

Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik
Klinikum Südstadt Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. B. Gerber

**Untersuchungen zum Risiko eines Mammakarzinoms bei männlichen Patienten mit
Brustsymptomen unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose
Gynäkomastie**

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Der Universität Rostock

Vorgelegt von

Julia Schiemann,

geboren am 27.07.1994 in Neubrandenburg,

wohnhaft in Waren (Müritz)

Waren (Müritz), Januar 2025

Dekan: Prof. Dr. med. Bernd J. Krause

Gutachter:

Frau Prof. Dr. med. habil. Anarit Stachs, Medizinisches Versorgungszentrum 2,
Universitätsmedizin Rostock

Herr Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg, Leiter der Sektion Endokrinologie und
Stoffwechselmedizin, Universitätsmedizin Rostock

Herr Prof. Dr. med. Olaf Ortmann, Direktor der Klinik, Caritas-Krankenhaus St.
Josef und Ordinarius für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität
Regensburg

Jahr der Einreichung: 2025

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Häufigkeit und Risikofaktoren des Mammakarzinoms beim Mann	1
1.2.	Aufbau der männlichen Brust.....	2
1.3.	Ursachen der Gynäkomastie, Pathophysiologie	3
1.4.	Diagnostisches Vorgehen	5
1.5.	Aktuelle Therapie	8
1.6.	Aufgabenstellung und Zielsetzung	10
2.	Material und Methoden	11
2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.2.	Daten, Diagnostik (Bildgebung, Labor), Follow up	11
2.3.	Statistische Auswertung.....	16
3.	Ergebnisse.....	18
3.1.	Patientencharakteristik:	18
3.1.1.	Alter und Körpergewicht	18
3.1.2.	Lebensstil und Medikamente	20
3.1.3.	Vorerkrankungen.....	20
3.1.4.	Histologische Diagnosesicherung	21
3.1.5.	Diagnosen	22
3.1.6.	Paraklinische Befunde	23
3.2.	Vergleich der Patienten mit Mammakarzinom mit übriger Studienpopulation	25
3.2.1.	Charakteristik der Mammakarzinome.....	25
3.2.2.	Alter	26
3.2.3.	Patientensymptome	27
3.2.4.	Inspektion und Palpation.....	29
3.2.5.	Bildgebende Diagnostik.....	30
3.3.	Univariate Regression.....	32
3.4.	Gynäkomastie.....	33
3.4.1.	Ursachen für Gynäkomastie	33
3.4.2.	Paraklinische Befunde	34
3.4.3.	Therapie und Follow up.....	38
4.	Diskussion.....	40
4.1.	Patientencharakteristik	40
4.2.	Unterschiede der Patienten mit Mammakarzinom zur übrigen Studienpopulation	41
4.3.	Bildgebung und histologische Diagnosesicherung	44
4.4.	Risikofaktoren für die Diagnose Mammakarzinom.....	46

4.5. Gynäkomastie.....	47
4.6. Methodenkritik.....	50
5. Fazit	52
6. Zusammenfassung.....	54
7. Thesen	56
8. Literaturverzeichnis.....	57
9. Anhang	63
9.1. Lebenslauf	63
9.2. Publikation.....	64
9.3. Selbständigkeitserklärung	65
9.4. Danksagung	66

1. Einleitung

1.1. Häufigkeit und Risikofaktoren des Mammakarzinoms beim Mann

Das Auftreten von Mammakarzinomen bei männlichen Patienten ist selten und entspricht ca. 1% der Mammakarzinome weltweit. Das Mammakarzinom macht weniger als 1% der Tumoren bei Männern aus. In den letzten Jahren konnte eine steigende Inzidenz beobachtet werden, die jedoch starken Schwankungen unterliegt zwischen verschiedenen geographischen Regionen und ethnischen Gruppen [1]. In Afrika tritt das männliche Mammakarzinom im Vergleich zu Europa und den USA mit hoher Inzidenz auf. Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter an. Der Altersgipfel befindet sich im 7. Lebensjahrzehnt [2].

Bei der Pathogenese des männlichen Mammakarzinoms sind hormonelle, genetische und Umweltfaktoren beteiligt. Daraus leiten sich folgende Risikofaktoren ab:

Hormonelle Risikofaktoren umfassen Ursachen, die zu einem Ungleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen führen. Ein erhöhter Östrogenspiegel kann beispielsweise durch Adipositas oder eine eingeschränkte Leberfunktion aufgrund von zirrhotischen Veränderungen oder Medikamente bzw. deren Metabolite verursacht werden [1]. Eine langfristige exogene Östrogenexposition, wie sie bei der Therapie eines Prostatakarzinoms stattfindet, kann ebenfalls die Entstehung eines Mammakarzinoms verursachen [3]. Als weiterer Faktor ist die testikuläre Dysfunktion zu nennen, welche durch Maldescensus testis, kongenitale Leistenhernien, Orchitis oder testikuläre Verletzungen hervorgerufen werden kann. Das Klinefelter-Syndrom, welches gekennzeichnet ist durch den Karyotyp 47, XXY, geht einher mit einer testikulären Dysgenese, einem Testosteronmangel und der Entstehung einer Gynäkomastie. Bei einem Klinefelter-Syndrom besteht ein 25- bis 50-faches Risiko für ein Mammakarzinom [4]. Auch die Gynäkomastie ist mit einem erhöhten Risiko für Malignität assoziiert, stellt selbst aber keine Ursache dar. Der Zusammenhang ist bedingt durch gleiche Risikofaktoren [5].

Genetische Risikofaktoren stellen die Mutationen der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 dar. Das Lebenszeitrisiko männlicher Mutationsträger, an einem Mammakarzinom zu erkranken, erhöht sich auf 1% bei einer BRCA1-Mutation bzw. auf 7-8% bei einer BRCA2-Mutation. Das Risiko der Normalbevölkerung liegt bei 0,1% [6]. Mutationen anderer DNA-Reparaturgene wie CHEK2 und PALB2 sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das männliche Mammakarzinom assoziiert.

Von Bedeutung ist auch das gehäufte familiäre Auftreten von Mammakarzinomen, HNPCC und Cowden-Syndrom [1,7]. Nach Auftreten eines Mammakarzinoms in der Eigenanamnese erhöht sich das Risiko für ein Zweitkarzinom auf der kontralateralen Seite [8].

Zu den Umweltfaktoren zählen ionisierende Strahlung, berufliche Hitzeexposition und elektromagnetische Strahlung [3,4].

1.2. Aufbau der männlichen Brust

Die Brust ist eine modifizierte Hautdrüse, die sich aus einer Epithelverdickung im Bereich der Milchleiste entwickelt [9]. Der Aufbau von männlicher und weiblicher Brustdrüse ist bei der Geburt identisch. In der pränatalen Entwicklung der Brust bestehen keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern [10].

Die menschliche Brust besteht einerseits aus Parenchym, andererseits aus Stroma. Das Parenchym gliedert sich in 15-20 Drüsenlappen (Lobi), die sich in Läppchen (Lobuli) und ein komplexes Gangsystem differenzieren [11]. Die verzweigten Milchgänge drainieren von den sekretorischen Azini über die Hauptausführungsgänge in die Mamille. Das Stroma wird aus Fettgewebe und Bindegewebe gebildet. Bis zur Pubertät bleibt die Entwicklung von männlicher und weiblicher Brust identisch [12].

Mit Einsetzen der Pubertät steigt bei Jungen die Testosteronkonzentration im Serum auf das Dreißigfache an [13]. Durch den Einfluss von Androgenen wird die Proliferation des Drüsengewebes unterdrückt. Hierbei wird sowohl duktales Wachstum als auch die Proliferation von Stroma gehemmt. Dies führt zu einer Atrophie der Milchgänge und Involution des vorhandenen Drüsengewebes. Die männliche Brust verbleibt daher in einem rudimentären Stadium. Im Gegensatz dazu kommt es in der weiblichen Brust durch den proliferierenden Effekt von Östrogenen zu einer weiteren Verzweigung und Elongation der Ductus. Aus dem einschichtigen Gangepithel entwickelt sich im weiblichen Brustparenchym ein zweischichtiges Epithel mit einer basalen Schicht aus Myoepithelzellen [9,10].

Die adulte männliche Brust besteht aus Haut, subkutanem Fettgewebe, atrophischen Milchgängen und lockerem Bindegewebe. Sie weist keine Cooper-Ligamente auf [13]. Das subkutane Fettgewebe stellt den größten Volumenanteil dar. Nach der Involution ist kaum noch Drüsengewebe vorhanden und nur wenige Ductus sind verblieben. Das gering entwickelte Gangsystem endet blind. Es gibt nur vereinzelt terminale ductulobuläre Einheiten [14]. Weil in der männlichen Brust kaum lobuläre Proliferation besteht, treten Fibroadenome, Phylloides Tumore oder lobuläre intraepitheliale Neoplasien sehr selten auf [15].

Der Mamillen-Areola-Komplex (MAK) ist gering ausgeprägt. Die 2-5 mm hohe Mamille liegt zentral auf der Mamma in der Medioklavikularlinie. Sie enthält Muskelgewebe und Epithel und wird von der Areola, einem pigmentierten Hautareal mit multiplen apokrinen Schweißdrüsen, umgeben.

Die männliche Brust befindet sich paarig angelegt in Höhe der zweiten bis sechsten Rippe an der ventralen Rumpfwand und dehnt sich von parasternal bis zur mittleren Axillarlinie aus [16].

Die Mammae liegen dem M. pectoralis major und der Pektoralisfaszie sowie dem M. serratus anterior und dem M. obliquus externus abdominis auf [9].

Die arterielle Versorgung des stark vaskularisierten Brustgewebes erfolgt durch die A. thoracica interna, einem Ast der A. subclavia. Weitere Zuflüsse gehen aus Ästen der A. axillaris (A. thoracica lateralis) und der Interkostalararterien hervor. Zwischen Ästen der A. thoracica interna und A. thoracica lateralis bestehen Anastomosen, die einen zirkulären Gefäßplexus ausbilden zur Versorgung der Mamille. Der venöse Abfluss erfolgt über die V. thoracica interna und V. thoracica lateralis, welche analog zur gleichnamigen Arterie verlaufen [9].

Der Lymphabfluss der Mamma ist besonders bedeutsam als Metastasierungsweg des Mammakarzinoms. Die lymphogene Ausbreitung erfolgt überwiegend in die axillären Lymphknoten. In Abhängigkeit ihrer Lage zum M. pectoralis minor lassen sich die axillären Lymphknoten in drei Level einteilen: Alle Lymphknoten, die lateral des M. pectoralis minor liegen, gehören dem Level I an. Level II umfasst die Lymphknoten, welche zwischen lateralem und medialem Rand des Muskels liegen. Medial des M. pectoralis minor befinden sich Lymphknoten, die dem Level III zuzuordnen sind [12].

Weitere Lymphabflusswege drainieren in die parasternalen und supraklavikulären Lymphknoten.

1.3. Ursachen der Gynäkomastie, Pathophysiologie

Bei der Gynäkomastie liegt eine benigne Proliferation des männlichen Brustdrüsenkörpers vor. Diese Vergrößerung des Drüsengewebes entsteht auf Grundlage eines Ungleichgewichtes zwischen freiem Östradiol und freiem Testosteron [17]. Ist das Verhältnis von Östrogenen zu Androgenen zugunsten der Östrogene verschoben, induzieren Östrogene das Wachstum des mammären Drüsengewebes. Demnach beruht die Pathophysiologie der Gynäkomastie auf einem Östrogenüberschuss, einem Androgenmangel oder einem relativ erhöhten Östrogenspiegel.

Ursächlich für eine absolute Erhöhung des Östrogenspiegels sind beispielsweise östrogensezernierende Tumoren wie Leydig- oder Sertolizelltumoren. Auch β -HCG-produzierende Tumoren, zu denen die Keimzelltumoren des Hodens, großzellige Lungenkarzinome, Nierenzellkarzinome und Magenkarzinome gehören, können zu einer Östrogendominanz führen [17,18]. Aufgrund struktureller Ähnlichkeit stimuliert β -HCG analog zu LH die testikuläre Aromatase und bewirkt somit eine verstärkte Umwandlung der Androgene zu Östrogenen. Eine vermehrte Aromatisierung von Androgenen kann ebenso bei einer Neoplasie der Nebenniere vorliegen, da es hierbei zu einer Überproduktion der Androgenvorstufen wie Androstendion und DHEA kommt. Nach dem gleichen Mechanismus entsteht eine Gynäkomastie bei Gebrauch anaboler Substanzen im Kraftsport. Allerdings spielt

infolge einer kontinuierlichen exogenen Androgenzufuhr auch die negative Rückkopplung in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse eine Rolle [19].

Ein Androgenmangel kann im Rahmen eines primären oder sekundären Hypogonadismus bestehen. Der primäre Hypogonadismus ist gekennzeichnet durch einen erhöhten LH-Spiegel bei erniedrigtem Testosteronlevel und tritt gehäuft beim Klinefelter-Syndrom auf. Beim sekundären Hypogonadismus liegt hingegen ein verminderter Testosteronspiegel aufgrund mangelnder Leydigzellstimulation bei niedrigem LH vor. Ein solcher hypogonadotroper Hypogonadismus kann durch eine Hyperprolaktinämie verursacht werden, da Prolaktin die pulsatile Ausschüttung von LH und FSH aus Hypophyse hemmt. Auch Hungerzustände oder massiver Gewichtsverlust können einen sekundären Hypogonadismus hervorrufen [20]. In der Erholungsphase nach Mangelernährung entsteht ein vorübergehendes Ungleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen.

Ein relativer Überschuss von freiem Östradiol gegenüber freiem Testosteron wird begünstigt durch das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), welches für den Transport sowohl von Androgenen als auch Östrogenen zuständig ist. Das SHBG besitzt jedoch eine höhere Affinität für Testosteron als für Östradiol, sodass die Bioverfügbarkeit von Testosteron im Vergleich geringer ist.

Das Vorliegen einer Gynäkomastie kann ein Hinweis auf unterschiedliche Vorerkrankungen sein und beispielsweise bei Schilddrüsenerkrankungen auftreten. Bei einer Hypothyreose entsteht durch die kompensatorische Erhöhung des TSH eine Hyperprolaktinämie, welche einen sekundären Hypogonadismus induziert. Dem Pathomechanismus bei einer Hyperthyreose liegt ein gesteigerter SHBG-Spiegel zugrunde, weshalb der Anteil an frei verfügbarem Testosteron verringert ist [19].

Chronische Lebererkrankungen wie eine Leberzirrhose beeinträchtigen die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, sodass eine testikuläre Dysfunktion im Sinne eines sekundären Hypogonadismus entsteht [20]. Neben der Androgendefizienz aufgrund der eingeschränkter Testosteronsynthese kommt es bei verminderter Leberfunktion zu einer geringeren Clearance von Östrogen und damit zu einer Östrogendominanz. Beide Mechanismen werden durch die Überproduktion von SHBG bei chronischer Lebererkrankung verstärkt.

Gleichermaßen können chronische Nierenerkrankungen eine Gynäkomastie hervorrufen. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist allerdings noch nicht ausreichend geklärt. Es wird auch hier ein sekundärer Hypogonadismus angenommen.

Häufig tritt die Gynäkomastie insbesondere bei älteren Patienten als medikamentöse Nebenwirkung auf. Als Auslöser sind Statine, Protonenpumpeninhibitoren und Antihypertensiva wie ACE-Hemmer, Calcium-Antagonisten und Spironolacton zu nennen.

Antiandrogene, GnRH-Analoga, 5 α -Reduktase-Hemmer sind ebenfalls als ätiologische Faktoren bekannt. Verschiedene Neuroleptika wie Haloperidol als Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist bewirken eine Hyperprolaktinämie und somit einen sekundären Hypogonadismus. Auch Immunsuppressiva, Antidepressiva, Opiate, antiretrovirale Medikamente können die Entstehung einer Gynäkomastie induzieren [19,21].

Es besteht eine Assoziation zwischen Drogenabusus und Gynäkomastie. Im Fall von Marihuana-Konsum sind die Phytoöstrogene des Cannabis für die Proliferation des Brustdrüsengewebes verantwortlich.

Eine physiologische Gynäkomastie lässt sich bei Neugeborenen, in der Pubertät und in höherem Lebensalter beobachten. Bei männlichen Neugeborenen entsteht durch transplazentaren Übergang maternaler Östrogene ein Östrogenüberschuss, der zu einer vorübergehenden Vergrößerung des mammären Drüsenkörpers führt. Die neonatale Gynäkomastie besteht meist für einen Zeitraum von wenigen Wochen [22].

Eine Gynäkomastie ohne pathologischen Wert entwickelt sich nach Eintritt in die Pubertät, wenn das Östradiol bereits angestiegen ist, eine Erhöhung des Testosteronspiegels aber noch nicht erfolgt ist. Innerhalb von ca. zwei Jahren stellt sich das Gleichgewicht zwischen Östrogenen und Androgenen wieder her, sodass sich die Pubertätsgynäkomastie spontan zurückbildet.

Mit zunehmendem Alter nimmt einerseits die Aromatase-Aktivität [23], andererseits der Körperfettanteil zu. Auch im Fettgewebe kommt das Enzym Aromatase vor. Daher korreliert der BMI mit der Östrogensynthese im subareolären Fettgewebe. Das produzierte Östrogen stimuliert durch parakrine Effekte das Wachstum des mammären Drüsengewebes. Ein weiterer Faktor für die Entstehung der Altersgynäkomastie stellt die abnehmende testikuläre Androgenproduktion dar. Zusätzlich steigt im Alter das SHBG an [24], wodurch sich der Anteil an freiem Testosteron verringert.

1.4. Diagnostisches Vorgehen

Um mögliche Auslöser der Brustsymptomatik zu erfassen, sollte eine umfassende Anamnese erfolgen. Insbesondere sollten ätiologische Faktoren einer Gynäkomastie erfragt werden wie vorbestehende chronische Erkrankungen, Gewichtsveränderung, Anzeichen für Hypogonadismus, Medikation und Anabolikaeinnahme. Bei Medikamenteneinnahme ist der zeitliche Zusammenhang zwischen Einnahmebeginn und Auftreten der Brustveränderung zu berücksichtigen. Mamma- und Ovarialkarzinome in der Familienanamnese stellen einen Risikofaktor für maligne Brusterkrankungen dar.

Die klinische Untersuchung umfasst die Inspektion und Palpation der Brust sowie eine Palpation axillärer Lymphknoten. Bei der inspektorischen Untersuchung ist auf eine

Asymmetrie der Mammae, Hautveränderungen, Sekretion und Mamillenretraktion zu achten. Anschließend erfolgt die Palpation, bei der die Eigenschaften des Tastbefundes untersucht werden:

Charakteristisch für das Vorliegen einer Gynäkomastie ist ein retroareolärer Drüsenkörper, der konzentrisch zum Mamillen-Areola-Komplex gelegen ist. Der Befund ist weich bis fest palpabel, gut verschieblich und ggf. dolent. Meist tritt eine Gynäkomastie bilateral auf, initial ist auch ein einseitiges Auftreten möglich. Malignitätsverdächtig sind einseitig auftretende, schlecht verschiebliche Tastbefunde von derber Konsistenz. Sie sind typischerweise außerhalb des MAK lokalisiert. Eine blutige Mamillensekretion ist in 75% der Fälle mit Malignität assoziiert [25].

Zur weiteren Abklärung werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Sonographie spielt bei der Bewertung von Veränderungen der männlichen Brust eine wichtige Rolle. Sie eignet sich auch zur Einschätzung einer axillären Lymphadenopathie, welche bei ca. 50% der Patienten mit Mammakarzinom auftritt [15].

Bei einer Gynäkomastie lassen sich sonographisch drei Muster unterscheiden: die noduläre, die dendritische und die diffus glanduläre Gynäkomastie. Das dendritische Muster stellt sich hypoechogen dar mit fingerförmigen Ausläufern und irregulärer Begrenzung. Es kann in der Sonographie suspekt erscheinen. Ergänzend zur Sonographie kann bei unklaren Fällen eine Mammographie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Malignität erfolgt eine sonographisch gestützte Stanzbiopsie zur histologischen Verifizierung.

Um endokrinologische Ursachen für die Brustsymptomatik zu ermitteln, sollten im Rahmen einer Labordiagnostik folgende Parameter analysiert werden:

- Testosteron, freies Testosteron
- Östradiol
- FSH, LH
- TSH
- Prolaktin
- Androstendion
- SHBG
- β -HCG

Bei einer Gynäkomastie kann durch die Labordiagnostik eine eventuelle hormonelle Normabweichung wie eine Hyperprolaktinämie, ein Hypogonadismus oder eine Funktionsstörung der Schilddrüse detektiert werden. Pathologisch erhöhte Östradiol- oder β -HCG-Spiegel deuten auf hormonproduzierende Tumoren wie Nebennierentumoren oder

Hodentumoren hin. In diesem Fall ist eine endokrinologische bzw. urologische Vorstellung zur Hodensonographie indiziert.

Die Bestimmung von Retentions- und Leberparametern ist ebenfalls sinnvoll zur Feststellung chronischer Systemerkrankungen.

Zur Vorgehensweise bei der Evaluation von Patienten mit Brustsymptomen gibt es uneinheitliche Angaben. In der Übersicht wird ein Algorithmus zum Management von Patienten mit Gynäkomastie dargestellt (Abb. 1), welcher sich am Schema nach H. E. Carlson [26] orientiert.

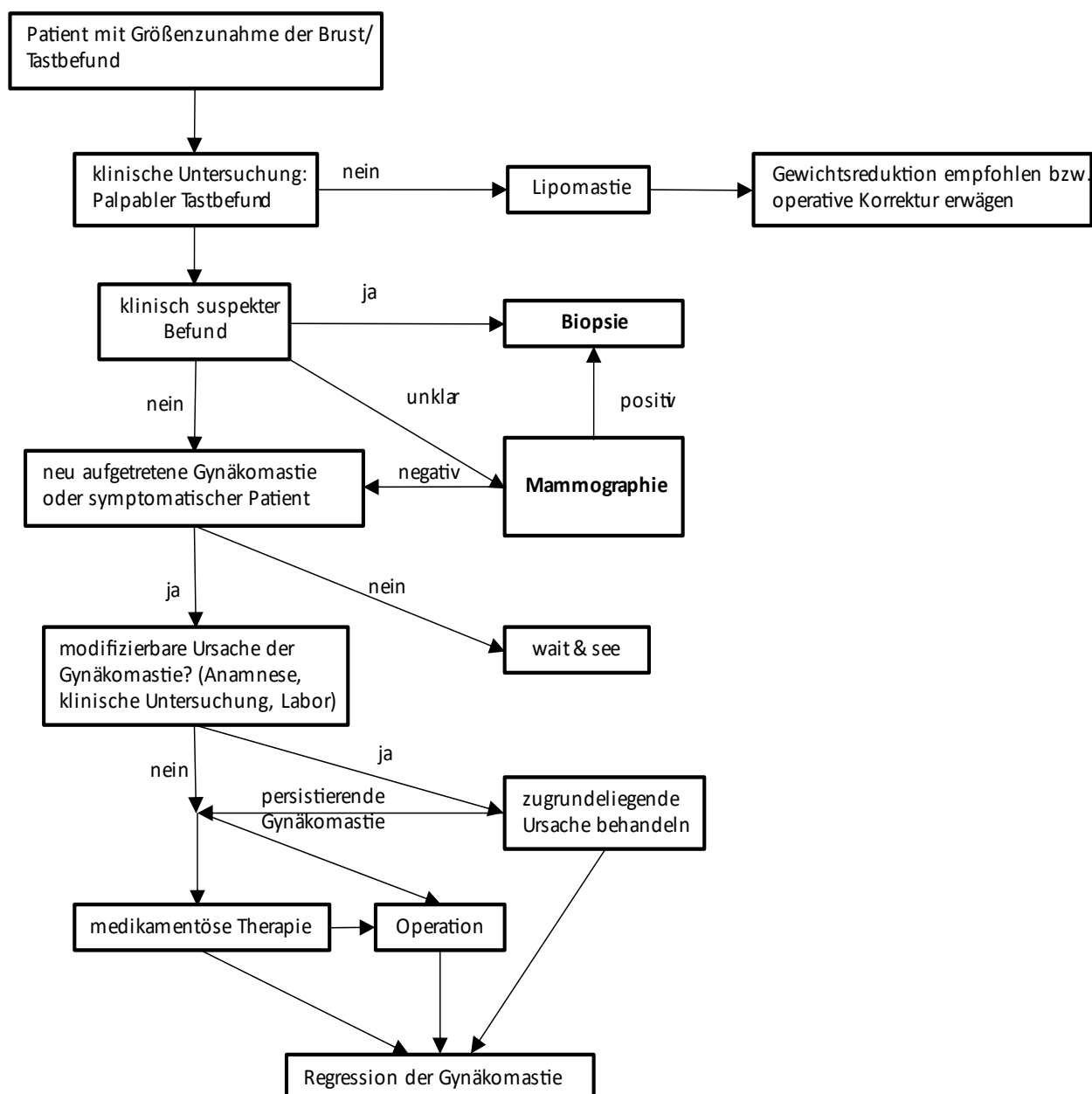


Abb. 1: Algorithmus zum Vorgehen bei Patienten mit Gynäkomastie nach H. E. Carlson

Entsprechend der Vorgehensweise nach H. E. Carlson wird eine Mammographie im Falle eines unklaren klinischen Befundes durchgeführt. Es sollte jedoch bei jedem Patienten mit Brustsymptomen eine bildgebende Untersuchung durchgeführt werden. Somit bedarf der in Abbildung 1 dargestellte Workflow einer Erweiterung.

1.5. Aktuelle Therapie

Bei gering ausgeprägter Gynäkomastie ohne nennenswerte psychologische Belastung des Patienten kann ein abwartendes Vorgehen sinnvoll sein. Sofern keine zugrundeliegende Pathologie festzustellen ist, bedarf es bei regelmäßigem Follow up (alle 3-6 Monate) keiner weiteren Therapie. Dies gilt insbesondere, wenn eine spontane Remission zu erwarten ist wie in 75-90% der Fälle bei Pubertätsgynäkomastie [27]. Bei älteren Patienten führt weniger das kosmetische Problem zur klinischen Vorstellung, als vielmehr die Angst vor einer malignen Erkrankung. Die Beruhigung und Aufklärung des Patienten über das Krankheitsbild sind hierbei von entscheidender Bedeutung.

Wenn die Ursache der Gynäkomastie bekannt ist, sollte eine kausale Therapie angestrebt werden. Beispielsweise sollte bei medikamenteninduzierter Gynäkomastie das auslösende Medikament nach Möglichkeit abgesetzt werden oder eine Dosisreduktion erfolgen. Bei Übergewicht ist zunächst eine Änderung des Lebensstils mit dem Ziel der Gewichtsreduktion durchzuführen.

Zur Behandlung der Mastodynie kann Diclofenac-Gel lokal angewendet werden. Bei persistierender Symptomatik oder progredientem Befund ist eine medikamentöse bzw. operative Therapie indiziert.

Tamoxifen ist ein selektiver Estrogenrezeptor-Modulator, der eine hohe Erfolgsrate in der Behandlung der Gynäkomastie erzielt. In bis zu 80% der Fälle kann eine vollständige Regression erreicht werden [28]. Prostatakarzinompatienten, die eine antihormonelle Therapie mit Bicalutamid erhalten, entwickeln häufig eine Gynäkomastie. Daher wird präventiv die Gabe von Tamoxifen empfohlen [29]. Danazol und Aromatasehemmer wie Anastrozol hemmen die stimulierende Wirkung von Östrogen auf das Brustdrüsengewebe und stellen weitere Optionen der medikamentösen Therapie dar. Verglichen mit Tamoxifen besitzen sie eine geringere Effektivität bei höherer Rate an Nebenwirkungen [17,24].

Eine Testosteronsubstitution sollte nur bei Hypogonadismus vorgenommen werden. Bei ursächlicher Hyperprolaktinämie ist die Gabe von Prolaktinantagonisten gerechtfertigt.

Eine medikamentöse Behandlung ist in der aktiven, proliferativen Phase am erfolgreichsten. Nach etwa 12 Monaten setzt ein fibrotischer Umbau der glandulären Strukturen ein und das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie ist gering.

Für die chirurgische Korrektur einer Gynäkomastie gibt es viele Operationstechniken, welche eine operative Entfernung des Drüsenkörpers beinhalten. Ziel des Eingriffs ist eine normale männliche Brustkontur mit symmetrischem Erscheinungsbild. Bei jedem Patienten ist eine individuelle Vorgehensweise erforderlich. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der Gynäkomastie entsprechend der Klassifikation nach Simon. Bei geringem Ausgangsbefund wird eine subkutane Mastektomie über eine semizirkuläre periareoläre Inzision durchgeführt mit angleichender Liposuktion [30]. Ist ein Hautüberschuss vorhanden, erfolgt zusätzlich eine konzentrische Mastopexie (Technik nach Benelli) [31]. Bei ausgeprägten Befunden, vergleichbar mit einer weiblichen Brustform, wird ein operativer Zugang über die Inframammärfalte genutzt und eine Mastektomie mit kaudaler Stielung des MAK durchgeführt [32].

Zur Therapie des männlichen Mammakarzinoms liegen aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung nur wenige Daten vor. Daher orientiert sich das Therapiekonzept an den Empfehlungen für das Mammakarzinom der Frau. Zum multimodalen Behandlungsansatz gehören eine operative Therapie sowie Hormon-, Antikörper-, Chemotherapie und Radiatio. Allerdings wird bei männlichen Patienten nur selten eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Radiatio durchgeführt, meist erfolgt eine modifizierte radikale Mastektomie [3]. Eine axilläre Lymphonodektomie sollte bei klinisch positivem Lymphknotenstatus erfolgen. Bei klinisch unauffälliger Axilla wird eine Sentinel-Lymphknoten-Biopsie vorgenommen.

Fast alle Mammakarzinome bei männlichen Patienten haben einen positiven Hormonrezeptorstatus [33], sodass Tamoxifen als adjuvante endokrine Therapie zunächst für fünf Jahre eingesetzt wird. Eine Verlängerung der Therapie um weitere fünf Jahre ist möglich [34]. Besteht eine Kontraindikation für Tamoxifen, stellen Aromataseinhibitoren und GnRH-Analoga in Kombination eine mögliche Alternative dar. Die alleinige Suppression der Östrogen-Produktion mit Aromataseinhibitoren ist weniger wirksam, da ca. 20% der Östrogene in den Leydig-Zellen synthetisiert werden [33].

Die Indikation zur Chemotherapie ist bei erhöhtem Rezidivrisiko gegeben. Es werden Anthrazykline und Taxane eingesetzt. Der Hormonrezeptorstatus ist in den meisten Fällen positiv und entspricht damit dem tumorbiologischen Subtyp Luminal A bzw. B. Der Subtyp Luminal A hat bei niedrigem Ki-67 eine geringe Proliferationsrate und bedarf in der Regel keiner Chemotherapie. Luminal-B-Tumoren besitzen einen hohen Ki-67-Proliferationsindex, der mit einem schnellen Tumorwachstum und hohem Rezidivrisiko verbunden ist. Demnach ist bei Luminal-B-Tumoren eine Chemotherapie indiziert.

Für den Stellenwert der adjuvanten Radiatio existieren keine prospektiven Daten. Um das Risiko von Lokalrezidiven zu reduzieren, erfolgt eine Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation. Die Durchführung einer Radiatio nach Mastektomie wird kontrovers diskutiert. Bei

Brustkrebspatienten mit positivem Lymphknotenstatus konnte ein Überlebensvorteil durch Bestrahlung nach Mastektomie gezeigt werden [35].

1.6. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die Ursachen von Brustsymptomen bei männlichen Patienten sind vielfältig und treten überwiegend infolge benigner Veränderungen auf. Als häufige Differentialdiagnose ist die ein- oder beidseitig auftretende Gynäkomastie zu berücksichtigen.

Das männliche Mammakarzinom wird im Vergleich zum Mammakarzinom der Frau später diagnostiziert [36], sodass die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits fortgeschritten ist und mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Eine zielgerichtete Diagnostik ist somit von großer Relevanz. Jedoch tritt das Mammakarzinom bei männlichen Patienten selten auf und macht 1% der Neoplasien beim Mann aus.

In dieser retrospektiven Studie sollen die Ätiologie, die häufigsten klinischen Symptome, diagnostische Befunde und Therapieoptionen untersucht werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu überprüfen, welche diagnostischen Maßnahmen bei welchen Patienten durchgeführt werden sollten. Es wird untersucht, ob bei bestimmten Patienteneigenschaften auf einzelne diagnostische Schritte wie die Bestimmung von Laborparametern, Bildgebung oder eine histologische Diagnosesicherung verzichtet werden kann. Weiterhin soll eine Gegenüberstellung charakteristischer Befunde von Patienten mit benignen Erkrankungen der Brust und denen mit Mammakarzinom erfolgen und anhand dessen eine differenzierte Vorgehensweise erarbeitet werden.

2. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Es wurden die Daten von 125 Patienten analysiert, welche aufgrund von Brustsymptomen in der Universitätsfrauenklinik (UFK) Rostock in den Jahren 2015 bis 2018 diagnostiziert und therapiert wurden. Die durchgeführte Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock genehmigt (Registriernummer: A 2022-0022).

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- männlicher Patient
- Vorstellung aufgrund von Brustsymptomen
- vollständige klinische Untersuchung
- sonographisch oder mammographisch nachgewiesener Befund

Die Ausschlusskriterien waren:

- Transsexualität
- unzureichende Datenlage

2.2. Daten, Diagnostik (Bildgebung, Labor), Follow up

Die Daten wurden aus den Patientenakten entnommen und in einer Tabelle (Microsoft Excel) systematisiert. Für die Auswertung wurden die Daten in das Statistikprogramm SPSS übertragen. Aus den Akten wurden folgende Angaben entnommen:

- Körpergewicht, -größe
- anamnestische Angaben: Symptome, Medikamente, Vorerkrankungen, Ernährung, Kraftsport/Fitness
- klinische Untersuchung: palpatorische Befunde der Mamma und der Axilla
- mammasonographische und mammographische Befunde
- Laborparameter
- histologische Befunde
- Therapie
- Beschwerden bei Follow up und Zeitraum des Follow up

Nach erfolgter Anamnese und klinischer Untersuchung schließt sich die Bildgebung als wichtiges Element zur Beurteilung erhobener Tastbefunde an. Mithilfe der Mammasonographie bzw. Mammographie lassen sich Lage und Ausdehnung des Befundes einschätzen. Zudem kann eine Differenzierung zwischen benignen und malignen

Brustbefunden vorgenommen werden. Dazu werden verschiedene Merkmalsausprägungen des Herdes berücksichtigt:

- Form: rund, oval, lobuliert, irregulär
- Begrenzung: scharf begrenzt, partiell von Parenchym überlagert, unscharf begrenzt, mikrolobuliert, strahlig
- Dichte: fettäquivalent, geringer als umgebendes Parenchym, parenchymäquivalent, höher als umgebendes Parenchym [37].

Die Dignität wird anhand von Malignitätskriterien und Kriterien für Benignität beurteilt. Zu den Malignitätskriterien zählen beispielsweise eine unscharfe Begrenzung des Befundes, sternförmige Ausziehungen, gruppierter Mikrokalk und sonographisch inhomogene Herde. Zu den Merkmalen für gutartige Befunde gehören eine glatte Begrenzung, grobschollige Verkalkungen und homogene Strukturen in der Sonographie (Tab. 1).

Tab. 1: Kriterien für Malignität und Benignität in der Bildgebung [37]

Beurteilungskriterien der Mamma in Sono- und Mammographie		
	Mammographie	Sonographie
Malignitätskriterien	gruppierter Mikrokalk (v. a. bei duktalem Ca)	inhomogene Echos o. kein Befundnachweis
	sternförmige Ausziehungen, „Krebsfüßchen“ (v. a. bei zirrhösem Ca)	nur wenige Echos innerhalb eines Herdes
	unscharfe Begrenzung des Herdes (solides Ca)	unscharfe, zackige Randkonturen
	kutane Verdickungen (Lymphangiosis carcinomatosa bei inflammatorischem Ca)	zentrales Auslöschphänomen, unilaterales Auslöschphänomen
Kriterien für Benignität	groschollige Verkalkung	homogene Echos o. echoleere Struktur
	glatt begrenzte Verdichtung (z. B. Zyste, Fibroadenom)	Randkontur scharf u./o. glatt
	diffuse bis wolkige Verdichtungsstrukturen ohne zirkumskripten Befund (Mastopathia cystica fibrosa)	Struktur auf Druck deformierbar zentrale Schallverstärkung (Zyste) o. bilaterales Randauslöschphänomen (Fibroadenom)

Um eine standardisierte Beurteilung zu ermöglichen, etablierte das American College of Radiology (ACR) im Jahr 1993 das BIRADS (Breast Imaging-Reporting and Data System). Diese Klassifikation fand zunächst Anwendung in der Mammographie, wurde seitdem erweitert und wird als BIRADS-analoge Klassifikation auch in der Mammasonographie verwendet.

Tab. 2: BIRADS-Klassifikation [38]

Kategorie	Bedeutung	Prozedere
0	keine Aussage möglich	weitere Untersuchungen sind nötig, z. B. MRT oder Vergleichsmammographie, Ultraschall
1	Normalbefund (negativ), unauffällig, Malignomwahrscheinlichkeit 0%	keine weitere Abklärung erforderlich, Kontrolle im Routineintervall
2	sicher gutartiger Befund (z.B. einfache Zyste, Narbe)	keine weitere Abklärung erforderlich, Kontrolle im Routineintervall
3	wahrscheinlich gutartiger Befund, Malignomwahrscheinlichkeit <2%	kurzfristige Kontrolle (6 Monate) empfohlen, evtl. Biopsie
4	suspekte Veränderung, Malignomwahrscheinlichkeit 2-95%	Biopsie/Gewebeprobe, z. B. ultraschall- oder mammographiegesteuerte Stanz- oder Vakuumbiopsie, evtl. offene Probeentnahme
5	hochgradig malignomverdächtig, Malignitätswahrscheinlichkeit >95%	histologische Sicherung durch Biopsie ist notwendig
6	Biopsie durchgeführt, nachgewiesene Malignität	vorhandene Dokumentation vor definierter Therapie

Die bildgebenden Befunde der Studienpopulation wurden den BIRADS-Kategorien 1 bis 5 zugeordnet. Weiterhin wurden die BIRADS-Kategorien 1 bis 3 als nicht suspekta Befunde definiert und die Gruppen BIRADS 4 und 5 als suspekt gewertet.

Die Stanzbiopsien des Brustgewebes wurden pathomorphologisch ausgewertet. Ihre Begutachtung richtete sich nach den Kategorien der B-Klassifikation B1-B5 (Tab. 3) entsprechend der National Coordination Group for Breast Screening Pathology. Diese standardisierte Einteilung der Biopsate in Normalgewebe, benigne oder maligne Läsion entscheidet über die therapeutische Konsequenz. Befunde der B1-Gruppe sollten in Korrelation zur Bildgebung beurteilt werden. Da das gewonnene Material nicht als Korrelat für den mammographischen Befund angesehen werden kann, wurde die Biopsie möglicherweise nicht aus dem veränderten Gewebeareal entnommen. Bei benignen Befunden der Kategorie B2 ist die Diagnostik abgeschlossen. Diagnostik und Therapie von Läsionen mit unsicherem malignen Potenzial (B3) und malignitätsverdächtigen Läsionen (B4) werden in einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt. Bei Befunden der B5-Gruppe erfolgt das weitere Vorgehen nach Therapieplan.

Tab. 3: B-Klassifikation histopathologischer Veränderungen der Mamma [39]

Kategorie	histologische Diagnose
B1	Nichtinterpretierbares/normales Gewebe Nichtrepräsentatives Material bzw. histologisch minimale mastopathische Befunde ohne mammographisches Korrelat und ohne eigene klinische Relevanz
B2	Benigne Läsionen, z. B. sklerosierende Adenose, Fibroadenom
B3	Läsionen unklaren Malignitätspotenzials, z. B. papilläre Läsionen, radiäre Narbe, phylloider Tumor, lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN I + II) Umschriebene atypische intraepitheliale Proliferation vom duktalem Typ (ADH)
B4	Verdacht auf Malignität
B5	Maligne Läsionen
B5a	<i>duktales Carcinoma in situ (DCIS) und LIN III</i>
B5b	<i>invasives Karzinom</i>
B5c	<i>Invasionsstatus nicht beurteilbar</i>
B5d	<i>anderer maligner Tumor (z.B. Lymphom)</i>

Die aus den Patientenakten entnommenen Laborbefunde umfassten eine orientierende Leberdiagnostik mit Alkalischer Phosphatase (AP), Gamma-GT (GGT), ASAT (GOT), ALAT (GPT) und Bilirubin (gesamt) sowie den Schilddrüsenparameter TSH und weitere endokrinologische Werte. Zu den ermittelten Hormonen gehören LH, FSH, Prolaktin, Testosteron, freies Testosteron, Androstendion, Östradiol, SHBG und Gesamt- β -HCG.

Die absoluten metrischen Laborparameter wurden unter Berücksichtigung des Referenzbereiches in kategorisierte Variablen umgewandelt. Somit konnten erhöhte, normwertige und erniedrigte Laborwerte in den Merkmalsausprägungen „Hyper-“, „normal“ und „Hypo-“ erfasst werden. Folgende Normwerte wurden hierbei herangezogen:

Tab. 4: Laborparameter und Referenzbereiche

Parameter	Einheit	Normwert
Alkalische Phosphatase (AP)	µmol/sl	0,65 - 2,20
ASAT (GOT)	µmol/sl	< 0,85
ALAT (GPT)	µmol/sl	< 0,85
Gamma-GT (GGT)	µmol/sl	< 1,00
Bilirubin ges.	µmol/sl	< 17
TSH	µIE/ml	0,30 - 3,77
LH	IU/l	1,24 - 8,62
FSH	IU/l	1,27 - 19,3
Prolaktin	µg/l	2,64 - 13,1
Testosteron	nmol/l	8,3 - 28,8
freies Testosteron	nmol/l	0,13 - 0,57
Androstendion	nmol/l	1,75 - 12,2
Östradiol	pmol/l	94,8 - 223
SHBG	nmol/l	21 - 77
Gesamt-β-HCG	mIE/ml	< 2

Follow up:

Nach abgeschlossener Diagnostik und Therapie erfolgte eine Verlaufskontrolle der Erkrankung. Der Zeitraum des Follow up wurde individuell gewählt. In den meisten Fällen wurde ein Follow up nach 6 Monaten durchgeführt. Hierbei wurden die subjektiven Beschwerden des Patienten erfragt und wie sich diese im Vergleich zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung entwickelt haben. Weiterhin wurde eine erneute bildgebende Untersuchung durchgeführt, um eventuelle Veränderungen zu den Vorbefunden festzustellen. Wenn entweder eine Linderung der Symptome angegeben wurde oder ein rückläufiger Befund in der BIRADS-Klassifikation nachweisbar war, wurde der Krankheitsverlauf als Regression gewertet. Im Gegensatz dazu lag eine Progression vor, wenn der Patient eine Zunahme der Beschwerden angab oder sich die bildgebende Beurteilung zum Vorbefund verschlechtert hatte. Als unverändert galt die Entwicklung, wenn weder subjektiv noch objektiv eine Veränderung der Beschwerden nachweisbar war.

Einige Patienten wurden im Rahmen der Nachsorge über einen längeren Zeitraum betreut, sodass mehrere Verlaufskontrollen durchgeführt wurden. In diesen Fällen wurden die Daten des 6-Monats-Follow-up verwendet, um einzuschätzen, ob eine Regression, Progression oder keine Veränderung vorlag.

Definitionen und Gruppeneinteilungen:

Für weitere Untersuchungen wurde die Studienpopulation anhand des BMI und des Alters in Gruppen eingeteilt. Aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wurde der BMI berechnet als Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2) und in Anlehnung an die WHO-Definition in folgende Gruppen eingeteilt:

Tab. 5: WHO-Klassifikation des Body Mass Index

BMI-Gruppe	Intervall (kg/m^2)
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	25,0-29,9
Adipositas Grad 1	30,0-34,9
Adipositas Grad 2	35,0-39,9
Adipositas Grad 3	$\geq 40,0$

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 27 durchgeführt. Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung, in der die quantitativen Daten beschrieben wurden mittels Minimum, Maximum und Mittelwert. Bei den qualitativen Merkmalen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Um qualitative Zusammenhänge auf statistische Signifikanz zu prüfen, wurden Kreuztabellen erstellt und der Chi²-Test nach Pearson bzw. der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Der Chi²-Test dient der Prüfung von nicht metrischen Variablen auf Unabhängigkeit. Sind die Variablen unabhängig voneinander, besteht zwischen den beiden untersuchten Variablen kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Der exakte Test nach Fisher wird bei kleinen Stichproben verwendet.

Bei allen statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

Tab. 6: Übersicht der statistischen Signifikanzniveaus

Irrtumswahr- scheinlichkeit p	$\geq 0,05$	<0,05	<0,01	<0,001
Bedeutung	nicht signifikant	signifikant	sehr signifikant	hoch signifikant

Die quantitativen Merkmale wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Überwiegend lag bei den getesteten Variablen keine Normalverteilung vor (Kolmogorov-Smirnov-Test: $p < 0,05$), sodass nicht parametrische Tests verwendet wurden. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein solcher nicht parametrischer Test, mit dem zwei unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft werden. Mit dem Kruskal-Wallis-Test werden mehr als zwei unabhängige Stichproben hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede untersucht.

Mithilfe von SPSS konnten auch Grafiken erstellt werden. Zur Darstellung der paraklinischen Befunde in den Altersgruppen wurden Boxplots erstellt. Boxplots eignen sich zur Veranschaulichung der zusammenfassenden Statistik einer Stichprobe (Altersgruppe). Innerhalb der Box liegen der Median und Messwerte von der 25. bis zur 75. Perzentile. Dementsprechend befinden sich 50% der Werte in der Box. Da es sich bei der 25. und 75. Perzentile um das 1. und 3. Quartil handelt, gibt die Länge der Box den Interquartilsabstand an. Die T-Balken („Whisker“) kennzeichnen das Maximum bzw. Minimum, sofern es sich nicht um Ausreißer oder Extremwerte handelt. Ausreißer sind Werte, die um mehr als die 1,5-fache Boxlänge von der Box entfernt liegen. Extremwerte liegen um mehr als drei Kastenlängen von der Box entfernt.

Bei der univariaten logistischen Regression wurden Variablen ermittelt, die zu einem erhöhten Mammakarzinomrisiko führten. Zur Berechnung der Odds Ratio wurde die Gruppe mit dem möglichen Risikofaktor ins Verhältnis gesetzt mit der Referenzgruppe, bei der diese Merkmalsausprägung nicht vorlag.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristik:

In dieser retrospektiven Analyse wurden 125 Patienten erfasst, die sich mit einer für Gynäkomastie charakteristischen Symptomatik in der Universitätsfrauenklinik (UFK) Rostock vorstellten.

3.1.1. Alter und Körpergewicht

Das mediane Alter des Patientenkollektivs, welches Patienten im Alter von zwölf bis 87 Jahren umfasst, betrug 55 Jahre. Zur Erstellung von Altersgruppen wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung verwendet. Die Patienten wurden in acht Altersgruppen zusammengefasst mit den nachfolgenden Intervallen:

- ≤ 20 Jahre
- 21-30 Jahre
- 31-40 Jahre
- 41-50 Jahre
- 51-60 Jahre
- 61-70 Jahre
- 71-80 Jahre
- >80 Jahre.

Abbildung 2 zeigt die Verteilung der Studienpopulation in Altersgruppen. Der Anteil an Patienten steigt mit zunehmender Altersgruppe. Die Altersgruppe 61-70 Jahre macht mit 20,8% (n=26) den größten Anteil der Studienpopulation aus.

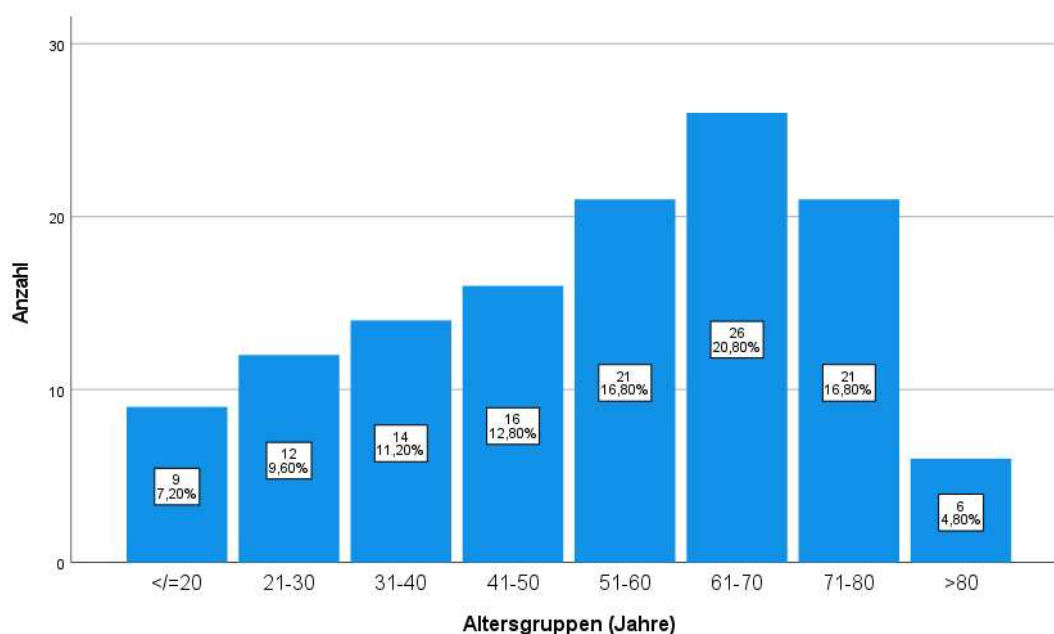


Abb. 2: Verteilung der Studienpopulation in den Altersgruppen

Bei 88 Patienten wurden Körpergröße und Körpergewicht dokumentiert, sodass der BMI ermittelt werden konnte. Anhand des BMI wurde ein Patient (1,1%) als untergewichtig eingeordnet, 23 Patienten (26,1%) waren normalgewichtig, 36 Patienten (40,9%) wurden als übergewichtig klassifiziert. Achtzehn Patienten (20,5%) wurden der Kategorie Adipositas Grad 1 zugeordnet, acht Patienten (9,1%) Adipositas Grad 2 und zwei Patienten (2,3%) Adipositas Grad 3. Bei 37 Patienten wurde der BMI nicht erfasst (Tab. 7)

Tab. 7: Ernährungszustand im Patientenkollektiv

BMI	Häufigkeit	Prozent
Untergewicht	1	1,1
Normalgewicht	23	26,1
Übergewicht	36	40,9
Adipositas Grad 1	18	20,5
Adipositas Grad 2	8	9,1
Adipositas Grad 3	2	2,3
Gesamt	88	100

Zwischen den Altersgruppen ließen sich signifikante Unterschiede ($p=0,002$) hinsichtlich des BMI feststellen. Für Patienten bis zum 70. Lebensjahr gilt, dass mit höherer Altersgruppe auch ein größerer medianer BMI vorliegt.

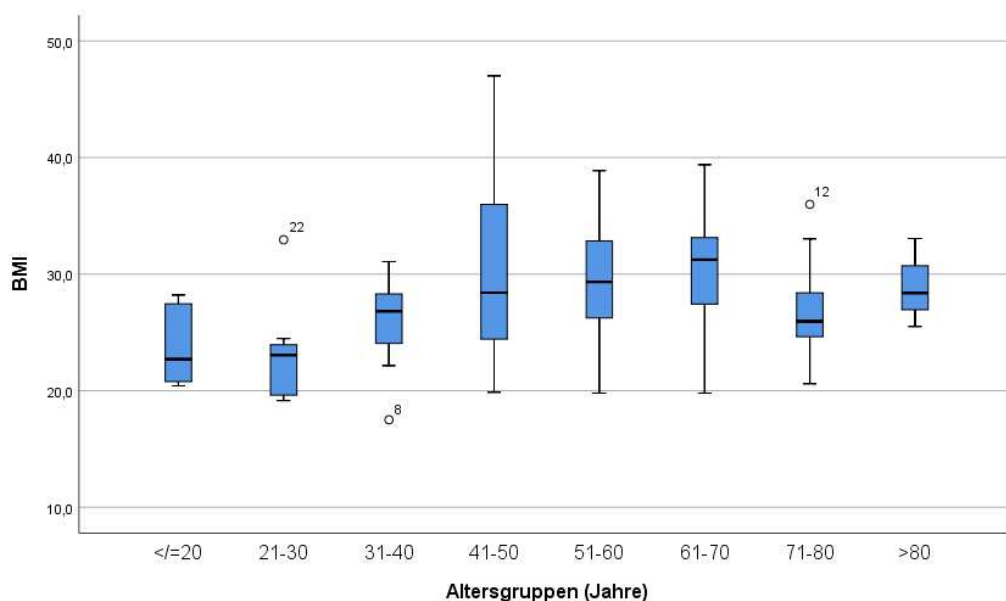


Abb. 3: Body Mass Index in den Altersgruppen

3.1.2. Lebensstil und Medikamente

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Lebensgewohnheiten wie Sport und Ernährung sowie Medikamenteneinnahme charakterisiert. Es stellte sich heraus, dass 5,6% der Patienten regelmäßig Kraftsport oder Fitnesstraining betrieben. Vier Patienten (3,2%) gaben Anabolikagebrauch an. In 57 Fällen (45,6%) nahmen Patienten Medikamente ein, für die eine Assoziation mit Gynäkomastie bekannt ist. Bei sieben Patienten (5,6%) lag keine Angabe zur Medikamenteneinnahme vor.

Tab. 8: Lebensstil und Medikamenteneinnahme

Merkmal	Häufigkeit	Prozent
Kraftsport/Fitness		
nein	118	94,4
ja	7	5,6
Ernährung		
keine Anabolika	121	96,8
Anabolika	4	3,2
relevante Medikamente		
nein	61	48,8
ja	57	45,6
keine Angabe	7	5,6

3.1.3. Vorerkrankungen

Da auch bestimmte Erkrankungen das Gleichgewicht zwischen freiem Östrogen und freien Androgenen beeinflussen und somit eine Gynäkomastie verursachen können, wurde die Verteilung solcher relevanten Vorerkrankungen im Patientenkollektiv untersucht.

Ein Patient war an einer Hyperthyreose erkrankt und sieben Patienten an einer Hypothyreose. Bei vier Patienten ließ sich ein massiver Gewichtsverlust nachweisen. Unter einer chronischen Nierenerkrankung litten sieben Patienten, wohingegen fünf Patienten eine chronische Lebererkrankung aufwiesen. Neunzehn Patienten (15,2%) waren an einem Karzinom erkrankt. Somit lag bei 37 (29,6%) von 125 Patienten mindestens eine relevante Vorerkrankung vor. Unter diesen Patienten hatten zwei Personen sowohl eine chronische Nierenerkrankung als auch eine chronische Lebererkrankung. Von den Patienten, die an einem Karzinom erkrankt waren (15,2%), gab es jeweils einen Patienten, der ebenfalls einen massiven Gewichtsverlust, eine chronische Lebererkrankung, eine chronische Nierenerkrankung oder eine Hypothyreose hatte.

Bei 86 (68,8%) der insgesamt 125 Patienten lagen keine Vorerkrankungen vor und bei zwei (1,6%) Patienten waren die Vorerkrankungen nicht bekannt.

3.1.4. Histologische Diagnosesicherung

In Abhängigkeit von der Einschätzung in der Mammasonographie bzw. Mammographie wurde bei 55 Patienten (44,0%) eine Stanzbiopsie durchgeführt, um die Diagnose zu sichern. Die histologische Sicherung konnte bei 40 Patienten (32,0%) eine Gynäkomastie nachweisen, bei der es sich in 27 Fällen um eine floride Gynäkomastie und in dreizehn Fällen um eine fibröse Gynäkomastie handelt. Eine Lipomastie war bei zwei Patienten (1,6%) und ein Lipom ebenfalls bei zwei Patienten nachweisbar. Bei elf Patienten (8,8%) wurde ein Mammakarzinom gesichert.

Von insgesamt 97 Patienten mit einem nicht suspekten Befund in der Bildgebung (BIRADS 1-3) erhielten 65 (67,0%) keine histologische Sicherung. Bei sechzehn Patienten (16,5%) mit nicht suspekter BIRADS-Kategorie konnte eine floride Gynäkomastie nachgewiesen werden. Zehn Patienten (10,3%) hatten eine fibröse Gynäkomastie. Bei je zwei Patienten (2,1%) wurde ein Lipom, eine Lipomastie oder ein Mammakarzinom festgestellt.

Zweiundzwanzig Patienten wurden einer suspekten BIRADS-Gruppe zugeordnet (BIRADS 4-5), wobei in zehn Fällen (45,5%) eine floride Gynäkomastie und in zwei Fällen (9,1%) eine fibröse Gynäkomastie nachgewiesen wurde. Bei neun Patienten (40,9%) wurde ein Mammakarzinom gesichert. Ein Patient erhielt keine histologische Sicherung.

Bei sechs von 125 Studienteilnehmern erfolgte keine Bildgebung.

Tab. 9: Mammographische Befunde nach BIRADS-Klassifikation und histologische Befundverifizierung (n=119)

histolog. Sicherung	BIRADS-Gruppe	
	1-3	4-5
keine Histologie	65 (67,0%)	1 (4,5%)
floride Gynäkomastie	16 (16,5%)	10 (45,5%)
fibröse Gynäkomastie	10 (10,3%)	2 (9,1%)
Lipom	2 (2,1%)	0 (0%)
Mammakarzinom	2 (2,1%)	9 (40,9%)
Lipomastie	2 (2,1%)	0 (0%)
Gesamt	97 (100%)	22 (100%)

In den einzelnen BIRADS-Kategorien zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung der histologischen Befunde: In der Kategorie BIRADS 1 erhielt ein Patient eine histologische Sicherung, bei der eine floride Gynäkomastie nachgewiesen werden konnte.

Bei acht Patienten der Kategorie BIRADS 2 erfolgte eine Biopsie, wobei in zwei Fällen (25,0%) eine floride und in fünf Fällen (62,5%) eine fibröse Gynäkomastie vorlag. Bei einem Patienten in der Gruppe BIRADS 2 wurde ein Mammakarzinom festgestellt.

In der Kategorie BIRADS 3 wurde bei 23 Patienten eine histologische Sicherung durchgeführt. Darunter befanden sich dreizehn Patienten (56,5%) mit einer floriden und fünf Patienten (21,7%) mit einer fibrösen Gynäkomastie. Je zwei Patienten (8,7%) hatten ein Lipom bzw. eine Lipomastie. Bei einem Patienten (4,3%) in der BIRADS-Kategorie 3 lag ein Mammakarzinom vor.

Bei vierzehn Patienten der Kategorie BIRADS 4 wurde die Diagnose histologisch gesichert. Hierbei wiesen acht Fälle (57,1%) eine floride Gynäkomastie auf. In zwei Fällen (14,3%) wurde eine fibröse Gynäkomastie festgestellt und in vier Fällen (28,6%) ein Mammakarzinom nachgewiesen.

In der Gruppe BIRADS 5 wurde bei sieben Patienten eine histologische Sicherung durchgeführt, wobei in zwei Fällen (28,6%) eine floride Gynäkomastie vorlag und in fünf Fällen (71,4%) ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde.

Tab. 10: Histologisch nachgewiesene Diagnosen in den einzelnen BIRADS-Kategorien (n=55)

histologische Sicherung	BIRADS 1	2	3	4	5
floride Gynäkomastie	1 (100%)	2 (25,0%)	13 (56,5%)	8 (57,1%)	2 (28,6%)
fibröse Gynäkomastie		5 (62,5%)	5 (21,7%)	2 (14,3%)	
Lipom			2 (8,7%)		
Lipomastie			2 (8,7%)		
Mammakarzinom		1 (12,5%)	1 (4,3%)	4 (28,6%)	5 (71,4%)
Gesamt	1	8	23	14	7

3.1.5. Diagnosen

Von den 125 untersuchten Patienten wurde bei 99 (79,2%) eine Gynäkomastie diagnostiziert. Elf Patienten (8,8%) waren an einem Mammakarzinom erkrankt und bei neun Patienten (7,2%) konnte eine Lipomastie festgestellt werden. Ein Lipom lag bei vier Patienten (3,2%) und eine Mastitis nonpuerperalis bei drei Patienten (2,4%) vor. Ein Patient litt unter einem Hämatom. Bei drei der elf Patienten, die ein Mammakarzinom hatten, lag ebenfalls eine Lipomastie vor. Bei zwei Patienten bestanden zeitgleich eine Gynäkomastie und eine Lipomastie.

Tab. 11: Klinische bzw. histologische Diagnosen in der Studienpopulation (n=125)

	Häufigkeit	Prozent
Gynäkomastie	99	79,2
Mammakarzinom	11	8,8
Lipomastie	9	7,2
Lipom	4	3,2
Mastitis non puerperalis	3	2,4
Hämatom	1	0,8
sonstige	4	3,2

3.1.6. Paraklinische Befunde

Durch Auffälligkeiten von Laborparametern lassen sich mögliche Ursachen einer Gynäkomastie ermitteln. Bei mehr als der Hälfte des Patientenkollektivs wurden entsprechende Parameter untersucht. Hieraus ergab sich, dass Östradiol bei 32 Patienten (40,5%) erniedrigt und bei einem Patienten erhöht war. Testosteron war bei 24 Patienten (30,8%) verringert und freies Testosteron war in vierzehn Fällen (20,3%) erniedrigt. Neun Patienten (12,2%) hatten einen erhöhten Wert für Androstendion, während dieser Wert bei zwei Patienten (2,7%) verringert war. Ein erhöhtes SHBG lag bei elf Patienten (14,3%) vor, wohingegen es bei vier Patienten erniedrigt war. LH und FSH zeigten in je sechzehn Fällen erhöhte Werte. Bei drei Patienten befand sich der LH-Spiegel unterhalb des Referenzbereiches. Auffällige TSH-Werte traten bei sieben Patienten auf, von denen fünf (6,1%) erhöhte und zwei (2,4%) erniedrigte TSH-Spiegel besaßen. Eine Hyperprolaktinämie wurde bei vierzehn Patienten (17,3%) festgestellt. In nur einem Fall lag der HCG-Wert oberhalb des Grenzwertes. Weiterhin fanden sich auffällige Leberenzyme: Die alkalische Phosphatase (AP) war bei vier Patienten, die ASAT bei fünf Patienten und die ALAT und GGT bei je zehn Patienten erhöht. In vier Fällen lag eine Hyperbilirubinämie vor.

Tab. 12: Ergebnisse der Laboruntersuchung

	Häufigkeiten (Prozent)		
Laborparameter	normal	unterer Grenzwert unterschritten	oberer Grenzwert überschritten
Östradiol	46 (58,2%)	32 (40,5%)	1 (1,3%)
Testosteron	54 (69,2%)	24 (30,8%)	
freies Testosteron	55 (79,7%)	14 (20,3%)	
Androstendion	63 (85,1%)	9 (12,2%)	2 (2,7%)
SHBG	62 (80,5%)	4 (5,2%)	11 (14,3%)
LH	59 (75,6%)	3 (3,8%)	16 (20,5%)
FSH	61 (79,2%)		16 (20,8%)
TSH	75 (91,5%)	2 (2,4%)	5 (6,1%)
Prolaktin	67 (82,7%)		14 (17,3%)
AP	74 (93,7%)	1 (1,3%)	4 (5,1%)
HCG	76 (98,7%)		1 (1,3%)
ASAT	75 (93,8%)		5 (6,3%)
ALAT	69 (87,3%)		10 (12,7%)
GGT	67 (87,0%)		10 (13,0%)
Bilirubin	70 (94,6%)		4 (5,4%)

3.2. Vergleich der Patienten mit Mammakarzinom mit übriger Studienpopulation

3.2.1. Charakteristik der Mammakarzinome

Tab. 13: Tumoreigenschaften und Therapie der Mammakarzinompatienten

Patient	Tumorstadium		Gra- ding	ER	PR	HER2	Ki-67	Art der OP	Art der adjuvanten Therapie
1	pT2	pN0	G2	IRS 12	IRS 9	negativ	15%	Mastektomie mit SLNB	Radiatio, Tamoxifen
2	pTis	pN0	-	IRS 12	IRS 12	-	10- 20%	BET; Mastektomie mit SLNB	-
3	pT1c	pNsn1mi	G2	IRS 6	IRS 0	positiv	12%	Mastektomie, SLNB	Radiatio, Tamoxifen
4	pT2	pN0	G2	IRS 12	IRS 9	negativ	15%	Mastektomie mit SLNB	Radiatio, Tamoxifen
5	mpT3	pN2a	G2	IRS 12	IRS 9	negativ	20%	Mastektomie; wide Excision, Axilladebulking	Radiatio, Tamoxifen, Denosumab, GnRH- Analoga, Aromatase- inhibitor, CDK4/6- Inhibitor, Chemotherapie
6	pT1c	pN0	G2	IRS 12	IRS 8	negativ	5%	Mastektomie	Tamoxifen
7	pT2	pN0	G1	IRS 12	IRS 12	negativ	15%	Mastektomie und Axillasampling	Tamoxifen
8	pT1c	pN0	G1	IRS 12	IRS 12	negativ	12%	BET	Radiatio
9	pT2	pN0	G2	IRS 9	IRS 4	negativ	25%	Mastektomie mit SLNB	Tamoxifen
10	pT1b	pN0	G1	IRS 12	IRS 9	negativ	4%	Mastektomie mit SLNB	Tamoxifen
11	cT1c	cN0	G2	IRS 12	IRS 4	negativ	15%	-	Tamoxifen

ER – Östrogen-Rezeptor, PR – Progesteron-Rezeptor, SLNB - Biopsie des Sentinel-Lymphknotens, IRS – immunreaktiver Score, BET – brusterhaltende Therapie

Die meisten Mammakarzinome wiesen mit fünf von elf Fällen eine lokale Ausbreitung des Stadiums T1 auf. Vier Tumoren wurden dem Stadium T2 zugeordnet. Je ein Patient hatte ein Mammakarzinom im Stadium Tis bzw. T3. Der Nodalstatus war bei neun Patienten negativ. In einem Fall lag eine Mikrometastase des Sentinel-Lymphknotens vor. Der Lymphknotenbefall

eines weiteren Patienten entsprach dem Stadium N2a. Der Differenzierungsgrad von drei Karzinomen wurde als gut differenziertes Gewebe (G1) eingestuft. Als mäßig differenziert (G2) wurden sieben Tumoren bewertet. In einem Fall lag ein schlecht differenzierter Tumor (G3) vor. Bei einem Karzinom fand sich keine Angabe zum Grading. Alle untersuchten Mammakarzinome hatten einen positiven Östrogenrezeptor-Status. Der Progesteronrezeptor-Status war in zehn Fällen positiv und in einem Fall negativ. Ein Karzinom zeigte eine HER2-Überexpression und neun Karzinome waren HER2 negativ. Der Proliferationsindex Ki-67 lag bei zwei Tumoren unter 10%, bei acht Tumoren zwischen 10-20% und bei einem Mammakarzinom über 20%. Die operative Therapie bestand in neun Fällen aus einer Mastektomie. Bei zwei Patienten wurde eine brusterhaltende Therapie durchgeführt. In einem Fall erfolgte zunächst eine brusterhaltende Therapie und eine Mastektomie wurde im weiteren Verlauf durchgeführt. Auf Patientenwunsch wurde in einem Fall keine Operation durchgeführt. In der adjuvanten Therapie wurde in neun Fällen Tamoxifen eingesetzt und in fünf Fällen eine Strahlentherapie durchgeführt. Dabei erfolgte bei vier Patienten sowohl die Gabe von Tamoxifen als auch eine Radiatio. In einem Fall war darüber hinaus der Einsatz von Denosumab, GnRH-Analoga, Aromataseinhibitoren und CDK4/6-Inhibitoren sowie eine Chemotherapie Bestandteil der adjuvanten Therapie.

3.2.2. Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten, bei denen ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, war mit 69,6 Jahren deutlich höher als das Durchschnittsalter von 51,5 Jahren in der übrigen Studienpopulation. Die Standardabweichung bei den Mammakarzinompatienten betrug 11,9 Jahre.

Die übrige Studienpopulation umfasste Patienten im Alter von zwölf bis 87 Jahren und der Median betrug 52 Jahre. Hinsichtlich des Alters bestand mit $p=0,003$ ein signifikanter Unterschied zwischen den Mammakarzinompatienten und dem übrigen Patientenkollektiv.

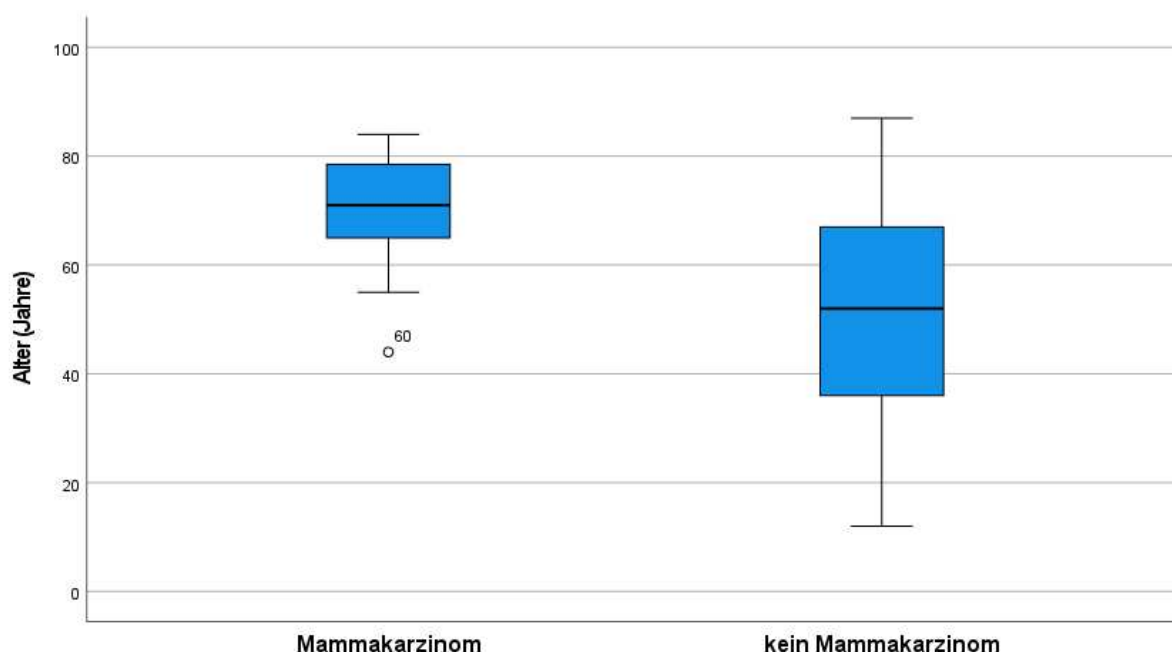


Abb. 4: Alter der Patienten mit einem Mammakarzinom im Vergleich zur übrigen Studienpopulation

3.2.3. Patientensymptome

Der Tastbefund stellte mit 57,9% das häufigste Symptom zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung dar und lag bei 70 von 121 Patienten vor. Schmerz wurde als zweithäufigstes Symptom von 69 Patienten (57,0%) berichtet, wobei bei 33 (27,3%) Patienten Tastbefund und Schmerz simultan auftraten. Während eine Größenzunahme der Brust bei 26 Patienten (21,5%) vorlag, hatten sechs Patienten (5,0%) eine Mamillenretraktion und ein Patient eine Mammaasymmetrie. Zwei Patienten waren asymptomatisch und bei vier Patienten waren keine Angaben zur Symptomatik vorhanden.

Bei den Patienten mit Mammakarzinom zählten der selbst bemerkte Tastbefund und die Mamillenretraktion zu den häufigsten Symptomen. Acht Patienten (80,0%) wiesen einen Tastbefund auf und bei fünf Patienten (50,0%) bestand eine Mamillenretraktion. Hierbei lagen in vier Fällen sowohl ein Tastbefund als auch eine Mamillenretraktion vor. Ein Patient hatte eine Größenzunahme der Brust mit Tastbefund und ein Patient war asymptomatisch. Keiner der Patienten, die an einem Mammakarzinom erkrankt waren, gab Schmerzen an.

Patienten, bei denen kein Mammakarzinom festgestellt wurde, litten in 69 von 111 Fällen (62,2%) unter Schmerzen. Bei 62 Patienten (55,9%) lag ein Tastbefund vor. Eine Größenzunahme der Brust gaben 25 Patienten (22,5%) an. In 33 Fällen bestanden zeitgleich Schmerzen und ein Tastbefund. Dreizehn Patienten gaben Schmerzen und eine

Größenzunahme an. Bei je einem Patienten traten eine Mammaasymmetrie, eine Mamillenretraktion bzw. keine Symptome auf.

Die nachfolgenden Kreuztabellen geben eine Übersicht über die Häufigkeiten der Symptome bei Patienten mit Mammakarzinom im Vergleich zur übrigen Studienpopulation. Für das Symptom Tastbefund ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,189$) zwischen beiden Patientengruppen.

Tab. 14: Häufigkeit von Tastbefunden bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

Tastbefund	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
ja	8	80	62	55,9
nein	2	20	49	44,1
Gesamt	10	100	111	100

Bei den Symptomen Schmerz und Mamillenretraktion konnte mit $p<0,001$ jeweils ein hoch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tab. 15: Auftreten von Schmerzen bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

Schmerz	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
ja	0	0	69	62,2
nein	10	100	42	37,8
Gesamt	10	100	111	100

Tab. 16: Auftreten von Mamillenretraktionen bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

Mamillenretraktion	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
ja	5	50	1	0,9
nein	5	50	110	99,1
Gesamt	10	100	111	100

Der Unterschied beim Auftreten einer Größenzunahme der Brust war mit $p=0,688$ nicht signifikant.

Tab. 17: Auftreten einer Größenzunahme bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

Größenzunahme	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
ja	1	10	25	22,5
nein	9	90	86	77,5
Gesamt	10	100	111	100

Auch bei den asymptomatischen Patienten war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,159$).

Tab. 18: Häufigkeit von Symptombefreiheit bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

asymptomatisch	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
ja	1	10	1	0,9
nein	9	90	110	99,1
Gesamt	10	100	111	100

3.2.4. Inspektion und Palpation

Es wurde eine klinische Untersuchung der Mamma sowie der axillären Lymphknoten durchgeführt. Bei 67 Patienten (53,6%) zeigte sich ein Tastbefund und bei sieben Patienten (5,6%) eine axilläre Lymphknotenschwellung. Bei einem Patienten lag keine Angabe zur palpatorischen Untersuchung vor.

In der Gruppe der Patienten mit einem Mammakarzinom wurde bei neun Patienten (81,8%) ein Tastbefund erhoben. In der übrigen Studienpopulation hatten 58 Patienten (50,9%) einen Tastbefund. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied ($p=0,063$).

Tab. 19: Häufigkeit von Tastbefunden bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

klinische Untersuchung Mamma	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Tastbefund	9	81,8	58	50,9
kein Tastbefund	2	18,2	55	48,2
fehlend	0	0	1	0,9
Gesamt	11	100	114	100

Bei einem der Patienten mit einem Mammakarzinom (9,1%) wurde eine axilläre Lymphknotenschwellung festgestellt. In der Patientengruppe, die kein Mammakarzinom hatte, bestand in sechs Fällen (5,3%) eine axilläre Lymphknotenschwellung. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,487$).

Tab. 20: Auftreten einer axillären Lymphknotenschwellung bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

klinische Untersuchung Axilla	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Lymphknotenschwellung	1	9,1	6	5,3
keine Lymphknotenschwellung	10	90,9	107	93,9
fehlend	0	0	1	0,9
Gesamt	11	100	114	100

3.2.5. Bildgebende Diagnostik

Zur Beurteilung der klinischen Tastbefunde der Brust wurde eine Mammasonographie bzw. Mammographie durchgeführt, deren Befunde anhand der vom American College of Radiology (ACR) entwickelten BIRADS-Klassifikation in fünf Gruppen unterteilt werden. Diese Einteilung ermöglicht es, das Malignitätsrisiko der Veränderung einzuschätzen. Dreizehn Patienten (10,4%) waren der Kategorie BIRADS 1 zuzuordnen. Ein Befund, welcher BIRADS 2 entspricht, war bei 49 Patienten (39,2%) zu finden, während bei 39 Patienten (31,2%) ein Befund entsprechend BIRADS 3 auftrat. Der Kategorie BIRADS 4 waren sechzehn Patienten (12,8%) zugehörig und acht Patienten (6,4%) BIRADS 5.

Von den elf Patienten mit einem Mammakarzinom waren die bildgebenden Befunde in sechs Fällen (54,5%) der Kategorie BIRADS 5 zuzuordnen und in vier Fällen (36,4%) BIRADS 4. Ein Patient (9,1%) hatte einen Befund, der BIRADS 3 entspricht. Keiner der Patienten mit einem Mammakarzinom wurde in die Kategorien BIRADS 1 und 2 eingeteilt.

Die bildgebende Diagnostik der übrigen Studienpopulation ($n=114$) ergab, dass dreizehn Patienten (11,4%) einen Befund entsprechend BIRADS 1 erhielten. Der überwiegende Anteil war mit 49 Patienten (43,0%) der Gruppe BIRADS 2 und mit 38 Patienten (33,3%) BIRADS 3 zuzuordnen. In die Kategorie BIRADS 4 wurden zwölf Patienten (10,5%) eingeteilt. Bei zwei Patienten lag ein Befund vor, der BIRADS 5 entspricht.

Tab. 21: Zuordnung der Mammakarzinom-Fälle und des übrigen Patientenkollektivs in die BIRADS-Klassifikation

BIRADS	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
1	0	0	13	11,4
2	0	0	49	43,0
3	1	9,1	38	33,3
4	4	36,4	12	10,5
5	6	54,5	2	1,8
Gesamt	11	100	114	100

Weiterhin lässt sich die Klassifikation nach BIRADS in die Einteilung ‚suspekte‘ Befunde und ‚nicht suspekte‘ Befunde zusammenfassen. Befunde der Kategorien BIRADS 1 bis 3 werden im Folgenden als nicht suspekt betrachtet. Die Gruppen BIRADS 4 und 5 werden als suspekt gewertet.

In zehn Fällen (90,9%) erhielten die Patienten, bei denen ein Mammakarzinom vorlag, einen suspekten Befund. Ein bildgebender Befund (9,1%) wurden als nicht suspekt eingeschätzt.

Patienten, die kein Mammakarzinom hatten, wurden in vierzehn Fällen (12,3%) einer suspekten BIRADS-Kategorie zugeordnet. Bei 100 von 114 Patienten (87,7%) wurde ein nicht suspekter Befund festgestellt. Diese Unterschiede sind statistisch hoch signifikant mit $p < 0,001$.

Tab. 22: Häufigkeiten suspekter und nicht suspekter BIRADS-Befunde bei Patienten mit einem Mammakarzinom und dem übrigen Patientenkollektiv

BIRADS	Mammakarzinom		kein Mammakarzinom	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
suspekt	10	90,9	14	12,3
nicht suspekt	1	9,1	100	87,7
Gesamt	11	100	114	100

Es ergaben sich 101 (80,8%) nicht suspekte Befunde der BIRADS-Kategorie 1-3 und 24 (19,2%) suspekte Befunde mit BIRADS-Gruppe 4-5. In zehn der 24 suspekten Fälle war ein Mammakarzinom nachweisbar. Von den 101 nicht suspekten Befunden wurde ein Mammakarzinom in der BIRADS-Gruppe 3 festgestellt. Für die Erkennung von malignen Läsionen betrugen Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert 90,9%, 87,7%, 41,7% und 99%.

3.3. Univariate Regression

Die Analyse von Risikofaktoren für das Auftreten eines Mammakarzinoms ist in Tabelle 23 zusammengefasst. Bei der univariaten logistischen Regression stellten sich ein Lebensalter ≥ 65 Jahre und die Zuordnung zu einer suspekten BIRADS-Kategorie als statistisch signifikant heraus. Für Patienten im Alter ≥ 65 Jahre besteht ein sechsfach erhöhtes Mammakarzinomrisiko. Ein Befund der BIRADS-Kategorie 4-5 geht mit einem mehr als dreißigfach erhöhten Risiko für ein Mammakarzinom einher. Weil keiner der Patienten, der an einem Mammakarzinom erkrankt war, Schmerzen angab, ist dieses Symptom nicht in der Regressionsanalyse aufgeführt.

Tab. 23: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse

Charakteristika		OR	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre	6,275	1,569 - 25,097	0,009
BMI	≥ 25 kg/m ² vs. < 25 kg/m ²	4,182	0,506 - 34,577	0,184
Vorerkrankungen	Vorerkrankungen vs. keine Vorerkrankungen	2,083	0,594 - 7,313	0,252
	chronische Lebererkrankung vs. keine chronische Lebererkrankung	2,7	0,275 - 26,531	0,394
	chronische Nierenerkrankung vs. keine chronische Nierenerkrankung	4,756	0,806 - 28,068	0,085
	Hypothyreose vs. keine Hypothyreose	1,767	0,193 - 16,170	0,614
	Karzinom vs. Kein Karzinom	1,242	0,247 - 6,255	0,793
Symptom	Tastbefund vs. kein Tastbefund	3,161	0,642 - 15,566	0,157
	Größenzunahme vs. keine Größenzunahme	0,382	0,046 - 3,164	0,372
	asymptomatisch vs. symptomatisch	12,222	0,704 - 212,118	0,086
klinische Untersuchung	Tastbefund vs. kein Tastbefund	4,267	0,883 - 20,634	0,071
	axilläre LKS vs. keine axilläre LKS	1,783	0,195 - 16,321	0,609
BIRADS-Klassifikation	suspekte BIRADS-Kategorie vs. nicht suspekte BIRADS-Kategorie	32,885	6,391 - 169,210	$< 0,001$

3.4. Gynäkomastie

3.4.1. Ursachen für Gynäkomastie

Im Folgenden wurden alle Patienten untersucht, bei denen eine Gynäkomastie diagnostiziert wurde (n=99). Die Patienten wurden in die Altersgruppen <40 Jahre und >40 Jahre eingeteilt. Im Vergleich dieser Altersgruppen zeigt sich, dass die verschiedenen ätiologischen Faktoren mit unterschiedlicher Prävalenz auftraten.

In der Gruppe der unter 40-Jährigen war als häufigste Ursache eine Hyperprolaktinämie bei fünf (16,7%) der dreißig Patienten festzustellen. Bei vier Patienten (13,3%) lag ein Anabolikagebrauch vor und zwei (6,7%) Patienten nahmen relevante Medikamente ein. Je ein Patient litt unter einer Hyperthyreose, Hypothyreose, chronischen Lebererkrankung und einem massiven Gewichtsverlust. Mit 40% trat ein Großteil der Gynäkomastie ideopathisch auf.

Tab. 24: Ursachen für Gynäkomastie und ihre Häufigkeit bei Patienten <40 Jahre (n=30)

<40 Jahre	Häufigkeit	Prozent
Hyperprolaktinämie	5	16,7
Anabolika	4	13,3
Medikamente	2	6,7
Hyperthyreose	1	3,3
Hypothyreose	1	3,3
chronische Lebererkrankung	1	3,3
massiver Gewichtsverlust	1	3,3
Karzinom	0	0
chronische Nierenerkrankung	0	0
ideopathisch	12	40

Bei den 69 über 40-jährigen Patienten war die Medikamenteneinnahme mit 60,9% die häufigste Ursache. Die zweithäufigste Ursache stellte in dieser Altersgruppe die Karzinomkrankung dar, welche bei fünfzehn Patienten (21,7%) auftrat. Eine Hyperprolaktinämie lag bei neun (13,0%) Patienten vor. Vier Patienten hatten eine chronische Nierenerkrankung. Bei drei Patienten (4,3%) lag eine Hypothyreose und bei zwei Patienten ein massiver Gewichtsverlust vor. Ein Patient litt unter einer chronischen Lebererkrankung. Bei 14,5% der Patienten waren keine ätiologischen Faktoren zu festzustellen.

Von den insgesamt vierzehn Patienten, bei denen eine Hyperprolaktinämie vorlag, ist in sieben Fällen bekannt, dass eine ZNS-Bildgebung durchgeführt wurde. Dabei wurde bei sechs

Patienten ein Prolaktinom ausgeschlossen. In einem Fall wurde ein Prolaktinom nachgewiesen.

Tab. 25: Ursachen für Gynäkomastie und ihre Häufigkeit bei Patienten >40 Jahre (n=69)

>40 Jahre	Häufigkeit	Prozent
Medikamente	42	60,9
Malignom*	15	21,7
Hyperprolaktinämie	9	13,0
chronische Nierenerkrankung	4	5,8
Hypothyreose	3	4,3
massiver Gewichtsverlust	2	2,9
chronische Lebererkrankung	1	1,4
Hyperthyreose	0	0
Anabolika	0	0
ideopathisch	10	14,5

* Es handelte sich um einen Leydigzell-, einen Sertoli-Leydigzell-Tumor, ein Prostata-Ca sowie ein Magen- und ein Bronchial-Ca. Für diese Tumoren ist in der Literatur eine Kausalität beschrieben. Weitere Karzinome waren: 2x Z.n. Mamma-Ca, AML, malignes Melanom, Lippenkarzinom, malignes Lymphom, Myelodysplastisches Syndrom, Kolon-, Rectum- und Harnblasen-Ca.

Die Häufigkeitsverteilungen der Ursachen in der Altersgruppe <40 Jahre im Vergleich zur Gruppe >40 Jahre zeigte für die Faktoren Medikamente ($p<0,001$), Anabolika ($p=0,005$), Karzinom ($p=0,005$) und idiopathisch ($p=0,001$) signifikante Unterschiede. Die Unterschiede der Ursachen Hyperprolaktinämie, Hyper- und Hypothyreose, chronische Lebererkrankung, chronische Nierenerkrankung und massiver Gewichtsverlust waren nicht signifikant.

3.4.2. Paraklinische Befunde

Zwischen den Altersgruppen bestehen signifikante Unterschiede ($p<0,001$) für die Testosteronwerte. Der größte Median mit 16,25 nmol/L findet sich bei den 21- bis 30-jährigen Patienten. Bei Patienten im Alter von 21 bis sechzig Jahren nimmt der Median zur nächsthöheren Altersgruppe ab. Der geringste Median liegt mit 10,85 nmol/L bei den über 80-jährigen Patienten vor.

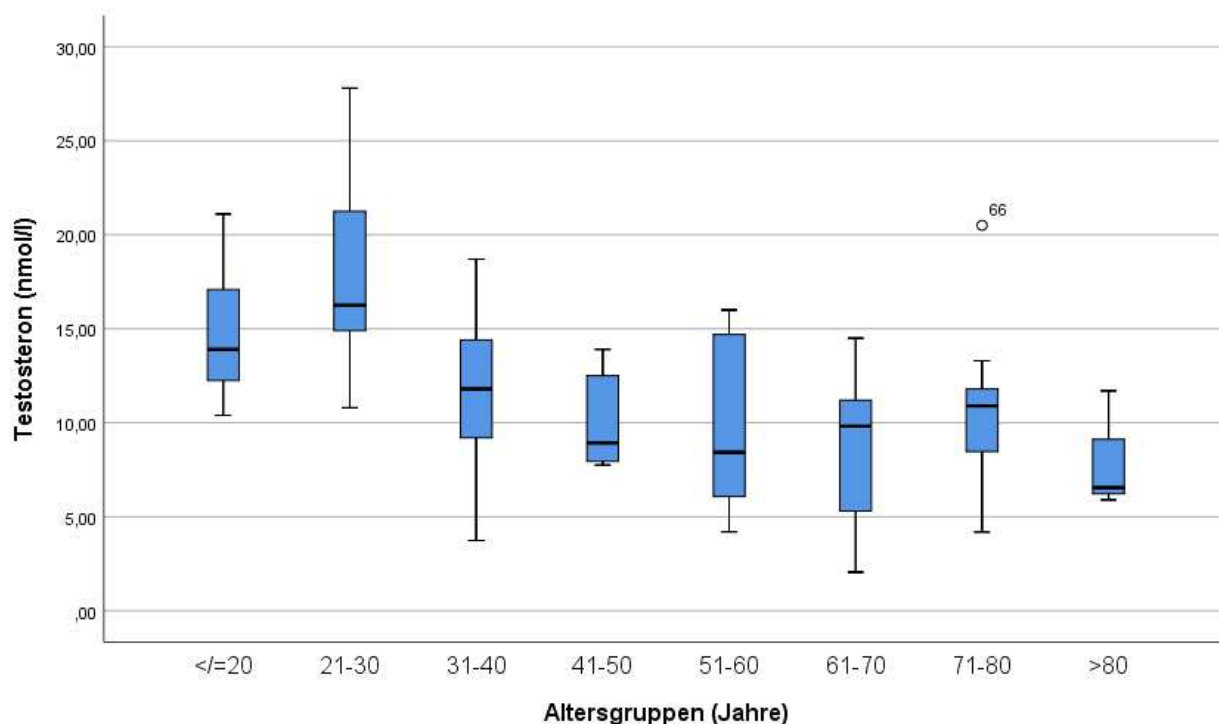


Abb. 5: Konzentration an Testosteron in den verschiedenen Altersgruppen

Das freie Testosteron hat bei den bis 20-jährigen Patienten einen Median von 0,23 nmol/L. Das mediane Maximum für freies Testosteron befindet sich mit 0,30 nmol/L in der Altersgruppe 21-30 Jahre. Mit zunehmendem Alter nimmt der Spiegel an freiem Testosteron ab. Die über 80-jährigen Patienten weisen mit 0,12 nmol/L den kleinsten Median auf. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen sind mit $p < 0,0001$ hoch signifikant.

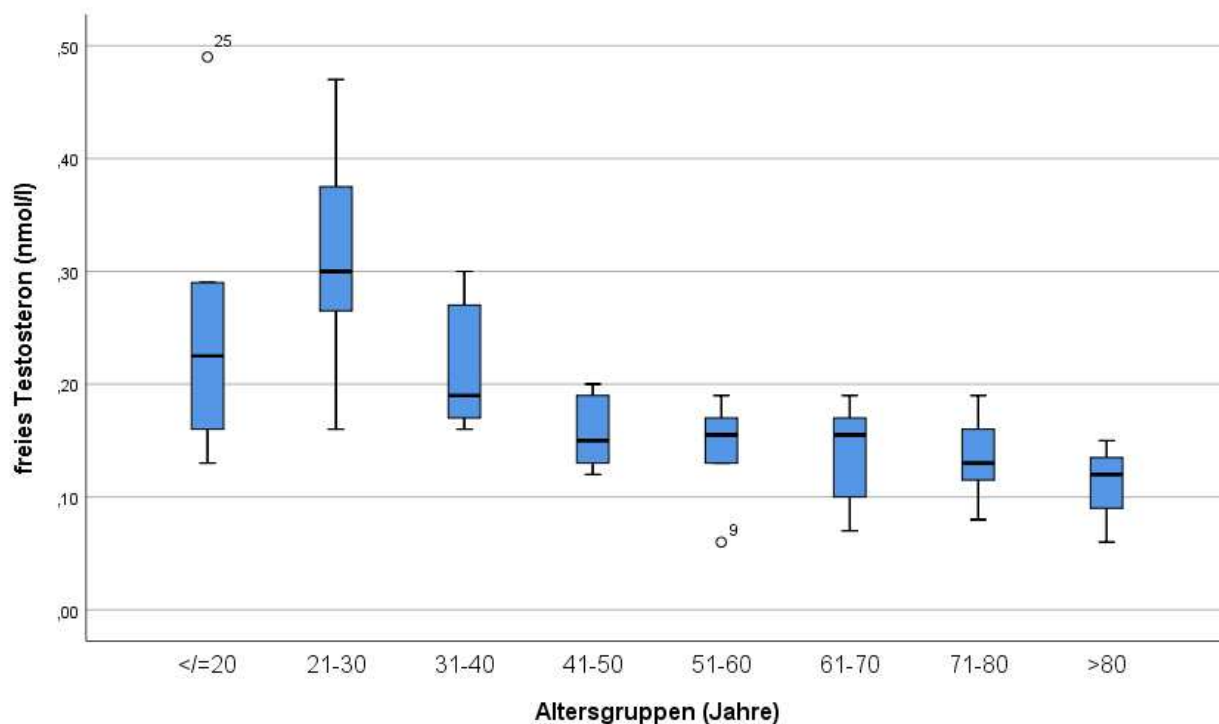


Abb. 6: Konzentration an freiem Testosteron in den verschiedenen Altersgruppen

Im Boxplot-Diagramm der Östradiol-Spiegel ist sowohl bei Patienten im Alter von 21-30 (159,0 pmol/L) als auch bei Patienten im Alter von 71-80 (143,0 pmol/L) ein vergleichsweise hoher Median auffällig. Die geringsten Werte werden hingegen bei der jüngsten (71,4 pmol/L) und bei der ältesten Gruppe (67,9 pmol/L) erreicht. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen sind statistisch nicht signifikant ($p=0,098$).

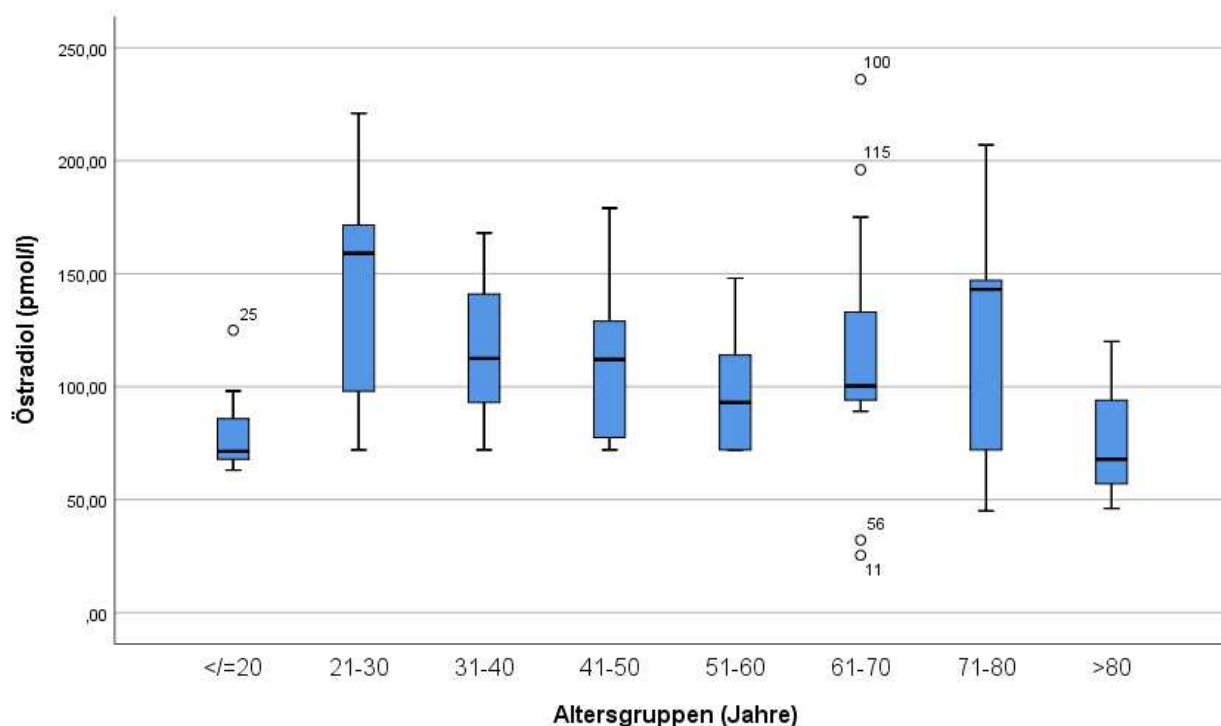


Abb. 7: Konzentration an Östradiol in den verschiedenen Altersgruppen

Ab einem Alter >60 Jahre ist ein Anstieg der medianen SHBG-Werte erkennbar bis auf ein Maximum von 61,9 nmol/L bei über 80-jährigen Patienten. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant ($p=0,658$).

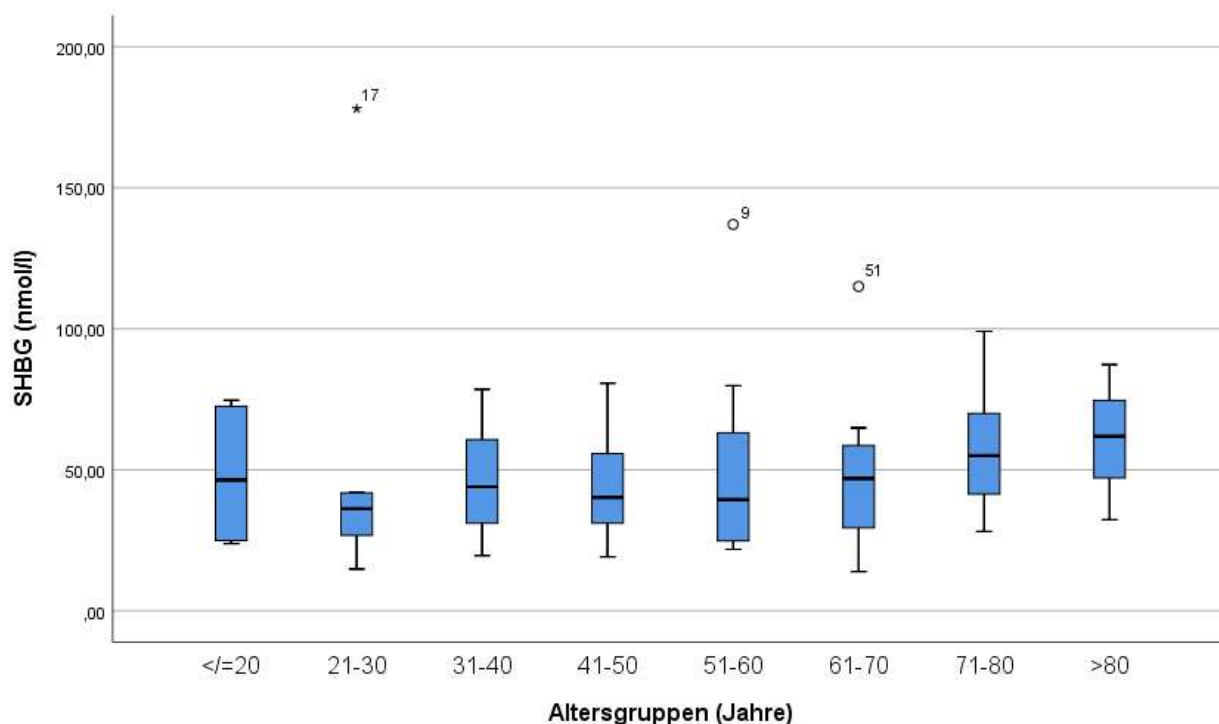


Abb. 8: Konzentration an SHBG in den verschiedenen Altersgruppen

Die LH-Werte nehmen bei den über 50-jährigen Patienten signifikant zu ($p=0,015$), wobei sich auch die Interquartilabstände vergrößern. Der größte Median (8,1 IU/L) wurde in der Altersgruppe >80 Jahre ermittelt.

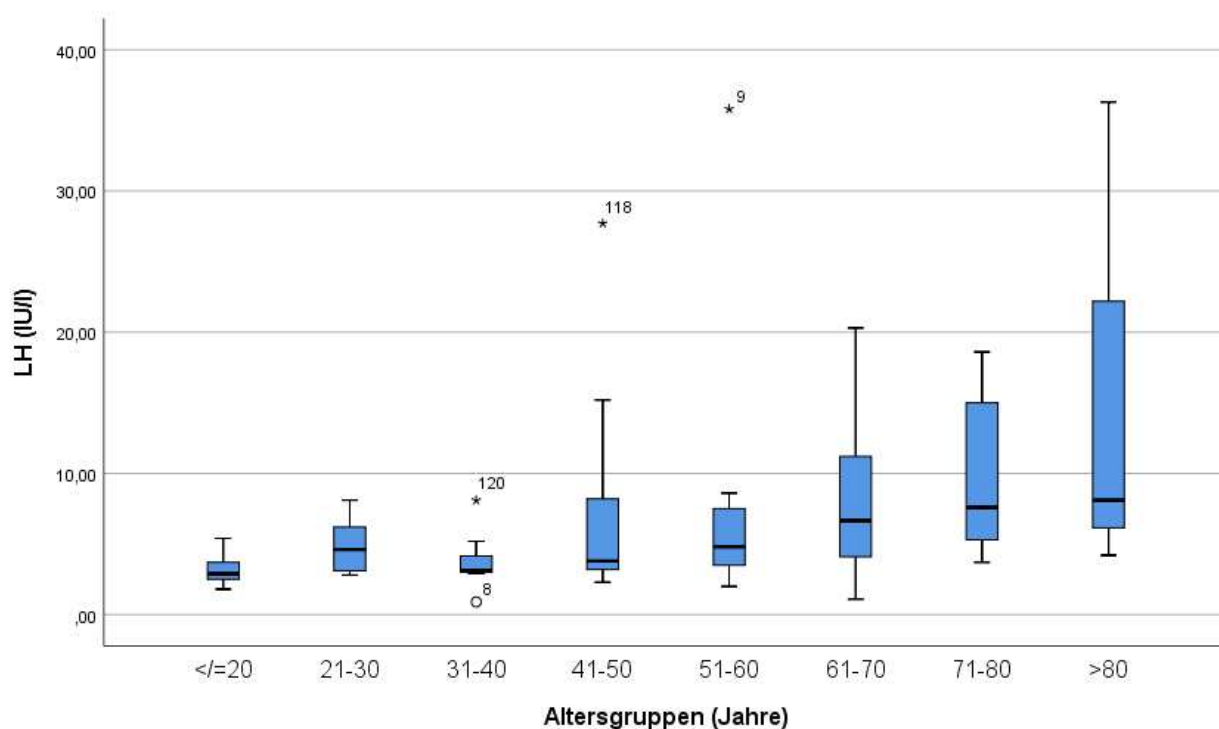


Abb. 9: Konzentration an LH in den verschiedenen Altersgruppen

Die medianen FSH-Werte der über 60-jährigen Patienten sind im Vergleich zu den jüngeren Altersgruppen höher. Im Alter von 71 bis achtzig Jahren liegt mit 16,05 IU/L der höchste Median. Auch die Interquartilabstände sind bei den Altersgruppen >60 Jahre deutlich größer. Diese Unterschiede sind signifikant mit $p=0,004$.

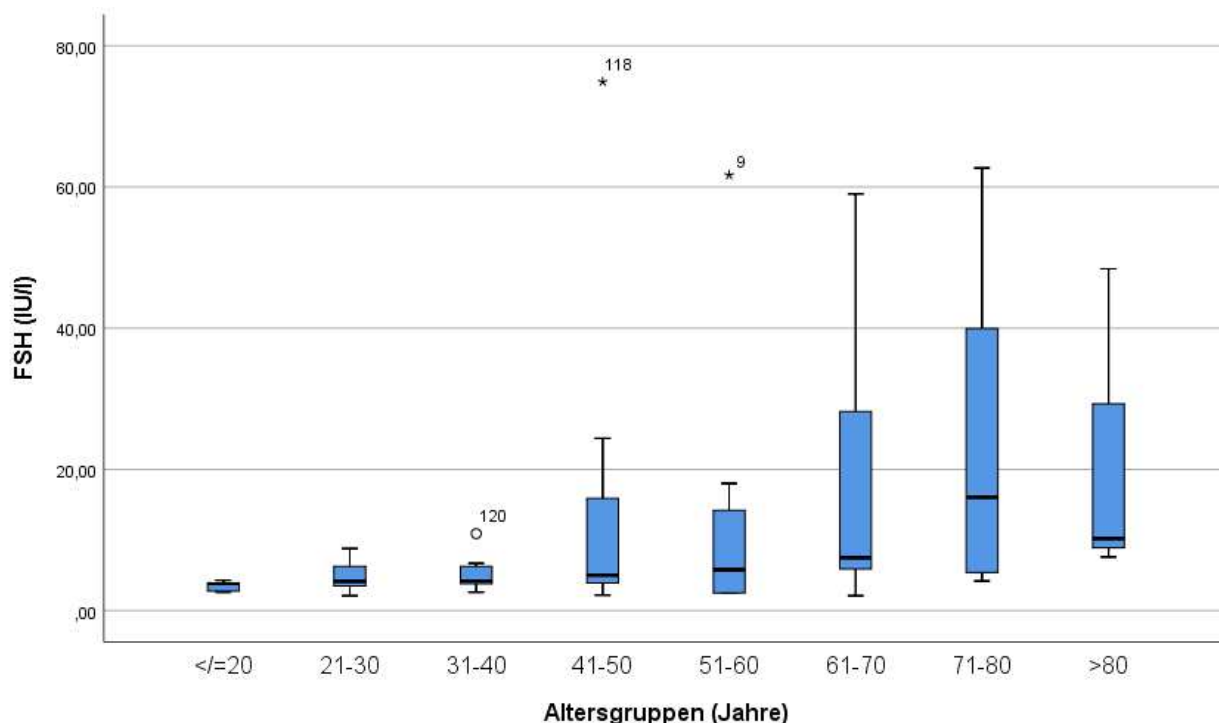


Abb. 10: Konzentration an FSH in den verschiedenen Altersgruppen

3.4.3. Therapie und Follow up

Im Folgenden werden für die Darstellung der Therapie und des Follow up alle Patienten betrachtet, die nicht an einem Mammakarzinom erkrankt waren ($n=114$). Bei 67 (58,8%) von 114 Patienten wurde die Behandlungsstrategie des „wait and see“ angewandt, indem zunächst auf weitere Therapieoptionen verzichtet und der Krankheitsverlauf beobachtet wurde. Siebzehn Patienten (14,9%) erhielten eine operative Therapie. Fünfzehn Patienten (13,2%) wurden antiphlogistisch behandelt und bei vierzehn Patienten (12,3%) wurde eine Medikamentenumstellung durchgeführt. Fünf Patienten (4,4%) wurden mit einer endokrinen Therapie behandelt, welche die Anwendung von Tamoxifen, Prolaktinantagonisten, GnRH-Analoga oder eine Testosteronsubstitution umfassen kann. Bei drei Patienten (2,6%) wurde eine Lebensstilintervention, wie zum Beispiel eine Gewichtsreduktion oder Reduktion des Alkoholkonsums, durchgeführt.

Im Rahmen des Follow up fanden in regelmäßigen zeitlichen Abständen Verlaufskontrollen statt, in denen der Krankheitszustand einerseits sonographisch mittels BIRADS-Klassifikation, andererseits anhand der Symptomatik des Patienten erneut bewertet wurde. Bei den Patienten mit Gynäkomastie zeigte sich im Follow up in 25 Fällen (69,4%) eine Regression. Während

sich bei acht Patienten (22,2%) der Krankheitszustand nicht verändert hat, wurde in drei Fällen (8,3%) eine Progression festgestellt.

Anhand von sechzig Gynäkomastie-Patienten, bei denen der Zeitraum des Follow up dokumentiert ist, ergibt sich ein durchschnittlicher Follow-up-Zeitraum von 9,23 Monaten. Der minimale Zeitraum beträgt zwei Monate und der maximale Zeitraum sechzig Monate.

4. Diskussion

4.1. Patientencharakteristik

Die Studienpopulation der vorliegenden Arbeit umfasst Patienten im Alter zwischen zwölf und 87 Jahren. Der Median lag bei 55 Jahren. In der Literatur wird eine Altersspanne von elf bis 96 Jahren beschrieben, wobei der Median zwischen 32 und 47 Jahren angegeben wurde [40–42]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Costanzo et al., bei denen der Großteil des Patientenkollektivs im Alter <40 Jahre war [42], waren 72% der Patienten in der aktuellen Studie älter als vierzig Jahre. Der Anteil der Patienten im Alter bis zwanzig Jahre entsprach 7,2% (n=9). In den Untersuchungen von Al-Allak et al. hingegen wurde für die Altersgruppe <20 Jahre die höchste Prävalenz für Gynäkomastie nachgewiesen [40]. Die abweichende Altersverteilung und der höhere Altersmedian können darin begründet sein, dass in der Studie von Costanzo et al. ausschließlich Patienten einbezogen wurden, bei denen eine Gynäkomastie diagnostiziert wurde. Den überwiegenden Vorstellungsgrund stellten ästhetische Aspekte dar. Zudem wurden auch Zufallsbefunde erfasst, wenn sich Patienten mit anderen Beschwerden vorstellten [42]. Bei der Studienpopulation der vorliegenden Analyse handelt es sich um Patienten mit Brustsymptomen, welche sich vorrangig aus Angst vor einer malignen Erkrankung vorstellten. Es wurde eine zunehmende Patientenzahl mit ansteigendem Alter bis hin zur Altersgruppe 61-70 Jahre beobachtet. Dies ist mit der im Alter ansteigenden Aromatase-Aktivität zu erklären [23,17]. Die erhöhte Aktivität der Aromatase lässt durch das entstehende hormonelle Ungleichgewicht eine höhere Prävalenz für Gynäkomastie erwarten. Weiterhin beschrieben Harman et al. 2001 eine lineare Abnahme der Serum-Testosteron-Konzentration und des Freien Androgen-Index mit dem Alter [43]. Weitere Studien bestätigten einen abnehmenden Testosteronspiegel ab dem 40. Lebensjahr [44,45].

In der aktuellen Studie wurde der BMI der Patienten ermittelt, wobei 72,8% der Studienpopulation einen BMI ≥ 25 kg/m² aufwiesen, also übergewichtig oder adipös waren. Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²) trat mit einer Prävalenz von 31,9% auf. In der deutschen Bevölkerung lag die Prävalenz von Übergewicht einschließlich Adipositas bei Männern laut der GEDA-Studie des Robert-Koch-Instituts bei 61,6%. In Deutschland hatten 18,3% der Männer einen BMI ≥ 30 kg/m². [46] Demnach lag die Rate an Übergewicht und Adipositas im Patientenkollektiv um 11,2% bzw. 13,6% höher verglichen mit der deutschen Bevölkerung. Auch im Vergleich zur Studie von Costanzo et al. war der Anteil der Patienten mit einem BMI ≥ 25 kg/m² bzw. ≥ 30 kg/m² deutlich höher (62,7% und 22,8% versus 72,8% und 31,9%) [42]. Der mediane BMI zeigte einen signifikanten Anstieg ($p < 0,002$) zur nächsthöheren Altersgruppe bis zum 70. Lebensjahr. Der größte mediane BMI trat mit 31,2 kg/m² in der Altersgruppe 61-70 Jahre auf. In der Literatur wird zwar ein mit dem Alter ansteigender Körperfettanteil beschrieben, die Veränderung des BMI ist jedoch variabel [47]. Aufgrund der Korrelation zwischen BMI und Körperfettanteil ist in der aktuellen Studie ein mit dem Alter

ansteigender Körperfettanteil anzunehmen [48], welcher zu einer stärkeren Aktivierung der Aromatase führt [17]. Die in der Fachliteratur beschriebene höhere Prävalenz der Gynäkomastie mit steigendem BMI [49,23,50], spiegelte sich in der Altersverteilung der Patienten wider.

4.2. Unterschiede der Patienten mit Mammakarzinom zur übrigen Studienpopulation

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung benigner Befunde gegenüber einem Mammakarzinom ist von zentraler Bedeutung für die weitere diagnostische und therapeutische Vorgehensweise. Erste Hinweise auf eine maligne Erkrankung können bereits das Alter des Patienten, die anamnestischen Angaben und die klinische Befunderhebung liefern.

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Mammakarzinom in dieser Studie lag bei 69,6 Jahren. Dies stimmt mit den Angaben der Fachliteratur überein, in denen ein mittleres Alter von 67 Jahren aufgeführt ist [51,15]. In den Untersuchungen von Korde et al. wurde für die altersspezifische Inzidenz von männlichem Brustkrebs ein Peak um das 75. Lebensjahr ermittelt [52]. Das Durchschnittsalter der übrigen Population dieser Arbeit betrug 51,5 Jahre. Der Altersunterschied zwischen beiden Gruppen lässt sich durch das Auftreten der physiologischen Gynäkomastie mit trimodaler Altersverteilung erklären. Für die asymptomatische Gynäkomastie werden die höchsten Prävalenzen in der Neugeborenenperiode (60-90%), während der Pubertät (50-60%) und bei Männern im Alter von 50-69 Jahren (bis zu 70%) angegeben [53]. In dieser Studie ist einerseits die Pubertätsgynäkomastie relevant, die die höchste Prävalenz im Alter von 13-14 Jahren aufweist [54] und somit zu einem geringeren Durchschnittsalter des Patientenkollektivs führt. Andererseits spielt die senile Gynäkomastie eine Rolle, welche bereits ab dem 50. Lebensjahr und damit früher als der Altersgipfel des männlichen Mammakarzinoms auftritt. Aufgrund des geringen Vorkommens von Brustkrebs bei jüngeren Männern folgerten Nguyen et al., dass fast alle Männer <30 Jahre, die sich mit Brustsymptomen klinisch vorstellen, an Gynäkomastie leiden [15]. Für das Patientenkollektiv der aktuellen Studie ergab sich bei den Mammakarzinompatienten eine Altersspanne von 44 bis 84 Jahre, sodass sich das Vorliegen einer malignen Brusterkrankung im Alter <40 Jahre als unwahrscheinlich erwies.

Als häufigstes Symptom gaben die Patienten einen Tastbefund an. Sowohl bei den Patienten mit einem Mammakarzinom als auch bei der Studienpopulation mit gutartiger Brusterkrankung lag beim überwiegenden Anteil ein Tastbefund vor. Zwischen beiden Gruppen bestand somit kein signifikanter Unterschied ($p=0,189$). In der aktuellen Studie lag bei 80% der Mammakarzinome ein Tastbefund vor. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Untersuchungen von Block und Muradaly sowie Ilhan et al., welche eine Rate an Tastbefunden von 75% bzw. 85,7% ergaben [55,56]. In der Literatur wird beschrieben, dass Tastbefunden

der männlichen Brust mehrheitlich gutartige Läsionen zugrunde liegen, wobei in den meisten Fällen eine Gynäkomastie ursächlich ist [57]. Anhand der Eigenschaften des Tastbefundes wie Lokalisation, Konsistenz und Verschieblichkeit kann das Mammakarzinom von der Gynäkomastie unterschieden werden. Hinweisend für ein Mammakarzinom sind unilaterale Befunde, die auch exzentrisch zum MAK gelegen sein können, während bei einer Gynäkomastie typischerweise bilaterale Befunde auftreten, welche konzentrisch um den MAK lokalisiert sind. Weitere Anhaltspunkte für eine maligne Erkrankung ergeben sich bei einem immobilen Tastbefund von derber Konsistenz. Bei einer Gynäkomastie handelt es sich hingegen um gut verschiebliche Tastbefunde mit einer weichen bis festen Konsistenz [22].

In der Studienpopulation klagten 57,0 % über Schmerzen. Dies betraf ausschließlich Patienten, die nicht an einem Mammakarzinom erkrankt waren. Das Vorhandensein von Schmerzen stellt einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zwischen beiden Patientengruppen dar. Als wesentliches Symptom des männlichen Mammakarzinoms wird in der Literatur vielfach ein schmerzloser Knoten in der Brust genannt [58,59]. Mastodynie tritt im Zusammenhang mit einer malignen Brusterkrankung eher selten auf, laut Y. S. Hotko 2013 betrifft dies jeden sechsten bis siebten Patienten [60]. Fentiman et al. beschreiben, dass beim Brustkrebs des Mannes nur in 5% der Fälle ein dolenter Tastbefund vorliegt [58]. In der Studie von Muñoz Carrasco et al. gab es wie in der aktuellen Untersuchung keinen Patienten mit Mammakarzinom, der sich aufgrund von Schmerzen klinisch vorstellte. Von den Patienten mit Gynäkomastie gaben 71,3% Schmerzen bei der klinischen Untersuchung an [61]. In der aktuellen Studie lag der Anteil an Patienten mit einem schmerzhaften gutartigen Befund bei 62,2%. Eine Mastodynie besteht im Rahmen einer Gynäkomastie vermehrt in den ersten sechs Monaten nach Krankheitsbeginn in der floriden Phase [17]. Daher beeinflusst die Dauer der Beschwerden vor der klinischen Vorstellung den Anteil an Patienten mit Mastodynie. Nuttall et al. berichten in der Literaturanalyse von einem akut auftretenden transienten „Gynäkomastie-Syndrom“, welches mit der Einnahme von Medikamenten assoziiert ist. Hierbei wurde mit 79% der Fälle eine im Vergleich zur aktuellen Studie hohe Rate an Mastodynie festgestellt [62]. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit hingegen wurden nur in 44 von 99 Fällen Medikamente eingenommen, die eine Gynäkomastie hervorrufen können.

Ein weiterer hoch signifikanter Unterschied im klinischen Erscheinungsbild des Mammakarzinoms gegenüber gutartigen Brustläsionen zeigte sich durch die Entstehung einer Mamillenretraktion. Die Hälfte der Fälle, bei denen ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, wiesen eine Mamillenretraktion auf. Nur bei 0,9% der Patienten, die nicht an Brustkrebs erkrankt waren, fand sich eine Mamillenretraktion. Dieses Ergebnis wird durch die Untersuchung von Y. S. Hotko bestätigt, in der ebenfalls bei der Hälfte der Brustkrebspatienten bei der Erstvorstellung eine Mamillenretraktion nachweisbar war. Bei männlichen Patienten werden Veränderungen der Mamille aufgrund des wenigen Drüsenparenchyms bereits früh

sichtbar [60]. Allerdings werden in der Literatur auch geringere Prävalenzen der Mamillenretraktion berichtet: Eine Beteiligung der Mamille kann sich als Retraktion, Sekretion oder Ulzeration äußern. Es wird beschrieben, dass die Mamillenretraktion mit 9% am häufigsten vorliegt, während eine Mamillensekretion oder -ulzeration bei jeweils 6% vorkommen [58,63]. Ilhan et al. und Erlichman et al. berichten von einer Mamillenretraktion in 19% bzw. 31% der Fälle [56,64]. In der Studie von Muñoz Carrasco et al. wurde ebenfalls ein hoch signifikanter Unterschied für das Vorliegen von Haut- oder Mamillenretraktionen zwischen Patienten mit Mammakarzinom bzw. Gynäkomastie festgestellt. Von den Patienten der Studienpopulation, die an einem Mammakarzinom erkrankt war, hatten 60% eine Haut- oder Mamillenretraktion. Lediglich 1% der Patienten mit Gynäkomastie waren von einer Retraktion der Haut oder Mamille betroffen [61].

Eine Größenzunahme der Brust gaben 10% der Mammakarzinompatienten und 22,5% der Patienten mit benigner Veränderung der Brust an. Es handelt sich um keinen signifikanten Unterschied. Die häufigsten Diagnosen bei einer Größenzunahme der Brust sind G. Dickson zufolge Gynäkomastie mit 63-93%, Lipomastie mit 5,4% und das Mammakarzinom mit 1,4-2,9% [22]. Abweichende Ergebnisse zeigten sich in der Analyse von Muñoz Carrasco et al., bei denen sich 12,5% der Patienten mit Brustkrebs und 42,7% der Patienten mit Gynäkomastie mit einer Größenzunahme der Brust vorstellen [61].

Die Palpation der axillären Lymphknoten ist routinemäßig Teil der klinischen Untersuchung der Mamma. Dabei wurde bei einem von elf (9,1%) Patienten mit Mammakarzinom eine Lymphknotenschwellung festgestellt. Bei sechs von 114 Patienten (5,3%), die kein Mammakarzinom hatten, waren ebenfalls palpable axilläre Lymphknoten nachweisbar. Grundsätzlich können für eine Adenopathie der axillären Lymphknoten, die die Lymphe von Thoraxwand, Arm und Brust drainieren, vielfältige Ursachen verantwortlich sein. Dazu zählen beispielsweise Infektionen, inflammatorische oder autoimmune Prozesse und Neoplasien wie das Mammakarzinom [65,66]. Beim männlichen Mammakarzinom wird in der Literatur eine axilläre Lymphadenopathie bei etwa der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beschrieben [57,61,67,15]. In der Studie von Ilhan et al. wurden 21 Fälle von männlichem Brustkrebs untersucht. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der aktuellen Analyse lag bei zwei Patienten (9,5%) eine axilläre Lymphadenopathie vor [56]. Der Unterschied zu den Literaturangaben mit wesentlich häufigerem Auftreten von axillärer Lymphknotenschwellung ergibt sich möglicherweise durch unterschiedliche Zeitpunkte der klinischen Untersuchung. Während eine axilläre Lymphadenopathie in nahezu 50% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beschrieben wurde, werden in der aktuellen Arbeit die Palpationsbefunde bei Erstvorstellung der Patienten ausgewertet. Diese Annahme lässt sich durch die Studienergebnisse von O. Scheike bestätigen [68]: Es wurden 257 Fälle des männlichen Mammakarzinoms analysiert. Dabei zeigte sich, dass bei den initialen Symptomen

vier von 255 untersuchten Patienten eine axilläre Schwellung aufwiesen. Im weiteren Verlauf bestand zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 40% der Patienten eine palpable Schwellung der regionalen axillären Lymphknoten. Allerdings stellen sich viele männliche Brustkrebspatienten im Vergleich zu Patientinnen mit Mammakarzinom erst in fortgeschrittenem Stadium vor und bedingen damit eine verzögerte Diagnosestellung, sodass nach Angaben von Nguyen et al. auch bereits bei der Erstuntersuchung Metastasen der axillären Lymphknoten in ca. 50% der Fälle vorliegen können [15].

Für die Prognose und den Behandlungserfolg des Mammakarzinoms ist der Lymphknotenstatus ein entscheidender Faktor. Zur ersten Beurteilung der axillären Lymphknoten dient die klinische Untersuchung, wobei klinisch positive Lymphknoten auf eine regionale Metastasierung hindeuten. Jedoch ist die alleinige palpatorische Einschätzung ungenau und weist eine hohe Rate an falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen auf [69].

Im Gegensatz zum Mammakarzinom ist bei der Gynäkomastie keine Veränderung der axillären Lymphknoten zu erwarten [57]. Muñoz Carrasco et al. berichten bei 3% der Patienten mit Gynäkomastie von einer axillären Lymphadenopathie [61]. In dieser Studie ergab sich mit 5,3% ein vergleichbarer Anteil an Lymphknotenschwellungen im Patientenkollektiv mit gutartiger Brusterkrankung.

4.3. Bildgebung und histologische Diagnosesicherung

Trotz der geringen Prävalenz des männlichen Mammakarzinoms wurde mit 99% ein hoher negativ prädiktiver Wert ermittelt. Dies stimmt mit den Angaben in der Literatur überein [61,70,71].

In dieser Studie erfolgte bei allen Patienten eine sonographische oder mammographische Einschätzung. Den Empfehlungen des American College of Radiology zufolge ist eine bildgebende Diagnostik indiziert, wenn durch die klinische Untersuchung eine Unterscheidung zwischen benigner und maligner Ursache der Brustsymptome nicht möglich ist oder wenn der klinische Befund malignitätsverdächtig erscheint [72]. Auch in den „EAA clinical practice guidelines“ 2019 von Kanakis et al. wird eine Bildgebung als zusätzliche Diagnostik empfohlen, wenn der klinische Befund nicht eindeutig ist [73]. Allerdings existiert kein einheitlicher Algorithmus zur Untersuchung von Brusterkrankungen beim Mann. Zum Einsatz von Mammographie und Mammasonographie gibt es unterschiedliche Ansichten: Nach Angaben von Sarica et al. sollte bei einem Tastbefund zunächst eine Mammographie durchgeführt werden, um eine Gynäkomastie von einer Lipomastie zu differenzieren und suspekte Läsionen zu detektieren. Anschließend erfolgt eine sonographische Untersuchung [74]. Auch Chau et al. führen die Mammographie als initiale Bildgebung der Wahl auf. Sollte hierbei eine Läsion festgestellt oder vermutet werden, wird die Diagnostik um eine sonographische Untersuchung

erweitert [14]. Jedoch wird in der Literatur weiterhin beschrieben, dass ein klinischer Befund, der mit einer Gynäkomastie oder Lipomastie vereinbar ist, keiner weiteren bildgebenden Diagnostik bedarf. Bei einseitigen Symptomen und unklarem klinischen Befund wurde gezeigt, dass eine unilaterale Mammographie wegen geringerer Strahlenexposition bei gleicher diagnostischer Wertigkeit im Vergleich zur bilateralen Mammographie von Vorteil ist [75].

Andere Autoren sehen die Mammasonographie als bildgebende Methode der ersten Wahl zur Beurteilung von Brusterkrankungen bei männlichen Patienten an [76,70]. Insbesondere junge Patienten sollten nach Möglichkeit sonographisch untersucht werden, um eine Strahlenbelastung zu vermeiden. Die Studie von Rong et al. umfasste 560 Patienten, darunter waren neun Karzinome und 537 Patienten mit Gynäkomastie. Hierbei zeigte sich eine hohe Präzision der Mammasonographie bei der Detektion von malignen Befunden. Die Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktive Wert und negativ prädiktive Wert betrugen 100%, 99,3%, 69,2% und 100% [76]. In der Analyse von Adibelli et al. [70] werden beide bildgebende Methoden miteinander verglichen. Von 75 untersuchten Patienten litten dreizehn unter einem Mammakarzinom und 52 hatten eine Gynäkomastie. In der Sonographie wurden alle dreizehn Fälle mit Mammakarzinom als malignitätsverdächtig erkannt. Die Mammographie identifizierte neun von dreizehn Fälle als BIRADS 4 bzw. 5. Hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem Vorhersagewert erwies sich die Mammasonographie gegenüber der Mammographie als überlegen. Daher empfehlen Adibelli et al. die Durchführung einer Mammographie erst nach unklarem sonographischen Befund.

Wie sich aus den Studienergebnissen von Sarica et al. [74] schlussfolgern lässt, kann der Einsatz von Mammographie und Mammasonographie die Notwendigkeit einer Biopsie reduzieren. Es wurden 69 männliche Patienten analysiert, von denen sieben an Brustkrebs erkrankt waren. Mittels Mammographie und Mammasonographie konnten 5/7 bzw. 6/7 Mammakarzinome erkannt werden. In zehn Fällen bestand der klinische Verdacht auf Malignität. Bei acht der zehn Patienten konnte mammographisch eine Gynäkomastie nachgewiesen werden, sodass 14% der zur histologischen Sicherung geplanten Fälle allein anhand der Bildgebung diagnostiziert wurden. Insgesamt wurden 70% der Diagnosen anhand der Bildgebung und 30% mittels Biopsie gestellt.

Im Vergleich dazu wurde in der aktuellen Studie bei siebzig Patienten (56%) auf eine histologische Sicherung verzichtet. Von den 55 durchgeführten Stanzbiopsien, wurde in elf (20%) Fällen ein Mammakarzinom gesichert. Bei vierzig (72,7%) Patienten wurde eine Gynäkomastie nachgewiesen, bei der es sich in 27 Fällen um eine floride und in dreizehn Fällen um eine fibröse Gynäkomastie handelte.

In Anbetracht des hohen negativen Vorhersagewertes der bildgebenden Diagnostik kann bei Patienten der BIRADS-Kategorie 1-3 auf eine Biopsie verzichtet und stattdessen ein klinisches Follow up durchgeführt werden.

4.4. Risikofaktoren für die Diagnose Mammakarzinom

Analog zum Brustkrebs der Frau wird in der Fachliteratur auch beim männlichen Mammakarzinom ein höheres Lebensalter als Risikofaktor beschrieben [3,52]. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen dies: Für die Studienpopulation im Alter ≥ 65 Jahre ergab sich ein signifikant höheres Mammakarzinomrisiko. Auch die Analyse von Miao et al. 2011, in der weibliche und männliche Patienten mit Brustkrebs untersucht wurden, ergab, dass ca. 75% der männlichen Studienteilnehmer im Alter >60 Jahre waren [77].

Einen weiteren Risikofaktor stellt Übergewicht dar [78–80]. Da es sich um eine der Hauptursachen für Hyperöstrogenismus handelt, wird die Entstehung eines Mammakarzinoms begünstigt. Humphries et al. weisen auf die seit 1980 steigende Inzidenz von Übergewicht und Adipositas der männlichen Bevölkerung in Industrieländern hin, die sich in einer zunehmenden Inzidenz von männlichem Brustkrebs widerspiegelt [80]. In der Metaanalyse von Brinton et al. 2014, welche elf Fall-Kontroll- und zehn Kohortenstudien umfasst, konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei männlichen Patienten mit einem BMI $>27,4$ kg/m² nachgewiesen werden [81]. In der aktuellen Studie wurde kein signifikant erhöhtes Risiko für übergewichtige Patienten festgestellt. Dieses Ergebnis lässt sich dadurch erklären, dass die Referenzgruppe überwiegend aus Gynäkomastie-Patienten besteht und das Auftreten einer Gynäkomastie ebenfalls mit Übergewicht assoziiert ist.

Genauso erwies sich ein Tastbefund in der logistischen Regression nicht als signifikanter Risikofaktor. Sowohl beim Mammakarzinom als auch bei der Gynäkomastie gehört der Tastbefund zur typischen klinischen Manifestation. Daher liefert das Vorhandensein eines Tastbefundes in diesem Studienkollektiv keine Aussage über die Malignität der Erkrankung. Eine differenziertere klinische Einschätzung ist anhand von Befundeigenschaften wie Konsistenz, Dolenz oder Verschieblichkeit möglich.

In einigen Studien stellte sich ein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom durch chronische Erkrankungen heraus. Patienten mit einer Leberzirrhose, bei denen die vermehrte Produktion an SHBG zu einem erhöhtem Östrogenspiegel führt, wurden mit einem erhöhten Risiko assoziiert [82,83]. Auch Stoffwechselstörungen der Schilddrüse gingen mit einem erhöhten Risiko einher [83]. Die Studienergebnisse von Brinton et al. 2014 konnten chronische Erkrankungen der Leber oder Schilddrüse nicht als Risikofaktoren bestätigen [81]. In der aktuellen Studie wurde ebenfalls kein signifikant erhöhtes Risiko aufgrund einer chronischen Lebererkrankung oder einer Stoffwechselstörung der Schilddrüse nachgewiesen.

4.5. Gynäkomastie

Nicht selten ist für die Entstehung einer Gynäkomastie keine identifizierbare Ursache nachzuweisen. Der Anteil der ideopathischen Gynäkomastie lag in dieser Studie bei 40% in der Gruppe der unter 40-Jährigen bzw. 14,5% bei den über 40-jährigen Patienten. Die Untersuchungen von Costanzo et al. zeigten in beiden Altersgruppen einen relativ hohen Anteil mit 46,1% (<40 Jahre) bzw. 43% (>40 Jahre) an ideopathisch auftretender Gynäkomastie [42]. In der Literatur wird die Häufigkeit der ideopathischen Gynäkomastie mit 25% angegeben [19]. Bei Betrachtung aller Gynäkomastie-Patienten (n=99) dieser Studie ergab sich mit 22,2% (n=22) ein vergleichbarer Anteil. Die häufigsten identifizierbaren Ursachen unterscheiden sich je nach Altersgruppe: Im Alter <40 Jahre traten Hyperprolaktinämie (16,7%) und Gebrauch von Anabolika (13,3%) am häufigsten auf. In der Studie von Costanzo et al. zählen Anabolikagebrauch und Hyperprolaktinämie ebenfalls zu den häufigsten Ursachen in dieser Altersgruppe [42]. Eine retrospektive Analyse von 964 Patienten, bei denen eine operative Korrektur der Gynäkomastie durchgeführt wurde, ergab einen Anabolikagebrauch in 11% der Fälle [84]. Es wird zudem berichtet, dass ein starker Konsum von Anabolika zu einer hohen Prävalenz (52%) von Gynäkomastie führt [85].

Im Alter >40 Jahren kommt der medikamenten-induzierten Gynäkomastie die größte Bedeutung zu. Medikamente, die mit der Entstehung einer Gynäkomastie assoziiert sind, wurden von 60,9% eingenommen. Vorbestehende Karzinome lagen in 21,7% vor und bei 13% bestand eine Hyperprolaktinämie. Mit 60,9% läge der Anteil der medikamenten-assoziierten Gynäkomastie deutlich höher als die in der Literatur angegebene Prävalenz von 10-25% [86]. Diese Angabe bezieht sich jedoch auf alle Altersgruppen. Außerdem wurde in der aktuellen Studie bei jedem Fall mit relevanter Medikamenteneinnahme dies als mögliche Ursache gewertet. Diese Zuordnung erfolgte unabhängig davon, ob noch weitere Ursachen vorlagen. Ob eine Dosisreduktion oder Medikamentenumstellung zu einer Regression führte und es sich somit tatsächlich um eine medikamenten-induzierte Gynäkomastie handelte, wurde bei der Analyse der Ursachen nicht berücksichtigt. Zu den relevanten Medikationen zählt auch die Therapie von weit verbreiteten Grunderkrankungen wie beispielsweise arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie. Der häufige Einsatz von mit Gynäkomastie assoziierten Medikamenten in dieser Analyse hebt die Relevanz einer umfassenden Medikamentenanamnese hervor.

Der Anteil der ideopathisch auftretenden Gynäkomastie ist mit 22 von 99 Patienten zwar relativ groß, jedoch kann eine Gynäkomastie als erstes Symptom auf eine relevante Grunderkrankung hinweisen. Hierzu zählen einerseits Karzinomerkkrankungen, die entsprechend den Ergebnissen der aktuellen Studie insbesondere bei Patienten >40 Jahre zu berücksichtigen sind. Andererseits kann eine Gynäkomastie auch Ausdruck einer chronischen Erkrankung von Leber und Niere sowie Stoffwechselstörungen der Schilddrüse sein.

Es wurden die altersabhängigen hormonellen Veränderungen der Patienten analysiert. Die Spiegel des Serumtestosterons weisen signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen auf ($p < 0,001$). Es zeigt sich ein Anstieg des medianen Testosteronwertes von der Gruppe ≤ 20 Jahre zur Altersgruppe 21-30 Jahre. Dies ist durch die Zunahme des Androgenspiegels während der Pubertät zu erklären. Weil die jüngste Altersgruppe auch Patienten im Alter von zwölf und vierzehn Jahren umfasst, ist die Pubertätsentwicklung noch nicht bei allen Patienten abgeschlossen. Dies führt zu niedrigeren Konzentrationen an Gonadotropinen und Androgenen. In den weiteren Altersgruppen sinkt das Testosteronlevel bis zur Gruppe der 51- bis 60-jährigen Patienten deutlich ab. Bis zum 80. Lebensjahr bleibt der Testosteronspiegel auf niedrigem Niveau und erreicht in der Gruppe der über 80-Jährigen den geringsten Wert. Viele Autoren sehen eine mit zunehmendem Alter nachlassende testikuläre Steroidsynthese als Teil des physiologischen Alterungsprozesses an [87]. Als morphologisches Korrelat kann eine mit dem Alter abnehmende durchschnittliche Anzahl der Leydig- und Sertolizellen verzeichnet werden [88,89]. Weiterhin nimmt die Enzymaktivität zur Testosteronproduktion in den Leydigzellen ab. Eine Studie von Abbara et al. zeigte, dass nach Stimulation die hypothalamische Antwort bei gesunden älteren Männern erhalten ist. Ebenso ist die hypophyseäre Antwort auf GnRH intakt. Die Fähigkeit, die Testosteronproduktion nach Gonadotropin-Erhöhung zu steigern, ist im Vergleich zu jungen Männern eingeschränkt [90]. Jedoch ist das Altern per se als Ursache für die Veränderungen kritisch zu betrachten. Laut Camacho et al. hat das Altern neben anderen Faktoren, wie Komorbiditäten, Körpergewicht, körperliche Aktivität, Nikotin- oder Alkoholkonsum, einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse [91].

Die Werte des freien Testosterons folgen in ihrem Verlauf denen des Gesamttestosterons, allerdings ist ein stärkerer Abfall des freien Testosterons zu beobachten. Diese Ergebnisse sind hoch signifikant ($p < 0,001$). Testosteron liegt zu 95% gebunden an SHBG bzw. Albumin im Serum vor, etwa 5% liegen ungebunden als biologisch wirksame Form vor. Wie auch die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, steigt die Serumkonzentration des SHBG im Alter an, sodass Testosteron vermehrt in gebundener Form vorliegt. Dadurch wird die Abnahme an freiem Testosteron verstärkt. In der Literatur wird ein Absinken des Gesamttestosteron pro Lebensjahr um 0,4% beschrieben, während das freie Testosteron um 1-2% pro Jahr abfällt [92]. Für die Patienten im Alter über vierzig Jahren fällt auf, dass sich die Konzentration des freien Testosterons unterhalb der von der European Male Ageing Study Group als normwertig deklarierten Schwellenwert von 0,22 nmol/L befindet [93].

Die altersabhängigen Veränderungen des Östradiolspiegels sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,098$). In den Altersgruppen 21-30 Jahre und 71-80 Jahre traten die höchsten Mediane auf. In den Ergebnissen dieser Arbeit ist keine lineare Entwicklung des Östradiol mit ansteigendem Alter nachzuweisen. Für Änderungen der Östradiolkonzentration mit dem Alter

liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor: In einigen Studien wird berichtet, dass der Östradiolspiegel mit zunehmendem Alter unverändert bleibt [94,95]. Weitere Autoren beschreiben ein Ansteigen [96] oder Abfallen von Östradiol mit zunehmendem Lebensalter [92,97]. Als wesentlicher Einflussfaktor für die Östradiolkonzentration wird die Höhe des Testosteronspiegel angesehen, da Androgene als Substrat bei der Östrogensynthese dienen. Das Auftreten des höchsten medianen Testosteronwertes in der Altersgruppe 21-30 Jahre könnte daher für den auffällig hohen Median des Östradiols in dieser Gruppe verantwortlich sein. Jedoch wäre bei geringer werdenden Testosteronwerten auch ein Absinken von Östradiol mit zunehmendem Lebensalter zu erwarten. Im Gegensatz dazu ist unter Berücksichtigung der mit dem Alter ansteigenden Aromatase-Aktivität von einer vermehrten Östrogensynthese auszugehen.

Die Untersuchungen der Gonadotropine ergaben sowohl für LH als auch für FSH signifikante Unterschiede in den Altersgruppen. Bei beiden Hormonen waren mit dem Alter ansteigende Konzentrationen festzustellen. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit Angaben aus der Literatur: Die altersabhängige Abnahme des Testosteronspiegels ist das Resultat von Veränderungen auf verschiedenen Ebenen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. [87,98,99] Auf testikulärer Ebene scheinen sich mit sinkender Anzahl der Leydigzellen die stärksten Veränderungen zu vollziehen. Die testikuläre Insuffizienz führt kompensatorisch zu einer erhöhten Freisetzung der Gonadotropine. Zudem beschreiben Liu et al. eine Veränderung der pulsatilen LH-Freisetzung mit zunehmendem Alter. Die Amplitude der hypophyseären LH-Pulse wird geringer, die Dauer und Frequenz der Pulse nimmt hingegen zu. Dies bewirkt eine höhere basale LH-Konzentration [100]. Die Konstellation von erhöhtem LH-Spiegel bei Testosteronmangel entspricht einem primären Hypogonadismus. Im Zusammenhang mit dem Alterungsprozesses wird der Begriff Late-onset-Hypogonadismus verwendet, welcher einen symptomatischen Androgenmangel beschreibt.

Da es sich bei einer Gynäkomastie häufig um einen selbstlimitierenden Prozess handelt, welcher eine hohe Rate an Spontanremissionen zeigt, wurde in 58,8% der Fälle eine abwartende Behandlungsstrategie mit Verlaufskontrollen in regelmäßigen Intervallen angewandt. Dieses Vorgehen wird ebenfalls von „EAA clinical practice guidelines – gynecomastia evaluation and management“ 2019 empfohlen nach Behandlung einer ggf. zugrundeliegenden Pathologie [73]. Eine medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn die Gynäkomastie nach Behandlung der Ursache fortbesteht und die Erkrankung sich in der floriden Phase befindet. Bei einer Gynäkomastie, die nicht länger als sechs Monate andauert [101], bestehen gute Erfolgsaussichten durch die medikamentöse Therapie. Die Anwendung von Tamoxifen erwies sich in den Studien von Derman et al. [102] und Hanavadi et al. [103] als erfolgreich. In der Analyse von Derman et al. wurden zehn Patienten im Alter von 11,5-14 Jahren wegen einer persistierenden Pubertätsgynäkomastie mit Tamoxifen über 3-8 Monate

therapiert. Bei der Re-Evaluation waren die Patienten im Alter von 14-19 Jahren. Bei neun Patienten konnte eine komplette Remission, bei einem Patienten eine nahezu vollständige Regression erreicht werden. Bei keinem Patienten trat im Zeitraum des Follow up eine erneute Größenzunahme der Brust auf. In der Arbeit von Hanavadi et al. konnte bei acht von elf medikamentös behandelten Patienten ein gutes Ansprechen auf Tamoxifen dokumentiert werden. Dies wurde definiert als komplette oder nahezu komplette Regression, sodass kein Tastbefund und keine Mastodynie mehr bestanden. In zwei Fällen war die Gynäkomastie teilweise regredient und bei einem Patienten zeigte sich kein Ansprechen auf Tamoxifen. Acht Patienten mit länger bestehenden Symptomen (mediane Dauer der Symptome: 48 Monate) erhielten eine operative Therapie. Die operative Korrektur erreichte eine hohe Patientenzufriedenheit.

In der aktuellen Studie wurden bei der Re-Evaluation im Follow up eine erneute Bildgebung durchgeführt und die subjektive Einschätzung des Patienten hinsichtlich seiner Beschwerden berücksichtigt. Es wurde der Krankheitsverlauf für die Gesamtheit der konservativen und operativen Therapiemaßnahmen ermittelt. Dabei konnte eine Regression in 69,4% der Fälle festgestellt werden. Da in weiteren Studien oftmals keine standardisierten Bewertungsmethoden für das Outcome und die Patientenzufriedenheit verwendet wurden, ist der Vergleich der Ergebnisse erschwert.

4.6. Methodenkritik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Da die Datenerhebung zum Zeitpunkt der Auswertung bereits abgeschlossen war, hängt die Qualität der Ergebnisse maßgeblich von einer umfassenden Dokumentation ab. In einigen Fällen waren die Angaben in den Patientenakten unvollständig, sodass diese Patienten nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten. Ebenfalls beim Follow up fanden sich in einigen Fällen keine dokumentierten Angaben zum Krankheitsverlauf. Im Rahmen einer interdisziplinären Diagnostik wären zudem Befunde der Hodensonographie aufschlussreich, sofern eine urologische oder endokrinologische Vorstellung erfolgte. Aufgrund des Studiendesigns ließen sich hierzu keine Informationen ermitteln.

Des Weiteren ist die Aussagekraft dieser unizentrischen Studie im Vergleich zu Multi-Center-Studien geringer. Einen limitierenden Faktor dieser Arbeit könnte die Fallzahl darstellen. Zwar ist die Studienpopulation umfangreicher als in einigen vergleichbaren Publikationen wie beispielsweise dem Review von Adibelli et al. [70], jedoch könnten mit größerem Studienumfang statistisch exaktere Ergebnisse erzielt werden. Um noch aussagekräftigere Ergebnisse zu erzielen, bedarf es daher weiterer multizentrischer Studien mit höherer Probandenzahl.

Die bildgebende Untersuchung der Brust wurde durch verschiedene Untersucher durchgeführt. Bei der Mammasonographie können deshalb Interobserver-Differenzen aufgetreten sein, welche die Einschätzung bei der Verlaufskontrolle beeinflussen.

Wie die Ergebnisse dieser Studie aufzeigen, bestand bei allen Probanden im Alter über 40 Jahren ein laut dem von der EMA-Study-Group genannten Schwellenwert von 0,22 nmol/L erniedrigter Spiegel an freiem Testosteron [93]. Interessant wäre die Durchführung einer weiterführenden Fall-Kontroll-Studie, welche die klinische Relevanz eines Testosteronmangels als ursächlichen Faktor für eine Gynäkomastie untersucht.

5. Fazit

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge sollte das Vorgehen bei männlichen Patienten mit Brustsymptomen nach den individuellen Patientencharakteristika gestaltet werden. Eine Übersicht des diagnostischen Procedere wird in Abbildung 11 dargestellt. Liegt ein palpabler Tastbefund vor, sollten das Alter und die klinische Symptomatik des Patienten berücksichtigt werden.

Da ein höheres Lebensalter mit einem erhöhtem Mammakarzinomrisiko einhergeht, erfolgt im Rahmen der bildgebenden Diagnostik bei allen Patienten im Alter über vierzig Jahren mit Tastbefund eine Mammographie und Mammasonographie, welche auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden können.

Zudem ist bei allen symptomatischen Patienten, welche beispielsweise unter einer Mastodynie oder Mamillenretraktion leiden, die Durchführung einer sonographischen Untersuchung notwendig. Ergibt sich in der Bildgebung ein nicht suspekter Befund entsprechend den BIRADS-Kategorien 1-3, kann auf eine histologische Sicherung der Diagnose verzichtet werden. Eine Biopsie erfolgt bei suspekten Befunden der BIRADS-Kategorien 4 und 5.

Es zeigte sich bei den Studienteilnehmern im Alter über vierzig Jahren ein erniedrigter Spiegel insbesondere des freien Testosterons. Somit ist bei diesen Patienten der Ausschluss eines Testosteronmangels sinnvoll.

Abb. 11: Algorithmus zum Vorgehen bei Patienten mit Brustsymptomen

6. Zusammenfassung

Die Ursachen von Brustsymptomen bei männlichen Patienten sind vielfältig und werden überwiegend durch benigne Veränderungen hervorgerufen. Hierbei stellt die Gynäkomastie eine häufige Differentialdiagnose dar. Ein Mammakarzinom tritt bei männlichen Patienten selten auf, bedarf jedoch einer frühzeitigen Diagnosestellung für eine bestmögliche Prognose.

In dieser retrospektiven Studie wurden 125 Patienten untersucht, die aufgrund von Brustsymptomen in der Universitätsfrauenklinik Rostock behandelt wurden. Die Studienpopulation wurde hinsichtlich ätiologischer Faktoren, Symptomatik, diagnostischer Befunde und Therapieoptionen analysiert. Es wurde überprüft, bei welchen Patienten welche diagnostischen Schritte durchgeführt werden sollten.

Beim Vergleich der Patienten mit einem Mammakarzinom gegenüber der übrigen Studienpopulation ergab sich ein signifikant höheres Alter ($p=0,003$). Das durchschnittliche Alter der Mammakarzinompatienten betrug 69,6 Jahre. Das übrige Patientenkollektiv wies hingegen ein durchschnittliches Alter von 51,5 Jahren auf. Beim klinischen Befund war in der Patientengruppe mit Mammakarzinom ein vermehrtes Auftreten einer Mamillenretraktion ($p<0,001$) festzustellen. Schmerzen traten lediglich bei benignen Brusterkrankungen auf ($p<0,001$). Ein Tastbefund stellt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen dar ($p=0,189$). Mithilfe der Mammographie bzw. Mammasonographie wurden zehn von elf Mammakarzinome als suspekt erfasst. Vierzehn von 114 gutartigen Befunden wurden entsprechend BIRADS-Kategorien 4-5 als suspekt eingeschätzt. Demnach ergaben sich für die bildgebende Diagnostik eine Sensitivität und Spezifität 90,9% bzw. 87,7%. Der positive und negative Vorhersagewert betrugen 41,7% bzw. 99%.

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse wurden folgende Risikofaktoren für das männliche Mammakarzinom ermittelt: ein Patientenalter ab 65 Jahren ($p=0,009$) sowie eine suspekte BIRADS-Kategorie ($p<0,001$).

In der Studienpopulation befanden sich 99 Patienten, die an einer Gynäkomastie erkrankt waren. Bei Patienten im Alter <40 Jahren trat eine Gynäkomastie meist ideopathisch auf. Zu weiteren häufigen Ursachen in dieser Altersgruppe zählten die Hyperprolaktinämie (16,7%) und der Gebrauch von Anabolika (13,3%). Bei Patienten >40 Jahren lagen in 60,9% der Fälle medikamentöse Ursachen für eine Gynäkomastie vor. Eine maligne Grunderkrankung war bei 21,7% der Patienten dieser Altersgruppe ursächlich. Bei 13% bestand eine Hyperprolaktinämie. Die Analyse der Laborparameter ergab abnehmende Konzentrationen an Testosteron ($p<0,001$) und freiem Testosteron ($p<0,0001$) mit zunehmendem Alter. Der Östradiol-Spiegel erreichte die höchsten Werte in den Altersgruppen 21-30 Jahre und 71-80 Jahre ($p=0,098$). Ein Anstieg der Konzentration mit dem Alter konnte für SHBG ($p=0,658$), LH ($p=0,015$) und FSH ($p=0,004$) beobachtet werden.

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass der Einsatz von Mammographie bzw. Sonographie eine zuverlässige diagnostische Methode darstellt, um maligne Läsionen von gutartigen Brusterkrankungen abzugrenzen. Daher sollte eine bildgebende Diagnostik bei jedem Patienten erfolgen. Weiterhin lässt sich folgern, dass bei einer nicht suspekten BIRADS-Kategorie keine histologische Diagnosesicherung erforderlich ist.

7. Thesen

- Das männliche Mammakarzinom, welches weniger als 1% der Tumoren bei Männern ausmacht, wird verglichen mit dem Mammakarzinom der Frau später diagnostiziert und geht aufgrund des fortgeschrittenen Stadiums mit einer schlechteren Prognose einher.
- Die Pathogenese des Mammakarzinoms und auch der Gynäkomastie beruht auf einem Ungleichgewicht zwischen Östrogenen und Androgenen, wobei die Östrogene überwiegen. Daraus resultieren gemeinsame Ursachen wie beispielsweise Adipositas, eine gestörte Leberfunktion, das Klinefelter-Syndrom oder die Therapie eines Prostatakarzinoms.
- Bei Patienten im Alter <40 Jahren trat eine Gynäkomastie in den meisten Fällen (40,0%) ideopathisch auf. Im Alter >40 Jahren lag am häufigsten eine medikamenten-induzierte Gynäkomastie (60,9%) vor.
- Eine präzise Diagnostik ist entscheidend für eine frühzeitige Diagnosestellung und die differentialdiagnostische Abgrenzung von benignen und malignen Läsionen der Brust.
- Die elf Fälle von Mammakarzinomen der insgesamt 125 Patienten mit Brustsymptomen, die an der Universitätsfrauenklinik Rostock diagnostiziert und therapiert wurden, wiesen ein signifikant höheres Patientenalter auf als die Fälle mit gutartigen Brusterkrankungen ($p=0,003$).
- Das Vorhandensein eines Tastbefundes bei männlichen Patienten mit Brustsymptomen ist per se kein Hinweis auf eine maligne Läsion.
- Sowohl eine Mamillenretraktion ($p<0,001$) als auch ein indolenter Befund ($p<0,001$) liegen signifikant häufiger bei Mammakarzinompatienten vor.
- Für die Detektion von malignen Läsionen der Brust erzielte die bildgebende Diagnostik eine Sensitivität und Spezifität von 90,9% bzw. 87,7% sowie einen positiven und negativen Vorhersagewert von 41,7% bzw. 99%. Somit gelingt mittels Sonographie bzw. Mammographie eine zuverlässige Zuordnung in nicht suspekte und suspekte BIRADS-Kategorien ($p<0,001$).
- Bei allen männlichen Patienten mit Brustsymptomen sollte eine bildgebende Diagnostik durchgeführt werden.
- Bei einem Befund, dem eine nicht suspekten BIRADS-Kategorie (BIRADS 1-3) zugewiesen wurde, ist keine histologische Diagnosesicherung erforderlich.
- Ein Patientenalter ab 65 Jahren ($p=0,009$) und eine suspekte BIRADS-Kategorie ($p<0,001$) sind Risikofaktoren für das männliche Mammakarzinom.

8. Literaturverzeichnis

- [1] Ottini L. et al.: Male breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 73 (2) 2010, p. 141–155. doi:10.1016/j.critrevonc.2009.04.003.
- [2] Ferzoco R. M., Ruddy K. J.: The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Current oncology reports*, 18 (1) 2015, p. 1. doi:10.1007/s11912-015-0487-4.
- [3] Ruddy K. J., Winer E. P.: Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of Oncology*, 24 (6) 2013, p. 1434–1443. doi:10.1093/annonc/mdt025.
- [4] Gómez-Raposo C. et al.: Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 36 (6) 2010, p. 451–457. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.002.
- [5] Fentiman I.: Risk Factors. In: *Male Breast Cancer* (Editor: I. Fentiman). Cham: Springer International Publishing, 2017, pp 25–49.
- [6] Ibrahim M. et al.: Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer*, 18 (1) 2018, p. 179. doi:10.1186/s12885-018-4098-y.
- [7] Boyd J. et al.: Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Research and Treatment*, 53 (1) 1999, p. 87–91. doi:10.1023/A:1006030116357.
- [8] O’Leary T. R. et al.: Metachronous Contralateral Male Breast Cancer: Case Report and Literature Review. *Mil Med*, 184 (9-10) 2019, e581-e586. doi:10.1093/milmed/usz049.
- [9] Jesinger R. A.: Breast Anatomy for the Interventionalist. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 17 (1) 2014, p. 3–9. doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002.
- [10] Javed A., Lteif A.: Development of the human breast. *Semin Plast Surg*, 27 (1) 2013, p. 5–12. doi:10.1055/s-0033-1343989.
- [11] PANDYA S., MOORE R. G.: Breast Development and Anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54 (1) 2011.
- [12] Ellis H., Mahadevan V.: Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (Oxford)*, 31 (1) 2013, p. 11–14. doi:10.1016/j.mpsur.2012.10.018.
- [13] Chen L. et al.: Imaging Characteristics of Malignant Lesions of the Male Breast. *Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 26 (4) 2006, p. 993–1006. doi:10.1148/rg.264055116.
- [14] Chau A. et al.: Male Breast: Clinical and Imaging Evaluations of Benign and Malignant Entities with Histologic Correlation. *The American Journal of Medicine*, 129 (8) 2016, p. 776–791. doi:10.1016/j.amjmed.2016.01.009.
- [15] Nguyen C. et al.: Male breast disease: pictorial review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 33 (3) 2013, p. 763–779. doi:10.1148/rg.333125137.
- [16] Lattin G. E. et al.: From the Radiologic Pathology Archives: Diseases of the Male Breast: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 33 (2) 2013, p. 461–489. doi:10.1148/rg.332125208.
- [17] Braunstein G. D.: Clinical practice. Gynecomastia. *The New England journal of medicine*, 357 (12) 2007, p. 1229–1237. doi:10.1056/NEJMcp070677.
- [18] Barros A., Sampao M.: Gynecomastia: Physiopathology, Evaluation and Treatment. *JSIS* 2011. doi:10.7170/jsis.v1i1.3.

- [19] Sansone A. et al.: Gynecomastia and hormones. *Endocrine*, 55 (1) 2017, p. 37–44. doi:10.1007/s12020-016-0975-9.
- [20] Karagiannis A., Harsoulis F.: Gonadal dysfunction in systemic diseases. *European Journal of Endocrinology*, 152 (4) 2005, p. 501–513. doi:10.1530/eje.1.01886.
- [21] Bowman J. D. et al.: Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*, 32 (12) 2012, p. 1123–1140. doi:10.1002/phar.1138.
- [22] Dickson G.: Gynecomastia. *American family physician*, 85 (7) 2012, p. 716–722.
- [23] Braunstein G. D.: Aromatase and gynecomastia. *Endocrine-related cancer*, 6 (2) 1999, p. 315–324. doi:10.1677/erc.0.0060315.
- [24] Swerdloff R. S., Ng C. M.: Gynecomastia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. In: *Endotext* (Editors: K. R. Feingold et al.). South Dartmouth (MA), 2000.
- [25] Agrawal A. et al.: Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Research and Treatment*, 103 (1) 2007, p. 11–21. doi:10.1007/s10549-006-9356-z.
- [26] Carlson H. E.: Approach to the Patient with Gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (1) 2011, p. 15–21. doi:10.1210/jc.2010-1720.
- [27] Soliman A. T. et al.: Management of Adolescent Gynecomastia: An Update. *Acta bio-medica Atenei Parmensis*, 88 (2) 2017, p. 204–213. doi:10.23750/abm.v88i2.6665.
- [28] Baumann K.: Gynecomastia - Conservative and Surgical Management. *Breast Care (Basel)*, 13 (6) 2018, p. 419–424. doi:10.1159/000494276.
- [29] Ghadjar P. et al.: Treatment strategies to prevent and reduce gynecomastia and/or breast pain caused by antiandrogen therapy for prostate cancer Statement from the DEGRO working group prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, 196 (7) 2020, p. 589–597. doi:10.1007/s00066-020-01598-9.
- [30] Webster J. P.: Mastectomy for Gynecomastia Through a Semicircular Intra-areolar Incision. *Ann Surg*, 124 (3) 1946, p. 557–575.
- [31] Benelli L.: A new periareolar mammoplasty: the "round block" technique. *Aesthetic plastic surgery*, 14 (2) 1990, p. 93–100. doi:10.1007/BF01578332.
- [32] Kornstein A. N., Cinelli P. B.: Inferior pedicle reduction technique for larger forms of gynecomastia. *Aesthetic plastic surgery*, 16 (4) 1992, p. 331–335. doi:10.1007/BF01570696.
- [33] Gucalp A. et al.: Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 173 (1) 2019, p. 37–48. doi:10.1007/s10549-018-4921-9.
- [34] Corti C. et al.: Adjuvant treatment of early male breast cancer. *Current Opinion in Oncology*, 32 (6) 2020.
- [35] Abrams M. J. et al.: Postmastectomy Radiation Therapy Is Associated With Improved Survival in Node-Positive Male Breast Cancer: A Population Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 98 (2) 2017, p. 384–391. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.007.
- [36] Fouhi M. E. et al.: Male breast cancer: a report of 25 cases. *Pan Afr Med J*, 37 2020, p. 343. doi:10.11604/pamj.2020.37.343.23004.
- [37] Goerke K.: 12 - Mamma: 12.2.3 - Mammasonografie. In: *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe (Zehnte Ausgabe) Klinikleitfaden: 12 - Mamma* (Editors: K. Goerke et al.). Munich: Urban & Fischer, 2018, pp 400–403.
- [38] Strauss A.: Mamma: 25.1 Mammasonographie. In: *Ultraschallpraxis in Geburtshilfe und Gynäkologie* (Editor: A. Strauss). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017, p 593.

- [39] Bettendorf U., Fisseler-Eckhoff A.: Die Rolle des Pathologen im Mammographie-Screening. *Der Pathologe*, 30 (1) 2009, p. 20–30. doi:10.1007/s00292-008-1121-0.
- [40] Al-Allak A. et al.: Gynaecomastia: A decade of experience. *The Surgeon*, 9 (5) 2011, p. 255–258. doi:10.1016/j.surge.2010.10.004.
- [41] Daniels I. R., Layer G. T.: How should gynaecomastia be managed? *ANZ journal of surgery*, 73 (4) 2003, p. 213–216. doi:10.1046/j.1445-1433.2002.02584.x.
- [42] Costanzo P. R. et al.: Clinical and Etiological Aspects of Gynecomastia in Adult Males: A Multicenter Study. *Biomed Res Int*, 2018 2018, p. 8364824. doi:10.1155/2018/8364824.
- [43] Harman S. M. et al.: Longitudinal Effects of Aging on Serum Total and Free Testosterone Levels in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2) 2001, p. 724–731. doi:10.1210/jcem.86.2.7219.
- [44] Perheentupa A., Huhtaniemi I.: Aging of the human ovary and testis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 299 (1) 2009, p. 2–13. doi:10.1016/j.mce.2008.11.004.
- [45] Salonia A. et al.: Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers*, 5 (1) 2019, p. 38. doi:10.1038/s41572-019-0087-y.
- [46] Schienkiewitz A. et al.: Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland(2). Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 2017. doi:10.17886/RKI-GBE-2017-025.
- [47] Ponti F. et al.: Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10 2020, p. 861. doi:10.3389/fendo.2019.00861.
- [48] Flegal K. M. et al.: Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr*, 89 (2) 2009, p. 500–508. doi:10.3945/ajcn.2008.26847.
- [49] Niewoehner C. B., Nuttall F. Q.: Gynecomastia in a hospitalized male population. *The American Journal of Medicine*, 77 (4) 1984, p. 633–638. doi:10.1016/0002-9343(84)90353-X.
- [50] Mancino A. et al.: Gynecomastia. In: *The Breast (Fifth Edition)*. 2018, 104-115.e5.
- [51] Giordano S. H. et al.: Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer*, 101 (1) 2004, p. 51–57. doi:10.1002/cncr.20312.
- [52] Korde L. A. et al.: Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol*, 28 (12) 2010, p. 2114–2122. doi:10.1200/JCO.2009.25.5729.
- [53] Johnson R. E. et al.: Gynecomastia - evaluation and current treatment options. *Therapeutics and clinical risk management*, 7 2011, p. 145–148. doi:10.2147/TCRM.S10181.
- [54] Cuhaci N. et al.: Gynecomastia: Clinical evaluation and management. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 18 (2) 2014, p. 150–158. doi:10.4103/2230-8210.129104.
- [55] Block W. D., Muradali D.: Breast cancer in men. *CMAJ Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 185 (14) 2013, p. 1247. doi:10.1503/cmaj.122056.
- [56] Ilhan E. et al.: A Clinicopathological Evaluation of Male Patients with Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 4 (5) 2009, p. 308–314. doi:10.1159/000230912.
- [57] Önder Ö. et al.: Imaging findings and classification of the common and uncommon male breast diseases. *Insights Imaging*, 11 (1) 2020, p. 27. doi:10.1186/s13244-019-0834-3.
- [58] Fentiman I. S. et al.: Male breast cancer. *The Lancet*, 367 (9510) 2006, p. 595–604. doi:10.1016/S0140-6736(06)68226-3.

- [59] Ngoo K. S. et al.: Male breast cancer: experience from a Malaysian tertiary centre. *Singapore medical journal*, 50 (5) 2009, p. 519–521.
- [60] Hotko Y. S.: Male breast cancer: clinical presentation, diagnosis, treatment. *Experimental oncology*, 35 (4) 2013, p. 303–310.
- [61] Muñoz Carrasco R. et al.: Mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease. *European radiology*, 20 (12) 2010, p. 2797–2805. doi:10.1007/s00330-010-1867-7.
- [62] Nuttall F. Q. et al.: Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *European journal of clinical pharmacology*, 71 (5) 2015, p. 569–578. doi:10.1007/s00228-015-1835-x.
- [63] Nofal M. N., Yousef A. J.: The diagnosis of male breast cancer. *The Netherlands journal of medicine*, 77 (10) 2019, p. 356–359.
- [64] Erlichman C. et al.: Male breast cancer: a 13-year review of 89 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2 (8) 1984, p. 903–909. doi:10.1200/JCO.1984.2.8.903.
- [65] Ferrer R.: Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *American family physician*, 58 (6) 1998, p. 1313–1320.
- [66] Freeman A. M., Matto P.: Adenopathy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2021.
- [67] Bree E. de et al.: Breast enlargement in young men not always gynaecomastia: breast cancer in a 22-year-old man. *ANZ journal of surgery*, 75 (10) 2005, p. 914–916. doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03572.x.
- [68] Scheike O.: Male breast cancer. 5. Clinical manifestations in 257 cases in Denmark. *British journal of cancer*, 28 (6) 1973, p. 552–561. doi:10.1038/bjc.1973.185.
- [69] Marino M. A. et al.: Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *The oncologist*, 25 (2) 2020, e231-e242. doi:10.1634/theoncologist.2019-0427.
- [70] Adibelli Z. H. et al.: The Diagnostic Accuracy of Mammography and Ultrasound in the Evaluation of Male Breast Disease: A New Algorithm. *Breast Care (Basel)*, 4 (4) 2009, p. 255–259. doi:10.1159/000226284.
- [71] Soo M. S. et al.: Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. *AJR. American journal of roentgenology*, 177 (5) 2001, p. 1167–1170. doi:10.2214/ajr.177.5.1771167.
- [72] Niell B. L. et al.: ACR Appropriateness Criteria® Evaluation of the Symptomatic Male Breast. *Journal of the American College of Radiology*, 15 (11, Supplement) 2018, S313-S320. doi:10.1016/j.jacr.2018.09.017.
- [73] Kanakis G. A. et al.: EAA clinical practice guidelines-gynecomastia evaluation and management. *Andrology*, 7 (6) 2019, p. 778–793. doi:10.1111/andr.12636.
- [74] Sarıca Ö. et al.: Efficiency of Imaging Modalities in Male Breast Disease: Can Ultrasound Give Additional Information for Assessment of Gynecomastia Evolution? *Eur J Breast Health*, 14 (1) 2018, p. 29–34. doi:10.5152/ejbh.2017.3416.
- [75] Yoon B. et al.: Male patients with unilateral breast symptoms: an optimal imaging approach. *European radiology*, 30 (8) 2020, p. 4242–4250. doi:10.1007/s00330-020-06828-3.
- [76] Rong X. et al.: Ultrasonographic assessment of male breast diseases. *The breast journal*, 24 (4) 2018, p. 599–605. doi:10.1111/tbj.12982.
- [77] Miao H. et al.: Incidence and Outcome of Male Breast Cancer: An International Population-Based Study. *J Clin Oncol*, 29 (33) 2011, p. 4381–4386. doi:10.1200/JCO.2011.36.8902.

- [78] Brinton L. A. et al.: Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Research and Treatment*, 119 (1) 2010, p. 185–192. doi:10.1007/s10549-009-0379-0.
- [79] Marianne Ewertz, Lars Holmberg, Steinar Tretli, Bo V. Pedersen, Allan Kristensen: Risk Factors for Male Breast Cancer? A Case-Control Study from Scandinavia. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden), 40 (4) 2001, p. 467–471. doi:10.1080/02841860117406.
- [80] Humphries M. P. et al.: Obesity and male breast cancer: provocative parallels? *BMC Medicine*, 13 (1) 2015, p. 134. doi:10.1186/s12916-015-0380-x.
- [81] Brinton L. A. et al.: Anthropometric and Hormonal Risk Factors for Male Breast Cancer: Male Breast Cancer Pooling Project Results. *J Natl Cancer Inst*, 106 (3) 2014. doi:10.1093/jnci/djt465.
- [82] Sørensen H. T. et al.: Risk of Breast Cancer in Men With Liver Cirrhosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, 93 (2) 1998.
- [83] Lenfant-Pejovic M. H. et al.: Risk factors for male breast cancer: a Franco-Swiss case-control study. *International journal of cancer*, 45 (4) 1990, p. 661–665. doi:10.1002/ijc.2910450415.
- [84] Vojvodic M. et al.: Anabolic-androgenic Steroid Use Among Gynecomastia Patients: Prevalence and Relevance to Surgical Management. *Annals of Plastic Surgery*, 83 (3) 2019.
- [85] Luis D. A. de et al.: Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature. *Anales de medicina interna* (Madrid, Spain 1984), 18 (9) 2001, p. 489–491.
- [86] Deepinder F., Braunstein G. D.: Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert opinion on drug safety*, 11 (5) 2012, p. 779–795. doi:10.1517/14740338.2012.712109.
- [87] Dudek P. et al.: Late-onset hypogonadism. *Prz Menopauzalny*, 16 (2) 2017, p. 66–69. doi:10.5114/pm.2017.68595.
- [88] NEAVES W. B. et al.: Leydig Cell Numbers, Daily Sperm Production, and Serum Gonadotropin Levels in Aging Men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 59 (4) 1984, p. 756–763. doi:10.1210/jcem-59-4-756.
- [89] JOHNSON L. et al.: Quantification of the Human Sertoli Cell Population: Its Distribution, Relation to Germ Cell Numbers, and Age-Related Decline¹. *Biol Reprod*, 31 (4) 1984, p. 785–795. doi:10.1095/biolreprod31.4.785.
- [90] Abbara A. et al.: Hypothalamic Response to Kisspeptin-54 and Pituitary Response to Gonadotropin-Releasing Hormone Are Preserved in Healthy Older Men. *Neuroendocrinology*, 106 (4) 2018, p. 401–410. doi:10.1159/000488452.
- [91] Camacho E. M. et al.: Age-associated changes in hypothalamic-pituitary-testicular function in middle-aged and older men are modified by weight change and lifestyle factors: longitudinal results from the European Male Ageing Study. *European Journal of Endocrinology*, 168 (3) 2013, p. 445–455. doi:10.1530/EJE-12-0890.
- [92] Feldman H. A. et al.: Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (2) 2002, p. 589–598. doi:10.1210/jcem.87.2.8201.
- [93] Antonio L. et al.: Low Free Testosterone Is Associated with Hypogonadal Signs and Symptoms in Men with Normal Total Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (7) 2016, p. 2647–2657. doi:10.1210/jc.2015-4106.
- [94] Muller M. et al.: Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *European Journal of Endocrinology*, 149 (6) 2003, p. 583–589. doi:10.1530/eje.0.1490583.

- [95] Jardí F. et al.: Estradiol and Age-Related Bone Loss in Men. *Physiological reviews*, 98 (1) 2018, p. 1. doi:10.1152/physrev.00051.2017.
- [96] Bjørnerem Å. et al.: Endogenous Sex Hormones in Relation to Age, Sex, Lifestyle Factors, and Chronic Diseases in a General Population: The Tromsø Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (12) 2004, p. 6039–6047. doi:10.1210/jc.2004-0735.
- [97] Russell N., Grossmann M.: MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Estradiol as a male hormone. *European Journal of Endocrinology*, 181 (1) 2019, R23-R43. doi:10.1530/EJE-18-1000.
- [98] Du Swee S., Gan E. H.: Late-Onset Hypogonadism as Primary Testicular Failure. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10 2019, p. 372. doi:10.3389/fendo.2019.00372.
- [99] Samipoor F. et al.: The association between hypogonadism symptoms with serum testosterone, FSH and LH in men. *The Aging Male*, 21 (1) 2018, p. 1–8. doi:10.1080/13685538.2017.1382468.
- [100] Liu P. Y. et al.: Mechanisms of Hypoandrogenemia in Healthy Aging Men. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 34 (4) 2005, p. 935–955. doi:10.1016/j.ecl.2005.07.008.
- [101] Schanz S. et al.: S1 guidelines: Gynecomastia in adults. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 15 (4) 2017, p. 465–472. doi:10.1111/ddg.13080.
- [102] Derman,, O. et al.: Long-term Follow-up of Tamoxifen Treatment in Adolescents with Gynecomastia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 21 (5) 2008, p. 449–454. doi:10.1515/JPEM.2008.21.5.449.
- [103] Hanavadi S. et al.: The role of tamoxifen in the management of gynaecomastia. *The Breast*, 15 (2) 2006, p. 276–280. doi:10.1016/j.breast.2005.04.007.

9. Anhang

9.1. Lebenslauf

Persönliche Informationen

Name:	Julia Schiemann
Geburtsdatum:	27.07.1994
Geburtsort:	Neubrandenburg
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulausbildung

2001 - 2005	Grundschule Sandberg, Neustrelitz
2005 - 2014	Gymnasium Carolinum, Neustrelitz

Medizinische Ausbildung

10/2014	Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
09/2017	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2020	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2020 - 10/2021	Praktisches Jahr
12/2021	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01/2022	Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr

Innere Medizin 11/2020 - 03/2021	Universitätsklinikum Rostock (Pneumologie / Endokrinologie)
Gynäkologie und Geburtshilfe 03/2021 - 06/2021	Sana HANSE-Klinikum Wismar
Chirurgie 06/2021 - 10/2021	MediClin Müritz-Klinikum Waren (Müritz)

Ärztliche Tätigkeit

05-07/2022	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Ruppin-Brandenburg, Neuruppin
ab 08/2022	Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe, MediClin Müritz-Klinikum Waren (Müritz)

9.2. Publikation

A Stachs , J Schiemann , S Hartmann , J Stubert , T Reimer , B Gerber

Mammakarzinom-Risiko bei Männern mit Brustsymptomen - wieviel Diagnostik für welchen Patienten?

Senologie - Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie 2021; 18(02): e35

DOI: 10.1055/s-0041-1730217

9.3. Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertationsschrift mit dem Titel:

„Untersuchungen zum Risiko eines Mammakarzinoms bei männlichen Patienten mit Brustsymptomen unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose Gynäkomastie“

unter Anleitung von Frau Prof. Dr. med. A. Stachs selbstständig angefertigt habe und keine anderen als die in der Arbeit angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, wurden als solche kenntlich gemacht.

Weiterhin versichere ich, dass die vorliegende Promotionsschrift bisher bei keiner anderen in- oder ausländischen Fakultät zur Eröffnung des Promotionsverfahrens eingereicht worden ist.

Waren (Müritz), im Januar 2025

Julia Schiemann

9.4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertationsschrift unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. A. Stachs für die Vergabe des interessanten Themas sowie die engagierte Betreuung und Unterstützung bei Fragen und Problemen.

Außerdem möchte ich Frau PD Dr. Ä. Glass und Frau A. Hornung danken für die Beratung im Bereich Statistik.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meiner Familie und meinen Freunden, die mir allzeit den Rücken gestärkt haben.