

# Dissertation

*20 Jahre radiologische Bildgebung der männlichen Brust-  
eine retrospektive Analyse*

-

*20 years of radiological imaging of male breast-  
a retrospective analysis*

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Alexander Schroer, geb. Schneider

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Dominik Geisel

Datum der Promotion: 30.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	<u>3</u>
	Abbildungsverzeichnis	<u>5</u>
	Tabellenverzeichnis	<u>6</u>
1	<b>Zusammenfassung- Abstract</b>	<u>7</u>
2	<b>Einleitung</b>	<u>9</u>
	2.1. Gynäkomastie.....	11
	2.1.1. Definition	
	2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren	
	2.1.3. Häufigkeit	
	2.1.4. Diagnostik	
	2.1.4.1. Bildgebende Diagnostik	
	2.1.4.1.1. Mammographie	
	2.1.4.1.2. Sonographie	
	2.1.5. Therapie	
	2.2. Mammarkarzinom beim Mann (MBC).....	20
	2.2.1. Definition	
	2.2.2. Risikofaktoren	
	2.2.3. Diagnostik	
	2.2.3.1. Bildgebende Diagnostik	
	2.2.3.1.1. Mammographie	
	2.2.3.1.2. Sonographie	
	2.2.3.1.3. Schnittbilddiagnostik	
	2.2.3.2. Invasive Diagnostik	
	2.2.4. Pathologische Einteilung	
	2.2.5. Tumoreigenschaften	
	2.2.6. Therapie	
	2.3. Andere benigne und maligne Entitäten der männlichen Brust.....	29
3	<b>Material und Methoden</b>	<u>30</u>

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
	4.1. Klinische Betrachtung des Gesamtkollektivs.....	32
	4.1.1. Altersverteilung	
	4.1.2. (Rechtfertigende) Indikation/ Symptome	
	4.1.3. Untersuchungsmethoden	
	4.2. Klinisch- radiologische Untersuchungsergebnisse.....	34
	4.2.1. Bildmorphologisch als benigne eingeordnete Veränderungen	
	4.2.1.1. BI-RADS 1	
	4.2.1.2. BI- RADS 2/ 3	
	4.2.1.2.1. Bildmorphologisch suspizierte Lipomastie/ Gynäkomastie	
	4.2.1.2.2. Bildmorphologisch suspizierter, benigner Tumor	
	4.2.1.2.3. Bildmorphologisch suspizierte, entzündliche Veränderung	
	4.2.2. Bildmorphologisch als maligne eingeordnete Veränderungen (BI-RADS 4/ 5)	
	4.3. Histopathologische Untersuchungsergebnisse.....	45
	4.3.1. Überblick	
	4.3.1.1. Bewertung der Untersuchungsmethoden	
	4.3.1.2. Bewertung der bildmorphologischen Kriterien	
	4.3.2. Histologisch gesicherte, benigne Veränderungen	
	4.3.3. Histologisch gesicherte maligne Veränderungen	
	4.3.3.1. Intramammärer Primärtumor	
	4.3.3.2. Maligne Veränderungen mit sekundärem Brustbefall	
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
	Eidesstattliche Versicherung	70
	Lebenslauf	71
	Danksagung	72
	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	73

## Abkürzungsverzeichnis

A.....	Arteria
a.e.....	am ehesten
Abb.....	Abbildung
ACE.....	Angiotensin- converting- enzyme
AJCC.....	American Joint Commision on cancer
ART.....	anti-retrovirale Therapie
B.....	beidseits
BI- RADS.....	Breast Imaging- Reporting and Data System
BRCA.....	BReast-CAnceR- gene
bzw.....	beziehungsweise
CC.....	craniocaudal
CUP.....	cancer of unknown primary
DCIS.....	duktales Carcinoma in situ
entspr.....	entsprechend
ER.....	Östrogenrezeptor
ER/ PR.....	Estrogen/ Progesteron- Rezeptor
FSH.....	Follikel-stimulierendes Hormon
ft3.....	Trijodthyronin
ft4.....	Thyroxin
GOT.....	Glutamat-Oxalacetat- Transferase
hCG.....	humanes Chorion-Gonadotropin
HER2.....	human epidermal growth receptor 2
HIV.....	humane immunodeficiency virus
inkl.....	inklusive
L.....	links
LH.....	Luteinisierendes Hormon
M.....	Metastase
M.....	Musculus, Morbus
MAP.....	mitogen- activated protein
MBC.....	male breast cancer
MG.....	Mammographie
MIB-1.....	Molecular Immunology Borstel
MLO.....	mediolateral- oblique
Mm.....	Musculi
mTOR.....	mammalian target of Rapamycin

N .....Nodus  
NST..... no special type  
o.g..... oben genannte  
PACS ..... Picture Archiving and Communicating System  
PR..... Progesteronrezeptor  
R .....rechts  
RAS..... rat sarcoma  
RIS..... Radiologisches Informationssystem  
T .....Tumor  
Tab..... Tabelle  
TNM ..... Tumor, Nodus, Metastase  
TSH..... Thyroid-stimulierendes Hormon  
UICC ..... Union for International Cancer Control  
US..... Ultraschall  
z.B..... zum Beispiel

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MG: noduläre Gynäkomastie in geringer Ausprägung .....	15
Abbildung 2: MG: noduläre Gynäkomastie in mäßiger Ausprägung .....	15
Abbildung 3: MG: dendritische Gynäkomastie .....	16
Abbildung 4: MG: dendritische Gynäkomastie .....	16
Abbildung 5: MG: glanduläre Gynäkomastie .....	16
Abbildung 6: MG: glanduläre Gynäkomastie .....	16
Abbildung 7: US: noduläre Gynäkomastie. ....	17
Abbildung 8: US: Übergang von der nodulären zur dendritischen Gynäkomastie .....	17
Abbildung 9: US: dendritische Gynäkomastie. ....	18
Abbildung 10: US: dendritische Gynäkomastie. ....	18
Abbildung 11: US: glanduläre Gynäkomastie. ....	18
Abbildung 12: US: glanduläre Gynäkomastie. ....	18
Abbildung 13: MG: Mammakarzinom NST (T1) .....	23
Abbildung 14: US: Mammakarzinom NST (T1) .....	23
Abbildung 15: MG: Mammakarzinom NST (T2) .....	24
Abbildung 16: US: Mammakarzinom NST (T2) .....	24
Abbildung 17: MG: Mammakarzinom NST (T4) mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen .....	25
Abbildung 18: US: Mammakarzinom NST (T4) .....	25
Abbildung 19: Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs im Zeitraum 2003- 2023. ....	32
Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der (BI-RADS-) Befundkategorien im Gesamtkollektiv .....	34
Abbildung 21: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit diagnostizierter Gynäkomastia vera. ....	35
Abbildung 22: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit radiologischem V.a. benigne Tumoren. ...	38
Abbildung 23: US: Lipom .....	39
Abbildung 24: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit entzündlichen Brustveränderungen .....	41
Abbildung 25: US: Mastitis .....	42
Abbildung 26: US: intramammäre Abszessformation.....	42
Abbildung 27: Altersverteilung bei Patienten mit suspizierter Malignität (Bi-RADS 4/5).....	43
Abbildung 28: US: pseudangiomatöse Stromahyperplasie (PASH).....	50
Abbildung 29: MG: Myofibroblastom .....	51
Abbildung 30: US: Myofibroblastom .....	51
Abbildung 31: MG: Trichoepitheliom .....	52
Abbildung 32: US: Trichoepitheliom .....	52
Abbildung 33: Altersverteilung des Patientenkollektivs mit intramammären Primärtumor. ....	53
Abbildung 34: MG: invasiv- papilläres Karzinom .....	54
Abbildung 35: US: invasiv- papilläres Karzinom.....	54
Abbildung 36: US: invasiv- lobuläres Karzinom .....	55
Abbildung 37: MG: intramammäres Merkelzellkarzinom .....	58
Abbildung 38: US: intramammäres Merkelzellkarzinom.....	58
Abbildung 39: US: intramammäres follikuläres (Non Hodgkin-) Lymphom .....	59

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Arzneimittel(gruppen) die mit dem Auftreten einer Gynäkomastie assoziiert sind .....	12
Tabelle 2: BI-RADS- Klassifikation (vereinfacht) .....	14
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (vereinfacht) .....	27
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC und AJCC (vereinfacht) .....	27
Tabelle 5: Einteilung der Expression der HER2/neu- Rezeptoren in Mammakarzinomen. ....	28
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der zur Untersuchung führenden Symptomatik im Patientenkollektiv im Zeitraum 2003- 2023. ....	33
Tabelle 7: Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer Gynäkomastie und ihre absolute Häufigkeit im Patientenkollektiv .....	37
Tabelle 8: Aufstellung der histopathologischen Ergebnisse nach durchgeführter Biopsie bei Patienten mit Tumorverdacht (BI-RADS 4/5) .....	45
Tabelle 9: Vierfeldertafel suspizierte Malignität (BI- RADS 4/5) vs. histopathologischer Befund .....	45
Tabelle 10: Vierfeldertafel Konfiguration einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis .....	46
Tabelle 11: Vierfeldertafel Randbegrenzung einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis.....	47
Tabelle 12: Vierfeldertafel dopplersonographische Perfusion einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis .....	47
Tabelle 13: Vierfeldertafel bildmorphologische Auffälligkeit ( $\geq 1$ ) einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis.....	48
Tabelle 14: Vierfeldertafel bildmorphologische Auffälligkeit ( $\geq 2$ ) einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis.....	48
Tabelle 15: Zusammenfassung der Patientengruppe mit intramammären Primärtumor hinsichtlich Tumorentität, Lokalisation, Größe, TNM- Klassifikation und Tumorbiologie .....	56

# 1 Zusammenfassung- Abstract

**Hintergrund und Ziele:** Obwohl die männliche Brust ein rudimentäres, nicht funktionelles Organ ist, kann hier eine Vielzahl gutartiger und bösartiger Erkrankungen auftreten. Die meisten dieser Erkrankungen zeigen charakteristische klinische und radiologische Befunde, die problemlos mit der histopathologischen Diagnose korreliert werden können. Einige Erkrankungen können bildmorphologisch jedoch nicht eindeutig zugeordnet werden oder führen sogar zu einer Fehlinterpretation. Das Ziel dieser Arbeit war daher die Bewertung der klinischen und radiologischen Verdachtsdiagnosen in der retrospektiven Zusammenschau mit den histopathologischen Ergebnissen um spezielle bildmorphologische Merkmale und ein optimales diagnostisches Procedere zu identifizieren.

**Material und Methoden:** Es erfolgte eine retrospektive, statistische Auswertung von 1201 radiologischen Befundberichten männlicher Patienten in den mammadiagnostischen Stationen der Charité Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 2003 bis 2023 und die Korrelation mit vorhandenen histopathologischen Befunden.

**Ergebnisse:** Der Mehrheit der betrachteten Patienten wurde eine BIRADS 2- Klassifikation zugeschrieben, bei 833 Patienten (69 %) wurde eine ein- oder beidseitige Gynäkomastia vera diagnostiziert. Bei 94 Patienten (7,9 %) wurde eine Biopsie (BIRADS 4 oder 5) durchgeführt, hierbei konnte bei 17 Patienten ein intramammärer Primärtumor nachgewiesen werden, 12 Patienten hatten eine maligne Veränderung mit sekundärem Brustbefall, die übrigen Patienten zeigten eine benigne Entität, im Schwerpunkt eine Gynäkomastia vera. Bei Nachweis von mindestens zwei bildmorphologischen Auffälligkeiten bezüglich Konfiguration, Randbegrenzung oder Perfusion einer intramammären Herdläsion konnte eine Sensitivität von etwa 81 % und eine Spezifität von etwa 90 % hinsichtlich der Identifikation einer malignen Erkrankung der Brust ermittelt werden.

**Schlussfolgerung:** Bei der diagnostischen Beurteilung der männlichen Brust ist die Mammographie in Verbindung mit dem Ultraschall unerlässlich und sollte zusammen mit einer fokussierten körperlichen Untersuchung durchgeführt werden. Die Biopsie spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnose männlicher Brusttumore, unabhängig von ihren scheinbar gutartigen oder bösartigen radiologischen Merkmalen. Ein umschriebener Verdichtungsherd in der Mammographie mit gutartiger Morphologie kann tatsächlich einem Karzinom entsprechen, während sich ein Herd mit überwiegend bösartigen bildmorphologischen Merkmalen in der histopathologischen Untersuchung als gutartig oder sogar entzündlich erweisen kann. Deshalb sollte sich die Radiologin/ der Radiologe dieses Konflikts bei der Bildbetrachtung und Befundung bewusst sein, um zu vermeiden, dass bösartige Erkrankungen der männlichen Brust nicht als solche erkannt werden.

**Background and Objectives:** Although the male breast is a rudimentary and non-functional organ, a variety of benign and malignant diseases can occur here. Most of these diseases exhibit characteristic clinical and radiological findings that can be easily correlated with histopathological diagnosis. However, some diseases cannot be clearly attributed to morphological imaging or even lead to misinterpretation. The objective of this study was to evaluate clinical and radiological suspected diagnoses in retrospective correlation with histopathological findings to identify specific morphological imaging features and an optimal diagnostic procedure.

**Materials and Methods:** A retrospective statistical analysis was performed on 1201 radiological reports of male patients in the mammographic diagnostic departments of the Charité Universitätsmedizin Berlin from 2003 to 2023 and correlated with existing histopathological findings.

**Results:** The majority of patients were classified as BIRADS 2, with 833 patients (69%) diagnosed with unilateral or bilateral gynecomastia vera. Biopsies (BIRADS 4 or 5) were performed on 94 patients (7.9%), with 17 patients having an intramammary primary tumor, 12 patients having a malignant disease with secondary breast involvement, and the remaining patients having a benign entity, mainly gynecomastia vera. A sensitivity of about 81% and a specificity of about 90% for identifying a malignant breast disease could be determined when at least two morphological imaging abnormalities regarding the configuration, margin, or perfusion of an intramammary focal lesion were detected.

**Conclusion:** In the diagnostic assessment of the male breast, mammography combined with ultrasound is essential and should be performed together with a focused physical examination. Biopsy plays a crucial role in diagnosing male breast tumors, regardless of their seemingly benign or malignant radiological features. A circumscribed density lesion in mammography with benign morphology can actually correspond to a carcinoma, whereas a lesion with predominantly malignant morphological features in histopathological examination can prove to be benign or even inflammatory. Therefore, the radiologist should be aware of this conflict in image interpretation and reporting to avoid malignant male breast diseases being misdiagnosed.

## 2 Einleitung

Die männliche Brust kann als Organ ohne relevante physiologische Funktion vielfältige pathologische Veränderungen erfahren. Im Regelfall besteht die männliche Brust zum überwiegenden Anteil aus Fettgewebe mit vereinzelt, subareolären Gangstrukturen, die den prominenten Mm. pectorales majores aufliegen. Der eigentliche Drüsenkörper wird hormonell gesteuert und unterliegt in verschiedenen Lebensabschnitten Wachstums- und Ruhephasen. Zusätzlich umfasst die männliche Brust die in unterschiedlichen Ausprägungen pigmentierten Mamillen mit „freien“, d.h. nicht mit Haaren assoziierten Talgdrüsen und die ebenfalls pigmentierte aber meist behaarte Areola mit apokrinen Drüsen (1).

Die embryologische Entwicklung der Mammae ist bei männlichen und weiblichen Individuen identisch. Erst in der Pubertät findet aufgrund der ansteigenden Testosteronkonzentrationen keine weitere Entwicklung der männlichen Brust und somit normalerweise keine Ausbildung des mammären Drüsenkörpers statt (2). Folglich sollte sich im Rahmen der körperlichen Untersuchung, insbesondere bei der Palpation der männlichen Brust, kein Hinweis auf tastbares Drüsengewebe ergeben. In klinischen Untersuchungen konnte jedoch bei ungefähr 57 % der männlichen Bevölkerung über 44 Jahre tastbares Drüsengewebe nachgewiesen werden (3). Zusätzlich konnte bei bis zu 40 % der heranwachsenden Jungen eine vorübergehende Gynäkomastie beobachtet werden (4).

Weitere pathologische Veränderungen der männlichen Brust können durch angeborene Anomalien, Entzündungen oder Veränderungen des Körperhabitus entstehen. Aufgrund des normalerweise fehlenden Drüsenkörpers sind Pathologien wie fibrozystische Veränderungen, Papillome und duktales Hyperplasien selten (5). Trotzdem sollte insbesondere das Malignitätsrisiko nicht übersehen werden, auch wenn die Inzidenz bei Männern gering ist und nur etwa ~0,5 -1 % aller Brustkrebsfälle ausmacht (6,7).

Insgesamt gibt es wenig evidente Fakten aus randomisierten Studien hinsichtlich spezifischer Diagnostik, biologischen Parametern und Therapie des männlichen Mammakarzinoms. Die vorhandenen Erkenntnisse beruhen derzeit überwiegend auf „epidemiologischen Daten, retrospektiven Fallberichten, retrospektiven Erhebungen mit kleinen Kohorten und inhomogenen Studienkollektiven“ (8). Bis heute existiert keine Leitlinie oder ein standardisiertes Protokoll für die bildgebende Diagnostik der männlichen Brust oder Behandlungsstandards, „die sich auf größere randomisierte Studien beziehen könnten“ (8). Dabei wäre eine Standardisierung des diagnostischen Vorgehens sinnvoll, insbesondere im Hinblick auf die möglichst frühzeitige Diagnose der seltenen Brustkrebsfälle bei Männern.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, den Einsatz, das Ergebnis und die Effizienz der Bildgebung der männlichen Brust in der radiologischen Abteilung einer Universitätsklinik über einen Zeitraum von 20 Jahren zu bewerten. Darüber hinaus sollen weniger häufige pathologische Entitäten aufgezeigt und das Wissen über ihre radiologischen Befunde sowie verschiedene radiologische Befunde der männlichen Krebsbrust vertieft werden.

Frühere Studien zu diesem Thema waren durch kleine Stichprobengrößen begrenzt, die vorliegende Studie ist, nach Kenntnis des Autors, eine der bisher größten retrospektiven Erhebungen, die die radiologischen Merkmale männlicher Brusterkrankungen diskutiert.

## 2.1. Gynäkomastie

### 2.1.1. Definition

Die echte Gynäkomastie bezeichnet „die ein- oder beidseitige Ausbildung eines Mammadrüsenkörpers“ beim genotypisch männlichen Geschlecht. Diese Brustdrüsenanschwellung kann asymptomatisch oder symptomatisch auftreten (9). Abzugrenzen hiervon ist die Lipomastie, bei der eine übermäßige Konzentration von intramammären Fettgewebe ohne Ausbildung von Drüsengewebe besteht (Pseudogynäkomastie).

### 2.1.2. Ätiologie und Risikofaktoren

Es wird angenommen, dass endokrinologische Ungleichgewichte, die zu einem Anstieg des Verhältnisses von (stimulierenden) Östrogenen zu (inhibitorischen) Androgenen (vor allem Testosteron) führen, für die Ausbildung einer Gynäkomastie verantwortlich sind (10). Die echte Gynäkomastie sollte daher nicht vorwiegend als eigenständiges Krankheitsbild verstanden werden, sondern als symptomatische Veränderung einer endokrinen Störung.

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Gynäkomastie sind die dauerhafte Medikamenteneinnahme (*Tab. 1*), der chronische Drogenmissbrauch von z.B. Alkohol, Heroin und/ oder Marihuana, hormonproduzierende Tumore oder systemische Erkrankungen. Weiterhin konnte im Rahmen einer Studie an Wachsoldaten der deutschen Bundeswehr nachgewiesen werden, dass eine übermäßige mechanische Belastung der Brust durch „Druck, Anprall und Reibung“ ebenfalls zu einem Drüsenkörperwachstum führen kann (11). Insbesondere in der Pubertät und im Senium kann häufig keine konkrete Ursache für die Ausbildung einer Gynäkomastie identifiziert werden (12–14).

Tabelle 1: Arzneimittel(gruppen) die mit dem Auftreten einer Gynäkomastie assoziiert sind

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<b>Antiandrogen wirksame Medikamente</b> Flutamid Bicalutamid Finasterid Dutasterid Spironolacton  <b>Hormone</b> Estradiol Clomifen Tamoxifen  <b>GnRH-Agonisten</b> Buserelin  <b>Andere</b> Metoclopramid	<b>Antiandrogen wirksame Medikamente</b> Eplerenon Ketoconazol  <b>Hormone</b> hCG  <b>Antitumorogene Medikamente</b> Cimetidin Ranitidin Protonpumpeninhibitoren  <b>Psychopharmaka</b> Haloperidol Phenothiazine SSRI (Fluoxetine)  <b>Drogenmissbrauch</b> Alkohol  <b>Andere</b> ART	<b>Antiandrogen wirksame Medikamente</b> Lavendelöl  <b>Hormone</b> Anabolika Wachstumshormone  <b>Chemotherapeutika</b> Imatinib Methotrexat Alkylantien  <b>Psychopharmaka</b> Diazepam  <b>Antibiotika</b> Isoniazid Metronidazol  <b>Drogenmissbrauch</b> Amphetamine Heroin Marihuana Methadon  <b>Kardiovaskuläre Medikamente</b> Kalziumkanalblocker Amiodaron ACE- Hemmer Digoxin  <b>Andere</b> Phenytoin Penicillamin Theophyllin

Tabelle 1: exemplarische Arzneimittelgruppen und Beispielwirkstoffe, die mit dem Auftreten einer Gynäkomastie assoziiert sind (15):

Gruppe 1: Arzneimittel(gruppen) mit nachgewiesener Assoziation (entspr. Kategorie A in der Originalpublikation);

Gruppe 2: Arzneimittel(gruppen) mit sehr wahrscheinlicher Assoziation (entspr. Kategorie B)

Gruppe 3: Arzneimittel(gruppen) ohne signifikante Assoziation (entspr. Kategorie C und D)

### 2.1.3. Häufigkeit

Die echte Gynäkomastie ist die häufigste klinische Veränderung der männlichen Brust und ihre Häufigkeit differiert in unterschiedlichen Lebensabschnitten. Ein physiologisches Auftreten der Gynäkomastie lässt sich bei Neugeborenen, in der Pubertät sowie im Senium feststellen. Während sie im Neugeborenenalter mit einer Prävalenz bis zu 90% (16) gefunden werden kann tritt sie in der Pubertät mit einer Häufigkeit von etwa 40- 70% auf (17,18). In der erwachsenen Normalpopulation wird die Gynäkomastie in eher geringer Ausprägung und mit einer Häufigkeit von 30- 40% mitgeteilt. Im Senium lässt sich eine Prävalenz für Brustveränderungen von bis zu 50% beobachten, wobei es sich hierbei im Schwerpunkt um Pseudogynäkomastien handelt.

#### 2.1.4. Diagnostik

Hinsichtlich des diagnostischen Vorgehens sollte individuell und befundorientiert vorgegangen werden (19), insbesondere bei länger bestehender und schmerzfreier Gynäkomastie sowie bei Auftreten in einem „typischen Altersabschnitt“ ist eine eskalierende Diagnostik nicht zwingend notwendig (20).

Die typischen, nicht- invasiven, diagnostischen Optionen sind Anamnese und klinische Untersuchung sowie laborchemische und bildgebende Diagnostik. Hinsichtlich der invasiven Diagnostik sei die Probenbiopsie oder -exzision mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung und Analyse genannt.

Entscheidend für die klinische Einordnung ist eine suffiziente Anamnese mit Abfrage von Beginn und Verlauf des Beschwerdebildes, assoziierter Vorerkrankungen sowie insbesondere auch Symptomen eines Androgenmangels sowie möglicher Expositionen (z.B. östrogenhaltige Cremes). Die körperliche Untersuchung sollte möglichst in Rückenlage mit hinter dem Kopf verschränkten Armen erfolgen, Ziel ist hierbei eine korrekte Erhebung des Lokalbefundes und eine exakte Größeneinordnung des Drüsenkörpers um eine Verlaufsbeurteilung zu ermöglichen. Ergänzend sollte neben der Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten auch eine Hodenpalpation zum Ausschluss umschriebener Knoten oder Verhärtungen, im Sinne eines (hormonaktiven) Hodentumors, durchgeführt werden (1).

Im Sinne einer erweiterten Diagnostik können labor- und biochemische Analyse durchgeführt werden. Obligat ist hierbei die Bestimmung von Estradiol, Testosteron, LH, FSH, Prolaktin, alpha- Fetoprotein, beta- HCG, GOT und Kreatinin. Bei Verdacht auf ein Klinefelter- Syndrom (erhöhtes LH und FSH) ist eine Chromosomenanalyse indiziert, bei Verdacht auf eine Hyperthyreose sollten neben TSH auch fT3 und fT4 bestimmt werden (1).

### 2.1.4.1. Bildgebende Diagnostik

Grundsätzlich erfolgt die subjektive Einteilung aller erhobenen mammographischen und sonographischen Bildbefunde durch den Radiologen/ die Radiologin gemäß der BI- RADS- Klassifikation in 7 Kategorien gemäß der folgenden Tabelle (8):

<b>BI-RADS</b>	<b>Bildmorphologische Beurteilung</b>	<b>Procedere</b>
Kategorie 0	Diagnostik ist unvollständig, Beurteilung nicht möglich	Weitere Diagnostik erforderlich
Kategorie 1	Unauffälliger Befund	keine weiteren Maßnahmen erforderlich
Kategorie 2	Sicher benigner Befund	keine weiteren Maßnahmen erforderlich
Kategorie 3	Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit gutartig	regelmäßige Kontrolluntersuchung im Intervall bis 6 Monate
Kategorie 4	Dignitätsunklare Befunde mit möglicher Malignität	regelmäßige histologische Abklärung nach Stanz-, Vakuum- oder offener Biopsie
Kategorie 5	Dringend malignitätssuspekte Befunde	regelmäßige histologische Abklärung
Kategorie 6	Histologisch gesichertes Malignom	Konsequente Therapie

Tabelle 2: BI-RADS- Klassifikation (vereinfacht)

#### *2.1.4.1.1. Mammographie:*

In der Mammographie imponiert die Gynäkomastie als sub- bzw. retroareoläre Verdichtung, häufig auch mit flammenförmigen Ausziehungen. Zur genaueren Abgrenzung wurde eine Einteilung der mammographisch abgrenzbaren Bildmuster in Korrelation zu den unterschiedlichen Stadien der fortschreitenden duktalem und stromalem Veränderungen der männlichen Brustdrüse vorgenommen (21):

1. Noduläres Bildmuster
2. Dendritisches Bildmuster
3. Glanduläres Bildmuster

Das noduläre Bildmuster entspricht frühen (Gynäkomastie seit weniger als einem Jahr), häufig floriden Veränderungen des Drüsenkörpers. Entsprechend der Bezeichnung imponiert die noduläre Gynäkomastie in der Mammographie mit knötchenartigen subareolären Verdichtungen (*Abb. 1/2*).

Die chronische Form der Gynäkomastie mit einem Erkrankungsbeginn vor länger als einem Jahr ist mammographisch a.e. mit dem dendritischen Bildmuster assoziiert. Histopathologisch wird eine zunehmende und irreversible Fibrose des Drüsenkörpers beobachtet die sich von subareolär nach posterior entwickelt. Konsekutiv ist in der Mammographie eine subareoläre und nach posterior und in den unteren äußeren Brustquadranten baumartig- verzweigte („dendritische“) Verdichtung erkennbar (Abb. 3/4). Als Mischbild zwischen den beiden erstgenannten Bildmustern ist die diffuse glanduläre Gynäkomastie zu begreifen. Sie tritt für gewöhnlich bei Patienten mit einer exogenen Östrogenzufuhr auf und ist gekennzeichnet durch eine deutliche Brustvergrößerung sowie diffusen, gemischt nodulären und dendritischen Verdichtungen in der mammographischen Untersuchung (Abb. 5/6).



Abbildung 1: Umschriebene, knötchenartige Verdichtung rechts retromamillär bei unilateraler nodulärer Gynäkomastie rechts (Pfeil) in geringer Ausprägung.

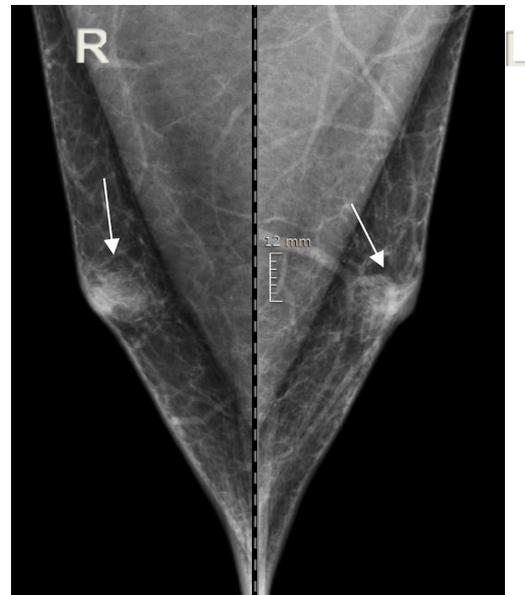


Abbildung 2: Beidseitige Schwellung der Mammae und retromamilläre, noduläre Verdichtungen rechts > links (Pfeile) bei bilateraler Gynäkomastie vom nodulären Typ in mäßiger Ausprägung.

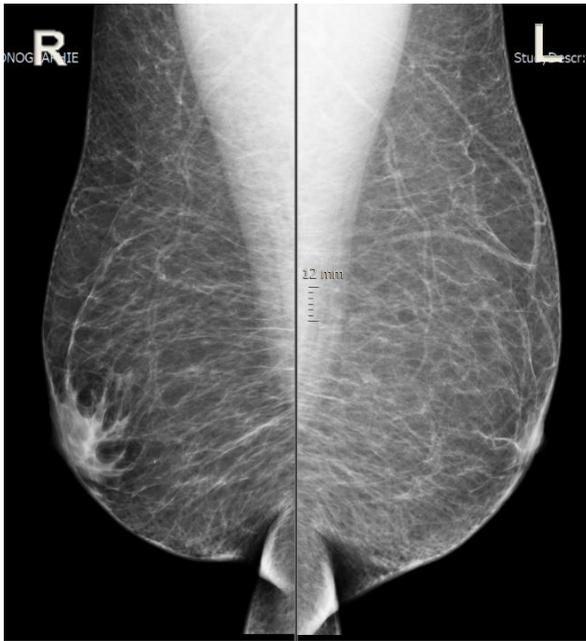


Abbildung 3: Unilateraler retromamillärer Verdichtungsherd rechts mit strangförmigen Ausziehungen nach dorsal bei dendritischer Gynäkomastie.



Abbildung 4: Rechts-betonte Brustschwellung und retromamilläre Verdichtungen mit nach dorsal verlaufenden und baumartig-verzweigten Ausziehungen bei beidseitiger Gynäkomastie vom dendritischen Typ.



Abbildung 5: Symmetrische Brustschwellung und vollständige Ausbildung eines homogenen Brustdrüsenkörpers beidseits bei ausgeprägter glandulärer Gynäkomastie.

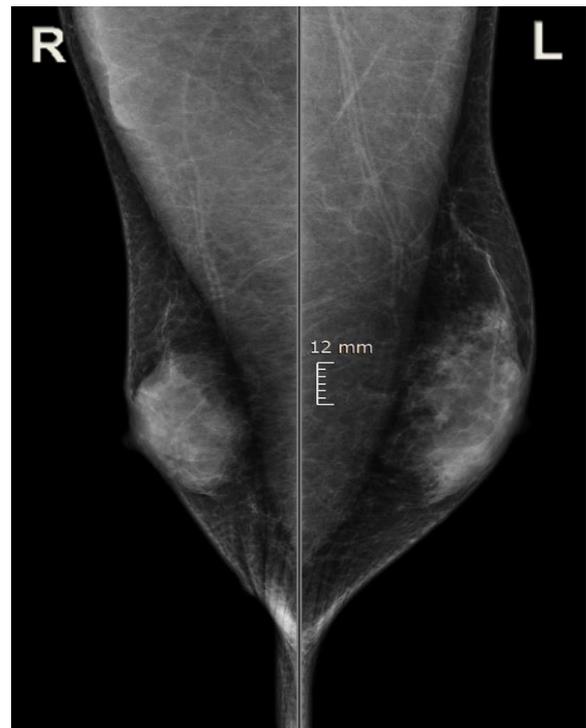


Abbildung 6: Beidseitige Brustdrüsenkörperanlage bei glandulärer Gynäkomastie mit Betonung links, hier auch deutliche Volumenzunahme der Mamma im Vergleich zur Gegenseite.

### 2.1.4.1.2. Sonographie

Typischerweise imponiert die echte Gynäkomastie in der Ultraschalluntersuchung als retroareoläre, dreieckig- konfigurierte sowie hypoechogene Masse, diese typische Formation lässt sich bei etwa 80% der Patienten mit echter Gynäkomastie nachweisen (22). Analog zur Einteilung der Gynäkomastie in mammographische Bildmuster lassen sich die entsprechenden Brustdrüsenveränderungen auch sonographisch abgrenzen. Die noduläre Gynäkomastie imponiert mit scheibenförmigen, hypoechogenen Noduli, die von normalem Fettgewebe umgeben sind.

Die chronische, dendritische Gynäkomastie zeigt häufig eine subareoläre, hypoechogene Formation mit einer echofreien sowie stern- bzw. fingerförmig konfigurierten, posterioren Begrenzung die vom echoreicheren, fibrösen Brustgewebe umgeben ist. Die diffuse glanduläre Gynäkomastie zeigt auch in der sonographischen Untersuchung noduläre und dendritische Veränderungen, die von diffusen, hyperechogenen fibrösen Brustgewebe umgeben sind.

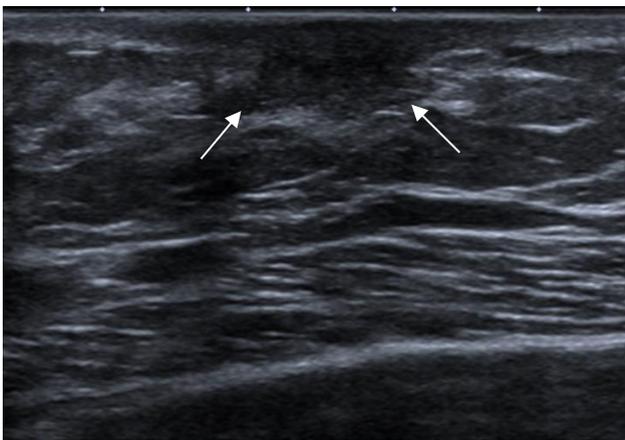


Abbildung 7: Darstellung einer echoarmen, nodulären Formation (Pfeile) unmittelbar retromamillär mit umgebendem Fettgewebe bei nodulärer Gynäkomastie.

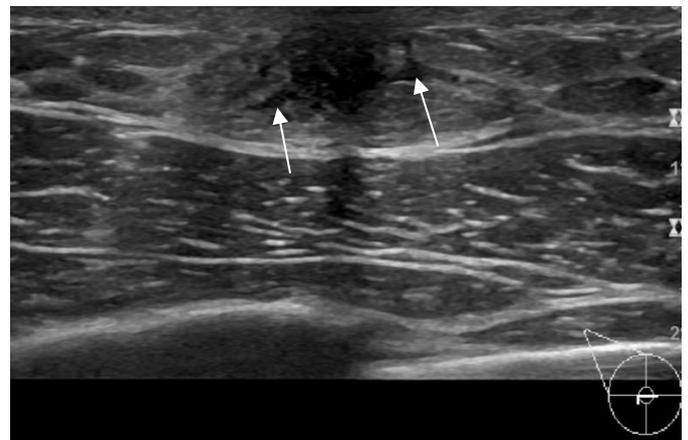


Abbildung 8: Retromamillärer echoarmer Nodus mit vereinzelten fingerförmigen Ausziehungen (Pfeile), sonomorphologisch dem Übergang von der nodulären zur dendritischen Gynäkomastie entsprechend.

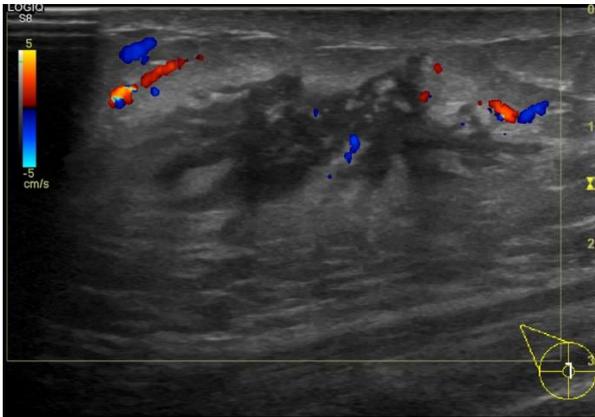


Abbildung 9: Bild einer dendritischen Gynäkomastie bei retromamillärem echoarmen Areal mit multiplen fingerförmigen Ausziehungen und dopplersonographischer Darstellung einer vermehrten Perfusion als Hinweis auf eine deutliche Floridität.

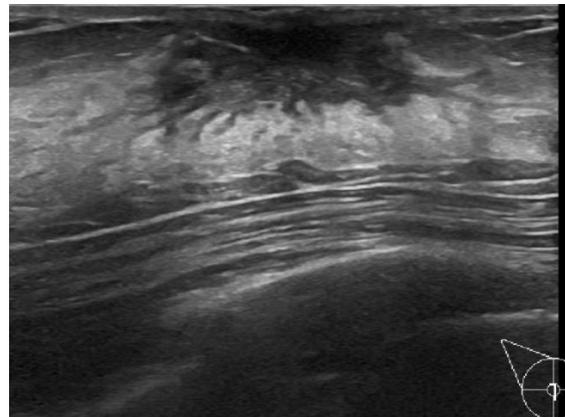


Abbildung 10: Darstellung einer hypoechogenen, retromamillären Formation mit Spinnenbein-artigen Ausläufern und umgebender Schallsignalanhebung bei fibrösen Brustgewebeumbau im Rahmen der dendritischen Gynäkomastie.

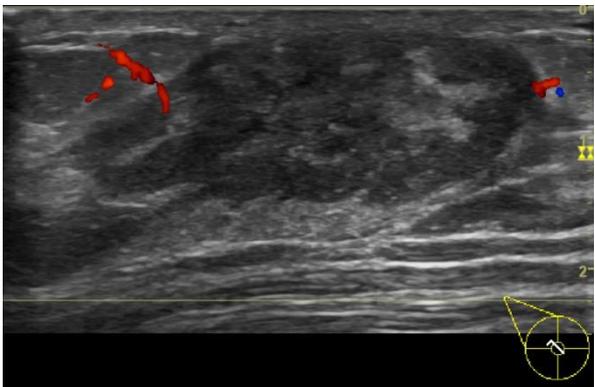


Abbildung 11: Abbildung einer glandulären Gynäkomastie mit knotig-imponierendem, retromamillären Areal, vereinzelt dendritischen Ausziehungen und umgebender, diffuser Schallsignalanhebung sowie vermehrter Perfusion im Randbereich.

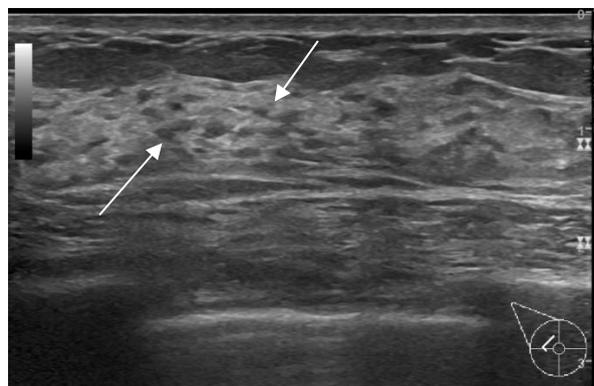


Abbildung 12: Leopardenmuster-artige Darstellung des Brustdrüsenparenchyms (Pfeile), analog zum Normalbefund bei der Frau, als Zeichen der vollständigen Transformation bei glandulärer Gynäkomastie.

### 2.1.5. Therapie

Eine therapeutische Maßnahme ist nicht immer erforderlich. Exemplarisch ist im Falle einer Pubertätsgynäkomastie ein abwartendes Vorgehen zu präferieren, da eine Spontanregression wahrscheinlich ist (14). Sinnvoll erscheint aber auch die Behandlung kausaler Faktoren, z.B. im Sinne einer Vermeidung oder Reduktion der Exposition mit Sexualhormonen (Östrogen) bzw. einer entsprechenden Substitutionstherapie bei endokrin- induziertem Hypogonadismus. Zudem ist eine medikamentöse Anpassung bei vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkung oder das Vermeiden einer mechanischen Irritation bei vermuteter mechanischer Genese der Gynäkomastie angezeigt (23).

Hinsichtlich der idiopathischen Gynäkomastie ist die Art der Behandlung vom individuellen Leidensdruck des Patienten abhängig, insbesondere können Schmerzen oder eine kosmetisch- psychologische Belastungssituation therapeutische Maßnahmen rechtfertigen. Diese bestehen dann im Wesentlichen im Versuch der medikamentösen Einflussnahme in der proliferativen Phase (bis etwa 6 Monate) z.B. mit Tamoxifen oder in der operativen Korrektur mittels Liposuktion oder Mammoplastie bei länger bestehender Gynäkomastie (6- 12 Monate) (1).

## 2.2. Das Mammakarzinom beim Mann (MBC)

### 2.2.1. Definition

Die maligne Entartung von Zellen der männlichen Brustdrüse wird als Mammakarzinom des Mannes (MBC) bezeichnet. Während der Brustkrebs bei Frauen die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Todesursache unter den onkologischen Erkrankungen ausmacht (24) ist ein Auftreten beim Mann selten. Wie bereits oben beschrieben beträgt die Inzidenz des MBC an allen Brustkrebsfällen (beider Geschlechter) etwa 0,5- 1%. In Bezug auf die Gesamtheit der männlichen Malignome macht das MBC weniger als 0,25% aus (25). In Deutschland wurden 2019 in Summe 760 neue Fälle an Brustkrebs bei Männern diagnostiziert, im Vergleich dazu wurden 71 375 Fälle von Brustkrebs und etwa 6000 Fälle mit in-situ- Tumor bei Frauen bundesweit dokumentiert (26).

### 2.2.2. Risikofaktoren

Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines MBC ist eine positive Familienanamnese für Brustkrebserkrankungen und insbesondere die Keimbahnmutation BRCA2, die mit einer bis zu 80- fachen Erhöhung des Risikos im Vergleich zur Normalbevölkerung einhergeht (27). Darüber hinaus sind neben dem Risikofaktor der Fettleibigkeit insbesondere auch ein hohes Lebensalter prädisponierend. Erkrankungen, die mit einem hormonellen Ungleichgewicht einhergehen können, erhöhen ebenfalls das Krebsrisiko, exemplarisch Hodenverletzungen/ -entzündungen, Prostatakarzinome, das Klinefelter- Syndrom aber auch ein Leberversagen (z.B. bei Zirrhose). Weiterhin gibt es iatrogene Risikofaktoren durch antiandrogene Therapien oder erhöhte Estradiolwerte (z.B. bei Geschlechtsanpassung einer transgender- Person) sowie bei Applikation von ionisierender Strahlung im Rahmen einer bildgebenden Diagnostik oder Strahlentherapie (4). Erwähnenswert ist, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Gynäkomastie und einer Brustkrebserkrankung beim Mann bislang nicht bewiesen werden konnte (2,28).

### 2.2.3. Diagnostik

Im Rahmen der klinischen Evaluierung ist es entscheidend die o.g. Risikofaktoren abzufragen um Patienten mit hohem Risiko zu identifizieren. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung besteht die Gefahr einer eingeschränkten Sensibilität und Wahrnehmung bei Patienten und behandelnden Ärztinnen und Ärzten, was die korrekte Diagnose im Schnitt um 6- 10 Monate verzögern kann (29). Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass sich etwa 40% der Patienten in einem fortgeschrittenem Tumorstadium (UICC III oder IV) vorstellen (26,30). In Nordafrika erreicht dieser Prozentsatz bis zu 60% (31).

Das charakteristische Symptom des MBC ist der umschriebene und meistens schmerzlose retroareoläre Tastbefund mit Prädominanz der linken Seite (32). Aufgrund des deutlich geringeren Brustdrüsenvolumens ist eine maligne Affektion der Brustwarze, im Sinne einer Ulzeration, (blutigen) Sekretion oder Retraktion relativ frühem Krebsstadium abgrenzbar. Auch ist ein besonderes Augenmerk auf die Ausbildung einer axillären Lymphknotenschwellung zu legen, da zum einen eine lymphonodale Filialisierung beim MBC häufig auftritt und zum anderen in seltenen Fällen eine Lymphknotenmetastasierung das einzige eruierbare Symptom eines okkulten Mammakarzinoms des Mannes sein kann (33).

### 2.2.3.1. Bildgebende Diagnostik

#### *2.2.3.1.1. Mammographie*

Die Mammographie erlaubt die Diagnose eines malignen Tumors der männlichen Brust mit einer Sensitivität von etwa 92-100% bei einer Spezifität von etwa 90%. Meist imponiert der Tumor als runde, ovale oder lobulierte Formation überwiegend subareolär oder im oberen äußeren Quadranten gelegen. Die diagnostische Herausforderung besteht insbesondere in der Abgrenzung einer tumorösen Formation bei gleichzeitigem Vorliegen einer echten Gynäkomastie (34).

Der mammographische Nachweis von Mikrokalzifikationen ist bei Patienten nicht so häufig wie bei den Patientinnen (35), insbesondere weil das duktales Carcinoma in situ (DCIS), das mit Mikroverkalkungen assoziiert ist, nur etwa 10 % aller männlichen Brustkrebsfälle ausmacht, wobei die meisten DCIS-Fälle (95 %) nicht isoliert, sondern im Zusammenhang mit anderen invasiven Karzinomen auftreten (28). Zudem zeigen sich die Verkalkungen beim männlichen Patienten weniger zahlreich und gröber konfiguriert (36), daher können Kalzifikationen die bei Frauen als nicht-suspekt beschrieben werden würden bei Männern auf eine maligne Erkrankung hinweisen (34).

#### *2.2.3.1.2. Sonographie*

In der sonographischen Bildgebung erscheint das MBC als solide, hypoechogene oder komplexe zystische Läsion mit unregelmäßiger oder unscharfer Berandung, dorsaler Schallauslöschung oder -verstärkung sowie Architekturstörung mit Verlust der normalen Fett-Parenchym-Grenzfläche.

Bei Nachweis suspekter Läsionen sollten diese zeitnahe einer invasiven Diagnostik zugeführt werden (37). Weiterhin ist die sonographische Bewertung der axillären, supra- und infraclaviculären sowie intramammären Lymphknoten essentiell aufgrund der meist bereits erfolgten lymphonodalen Aussaat bei Diagnosestellung.

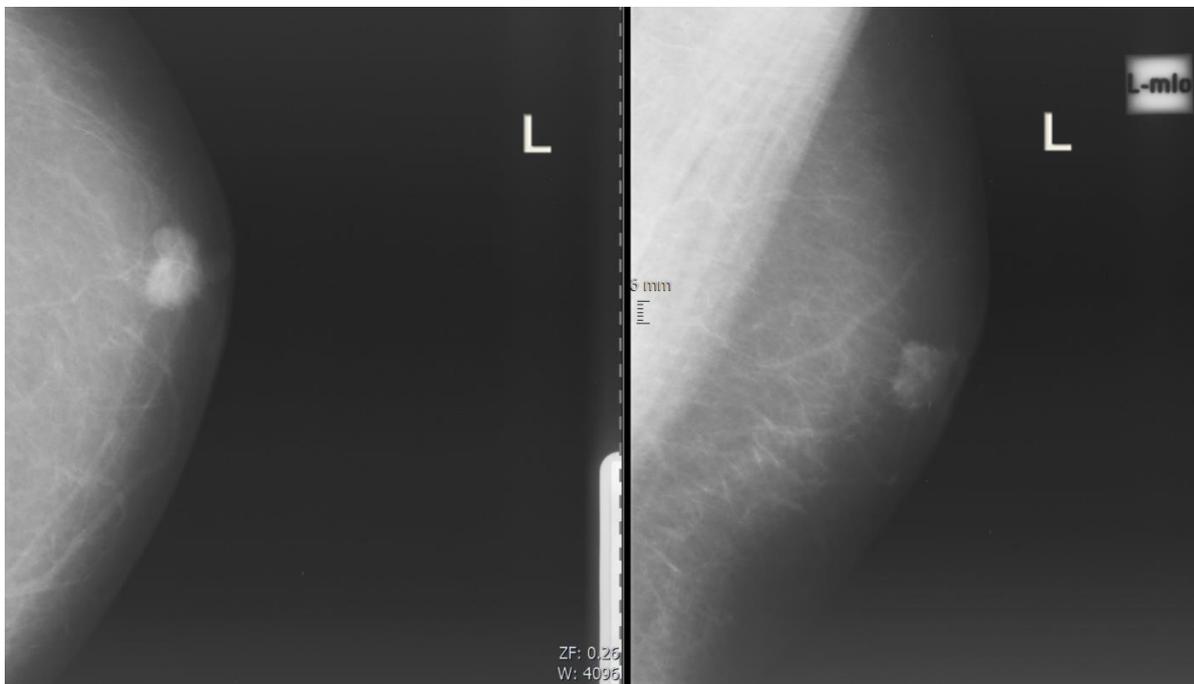


Abbildung 13: Abbildung eines exzentrisch gelegenen Verdichtungsherdes links mit spikulierten Ausziehungen (linke Bildseite: CC-Aufnahme, rechte Bildseite: MLO- Aufnahme), histopathologisch einem Mammakarzinom (T1) entsprechend.

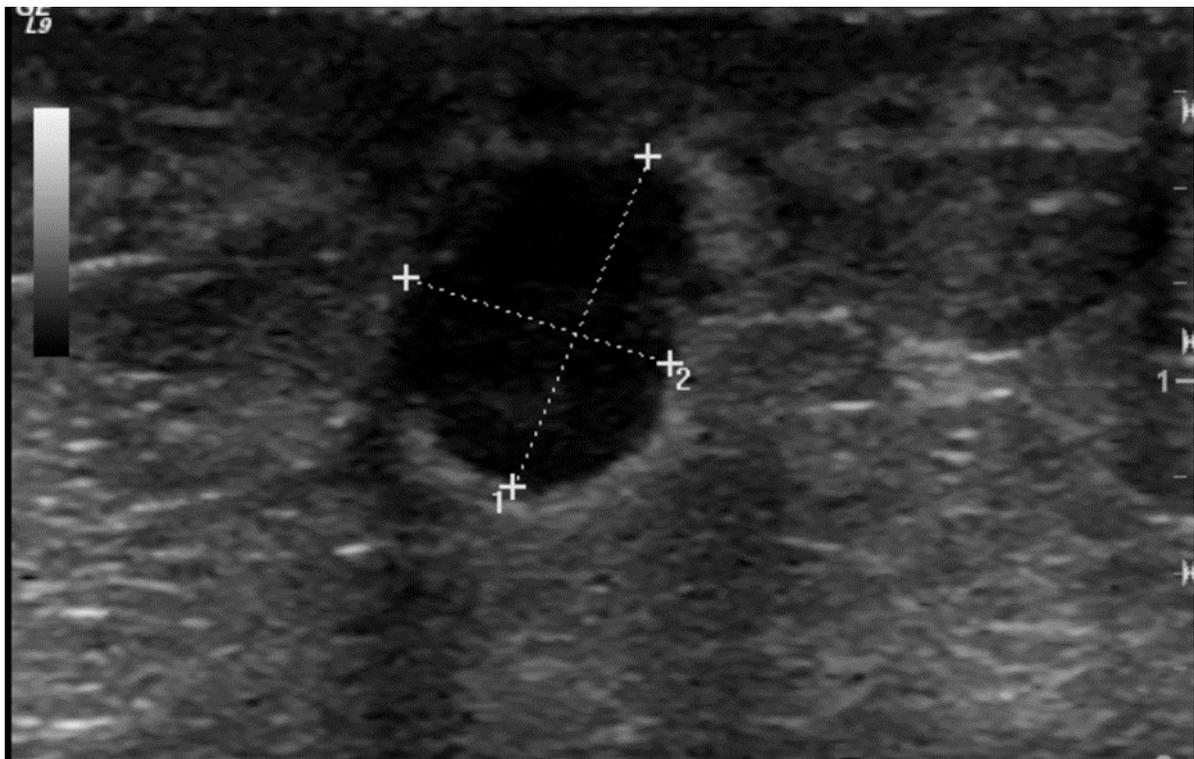
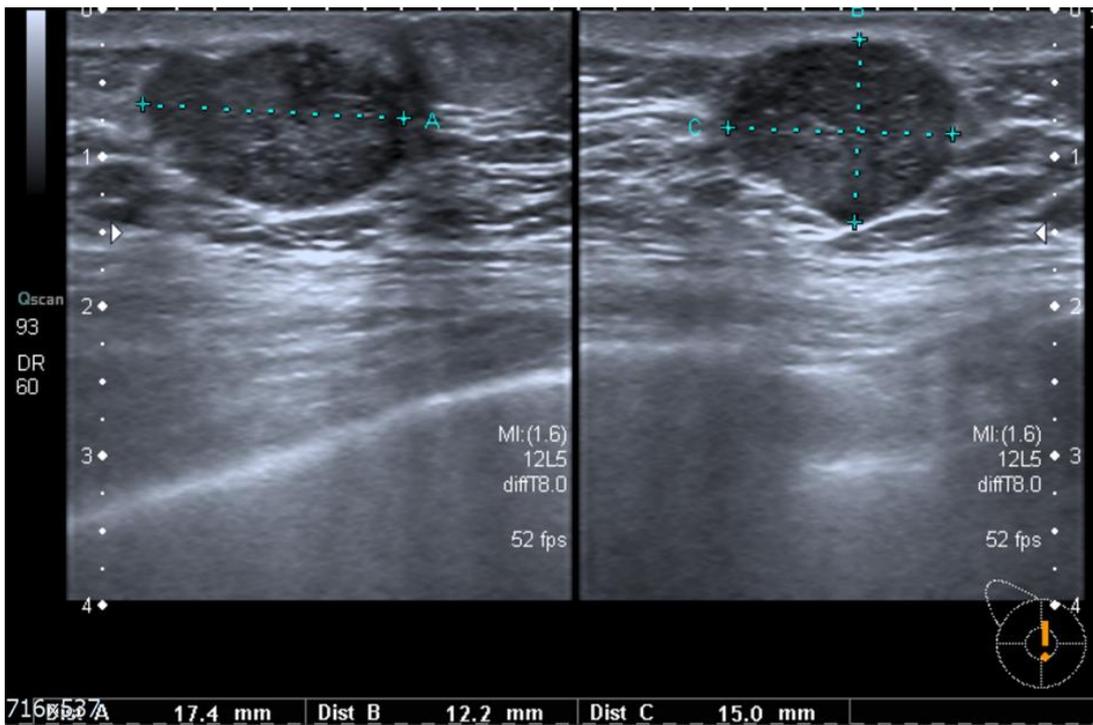


Abbildung 14: zeigt beim selben Patienten sonomorphologisch eine hypoechoogene Formation mit unscharfer Berandung (Pfeil) und dorsaler Schallauslöschung



Abbildung 15: Mammogramm eines Mammakarzinoms rechts (T2) bei glatt- begrenzter Herdläsion in retromamillärer Lage mit geringer Retraktion der Brustwarze (linke Bildseite: CC- Aufnahme, rechte Bildseite MLO- Aufnahme).



In Abbildung 16 ist das sonographische Korrelat beim selben Patienten abgebildet. Der Herd imponiert hier solide und echoarm mit dorsaler Schallverstärkung und angedeuteter Architekturstörung mit Verlust der normalen Fett- Parenchym- Grenzfläche.

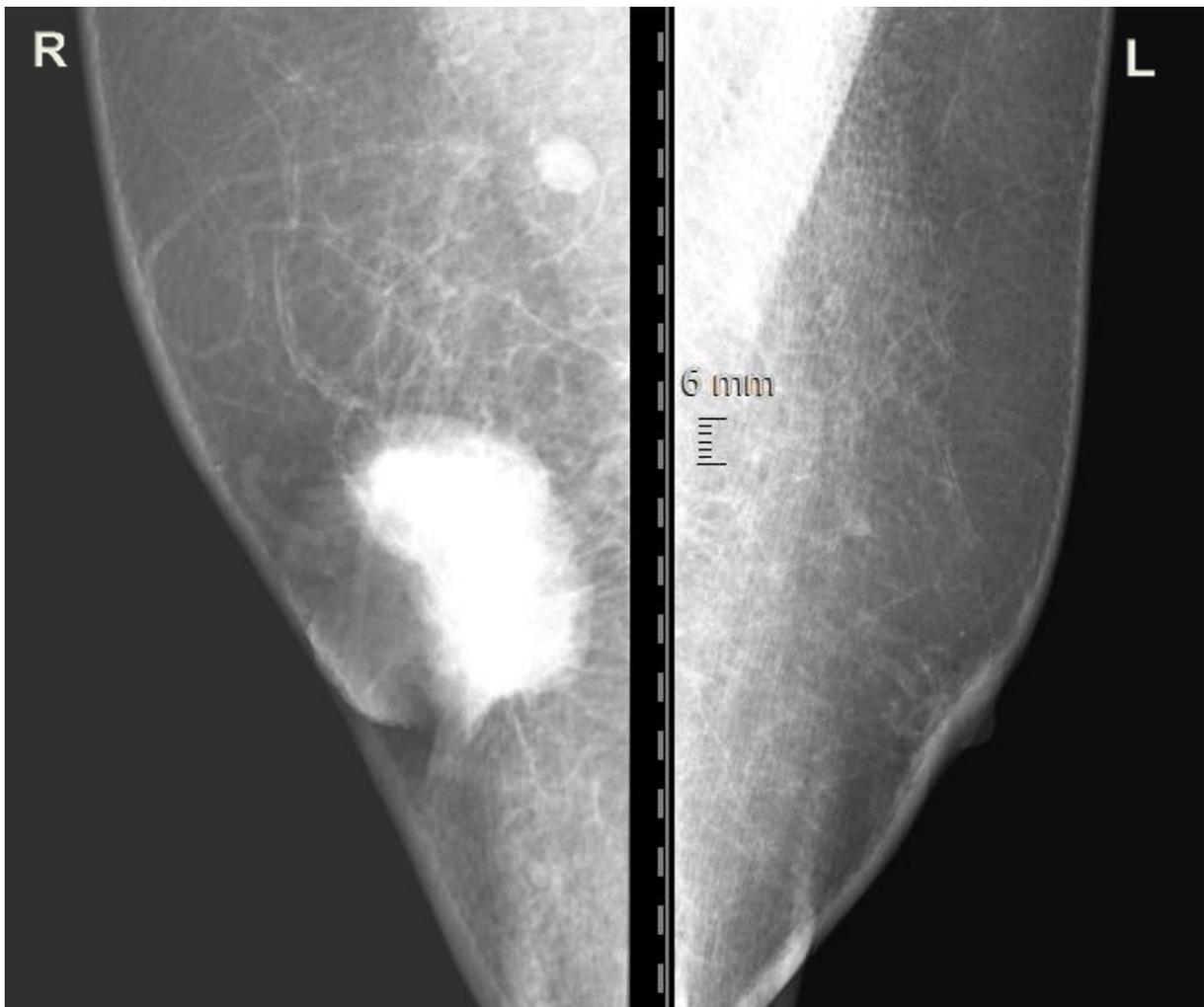


Abbildung 17: Ausgedehnte, unscharf berandete Formation rechts retroareolär in exzentrischer Lage mit kräftiger Retraktion der Mamille und kranial hiervon rundlichem Verdichtungsherd im axillären Ausläufer rechts bei im Verlauf gesichertem Mammakarzinom rechts (T4) mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen. Normalbefund links.

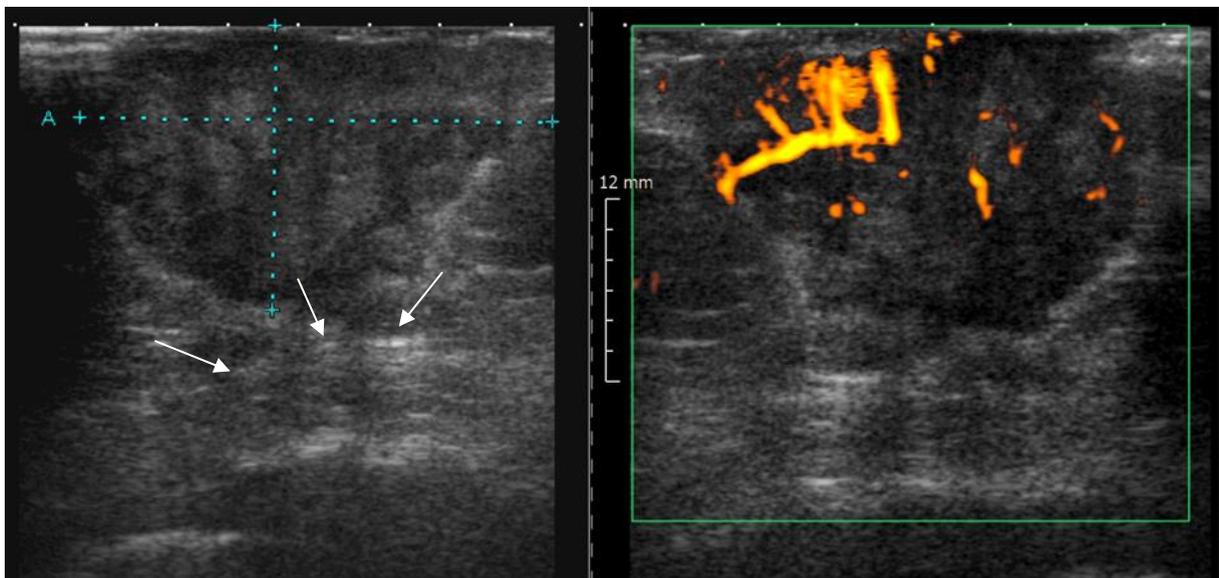


Abbildung 18: Ausgedehnte tumoröse Formation mit partieller Aufhebung der Gewebesegmentierung, exemplarisch am angrenzenden M. pectoralis major (Pfeile) sowie einer deutlichen, intraläsionalen Steigerung der Perfusion in der dopplersonographischen Untersuchung (Bild rechts).

### 2.2.3.1.3. Schnittbilddiagnostik

Neben der (kontrastmittel-gestützten) computertomographischen Untersuchung des Thorax und Abdomens zur Ausbreitungsdiagnostik nach histologisch gesichertem Karzinombefall bei beiden Geschlechtern ist insbesondere die kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (KM-MRT) eine wichtige Modalität in der Früherkennung und Nachsorge des Mammakarzinoms bei Frauen. Beim Mammakarzinom des Mannes kommt der (KM-) MRT, insbesondere aufgrund der unzureichenden Datenlage, bislang eine untergeordnete diagnostische Rolle zu.

### 2.2.3.2. Invasive Diagnostik

Die Gewinnung histologischer oder zytologischer Gewebeproben ist die einzige Möglichkeit der definitiven Diagnosestellung. Hierbei sollte die ultraschallgestützte Stanzbiopsie gegenüber der Feinnadelaspiration oder Exzisionsbiopsie bevorzugt angewandt werden. Die Indikation für eine invasive Diagnostik wird bei auffälligen klinischen und bildgebenden Untersuchungsbefunden gestellt, exemplarisch bei hartem, nicht verschieblichen Tastbefund intramammär oder an der Thoraxwand in der klinischen Untersuchung und/ oder (blutiger) Mamillensekretion, irregulärer Herdläsion in der bildgebenden Diagnostik oder bei einer suspekten axillären Lymphadenopathie.

### **2.2.4. Pathologische Einteilung**

Grundsätzlich kann auch beim Mammakarzinom des Mannes, analog zum Mammakarzinom der Frau eine histopathologische Einteilung entsprechend dem Ursprungsgewebe vorgenommen werden: In eine Neoplasie ausgehend vom Milchgangsepithel (duktales Karzinom) und in eine Neoplasie ausgehend von den Milchdrüsenlappchen (lobuläres Karzinom). Das invasive Karzinom ohne speziellen Typ (vormals: „invasiv-duktales Karzinom nicht anders spezifiziert“) ist ein duktales Karzinom und macht etwa 75% aller Brustkrebsfälle bei beiden Geschlechtern aus. Die restlichen 25% aller Brustkrebsfälle entfällt auf invasive Karzinome mit speziellem Typ, wobei mit einem Anteil von etwa 15% an allen Brustkrebsfällen das invasiv lobuläre Karzinom den größten Anteil der speziellen Mammakarzinome ausmacht.

Betrachtet man das MBC isoliert zeigt sich eine Häufigkeit von >90% bezüglich der Zuordnung zum invasiven Karzinom ohne speziellen Typ (vormals invasiv- duktales Karzinom)(38). In absteigender Häufigkeit lassen sich in den übrigen Fällen folgende Entitäten abgrenzen: duktales Carcinoma in situ (DCIS), Adenokarzinom nicht anders spezifiziert, invasives papilläres Karzinom, Karzinom nicht anders spezifiziert, medulläres Karzinom, muzinöses Karzinom, inflammatorisches Karzinom, Cystosarcoma phylloides, Leiomyosarkom, M. Paget und mit etwa 1,5% aller MBC-Fälle das invasiv-lobuläre Karzinom (39).

Die Stadieneinteilung des MBC erfolgt wie bei den Frauen anhand der TNM- Klassifikation, nach Größe des Primärtumors (T), lymphonodaler Ausbreitung (N) und Fernmetastasierung (M). Eine Zusammenfassung der drei Parameter erfolgt über die UICC/ AJCC- Klassifikation, welche häufig für eine entsprechende Therapieempfehlung maßgeblich ist (8).

Klassifikation	Tumorausdehnung/ -ausbreitung
Tx	Keine Beurteilung möglich
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumorgröße ≤ 2 cm
T2	Tumorgröße > 2 cm und ≤ 5 cm
T3	Tumorgröße > 5 cm
T4	Tumor jeglicher Größe mit Infiltration der Haut oder Brustwand
N1	Befall beweglicher axillärer Lymphknoten des Levels I-II
N2	Befall fixierter axillärer Lymphknoten des Levels I-II oder klinisch diagnostizierter, isolierter Befall ipsilateraler Lymphknoten der A. mammaria interna
N3	Befall supra- oder infraclaviculärer Lymphknoten (Level III), gleichzeitiger Befall von axillären und A. mammaria interna-Lymphknoten
M1	Fernmetastasen (auch nicht regionale Lymphknoten, z.B. cervikale oder kontralaterale Lymphknoten)

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms (vereinfacht) (8)

UICC/ AJCC-Stadium	TNM- Klassifikation
<b>0</b>	Tis, N0, M0
<b>I</b>	IA
	IB
<b>II</b>	IIA
	IIB
	IIC
<b>III</b>	IIIA
	IIIB
	IIIC
<b>IV</b>	Jedes T, Jedes N, M1

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Mammakarzinoms nach UICC und AJCC (vereinfacht) (8)

## 2.2.5. Tumoreigenschaften

Interessanterweise exprimieren die männlichen Mammakarzinome häufiger Östrogen- und Progesteronrezeptoren als ihre weiblichen Pendants, genauer ER > 90% vs. 76% und PR >75% vs. 60% (40). Zudem wurde mit zunehmendem Patientenalter, analog zum Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen, auch ein höherer Anteil an Hormonrezeptor-exprimierender Karzinome detektiert (6). Die Überexpression des HER2/neu- Rezeptors, einem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor, der die Zellproliferation über den RAS-MAP-Kinase- Signalweg stimuliert und zeitgleich die Apoptose über den mTOR- Signalweg hemmt, ist beim MBC im Vergleich zum Mammakarzinom bei der Frau seltener festzustellen (etwa 5% vs. 15%). Typischerweise wird in den histopathologischen Befunden eine Überexpression des HER2- Rezeptors als „HER2-positiv“ bezeichnet, wobei eine präzisere Einteilung gemäß folgender Skala erfolgt (8):

HER2/neu: 0	Keine immunhistochemische Reaktion, keine Überexpression
HER2/neu: 1+	Schwache immunhistochemische Reaktion, keine Überexpression
HER2/neu: 2+	Mäßige immunhistochemische Reaktion, geringe Überexpression
HER2/neu: 3+	Kräftige immunhistochemische Reaktion, kräftige Überexpression

Tabelle 5: Einteilung der Expression der HER2/neu- Rezeptoren in Mammakarzinomen.

Ein weiterer häufig verwendeter Marker zur Beschreibung der Tumorbilologie ist das Ki-67 (synonym: Kiel- Antigen Nr. 67 bzw. MIB-1) als Proliferationsmarker, wobei über 25% Ki-67-positive Tumorzellen im Präparat auf ein starkes Tumorwachstum und damit eine entsprechende Malignität hinweisen. Typischerweise ergibt sich damit für das Mammakarzinom des Mannes hinsichtlich der klinisch-pathologischen Definition gemäß der St. Gallen- Kriterien der „HER2/neu- negative Luminal-B-Typ“ (ER+ und/ oder PR+, HER2-) mit der entsprechenden Therapieempfehlung analog zum Brustkrebs bei Frauen (41).

## 2.2.6. Therapie

Die vorhandenen therapeutischen Optionen hinsichtlich der Behandlung des Mammakarzinoms, bestehend aus chirurgischer Exzision, Strahlentherapie, Chemotherapie, antihormoneller Therapie sowie Antikörpertherapie folgt gemäß der aktuellen S3- Leitlinie von 2017 denselben Regeln wie bei der Frau und hängt von vielen individuellen Faktoren ab, die eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachbereiche erforderlich macht (8).

### 2.3. Andere benigne und maligne Entitäten der männlichen Brust

Neben der Gynäkomastie als häufigste benigne Veränderung der männlichen Brust und des seltenen Mammakarzinoms beim Mann gibt es zahlreiche andere Entitäten, die in unterschiedlicher Häufigkeit und Dignität auftreten. Das Wissen um diese Entitäten und deren typische Bildmorphologie ist notwendig um aus radiologischer Sicht eine suffiziente Risikobewertung zu ermöglichen und ein entsprechendes Procedere zu initiieren. Die entsprechenden pathologischen Veränderungen und bildmorphologischen Merkmale werden im Abschnitt 4- Ergebnisse- detailliert erläutert.

### **3 Material und Methoden**

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission (**EA2/130/23**) wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, in der alle bildgebenden Verfahren der männlichen Brust über einen Zeitraum von 20 Jahren bewertet wurden. Anhand der elektronischen Datenbank der radiologischen Kliniken am Campus Virchow- Klinikum (CVK) und am Campus Charité Mitte (CCM) wurden die mammographischen und sonographischen Befunde aller männlichen Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 01.01.2023 in der entsprechenden mammadiagnostischen Abteilung untersucht wurden.

Aufgrund des langen Betrachtungszeitraumes von 20 Jahren und der unterschiedlichen Standorte der o.g. Kliniken wurden auch die Untersuchungen mit unterschiedlichen Geräten durchgeführt, eine konkrete Zuordnung der untersuchten Patienten zu den entsprechenden Geräten ist teilweise nicht mehr suffizient möglich. Exemplarisch seien aber die jüngeren mammographischen Untersuchungen genannt die am Campus Virchow- Klinikum mit dem „Senograph Essential“ der Firma GE (Baujahr 2006) und am Campus Charité Mitte mittels des „Mammomat Inspiration“ der Firma Siemens durchgeführt werden. Beide genannten modernen Großgeräte sind TÜV- zertifiziert und basieren auf digitalen Festkörperdetektoren, mit denen eine optimal niedrige Strahlenexposition der Untersuchungen erreicht werden kann. Auch in Bezug auf die Ultraschalldiagnostik ist eine sehr heterogene Ausstattung an modernen Geräten verschiedener Hersteller festzustellen, ein wesentlicher funktioneller Unterschied zwischen den Geräten besteht aber nicht.

Die elektronische Datenverarbeitung im Sinne der Bildspeicherung, der Befunderstellung und der Verteilung der Bilder und Befunde erfolgt an den beiden Standorten (CVK und CCM) mithilfe eines einheitlichen RIS/ PACS der Firma GE. Die verfügbaren und ausgewerteten Daten umfassten: eine Transkription des Bildgebungsanforderungsformulars, die durchgeführte Bildgebung und deren Bericht sowie in Fällen, in denen eine Biopsie oder Operation durchgeführt wurde, zusätzlich die histopathologischen Ergebnisse.

Die lokale klinische Untersuchung wurde von unterschiedlichen RadiologINNeN oder radiologischen WeiterbildungsassistentINNeN durchgeführt und in den radiologischen Berichten dokumentiert. Eine relevante Familienanamnese oder frühere medizinische oder operative Vorgeschichte wurde ebenfalls erfasst. Das Vorhandensein einer tastbaren Masse (ihre Größe, Lokalisation, Beweglichkeit, Konsistenz und Vielfältigkeit) wurde berichtet, Hautveränderungen, Brustwarzenretraktion, axilläre Lymphknoten oder frühere operative Narben wurden ebenfalls betrachtet.

Die Mammogramme wurden auf das Vorhandensein von herdartigen Verdichtungen mit Bewertung ihrer Größe, Form, Rändern, Vorhandensein von Mikroverkalkungen sowie Hautdicke, Brustwarzenretraktion oder Brustmuskelinvasion überprüft. In der Sonographie wurde auch das Vorhandensein von Läsionen oder Drüsenparenchym mit Kommentaren zu Größe, Echogenität, Rändern und ihrer soliden oder zystischen Natur bewertet. Jedem Bericht war eine Bi-Rads-Kategorisierung beigefügt. In der Erhebung nicht berücksichtigt wurden transgender- Personen, aufgrund der obligaten Hormontherapie und geschlechtsangleichenden Operationen. Zudem wurden Patienten auch bei mehrmaligen Vorstellungen in der radiologischen Klinik, exemplarisch bei konstanten Verlaufskontrollen, nur einmalig betrachtet.

Das retrospektiv untersuchte Datenmaterial wurde in das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 23 importiert. Anschließend wurde eine deskriptive Analyse der Datensätze durchgeführt. Die Normalverteilung der entsprechenden Parameter wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov- Test überprüft. Weiterhin erfolgte die statistische Auswertung für qualitative Merkmale nicht verbundener Stichproben mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test für Kontingenztafeln nach Bildung von Parametergruppen. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt, konkret bedeutet damit eine Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  von  $\geq 0,05$  nicht signifikant,  $< 0,05$  signifikant,  $< 0,01$  sehr signifikant und  $< 0,001$  hoch signifikant. Weiterhin wurde für vereinzelte intervallskalierte Variablen die Korrelation nach Bravais- Pearson berechnet, der entsprechende Korrelationskoeffizient  $r$  zeigt hierbei die Effektstärke auf, gemäß der Einteilung von Cohen (42) entspricht ein  $r > 0,10$  einem schwachen Effekt, ein  $r > 0,30$  einem mäßigen Effekt und ab einem  $r > 0,50$  ist ein starker Effekt anzunehmen. Eine Visualisierung der Ergebnisse erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics Version 23 und Microsoft Excel (2019).

## 4 Ergebnisse

### 4.1. Klinische Betrachtung des Gesamtkollektivs

#### 4.1.1. Altersverteilung

Die eindimensionale Verteilung des Patientenalters des Gesamtkollektivs (N=1201) zeigt *Abbildung 19*. Es lässt sich eine Gleichverteilung innerhalb der betrachteten Kohorte zwischen dem 18. und dem 75. Lebensjahr abgrenzen. Der arithmetische Mittelwert beträgt knapp 49 Jahre mit einer Standardabweichung von etwa 19 Jahren und einer Spannweite von 13- 93 Jahren.

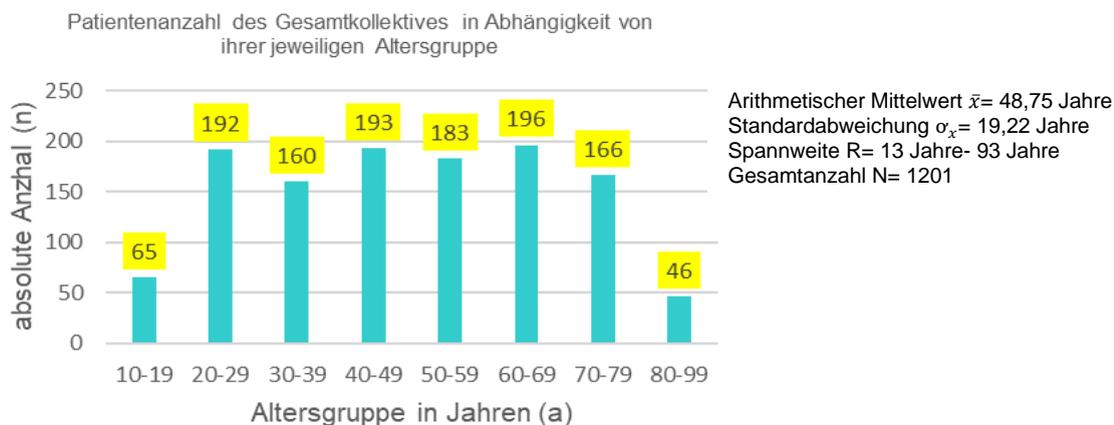


Abbildung 19: Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs im Zeitraum 2003- 2023.

#### 4.1.2. (Rechtfertigende) Indikation/ Symptome

Im Folgenden wird die Häufigkeit der führenden Symptome präsentiert, die zu einer Untersuchung der Patienten führte. Im Vergleich zwischen den schmerzlosen Symptomen, hier schmerzlose Brustschwellung, umschriebener Tastbefund(e) und Mamillensekretion oder -retraktion, zu den schmerzhaften Symptomen, hier schmerzhafte Brustschwellung und isolierte Mastodynie, ergibt sich ein Verhältnis von 58% zu 35%. Dies bedeutet, dass sich die Mehrzahl der Patienten mit schmerzlosen Symptomen und hierbei führend retromamillären Brustschwellungen vorgestellt hat.

Der umschriebene Tastbefund oder Brustwarzenveränderungen, im Sinne einer Mamillensekretion oder Mamillenretraktion führte in insgesamt 180 Fällen (entsprechend etwa 15%) zur ärztlichen Vorstellung. Insgesamt 80 Patienten (etwa 7%) wurden ohne Brustassoziierte Symptomatik vorgestellt, im Schwerpunkt zur Ausschlussdiagnostik aufgrund einer positiven Familienanamnese oder einer neoplastischen Vorerkrankung.

In 151 Fällen (12,6%) konnte eine positive Familienanamnese für das Auftreten von Mammakarzinomen bei erst- und zweitgradigen Verwandten erfragt werden. Molekulargenetisch gesicherte BRCA1 oder 2- Mutationen fanden sich nur bei 13 Patienten (1,1%).

Symptome	Absolute Häufigkeit	Prozentsatz in %
keine	79	6,6
Schmerzlose Schwellung	506	42,0
Schmerzhafte Schwellung	315	26,2
Isolierte Mastodynie	110	9,2
Umschriebener Tastbefund	151	12,6
Hautbefund	11	0,9
Mamillensekretion	24	2,0
Mamillenretraktion	5	0,4

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der zur Untersuchung führenden Symptomatik im Patientenkollektiv im Zeitraum 2003- 2023.

#### 4.1.3. Untersuchungsmethoden

Im Betrachtungszeitraum über 20 Jahre wurden aufgrund eines nicht vorhandenen diagnostischen Standards unterschiedliche Untersuchungsprotokolle für die Bildgebung bei männlichen Patienten angewandt: Eine isolierte Ultraschalluntersuchung wurde in 364 Fällen (30,3%) durchgeführt, eine isolierte Mammographie in 177 Fällen (14,7%) und eine kombinierte bildgebende Untersuchung mit Mammographie und Ultraschall in 641 Fällen (53,3%). In den übrigen Fällen wurde eine isolierte Stanzbiopsie nach externer Diagnostik durchgeführt.

## 4.2. Klinisch- radiologische Untersuchungsergebnisse

Grundsätzlich erfolgte nach der klinischen und radiologischen Untersuchung der Patienten durch die Untersucherin/ den Untersucher eine Einteilung des entsprechenden Befundes gemäß der BI-RADS- Klassifikation in mutmaßlich benigne Veränderungen, ausgedrückt durch Bi-RADS 1 (Normalbefund), 2 (sicher benigne) oder 3 (wahrscheinlich benigne) und in mutmaßlich maligne Veränderungen, der BI-RADS- Klassifikation 4 (Malignität nicht auszuschließen) und 5 (wahrscheinlich maligne).

Im Folgenden soll in vergleichender Betrachtung zwischen der Patientengruppe der suspeziierten benignen Veränderungen bzw. Normalbefunde und der Patientengruppe mit vermuteten malignen Veränderungen mögliche Entscheidungskriterien bezüglich der Einteilung in die entsprechende Gruppe identifiziert werden. Der überwiegenden Mehrheit der Patienten wurde gemäß Befundbericht eine BI-RADS- Klassifikation von 1 bis 3 zugeordnet, konkret 1106 von 1201 Patienten (92,1%). Dem gegenüber zeigt sich eine Minderheit von insgesamt 95 Patienten (7,9%) bei denen eine Malignität klinisch und bildmorphologisch nicht sicher ausgeschlossen werden konnte (BI-RADS 4; 74 Patienten) oder gar eine maligne Veränderung angenommen wurde (BI-RADS 5; 21 Patienten).

Verteilung der radiologischen Befundeinordnung gemäß BI-RADS- Klassifikation aller Patienten im Betrachtungszeitraum

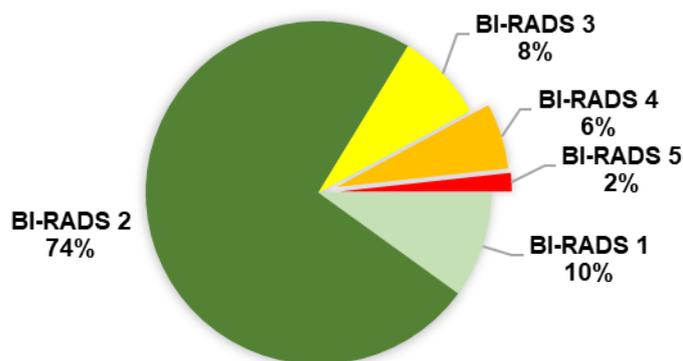


Abbildung 20: Prozentuale Verteilung der Befundkategorien gemäß BI-RADS- Klassifikation im Patientenkollektiv

## 4.2.1. Bildmorphologisch als benigne eingeordnete Veränderungen

### 4.2.1.1. BI- RADS 1

Bei insgesamt 120 Patienten (etwa 10%) wurde klinisch und bildmorphologisch eine pathologische Veränderung beider Mammae ausgeschlossen und ein entsprechender Normalbefund wurde dokumentiert (BIRADS 1). Eine häufige Ursache für die durchgeführte Untersuchung bei diesen Patienten war der gewünschte Ausschluss einer malignen Erkrankung bei positiver Familienanamnese für Brustkrebs (20 Fälle) und zusätzlich gesicherter BRCA1 oder 2- Mutation in 7 Fällen sowie im Rahmen der Umfelddiagnostik bei maligner Vorerkrankung. Die häufigste zur Untersuchung führende Symptomatik war die schmerzlose Brustschwellung in etwa 30% der Fälle, anamnestisch symptomlos waren bei der Untersuchung etwa 24% der Patienten mit Normalbefund.

### 4.2.1.2. BI-RADS 2/ 3

#### 4.2.1.2.1. Bildmorphologisch suspizierte Lipomastie/ Gynäkomastie

Der Mehrheit der betrachteten Patienten wurde eine BI- RADS 2- Klassifikation zugeschrieben, hinsichtlich der Verdachtsdiagnose wurde bei 65 Patienten (5,4 %) eine beidseitige Lipomastie suspiziert sowie bei insgesamt 833 Patienten (69 %) eine ein- oder beidseitige Gynäkomastia vera dokumentiert. Hinsichtlich der Altersverteilung der Patienten mit mutmaßlicher Gynäkomastie zeigt sich wieder eine andeudete Gleichverteilung mit einer gering erhöhten Häufigkeit hinsichtlich der diagnostizierten Gynäkomastie um das 20. Lebensjahr.

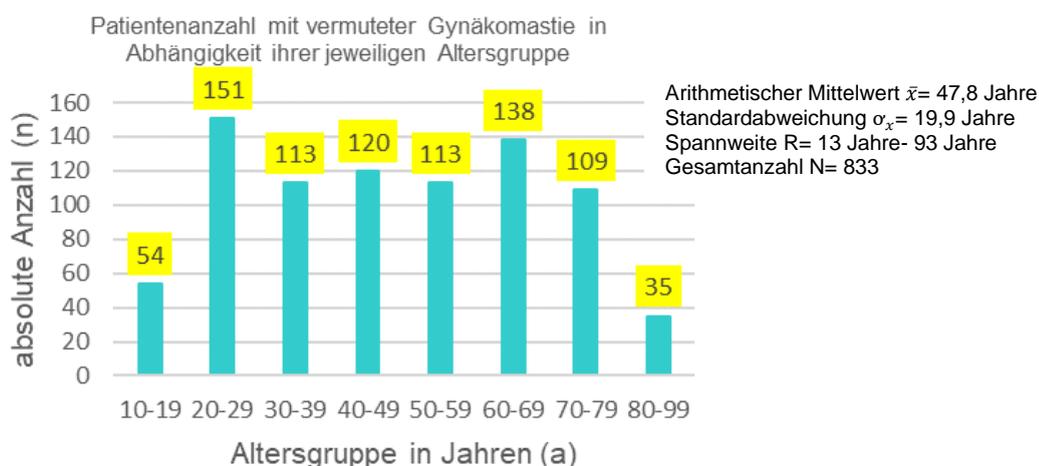


Abbildung 21: Altersverteilung des Patientenkollektives mit diagnostizierter Gynäkomastia vera.

Die häufigste zur Untersuchung führende Symptomatik bei den Patienten mit mutmaßlicher Gynäkomastie war die schmerzlose Schwellung einer oder beider Brüste bei insgesamt 386 Patienten (46,3 %). Eine schmerzhaft, ebenfalls ein oder beidseitige Brustschwellung wurde von 276 Patienten (33,1 %) berichtet. Isolierter Brustschmerz trat bei 75 Patienten (9,0 %) auf. Isolierte Tastbefunde (6,1 %), Hautbefunde (0,2 %) oder Mamillenbefunde, i.S. einer Mamillensekretion (2,0 %) bzw. -retraktion (0,1 %) waren seltener zu erheben. Einen umschriebenen, ausschließlich retromamillären Tastbefund konnte in der klinischen Untersuchung bei 189 Patienten (22,7 %) nachgewiesen werden.

In Bezug auf die Lokalisation zeigt sich bei knapp einem Drittel der Patienten (30,1 %) eine überwiegend symmetrische, beidseitige Ausbildung eines Brustdrüsenkörpers. Die Ausprägung eines isoliert- linksseitigen (23,6 %) oder führend linksseitigen (17,5 %) Brustdrüsenkörpers bei den Patienten ist in dieser Erhebung etwas häufiger als die eines isoliert- rechtsseitigen (19,3 %) oder führend rechtsseitigen (8,9 %) Brustdrüsenkörpers. Insgesamt hatten also 56,5 % der Patienten mit suspizierter Gynäkomastie nachweislich eine beidseitige Veränderung der Mammae.

Überwiegend lückenhaft wurden in den vorliegenden Befundtexten die bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer Gynäkomastie beschrieben. Dokumentiert wurde insbesondere die vormalige oder fortgesetzte Einnahme von Spironolacton oder Hormonpräparaten sowie immunsuppressiver Medikation nach Leber- oder Nierentransplantation oder antiviraler Therapie bei bekannter HIV- Infektion. Weiterhin wurden neoplastische Vorerkrankungen, im Schwerpunkt Prostata- oder Hodenkarzinome oder Erkrankungen, die mit einem Hypogonadismus assoziiert sind, erfragt. Zudem wurde eine Drogenanamnese, hinsichtlich dem Cannabis- oder Kokainkonsum sowie der Einnahme von Anabolika, erhoben.

In der folgenden *Tabelle 7* sind gruppenweise die relevanten und dokumentierten Risikofaktoren und die Häufigkeit ihres Auftretens dargestellt. Zusätzlich wurden den jeweiligen Gruppen verschiedene speziellere Risikofaktoren exemplarisch zugeordnet und ihren absoluten Anteil an der Gesamtanzahl aufgezählt. Wichtig ist bei der Betrachtung, dass die anamnestisch ermittelten Risikofaktoren bei vereinzelt Patienten additiv aufgetreten sind.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Gesamtanzahl</b>	<b>spezielle Risikofaktoren und ihre absolute Anzahl</b>	
Medikamente	60	Spironolacton	21
		Anti-retrovirale Therapie (ART)	10
Hormonsubstitution	38	Schilddrüsenmedikation	10
		Klinefelter- Syndrom	3
		Tofu- reiche Ernährung	2
Drogenabusus	18	Anabolika	10
		Cannabis	5
		Kokain	3
Neoplasien	70	Prostatakarzinom	14
		Orchiektomie	3
Organdysfunktion	36	Z.n. Transplantation	17
		Leberzirrhose	13
		CNI mit Dialysepflicht	6

Tabelle 7: Bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer Gynäkomastie und ihre absolute Häufigkeit im Patientenkollektiv

Nach der klinisch- bildmorphologischen Diagnosestellung durch die radiologisch tätige Ärztin/ den radiologisch tätigen Arzt oder nach der histopathologischen Diagnosestellung einer Gynäkomastie wurde in insgesamt 91 Fällen (etwa 10% aller Gynäkomastie-Fälle) eine überwiegend einmalige, ausschließlich sonographische Verlaufskontrolle des Befundes innerhalb der folgenden 6 Monate durchgeführt (BI- RADS 3). Insgesamt bei 6 der 91 Patienten (6,6%) wurde nach der Verlaufskontrolle eine ergänzende Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung durchgeführt. Die Mehrzahl der Patienten wurde aber nach Diagnosestellung und der standardmäßigen Empfehlung an die behandelnde Ärztin/ den behandelnden Arzt zur weiteren Abklärung der Risikofaktoren in den betrachteten radiologischen Kliniken nicht wieder vorstellig.

#### 4.2.1.2.2. Bildmorphologisch suspezierter, benigner Tumor

In dieser Erhebung zeigt sich eine andedeutete Normalverteilung hinsichtlich der radiologischen Diagnose einer benignen tumorösen Veränderung der Brust mit einem Gipfel um das 50. Lebensjahr

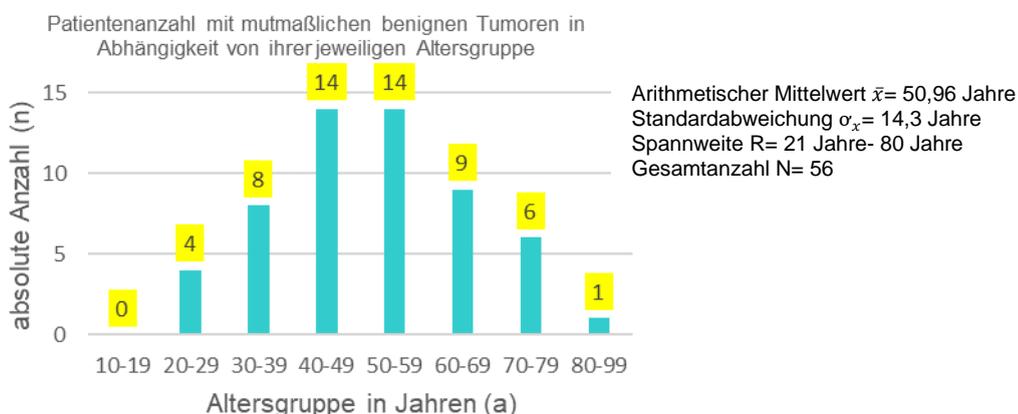


Abbildung 22: Altersverteilung des Patientenkollektives mit radiologischem V.a. benigne Tumoren.

Die häufigste zur Untersuchung führende Symptomatik war der umschriebene Tastbefund in 31 von 56 Fällen (55,4 %). Eine schmerzlose Schwellung gaben 11 Patienten (19,6 %) an, schmerzhaft Beschwerden hatten 12 Patienten (21,5 %). Die übrigen Patienten hatten in jeweils einem Fall einen Hautbefund (1,8 %) oder eine Mamillensekretion (1,8 %). Hinsichtlich der betroffenen Seite zeigt sich eine paritätische Verteilung der betroffenen Seiten in der betrachteten Patientengruppe mit jeweils etwa 42,9 %. Dem gegenüber wurde ein beidseitiges Auftreten einer benignen tumorösen Formation in 14,3 % der Fälle dokumentiert.

In nahezu 2/3 der Fälle (66,1 %; 37 Patienten) wurde klinisch und radiologisch ein Lipom oder mehrere Lipome diagnostiziert, damit sind diese gutartigen mesenchymalen Tumoren, ausgehend von den Adipozyten, in dieser Studie die häufigste benigne tumoröse Veränderung der männlichen Brust. Die Methode der Wahl zur Darstellung dieser Veränderungen ist die Ultraschalluntersuchung, in der die Lipome als umschriebene meist subkutane Masse mit variabler Echogenität imponieren und nicht mehr als ein minimales Flusssignal in der farbkodierten Dopplersonographie zeigen. Differentialdiagnostisch sollte an ein Liposarkom gedacht werden, wenn die dargestellte Formation sehr groß ist und/ oder eine heterogenes Echosignal sowie eine deutliche Anhebung des dopplersonographischen Flusssignales periläsional zeigt (43).

In dieser Studie wurde der überwiegende Anteil an Lipomen ausschließlich mittels klinischer und sonographischer Untersuchung diagnostiziert. Hinsichtlich der Größenausdehnung der diagnostizierten Lipome zeigt sich ebenso wie bei der variablen Echogenität ein heterogenes Bild: Das arithmetische Mittel in Bezug auf die ermittelte maximale Längsausdehnung der Lipome beträgt 22 mm bei einer Standardabweichung von 14 mm, der Median beträgt 17 mm und die Spannweite reicht von 4 mm bis zu 60 mm.



Abbildung 23: Typische sonomorphologische Abbildung eines subkutan gelegenen Lipoms (Pfeile) mit heterogenem Binnensignal, scharfer Randbegrenzung und dorsaler Schallverstärkung

Eine weitere bildmorphologisch relativ häufig diagnostizierte, gutartige tumoröse Entität der männlichen Brust waren mit etwa 10,7 % (6 Patienten) die Atherome (synonym: Trichilemmalzyste). Eine klinische oder radiologische Unterscheidung zwischen einem „echten“ Atherom (Epidermoidzyste) bestehend aus embryonal versprengten Epidermis- oder Drüsenzellen und einem „falschen“ Atherom, im Sinne einer Retentionszyste der Talgdrüse ist nicht möglich und für das therapeutische Procedere auch unwesentlich. Typischerweise imponiert das Atherom in der Ultraschalluntersuchung, die auch hier wieder die Modalität der Wahl darstellt, als umschriebene, eiförmige und hypoechogene Masse. Insbesondere größere Atherome zeigen eine eher heterogene Binnenstruktur aufgrund des möglicherweise eingeschlossenen Sekretes (Fett, Schleim oder Eiter) oder aufgrund von Verkalkungen.

Ein dopplersonographischer Nachweis einer vermehrten Vaskularisation ist im Regelfall nicht zu erwarten, kann aber z.B. bei einer Ruptur des Atheroms im Rahmen der umgebenden entzündlichen Reaktion nachgewiesen werden (44). Retrospektiv betrachtet handelt es sich bei den diagnostizierten Atheromen in dieser Erhebung um eher kleine Läsionen: Das arithmetische Mittel in Bezug auf die ermittelte maximale Längsausdehnung der Atherome beträgt 9 mm bei einer Standardabweichung von 4 mm, der Median beträgt 7 mm und die Spannweite reicht von 5 mm bis zu 15 mm.

Bei 6 Patienten (10,7 %) wurde als Ursache für die Beschwerden ein intramammärer Lymphknoten diagnostiziert. Gutartige, unkompliziert zystische Läsionen ohne umgebende Hyperperfusion wurden zweimal diagnostiziert (3,6 %). Die beim Mann sehr selten vorkommenden Fibroadenome, gutartige noduläre Vermehrungen von Binde- und Drüsengewebe der Brust, wurden in 2 Fällen (3,6 %) diagnostiziert. Hinsichtlich der Größe der Fibroadenome zeigte eine Formation eine maximale Längsausdehnung von 20 mm und die Andere von 8 mm. Ein älteres Hämatom der Brust wurde in insgesamt 3 Fällen (5 %) diagnostiziert, wobei die klinische Untersuchung (schmerzhaftes Läsion) und die Anamnese entscheidend für die Verdachtsdiagnose waren.

#### 4.2.1.2.3. Bildmorphologisch suspektierte, entzündliche Veränderung

Im Vergleich mit den übrigen Patientengruppen ist die Kohorte mit radiologisch diagnostizierten entzündlichen Brustveränderungen mit einem Mittelwert von etwa 44 Jahren und einer Gesamtanzahl von nur 19 Patienten sowohl die jüngste als auch die kleinste Gruppe. Etwa 79% aller Patienten sind zwischen 30 und 59 Jahren alt.

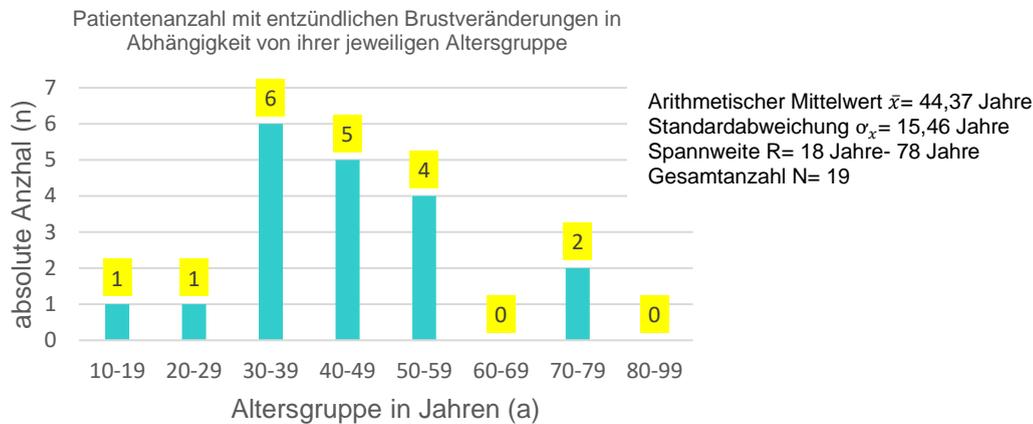


Abbildung 24: Altersverteilung des Patientenkollektives mit entzündlichen Brustveränderungen

Hinsichtlich der angegebenen Symptomatik standen in dieser Patientengruppe erwartungsgemäß entzündungs-assoziierte Beschwerden, im Sinne einer schmerzhaften Schwellung (31,6 %), ein umschriebener Tastbefund (21,1 %), Hautrötung (10,5 %) sowie vorwiegend gelblich-putride Mamillensekretion (10,5 %) im Vordergrund. Im Vergleich zu den anderen Patientengruppen war insbesondere die schmerzlose Schwellung (10,5 %) deutlich weniger prominent vertreten. In der klinischen Untersuchung wurde seitens der Untersucherin bzw. des Untersuchers in 47,4 %, also nahezu der Hälfte der Fälle ein umschriebener Tastbefund dokumentiert. Auch hinsichtlich der Lokalisation weicht die Beobachtung von anderen Entitäten ab, es zeigt sich nämlich mit 63,2 % eine Prädominanz der rechten Seite bezüglich des Auftretens einer entzündlichen Veränderung der Brust. Dem gegenüber ist das isolierte Auftreten auf der linken Seite mit etwa 31,6 % oder der beidseitigen Ausprägung der entzündlichen Veränderung mit 5,3 % deutlich seltener.

Eine diffuse entzündliche Veränderung der Brust im Sinne einer Mastitis wurde bei insgesamt 7 Patienten (39%) diagnostiziert. Sonomorphologisch imponierte bei den betroffenen Patienten eine ödematöse Auftreibung der Subkutis mit echoarmen, serpiginösen Binnensignalen bei extrazellulären Flüssigkeitskolektionen. Häufiger war aber eine umschriebene Abszessformation bzw. ein entzündlich verändertes Atherom bei insgesamt 8 Patienten (42%), In der Ultraschalluntersuchung zeigte sich hierbei jeweils eine echoarme Formation mit einem arithmetischen Mittelwert bezüglich der maximalen Ausdehnung von 12 mm (Standardabweichung: 8 mm; Spannweite: 3- 25 mm) und umgebender Hyperperfusion. Die übrigen Patienten präsentierten ein oberflächliches Erythem ohne sonomorphologisches Korrelat im Sinne einer oberflächlichen Hautveränderung.

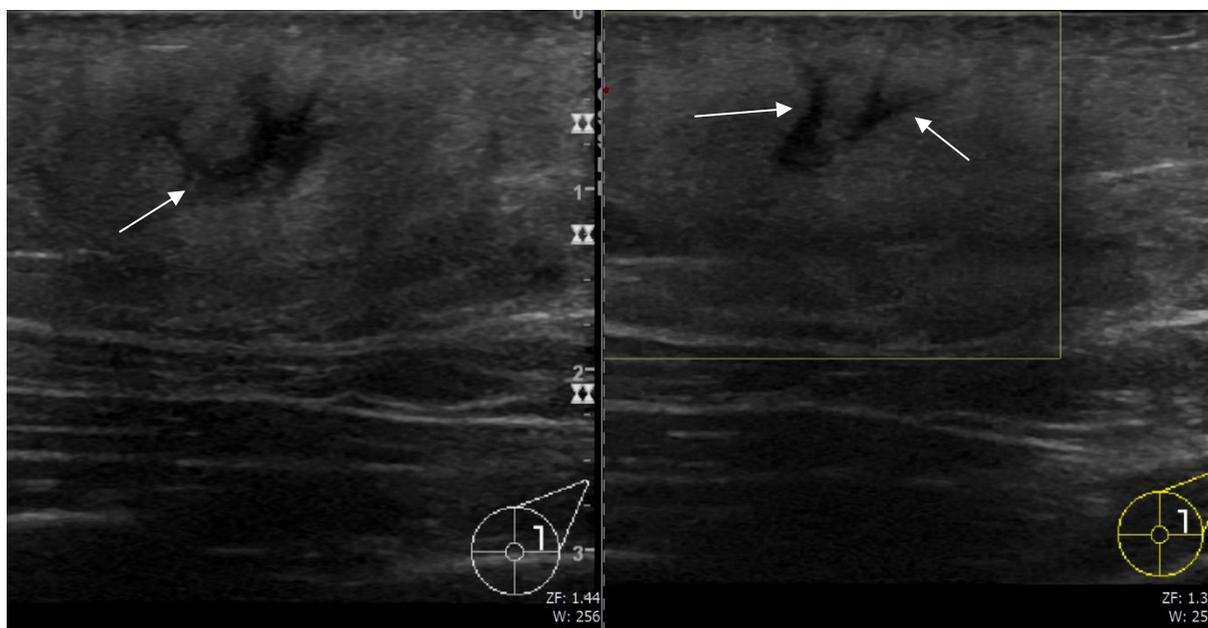


Abbildung 25: Sonomorphologische Darstellung einer fokalen Mastitis beim Mann bei ödematöser (unscharfer) Auftreibung der Kutis und abgrenzbaren Flüssigkeitsstraßen im Gewebe (Pfeile)

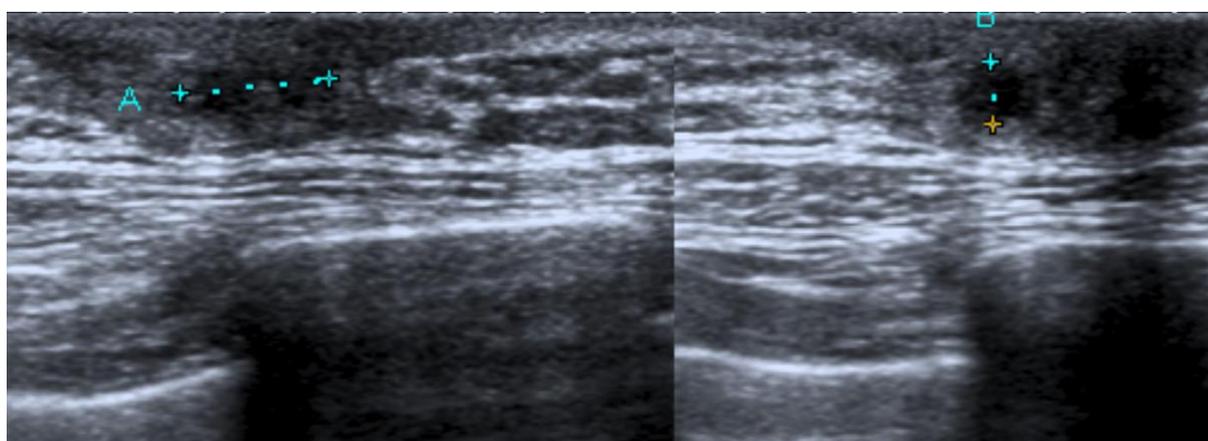


Abbildung 26: Darstellung einer subkutan gelegenen Abszessformation intramammär unmittelbar präpektoral, sonomorphologisch als umschriebene, eher unscharf berandete Formation mit heterogenen sowie hypoechogenen Binnensignal abgrenzbar.

#### 4.2.2. Bildmorphologisch als maligne eingeordnete Veränderungen (BI-RADS 4/5)

Im Betrachtungszeitraum von 2003- 2023 wurde bei insgesamt 94 der 1201 Patienten (7,9 %) eine Stanzbiopsie oder offene Biopsie, nach Einteilung in die Befundkategorie 4 oder 5, durchgeführt. In einem Fall wurde eine invasive Diagnostik angeraten (BI- RADS 4) aber die Durchführung ist in den betrachteten radiologischen Kliniken nicht dokumentiert, sodass auch zum histopathologischen Ergebnis keine Aussage getroffen werden kann.

Die Entscheidung zur Durchführung der entsprechenden invasiven Diagnostik wurde anhand klinischer und bildmorphologischer Kriterien getroffen. Diese Kriterien wurden individuell bewertet und bei nicht auszuschließender bzw. bei wahrscheinlicher maligner Neoplasie entsprechend der o.g. BI- RADS- Klassifikation mit 4 oder 5 bewertet.

Bezüglich der Altersverteilung in dieser Patientengruppe zeigt sich ein nahezu linearer Anstieg in den Altersgruppen bis zur achten Lebensdekade bei einem arithmetischen Mittelwert von etwa 57 Jahren. Grundsätzlich ist also anzunehmen, dass die Bereitschaft eine invasive Diagnostik durchzuführen bei älteren Patienten etwas höher war (Korrelation nach Pearson:  $r= 0,121$ ;  $p$ -Wert:  $< 0,001$ ).

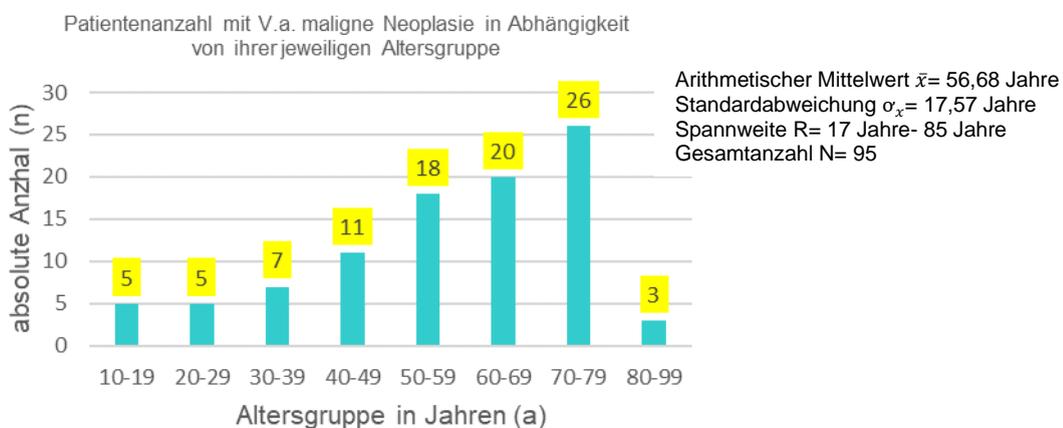


Abbildung 27: Altersverteilung bei Patienten mit suspizierter Malignität (Bi-RADS 4/5)

Ein weiterer Faktor für die Entscheidung zur Durchführung einer invasiven Diagnostik scheint die angegebene Symptomatik und deren Reproduzierbarkeit zu sein. Das häufigste geäußerte Beschwerdebild war hierbei der schmerzlose und umschriebene Tastbefund, bei etwa 47% der Patienten mit nachfolgendem Tumorverdacht, der auch von der Untersucherin/ dem Untersucher sicher palpiert werden konnte und entsprechend in 58 von 95 Fällen (61 %) dokumentiert worden ist.

Insgesamt zeigt sich daher ein positiver Zusammenhang zwischen der dokumentierten Symptomatik (Korrelation nach Pearson:  $r = 0,136$ ;  $p$ -Wert:  $< 0,001$ ) als auch zwischen dem klinischen Tastbefund (Korrelation nach Pearson:  $r = 0,230$ ;  $p$ -Wert:  $< 0,001$ ) und der Durchführung einer Biopsie. Überraschenderweise lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Klassifikation in die BI-RADS- Gruppe 4 oder 5 und einer positiven Familienanamnese für Brustkrebs (insgesamt bei 10 Patienten) eruieren. Eine nachgewiesene BRCA- Mutation konnte bei keinem der Patienten mit Tumorverdacht dokumentiert werden.

Hinsichtlich der bildmorphologischen Beurteilung führten neben den o.g. klinischen Faktoren insbesondere die unscharfe Randkontur einer Herdläsion in der Mammographie oder im Ultraschall zu einer weiterführenden Diagnostik. Nachrangig wurde auch bei Läsionen mit soliden Anteilen in einer zystoiden Struktur oder bei einem auffälligem, peri- oder intrafokalen Gefäßsignal in der dopplersonographischen Untersuchung eine invasive Diagnostik durchgeführt. Die histopathologischen Ergebnisse in Korrelation zu den entsprechenden Bildbefunden werden im folgenden Abschnitt erörtert.

## 4.3. Histopathologische Untersuchungsergebnisse

### 4.3.1. Überblick

benigne Veränderungen		maligne Veränderungen	
Diagnose	Häufigkeit	Diagnose	Häufigkeit
Gynäkomastie	42	<u>intramammäre Primärtumore:</u>	
Epidermoidzyste	4	invasives Karzinom NST	14
Lipom	6	papilläres Karzinom	2
Mastopathie	3	invasiv-lobuläres Karzinom	1
fokale Fibrose	2		
intraduktales Papillom	2	<u>nicht primäre Malignome:</u>	
Lymphknoten	1	Metastase (Haut)	4
Myofibroblastom	1	Metastase (Lymphknoten)	5
PASH	1	Lymphom	2
Trichoepitheliom	1	aggressive Desmoidfibromatose	1
Hämatom	1		
Dermatitis	1		

Tabelle 8: Aufstellung der histopathologischen Ergebnisse nach durchgeführter Biopsie bei Patienten mit Tumorverdacht (BI-RADS 4/5)

In der obigen Tabelle (Tab. 8) sind die histopathologischen Ergebnisse nach durchgeführter Biopsie in der Patientengruppe mit klinisch und/ oder bildmorphologischen Anfangsverdacht einer malignen Erkrankung dargestellt.

#### 4.3.1.1. Bewertung der Untersuchungsmethoden

Hinsichtlich der Frage, ob die verwendeten Untersuchungsmethoden bestehend aus Mammographie und Sonographie geeignet sind eine maligne Veränderung der männlichen Brust zu erkennen wurde die Sensitivität und Spezifität ermittelt. Hierfür wurden alle als malignomsuspekt beschriebenen Bildbefunde (BIRADS 4 und 5) mit dem histopathologischen Ergebnis nach Stanzbiopsie oder Operation korreliert.

	BI-RADS 4/5	BI-RADS 1-3	Summe
gesicherte maligne Veränderung	29	0	29
keine maligne Veränderung	65	1105	1170
<i>Summe</i>	94	1105	1200

Tabelle 9: Vierfeldertafel suspizierte Malignität (BI- RADS 4/5) vs. histopathologischer Befund

Dabei ergibt sich eine Sensitivität von 100% bei einem negativen prädiktiven Wert von ebenfalls 100% und eine Spezifität von 94% bei einem positiven Vorhersagewert von 31% aufgrund der geringen Prävalenz der betrachteten malignen Erkrankungen der männlichen Brust.

#### 4.3.1.2. Bewertung der bildmorphologischen Kriterien

In der genaueren Betrachtung zeigen sich für die meisten intramammären Neoplasien typische bildmorphologische Kriterien in der Mammographie und in der Sonographie, die auf eine Malignität hinweisen können. Dies ist führend die Konfiguration einer fokalen Läsion, deren Abgrenzbarkeit zum umliegenden Gewebe (Randbegrenzung) und eine vermehrte Gefäßversorgung im Sinne einer Hyperperfusion in der dopplersonographischen Darstellung. Bezüglich der diagnostischen Aussagekraft der genannten bildmorphologischen Kriterien wurde die Patientengruppe mit suspizierten oder nicht auszuschließenden Malignomen der Brust (BI-RADS 4/5; siehe 4.2.2.) hinsichtlich der o.g. bildmorphologischen Kriterien und dem tatsächlichen histopathologischen Ergebnis vergleichend betrachtet. Ausgeschlossen von dieser Betrachtung wurden wenige Patienten ohne intramammären Fokus bei isolierter (axillärer) Lymphknotenveränderung.

Das erste bildmorphologische Kriterium für eine mögliche maligne Veränderung ist die **Konfiguration** einer intramammären Herdläsion. Während eine umschriebene, zumeist oval konfigurierte Formation in der Mammographie bzw. in der Sonographie meist auf eine benigne Veränderung hinweist, ist bei einer irregulären Konfiguration im Sinne einer lobulierten, tubulären oder spikulierten Läsion ein Malignom nicht auszuschließen. In dieser Erhebung wurde bei 13 Patienten mit gesichertem Malignom der Brust auch eine irreguläre Konfiguration des malignen Fokus dokumentiert, während bei 9 Patienten trotz maligner Neoplasie eine unauffällige Konfiguration des Malignoms beschrieben wurde. Zudem wurde bei insgesamt 10 Patienten trotz irregulär- konfiguierter Herdläsion in der radiologischen Bewertung histopathologisch ein Malignom ausgeschlossen. Daraus ergibt sich eine hohe Sensitivität von etwa 88 % bei einem positiven prädiktiven Wert von etwa 60 %.

	Malignom	kein Malignom
irreguläre Konfiguration	21	14
unauffällige Konfiguration	3	38

Tabelle 10: Vierfeldertafel bildmorphologische Konfiguration einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis

Als nächstes soll das Kriterium der bildmorphologischen **Abgrenzbarkeit** einer Läsion in Relation zu einer möglichen Tumorerkrankung betrachtet werden, hierbei wird im Wesentlichen zwischen einem expansiv- verdrängend wachsenden intramammären Fokus mit dem Bildeindruck einer gut abgrenzbaren, „scharfen“ Randbegrenzung und einer infiltrativ-wachsenden intramammären Formation mit unscharfer bzw. uneindeutiger Randbegrenzung in der bildgebenden Diagnostik unterschieden.

Eine glatte Randbegrenzung trotz histopathologisch nachgewiesener Malignität trat in nur zwei Fällen auf, während bei der überwiegenden Mehrzahl der intramammären Malignome (20 Patienten) eine unscharfe Randbegrenzung nachgewiesen wurde. Statistisch ergibt sich in dieser Studie allein bei Betrachtung der Randbegrenzung einer unklaren Herdläsion in der Mammographie und in der Sonographie eine Sensitivität von etwa 88 % hinsichtlich der Identifikation einer malignen intramammären Veränderung bei einem positiven prädiktiven Wert von etwa 66 %.

	Malignom	kein Malignom
unscharfe Randbegrenzung	23	12
glatte Randbegrenzung	3	38

Tabelle 11: Vierfeldertafel bildmorphologische Randbegrenzung einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis

Ein weiteres Kriterium in der Bewertung einer umschriebenen Herdläsion in der Bildgebung ist die dopplersonographische Interpretation der Gefäßsituation bzw. **Perfusion** intra- bzw. periläsional. Insbesondere fortgeschrittene maligne Tumore sind auf eine eigene Gefäßversorgung (Neoangiogenese) angewiesen, da die nutritive Versorgung der Tumorzellen über Diffusion ab einer gewissen Tumormgröße nicht mehr ausreichend ist (45). Da aber auch bei Ischämien, Entzündungen oder in der Wundheilung eine vermehrte Perfusion im Gewebe beobachtet werden kann, ist die alleinige Betrachtung der Perfusion in Hinblick auf eine mögliche Tumorerkrankung nicht zielführend. Dies zeigt sich auch in dieser Erhebung bei einer errechneten Sensitivität von nur etwa 36 %.

	Malignom	kein Malignom
Hyperperfusion	8	12
keine Hyperperfusion	18	38

Tabelle 12: Vierfeldertafel dopplersonographische Perfusion einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis

Abschließend soll die Betrachtung aller o.g. bildmorphologischen Kriterien im Vergleich zu den histologischen Untersuchungsergebnissen erfolgen, hierzu erfolgte die Einteilung in eine Gruppe ohne bildmorphologische Auffälligkeiten und in eine Gruppe mit mindestens einer bildmorphologischen Auffälligkeit hinsichtlich Konfiguration, Randbegrenzung oder Perfusion. Statistisch ergibt sich eine Sensitivität von 100 % und eine eher geringe Spezifität von etwa 52 % bei einem positiven Vorhersagewert von 52 %, wiederum aufgrund der geringen Prävalenz der betrachteten malignen Erkrankungen der männlichen Brust und der kleinen Kohorte.

	Malignom	kein Malignom
mind. 1 Auffälligkeit	26	24
keine Auffälligkeit	0	26

Tabelle 13: Vierfeldertafel bildmorphologische Auffälligkeit ( $\geq 1$ ) einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis

Eine rechnerisch deutliche Verbesserung der Spezifität und des positiven Vorhersagewertes wurde im betrachteten Patientenkollektiv allein durch die Anpassung der Vergleichsparameter erreicht. Hierfür wurde erneut eine Einteilung in eine Gruppe ohne bildmorphologische Auffälligkeiten und in eine Gruppe mit mindestens zwei bildmorphologischen Auffälligkeiten bezüglich Konfiguration, Randbegrenzung oder Perfusion der nachgewiesenen intramammären Herdläsion(en) vorgenommen. Im Ergebnis sank die Sensitivität auf etwa 81 % und der negative Vorhersagewert auf 90%, während die Spezifität auf 90 % und der positive Vorhersagewert auf 81 % stieg.

	Malignom	kein Malignom
mind. 2 Auffälligkeiten	21	5
keine oder nur eine Auffälligkeit	5	45

Tabelle 14: Vierfeldertafel bildmorphologische Auffälligkeit ( $\geq 2$ ) einer Herdläsion vs. histopathologisches Ergebnis

#### 4.3.2. Histologisch gesicherte benigne Veränderungen

Die mit Abstand häufigste, eine maligne Läsion imitierende Erkrankung war die echte **Gynäkomastie**, die bei insgesamt 42 Patienten nach Durchführung einer Stanzbiopsie mit anschließender histopathologischer Begutachtung gesichert wurde. In Bezug auf die ärztliche Entscheidung zur Durchführung einer Stanzbiopsie in dieser Patientengruppe zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Durchführung der invasiven Diagnostik und dem Lebensalter, der Symptomatik, der familiären Vorgeschichte (inkl. BRCA- Mutationen) oder der Vorerkrankungen. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass im Schwerpunkt die mammographische und/ oder sonographische Darstellung der Veränderungen für die Entscheidung zur Eskalation der Diagnostik maßgeblich waren. Insbesondere die dendritische Gynäkomastie zeigt häufig eine unscharfe Randbegrenzung in der Mammographie und ist sonomorphologisch stern- bzw. fingerförmig konfiguriert (Vgl. *Abbildung 9/ 10*). Bei unzureichender Kenntnis über diese gutartigen Veränderungen der männlichen Brust ist eine Verwechslung mit einer Neoplasie mglw. nicht auszuschließen.

Der zweithäufigste, gesichert gutartige Tumor im betrachteten Patientenkollektiv entspricht dem **Lipom**, das bei insgesamt 6 Patienten histopathologisch diagnostiziert wurde. Eine invasive Diagnostik ist hier aus differentialdiagnostischen Überlegungen (Liposarkom) bei entsprechender Ausdehnung, heterogenem Echosignal und/ oder periläsionaler Hyperperfusion in der Dopplersonographie sinnvoll. Eine ebenfalls häufige benigne tumoröse Formation ist die Epidermoidzyste (Atherom) die in 4 Fällen diagnostiziert wurde. Wie bereits oben erwähnt zeigen auch hier speziell größere Atherome eine eher heterogene Binnenstruktur aufgrund des möglicherweise eingeschlossenen Sekretes (Fett, Schleim oder Eiter) oder aufgrund von Verkalkungen. Darüber hinaus kann es auch zu umgebenden entzündlichen Reaktion kommen, die sich in einer normalerweise nicht vorhandenen Hyperperfusion äußern kann.

Ein intraduktales Papillom wurde in 2 Fällen diagnostiziert, hierbei handelt es sich um benigne Tumore der Ductus lactiferi, die in der sonographischen Untersuchung als zystische Läsion mit solider Komponente erkennbar waren. Das typische Symptom der intraduktalen Papillome ist die blutige Mamillensekretion, die neben einem neu- aufgetretenen Tastbefund auch in beiden Fällen dokumentiert wurde. Weiterhin führte eine fibrozystische **Mastopathie** in 3 Fällen, eine **fokale Fibrose** in 2 Fällen sowie eine **Dermatitis** im Brustwarzenbereich in einem Fall zu einer invasiven Diagnostik.

Selten war dagegen der Nachweis einer **pseudoangiomatösen Stromahyperplasie (PASH)** bei einem Patienten. Die PASH ist eine gutartige proliferative Läsion des Mammastromas, die sich als tastbare Anomalie darstellen kann, aber häufiger zufällig in der Histologie von Brustbiopsie- Proben gefunden wird, die aufgrund anderer Indikationen durchgeführt wurden(46). In der Mammographie zeigt sich diese Herdläsion normalerweise nicht verkalkt und erscheint gut oder teilweise umschrieben. In wenigen Fällen wurde aber auch von unscharfen oder spikulierten Rändern berichtet.

Sonographisch kann häufig ein echoarmes Areal retroareolär mit assoziierten linearen und tubulären Strukturen gesehen werden. Weniger häufig kann die tumorale Form von PASH als ovale, echoarme Masse ähnlich wie bei Fibroadenomen erscheinen. In einigen Fällen können sowohl Gynäkomastie als auch PASH vorliegen, was die Unterscheidung erschwert. In diesem Fall zeigte sich im Ultraschall eine unregelmäßig geformte Masse mit unscharfer Randbegrenzung bei Hypoechogenität mit dorsaler Schallabschwächung.

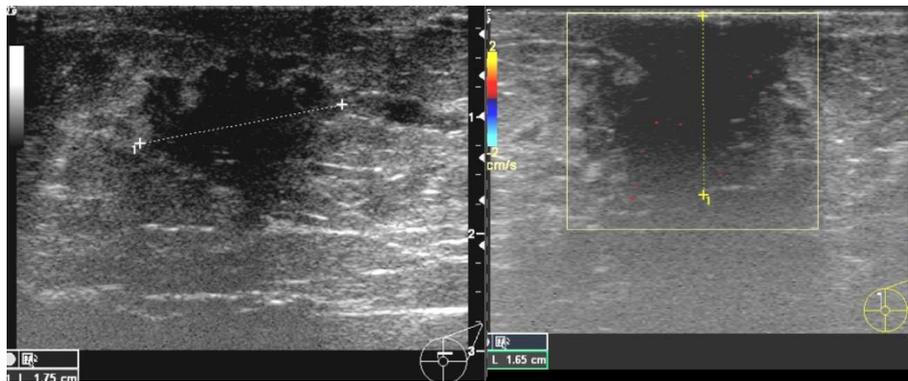


Abbildung 28: Ultraschall- Untersuchung bei histologisch gesicherter pseudangiomatöser Stromahyperplasie (PASH): unregelmäßig geformte Läsion mit unscharfer Randbegrenzung bei Hypoechogenität und dorsaler Schallabschwächung.

Eine weitere seltener und gutartiger Stromatumor, der genau in einem Fall diagnostiziert worden war, ist das **Myofibroblastom**, das vorwiegend bei älteren Männern auftritt (hier: 72-jähriger Patient)(47). Die Exzisionsbiopsie ist hierbei die adäquate Therapie, da diese Tumoren rezidivierend auftreten können aber typischerweise keiner malignen Transformation unterliegen.



Abbildung 29: Mammogramm eines Myofibroblastoms links, das sich als glatt begrenzter, rundlicher Verdichtungsherd (Pfeil) darstellt; rechts: Normalbefund

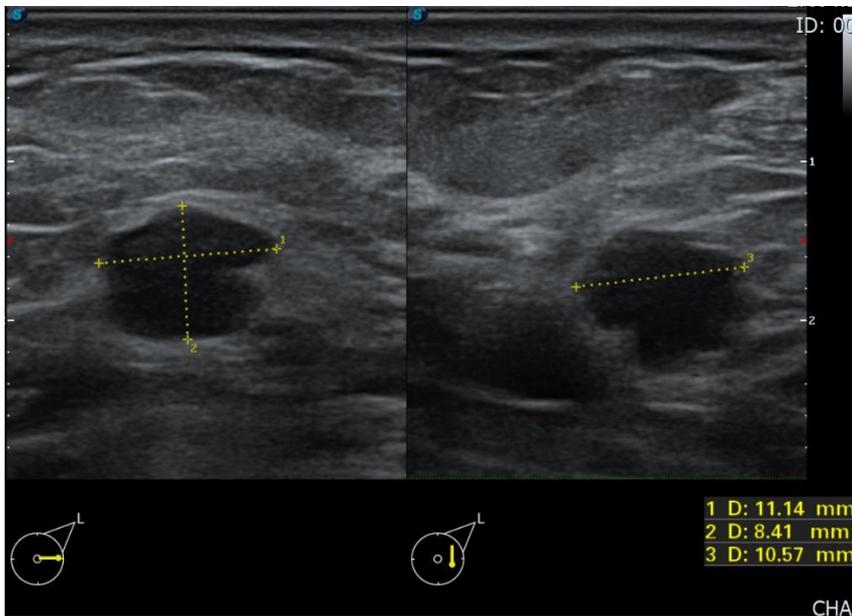


Abbildung 30: Ultraschall- Darstellung eines Myofibroblastoms als echoarme Formation mit regulärer Randbegrenzung

Ein weiterer Patient mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (MCC) der linken Schulter in der Vorgeschichte und einer unklaren Herdläsion in der rechten Brust erwies sich histopathologisch nicht wie erwartet als Metastase des Merkelzellkarzinoms sondern als **Trichoepitheliom**.

Die Läsion hatte eine maximale Längsausdehnung von 30 mm, zeigte sonomorphologisch einen gut definierten, glatten Rand und eine deutliche periläsionale Hyperperfusion. Allgemein ist das riesige solitäre Trichoepitheliom (GST) ist ein seltener trichogener Tumor mit hohem Lokalrezidiv- Potenzial(48) der normalerweise bei älteren Patienten auftritt und häufig im Gesicht, an den Oberschenkeln und in der perianalen Region vorkommt.



Abbildung 31: Mammogramm eines Trichoepithelioms in der rechten Brust bei glattbegrenzten, retromamillären Verdichtungsherd (Pfeil), Normalbefund links

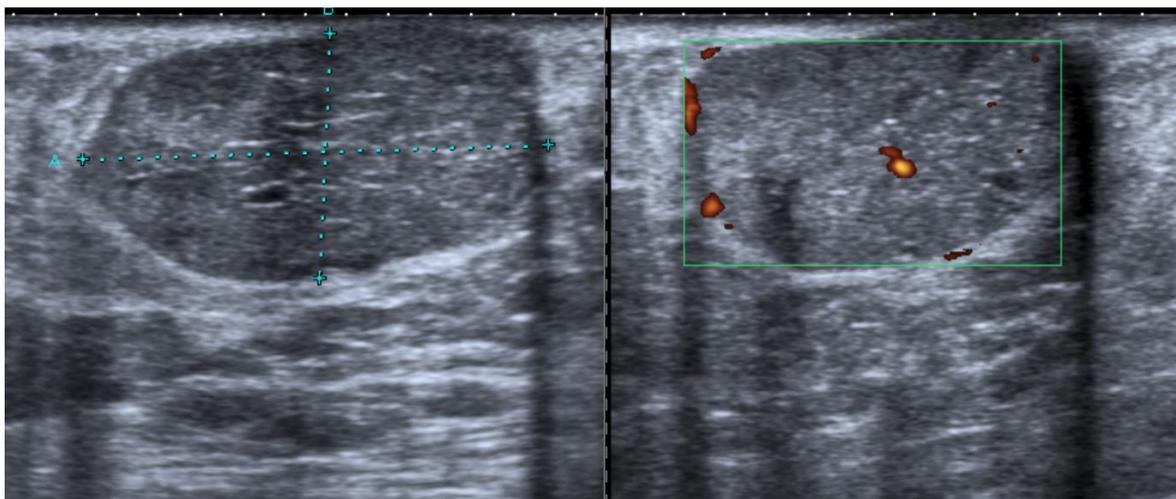


Abbildung 32: Darstellung eines Trichoepithelioms als sonomorphologisch gut abgrenzbare, glattberandete Formation mit umgebender Hyperperfusion (rechter Bildanteil).

### 4.3.3. Histologisch gesicherte maligne Veränderungen

#### 4.3.3.1. Intramammärer Primärtumor

In dem untersuchten Zeitraum über 20 Jahre wurde bei insgesamt 17 von 1201 Patienten (1,4 %) ein primärer Tumor der Brust histopathologisch diagnostiziert. In Hinblick auf das Patientenalter bei Diagnosestellung zeigt sich erwartungsgemäß eine Konzentration der Fälle in der 6. und 7. Lebensdekade bei einem arithmetischen Mittelwert von etwa 65 Jahren und nur einem Fall unter 50 Jahren.

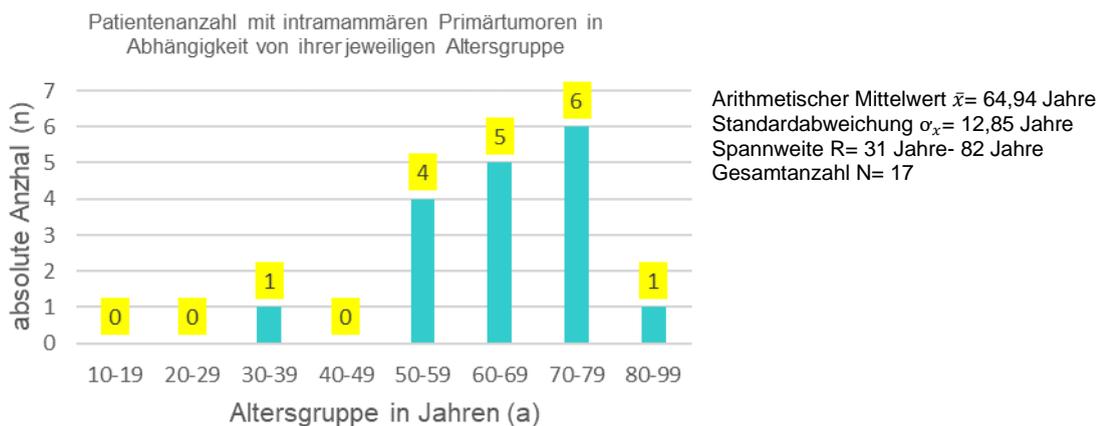


Abbildung 33: Altersverteilung des Patientenkollektives mit intramammären Primärtumor.

In Hinblick auf die Ursache der ärztlichen Vorstellung wurde am häufigsten, genauer in 13 der 17 Fälle (76%) ein neu- aufgetretener Tastbefund dokumentiert. Zudem gaben zwei Patienten zusätzlich eine intermittierende blutige Mamillensekretion an. Eine Schwellung bzw. eine schmerzhaftige Schwellung wurde in je einem Fall berichtet. Insgesamt 2 Patienten gaben keine intramammäre Symptomatik an, hierbei handelte es sich ausschließlich um Patienten, die im Rahmen einer Schnittbilddiagnostik des Thoraxes zur Umfelddiagnostik bei vorbestehender oder suspizierter Tumorerkrankung bzw. zur Fokussuche eine intramammäre Auffälligkeit zeigten.

Entgegen der Erwartung zeigte sich eine Prädominanz der rechten Seite hinsichtlich des Auftretens eines malignen Brusttumors, nämlich in insgesamt 12 Fällen (71 %). In 4 Fällen (23 %) wurde die Tumorerkrankung auf der linken Seite nachgewiesen. Am seltensten war ein beidseitiger Tumorbefall (papilläres Carcinoma in situ) in nur einem Fall (6 %).

Bezüglich der histopathologischen Einordnung wurde in der überwiegenden Anzahl von 14 Fällen ein invasives Karzinom ohne speziellen Typ (vormals: „invasiv-duktales Karzinom nicht anders spezifiziert“) identifiziert. Deutlich seltener wurde ein papilläres Karzinom identifiziert, konkret bei einem 77- jährigen Mann eine zystoide Formation rechts mit maximal 24 mm Durchmesser (T1c) und solider, hyperperfundierter Komponente sowie bei einem 75- jährigen Mann mit beidseitigen zystischen Läsionen, ebenfalls mit soliden Komponenten aber im Sinne einer beidseitig lokal begrenzten „Carcinoma in situ“- Situation (*Abbildung 31/ 32*). Analog zum Leitsymptom bei der Frau präsentierten auch die beiden Patienten neben einer umschriebenen intramammären Masse eine intermittierende blutige Mamillensekretion, die letztlich hauptursächlich für die ärztliche Konsultation war. In insgesamt 4 Fällen konnten polymorphe Mikroverkalkungen in der Mammographie abgegrenzt werden, 3 wurden histopathologisch als invasives Karzinom ohne speziellen Typ, mittleren Grades mit ausgedehnter intraduktaler Komponente diagnostiziert und in einem Fall wurde ein intrazystisches papilläres Karzinom nachgewiesen.



Abbildung 34: Mammographie bei papillärem Karzinom; Abbildung zweier unregelmäßig begrenzter Verdichtungsherde rechts retromamillär und links zentral bei vorbestehender Gynäkomastie (Pfeile)

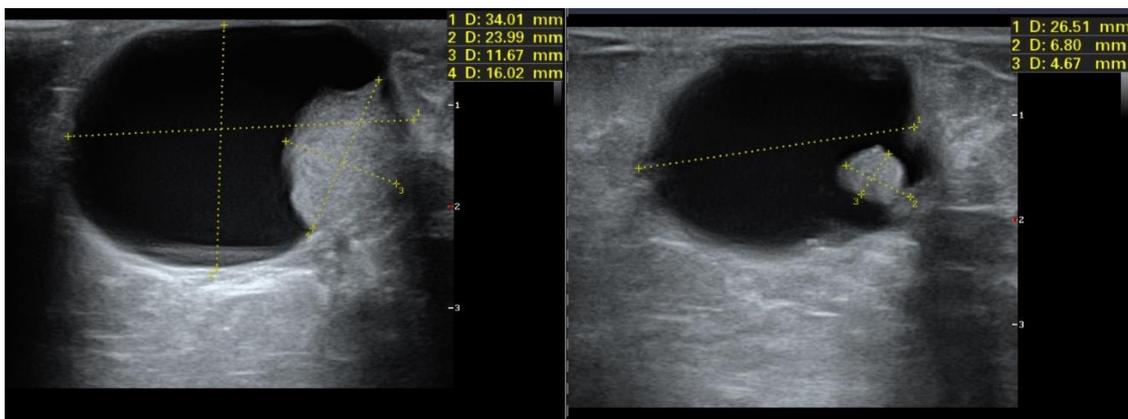


Abbildung 35: Sonographische Korrelation des Verdichtungsherdes links (Abb. 31) im Sinne einer großen zystoiden Formation mit deutlicher solider Komponente intraläsional

Eine der seltensten Entitäten der primären Mammatumore des Mannes stellt die histopathologische Diagnose eines invasiv-lobulären Karzinoms dar, diese wurde in einem Zeitraum von 20 Jahren in den betrachteten radiologischen Kliniken lediglich einmal bei einem 69-jährigen Mann ohne Familienanamnese für Mammakarzinome diagnostiziert. Bei Diagnosestellung war der linksseitige Tumor bei Infiltration des M. pectoralis major lokal bereits weit fortgeschritten und lymphonodal metastasiert (T4b, N1a).

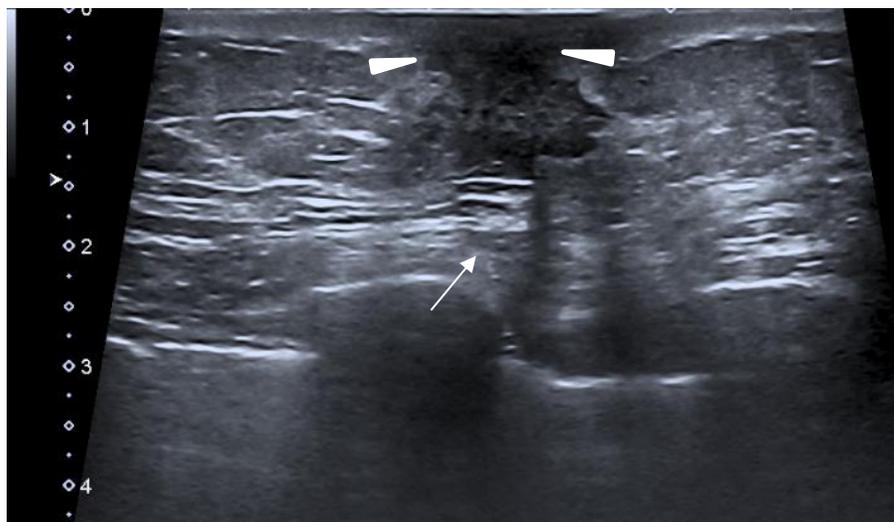


Abbildung 36: Sonographische Darstellung eines invasiv-lobulären Karzinoms mit unscharfer Abgrenzung zum umliegenden Gewebe und Infiltration der ventral angrenzenden Cutis (Pfeilspitzen) und dem dorsal gelegenen M. pectoralis major (Pfeil).

In fast allen Fällen zeigte sich nach der klinisch-pathologischen Definition gemäß der St. Gallen- Kriterien der typische „HER2/neu- negative Luminal-B-Typ“ mit positiver Östrogen- und/ oder Progesteronrezeptor- Expression (ER+ und/ oder PR+) ohne Überexpression des HER2- Rezeptors (Her2: 0 oder 1+). In nur einem Fall wurde bei einem 64- jährigen Mann neben einer Östrogen- und Progesteronüberexpression auch eine deutliche Überexpression des Her2/neu- Rezeptors (3+) ermittelt, eine familiäre Prädisposition oder ein individueller Risikofaktor konnte hierbei nicht festgestellt werden.

Hinsichtlich der Tumorausdehnung des Primarius lag in den meisten Fällen ein eher lokalisierter Befund vor, konkret wurde der Tumor in 9 Fällen (53 %) als T1 eingestuft. Von diesen Fällen waren aber bei Diagnosestellung bereits bei zwei Patienten (54 Jahre und 66 Jahre) ossäre Fernmetastasen in der Staging- Untersuchung festgestellt worden. Bei zwei weiteren Patienten (73 Jahre und 64 Jahre) wurden ebenfalls ossäre Metastasen diagnostiziert, wobei der 64- jährige Mann mit deutlicher Überexpression des Her2/neu- Rezeptors zusätzlich hepatische und pulmonale Filiae zeigte. Alle 4 Patienten mit nachgewiesenen Fernmetastasen hatten ein invasives Karzinom ohne speziellen Typ.

Bezüglich der lymphonodalen Aussaat konnte bei 10 Patienten (59 %) eine maligne Transformation der ipsilateralen axillären Lymphknoten beobachtet werden.

Alter	Entität	Lokalisation	Größe Primarius	T	N	M	ER/ PR	Her2/neu
67	invasives Karzinom NST	R	16 mm	2	2	0	+	1+
54	invasives Karzinom NST	R	15 mm	1	0	0	+	1+
73	invasives Karzinom NST	R	15 mm	1	0	0	+	1+
79	invasives Karzinom NST	R	30 mm	2	1	0	+	1+
73	invasives Karzinom NST	R	29 mm	2	0	1	+	0
54	invasives Karzinom NST	R	16 mm	1	1	1	+	1+
66	invasives Karzinom NST	L	17 mm	1	1	1	+	1+
63	invasives Karzinom NST	R	20 mm	1	1	0	+	1+
64	invasives Karzinom NST	R	19 mm	2	1	1	+	3+
82	invasives Karzinom NST	L	15 mm	1	1	0	+	1+
72	invasives Karzinom NST	R	24 mm	2	1	0	+	0
31	invasives Karzinom NST	R	16 mm	2	1	0	+	1+
52	invasives Karzinom NST	R	26 mm	1	0	0	+	0
53	invasives Karzinom NST	L	10 mm	1	0	0	+	1+
69	invasiv-lobuläres Karzinom	L	20 mm	4	1	0	+	1+
77	papilläres Karzinom	R	24 mm	1	0	0	+	1+
75	papilläres Karzinom	B	27 mm	Cis	0	0	+	0

Tabelle 15: Zusammenfassung der Patientengruppe mit intramammären Primärtumor hinsichtlich Tumorentität, Lokalisation, Größe, TNM- Klassifikation und Tumorbiologie

Ergänzend sei erwähnt, dass bei 7 Patienten (41%) neben dem malignen intramammären Primärtumor eine koexistierende Gynäkomastie diagnostiziert wurde, aber kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis einer Gynäkomastie bzw. der Tumorerkrankung gefunden werden konnte.

#### 4.3.3.2. maligne Veränderungen mit sekundärem Brustbefall

In der abschließend betrachteten Patientengruppe von 12 Personen (etwa 1 % vom Gesamtkollektiv) wurde eine maligne Erkrankung diagnostiziert, die nicht primär vom Brustdrüsenparenchym ausging. Die häufigste Erkrankung war hierbei die Ausprägung einer axillären Lymphknoten- und/ oder kutanen **Metastase** bei malignem Melanom bei insgesamt 5 Patienten. Weitere metastatische Absiedlungen im Brustbereich aufgrund folgender Entitäten wurden festgestellt: Nierenzellkarzinom, Nebennierentumor, Merkelzellkarzinom, Nasopharynxkarzinom, Adenokarzinom, a.e. des oberen Gastrointestinaltrakt oder pankreaticobiliär und auch Metastasen bei unklarem Primarius, im Sinne eines „cancer of unknown primary“ (CUP).

Das **Merkelzellkarzinom** (MCC) ist ein seltener Hauttumor, dessen Auftreten in der männlichen Brust in der Literatur bislang nur zweimal, jeweils in Form eines Fallberichtes beschrieben wurde. Eine radiologische Bildgebung wurde aber nur in der zweiten Studie durchgeführt (49,50). In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurde ein Fall eines Merkelzellkarzinom bei einem 69-jährigen Mann diagnostiziert. Mammographie, Ultraschall und MRT wurden ebenso durchgeführt wie eine Stanzbiopsie. Klinisch präsentiert sich das MCC normalerweise als einzelne, schmerzlose, rosa bis rotbraune, kuppelförmige Papel oder Plaque auf sonnenexponierter Haut mit einer Größe von 0,2 bis 5 cm (51). Dies war vollständig kongruent zum klinischen Erscheinungsbild in diesem Fall, hier waren eine Rötung und Hitzegefühl auf der Haut mit einer tastbaren intramammären Raumforderung von etwa 5 cm verbunden. In der Mammographie wurde eine polypoide Masse mit schlecht definiertem Rand dokumentiert, die mit einer 4 cm echoarmen Masse mit zentralen Nekrosebereichen und massiver Vaskularisation im Ultraschall korrelierte. Vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Nijjar et al. (50) wurde radiologisch eine Invasion des darunter liegenden M. pectoralis major vermutet.

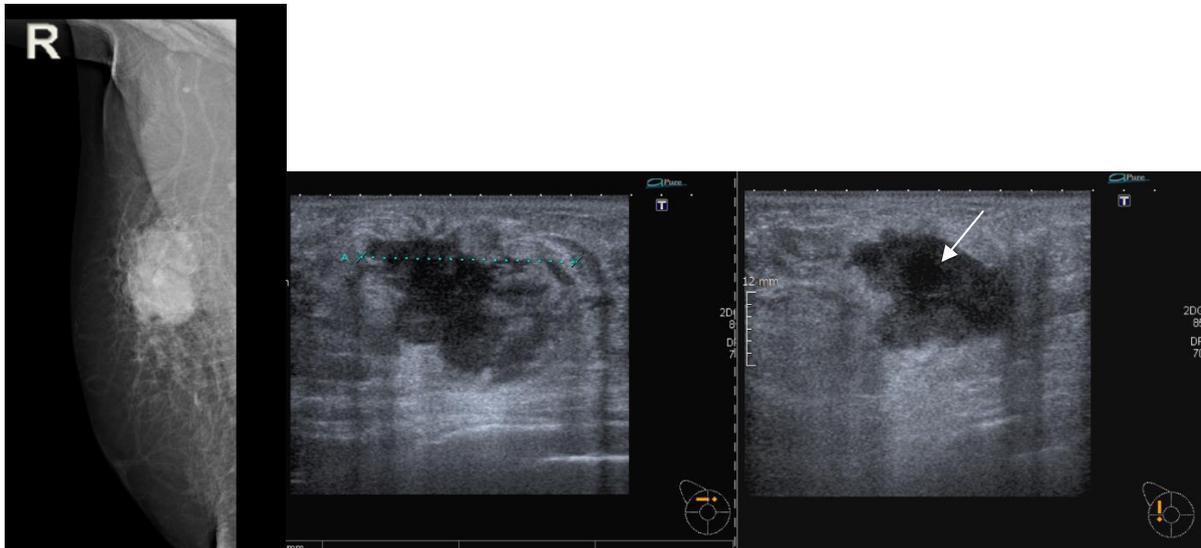


Abbildung 37: (links) Abbildung eines intramammären Merkelzellkarzinoms rechts in der Mammographie  
 Abbildung 38: (rechts) sonographische Darstellung des MCC als echoarme Formation mit unscharfer Randbegrenzung und zentralem Nekroseareal (Pfeil), die ausgeprägte intraläsionale Hyperperfusion ist hier nicht abgebildet.

Bei insgesamt 2 Patienten wurde eine **Lymphom-** Manifestation in den axillären oder intramammären Lymphknoten diagnostiziert: ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom bei einem 52- jährigen, HIV- positiven Mann und ein Non-Hodgkin-Lymphom von geringer Malignität bei einem 46- jährigen Mann ohne Vorerkrankungen. Die Ultraschalluntersuchung zeigte in beiden Fällen keine Besonderheiten, sondern nur eine umschriebene echoarme Raumforderung. Primäre Lymphome der Brust sind selten und machen 1,7–2,2 % aller extranodalen Lymphome und 0,38–0,7 % aller Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus (52). Dennoch sind die meisten Patienten Frauen und die Inzidenz von Brustlymphomen bei Männern ist extrem gering. In der Literatur wurde nur ein Fallbericht gefunden, in dem die Ultraschallmerkmale des primären Lymphoms in der männlichen Brust diskutiert wurden (53).

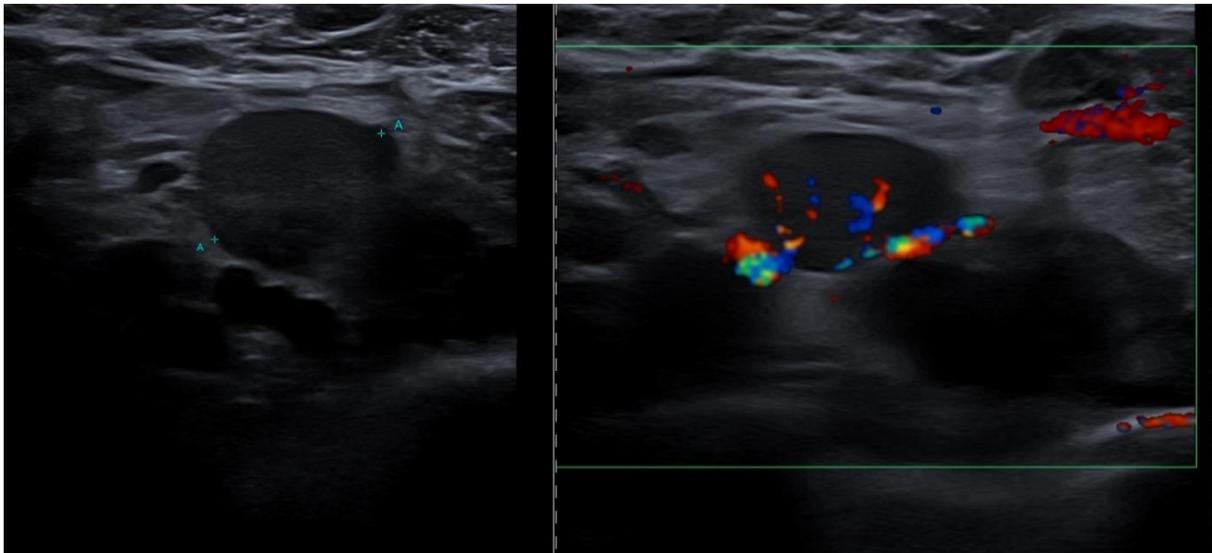


Abbildung 39: Sonographische Abbildung eines rundlich transformierten, hypoechoenen sowie deutlich hyperperfundierten intramammären Lymphknotens bei diffus großzelligem B-Zell- Lymphom

Unter den klinisch und radiologisch als bösartig suspeziierten Läsionen konnte ein Fall eines **aggressiven Desmoidtumors** identifiziert werden. Hierbei zeigten sich radiologische Merkmale, die primären Malignomen der Brust sehr ähnlich waren. In der Mammographie wurde eine sphärische Masse von hoher Dichte mit schlecht definierten und spikulierten Rändern beobachtet. Die sonographische Korrelation zeigte eine ovale, ziemlich definierte, heterogene und echoarme Masse mit einer sehr starken peripheren Durchblutung, die mittels farbkodierter Dopplersonographie nachgewiesen wurde.

## 5 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurde der radiologische Zugang zu männlichen Brustpathologien evaluiert. Es gibt andere Studien, die radiologische Befunde männlicher Brustpathologien bewerten, aber nur wenige Berichte über die mammographischen Merkmale von Brustläsionen beinhalten eine sonographische, mammographische und histopathologische Korrelation (36,54,55).

Es konnte gezeigt werden, dass die Gynäkomastie mit Abstand die häufigste pathologische Veränderung der männlichen Brust ist und Mammakarzinome des Mannes dem gegenüber sehr selten sind (7). Das primäre Ziel der Radiologin/ des Radiologen ist es nun eine Gynäkomastie radiologisch sicher zu diagnostizieren und die seltenen Malignome präzise zu identifizieren.

Die überwiegende Mehrheit der Diagnose einer Gynäkomastie kann mittels der meist typischen klinischen Erscheinung und Bildmorphologie gestellt werden, jedoch sollte eine Bestätigung durch eine Biopsie in unklaren Fällen erwogen werden. Eine Gynäkomastie kann knotig, dendritisch oder diffus imponieren und damit die korrekte Diagnose erschweren. Insbesondere die dendritische Gynäkomastie kann verdächtig erscheinen und Malignität vortäuschen (56). In dieser retrospektiven Erhebung wurden nur 4,8 % der insgesamt 875 Fälle mit Gynäkomastie histopathologisch diagnostiziert, diese Fälle zeigten atypische radiologische Muster und waren sonographisch und mammographisch nicht eindeutig zu identifizieren (BI-RADS 4). Die überwiegende Mehrheit der Fälle von Gynäkomastie präsentiert sich jedoch in einer typischen Morphologie als fächerförmige Läsion, die von der Brustwarze ausstrahlt und in das umgebende Fettgewebe übergeht (57,58). Daher stimmt der Autor dieser Studie mit der Ansicht überein, dass eine Biopsie bei Gynäkomastie nicht routinemäßig durchgeführt werden sollte, sondern nur bei klinischem oder radiologischem Verdacht auf eine (ko-) existierende Malignität (59). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass in dieser Erhebung bei nur 7 der insgesamt 17 histopathologisch diagnostizierten Brustkrebsfälle (41 %) zusätzlich eine Gynäkomastie vorlag und dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Gynäkomastie und dem Auftreten eines Brustkrebses beim Mann gibt. In Übereinstimmung mit anderen Erhebungen sieht der Autor das Vorliegen einer Gynäkomastie nicht als Risikofaktor für das Auftreten eines intramammären Primärtumors (22,28,60).

In dieser Serie betrug das Durchschnittsalter der Patienten mit intramammären Primärtumor etwa 65 Jahre, im Gegensatz zu den Patienten mit vermuteter Gynäkomastie, die mit einem Durchschnittsalter von etwa 48 Jahren deutlich jünger waren. Etwa 65 % der primären Brustkrebsfälle wurden in der 6. oder 7. Lebensdekade diagnostiziert, mit einem einzigen Fall unter 50 Jahren. Bei diesem Fall wurde ein invasives Karzinom ohne speziellen Typ diagnostiziert. Wie andere Studien gezeigt haben, ist männlicher Brustkrebs eine Krankheit des älteren Menschen. In der Studie von Giordano et al. betrug das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung 67 Jahre und weniger als 7 % der Fälle traten bei Patienten unter 45 Jahren auf (6). Analog zu Berichten von anderen Autoren wurden in dieser Erhebung in insgesamt 94 von 1201 Fällen (7,8 %) eine maligne tumoröse Formation vermutet (61,62), wovon letztlich 17 primäre Mammakarzinome gesichert wurden, 1,4 % des (selektionierten) Gesamtkollektivs. Obwohl die Inzidenz von Brustkrebs bei Männern zugenommen hat, ist er immer noch selten und macht weniger als 1 % der Krebserkrankungen in dieser Geschlechtsgruppe aus (7). Beachten muss man hierbei, dass es sich bei dem hier betrachteten Patientenkollektiv um eine vorselektionierte Kohorte handelt und eine Aussage über eine grundsätzliche Inzidenz in der Gesamtbevölkerung nur eingeschränkt möglich ist.

Interessanterweise konnte bei keinem der histologisch- gesicherten Brustkrebsfälle eine positive Familienanamnese oder eine Mutation der bislang bekannten Brustrisiko- Gene (insbesondere BRCA 1 und 2) ermittelt werden. Dies ist wahrscheinlich hauptsächlich der geringen Anzahl an identifizierten Brustkrebsfällen aufgrund der niedrigen Prävalenz zuzuschreiben, die wiederum eine suffiziente epidemiologische Betrachtung der Gesamtpopulation nicht zulässt.

Männlicher Brustkrebs manifestiert sich klinisch als einseitige, feste, fixierte, schmerzlose Masse, die normalerweise subareolär gelegen ist und an der Haut oder dem Brustmuskel fixiert sein kann (63). Es kann mit sekundären malignen Manifestationen wie Hautgeschwüren oder Brustwarzenretraktion einhergehen. In dieser retrospektiven Erhebung wurden nahezu alle Patienten mit einem subareolären oder exzentrischen Knoten vorstellig und zwei Fälle mit zusätzlich blutiger Mamillensekretion erwiesen sich, passend zur Studienlage, als intrazystische papilläre Karzinome (64,65).

Die Verteilung der verschiedenen malignen Entitäten im analysierten Patientenkollektiv stimmt mit anderen Studien überein (66). Die überwiegende Mehrheit des primären männlichen Brustkrebses war ein invasives Karzinom ohne speziellen Typ, dies entspricht einer Häufigkeit von etwa 1,2 % im betrachteten Kollektiv. Im Gegensatz zum weiblichen Brustkrebs ist das invasiv lobuläre Karzinom sehr selten, da männliches Brustgewebe normalerweise keine Drüsenläppchen aufweist (67), auch in dieser Erhebung konnte es daher nur ein einziges Mal nachgewiesen werden (~0,08 %). Das invasiv papilläre Karzinom ist bei Männern ebenfalls selten und tritt mit einer Häufigkeit von etwa 0,2 % im betrachteten Patientenkollektiv auf (65).

In der Mammographie sind invasive Karzinome ohne speziellen Typ bei Männern typischerweise hochdichte, unregelmäßige Formationen mit spikulierten, lobulierten, mikrolobulierten oder gut definierten Rändern (34). In dieser Serie zeigten etwa zwei Drittel der primären Mammakarzinome eine irreguläre Konfiguration oder eine unscharfe Randbegrenzung, bereits bei dokumentiertem Vorliegen von einer der beiden bildmorphologischen Kriterien in der Mammographie und in der Sonographie konnte retrospektiv eine Sensitivität von etwa 88 % hinsichtlich der Identifikation einer malignen intramammären Veränderung bei einem positiven prädiktiven Wert von mindestens 60 % erreicht werden. Trotzdem ist aber insbesondere die irreguläre Konfiguration einer intramammären Herdläsion nicht immer ein auf Malignität hinweisendes Kriterium bei Männern, demgegenüber ist ein gut definierter und deutlicher Verdichtungsherd in der Mammographie immer als suspekt anzusehen und macht eine Gynäkomastie als Hauptdifferenzialdiagnose eher unwahrscheinlich.

Am wenigsten geeignet für die Vorhersage einer malignen Erkrankung der männlichen Brust war die isolierte dopplersonographische Darstellung einer Hyperperfusion einer zu beurteilenden intramammären Herdläsion. Aufgrund der vielfältigen Differentialdiagnosen hierbei wurde rechnerisch eine Sensitivität von lediglich 31% bei einem positiven prädiktiven Wert von 40% erreicht. In der radiologischen Gesamtbetrachtung spielt aber auch die Hyperperfusion einer Herdläsion eine wichtige Rolle, da hierdurch die Spezifität und der positive Vorhersagewert der Untersuchung deutlich verbessert wird.

Ein weiteres Malignitätskriterium sind die Mikroverkalkungen, die bei Männern seltener auftreten als bei Frauen (58,63). In insgesamt vier Fällen konnten polymorphe Mikroverkalkungen abgegrenzt werden, drei wurden histopathologisch als „invasives Karzinom ohne speziellen Typ“ mittleren Grades mit ausgedehnter intraduktaler Komponente diagnostiziert und in einem Fall wurde ein intrazystisches papilläres Karzinom nachgewiesen. Das papilläre Karzinom der männlichen Brust ist selten (2% des männlichen Brustkrebses), nur wenige Fälle von invasiven papillären Karzinomen der männlichen Brust wurden in der Literatur veröffentlicht, in denen auch über Mikroverkalkungen berichtet wurde (65,68). Das mammographische Erscheinungsbild des bei uns vorliegenden papillären Karzinoms war unspezifisch, sonographisch ergaben sich jedoch in den zwei Fällen mit gesichertem papillären Karzinom komplexe solide und zystische Raumforderungen, sodass die Sonographie hinsichtlich der klinischen Diagnosestellung als wegweisend erscheint. Im Gegensatz dazu zeigte nur eine Raumforderung unter den 14 als „invasives Karzinom ohne speziellen Typ“ diagnostizierten Fällen neben dem soliden Anteil zystische Komponenten.

Da das invasive lobuläre Karzinom der männlichen Brust extrem selten ist (26), wurden in der Literatur nur wenige Fallberichte gefunden, in denen hauptsächlich die histopathologischen Merkmale des Tumors diskutiert wurden, die radiologischen Merkmale wurden nicht berücksichtigt (67). Leider wurde bei dem einzigen Patienten mit invasiv-lobulären Karzinom in dieser retrospektiven Erhebung lediglich eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

In der Sonographie scheint das invasiv-lobuläre Karzinom keine spezifischen Ultraschallmerkmale zu zeigen, die sie von anderen bösartigen Brusttumoren unterscheiden. Es wurde eine unregelmäßige Form mit gelappten undeutlichen Rändern in einigen Teilen und echoarmer Echogenität mit geringer dorsaler Schallauslöschung festgestellt. Es wurden keine Verkalkungen oder zystischen Veränderungen dokumentiert.

Im Ergebnis sollte bei klinischem Verdacht auf ein Mammakarzinom und mindestens einer bildmorphologischen Auffälligkeit hinsichtlich Konfiguration, Randbegrenzung, Dichte einer Herdläsion oder Mikroverkalkungen in der Mammographie bzw. Sonographie eine invasive Diagnostik unabhängig von weiteren Faktoren wie Patientenalter, Vorerkrankungen oder Risikofaktoren erfolgen. Beim Vorliegen mehrerer bildmorphologischer Malignitätskriterien einschließlich der Hyperperfusion einer intramammären Herdläsion erhöht sich die Spezifität und der positive prädiktive Wert.

Neben den intramammären Primärtumoren konnten auch maligne Veränderungen mit sekundärem Brustbefall korrekt identifiziert werden. Am häufigsten waren dabei metastatische intrakutane Absiedlungen bei malignem Melanom (0,4 % des Gesamtkollektives). Darüber hinaus wurden auch seltenere maligne Entitäten wie beispielsweise ein intramammäres Merkelzellkarzinom, eine aggressive Desmoidfibromatose sowie eine intramammäre Lymphom-Manifestation bildmorphologisch beschrieben. Dem gegenüber wurden mehrere, in der histologischen Betrachtung benigne Läsionen klinisch und bildmorphologisch als primär suspekta bzw. nicht sicher einzuordnende Läsionen beschrieben (5,4 %). Auch hier waren für die Entscheidung zur Durchführung einer invasiven Diagnostik die dokumentierten, bildmorphologischen Malignitätskriterien entscheidend um auch die seltenen Entitäten, exemplarisch das Myofibroblastom, die pseudangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) oder das Trichoepitheliom als pathologische Veränderung zu erkennen.

Zusammenfassend konnte in dieser retrospektiven Studie gezeigt werden, dass die Durchführung einer Mammographie und einer ergänzenden Sonographie geeignet sind um maligne Veränderungen der männlichen Brust sicher zu detektieren (Sensitivität 100 %). Aufgrund der vielfältigen, teilweise sehr seltenen Differentialdiagnosen ist aber die Anamnese und das klinische Bild in der radiologischen Bewertung ein wesentlicher Faktor hinsichtlich der Empfehlung des weiteren Procederes. Der Autor würde daher als standardisiertes Vorgehen bei männlichen Brustbeschwerden eine beidseitige Mammographie in einer Ebene sowie eine ergänzende Ultraschalluntersuchung nach Anamnese und orientierender klinischer Untersuchung vorschlagen. Eine anlasslose Untersuchung z.B. im Rahmen eines Screening-Programms, analog zu den Frauen, erscheint aufgrund der geringen Prävalenz maligner Brusterkrankungen beim Mann, auch bei positiver Familienanamnese, nachgewiesener Mutation eines hochpenetranten Risikogenes (u.a. BRCA 1 und 2) oder anderen Risikofaktoren, als nicht sinnvoll. Zielführender wäre eine gesellschaftliche Sensibilisierung für das Thema und die selbstständige Erhebung eines systematischen Palpationsbefundes oder einer sonographischen Früherkennung im Intervall z.B. alle zwei Jahren, insbesondere bei Patienten mit entsprechender Risikokonstellation.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Schanz S, Schreiber G, Zitzmann M, Krapohl BD, Horch R, Köhn FM. S1-Leitlinie: Gynäkomastie im Erwachsenenalter: Gynäkomastie. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. April 2017;15(4):465–72.
2. Kopans DB, Meyer JE, Sadowsky N. Breast Imaging. N Engl J Med. 12. April 1984;310(15):670–1.
3. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: Pathophysiology, Evaluation, and Management. Mayo Clin Proc. November 2009;84(11):1010–5.
4. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. BMJ. 29. März 2008;336(7646):709–13.
5. Rosen PP. Rosen's breast pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 1004 S.
6. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: A population-based study. Cancer. 1. Juli 2004;101(1):51–7.
7. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. Januar 2005;14(1):20–6.
8. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) DG für G und G e. V (DGGG). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [Internet]. 2017. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-045OL>
9. Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med. 20. September 2007;357(12):1229–37.
10. Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia—pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol. November 2014;10(11):684–98.
11. Kuhne HP, Egler S, Lenz S, Lieber A, Doll D, Krapohl BD. Gynecomastia in German soldiers: etiology and pathology. GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW 1Doc03 ISSN Yet Available [Internet]. 2012 [zitiert 1. Februar 2023]; Verfügbar unter: <http://www.egms.de/en/journals/iprs/2012-1/iprs000003.shtml>
12. Nuttall FQ. Gynecomastia as a Physical Finding in Normal Men. J Clin Endocrinol Metab. Februar 1979;48(2):338–40.
13. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, Joensen UN, Nordkap L, Olesen IA, Bang AK, Juul A, Jørgensen N. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. Eur J Endocrinol. Mai 2017;176(5):555–66.
14. Lazala C, Saenger P. Pubertal Gynecomastia. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. Januar 2002 [zitiert 1. Februar 2023];15(5). Verfügbar unter: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/JPEM.2002.15.5.553/html>
15. Krause W. Drug-inducing gynaecomastia - a critical review: Drug-related gynaecomastia - a critical review. Andrologia. Mai 2012;44:621–6.
16. Kauf E. [Gynecomastia in childhood. Pathological causes unusual but serious]. Fortschr Med. 20. Dezember 1998;116(35–36):23–6.

17. Simmons PS. Diagnostic considerations in breast disorders of children and adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am.* März 1992;19(1):91–102.
18. Vetto JT. Breast Diseases in Males. In: Jatoi I, Kaufmann M, Herausgeber. *Management of Breast Diseases* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [zitiert 1. Februar 2023]. S. 471–96. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-69743-5\\_25](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-69743-5_25)
19. Schreiber G. Differenzialdiagnose und Therapie der Gynäkomastie. In: Plewig G, Thomas P, Herausgeber. *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 2006* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007 [zitiert 1. Februar 2023]. S. 309–14. (Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie; Bd. 20). Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-30515-6\\_50](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-30515-6_50)
20. Krause W, Weidner W, Sperling H, Diemer T, Herausgeber. *Andrologie: krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane* [Internet]. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011 [zitiert 1. Februar 2023]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-41866>
21. Billa E, Kanakis GA, Goulis DG. Imaging in gynecomastia. *Andrology.* September 2021;9(5):1444–56.
22. Chantra PK, So GJ, Wollman JS, Bassett LW. Mammography of the male breast. *Am J Roentgenol.* April 1995;164(4):853–8.
23. Greene WW, Howard NJ. Relation of trauma to lesions of the male breast. *Am J Surg.* März 1953;85(3):431–7.
24. Kindler-Röhrborn A. Krebsrisiko: Bei Frauen und Männern unterschiedlich ausgeprägt. *Dtsch Ärztebl Online* [Internet]. 13. März 2020 [zitiert 1. Februar 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/PersOnko.2020.03.13.02>
25. Saber M, Jones J. Male breast cancer. In: *Radiopaedia.org* [Internet]. Radiopaedia.org; 2010 [zitiert 1. Februar 2023]. Verfügbar unter: <http://radiopaedia.org/articles/9029>
26. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). *Brustkrebs (Mammakarzinom)* [Internet]. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD); 2022 Sep. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html)
27. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch.* Januar 2022;480(1):85–93.
28. Fentiman IS. Male breast cancer: A review. *ecancermedicalsecience* [Internet]. 2009 [zitiert 17. März 2023]; Verfügbar unter: <http://ecancer.org/ecms/3/140>
29. Ribeiro GG, Swindell R, Harris M, Banerjee SS, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *The Breast.* Juni 1996;5(3):141–6.
30. Eggemann H, Ignatov A, Stabenow R, von Minckwitz G, Röhl FW, Hass P, Costa SD. Male Breast Cancer: 20-Year Survival Data for Post-Mastectomy Radiotherapy. *Breast Care.* 2013;8(4):270–5.
31. Ben Dhiab T, Bouzid T, Gamoudi A, Ben Hassouna J, Khomsi F, Boussen H, Benna F, El May A, Hechiche M, Rahal K. [Male breast cancer: about 123 cases collected at the Institute Salah-Azaiz of Tunis from 1979 to 1999]. *Bull Cancer (Paris).* März 2005;92(3):281–5.

32. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Veiten M, De Lafontan B, Marchal C, Resbeut M, Graic Y, Campana F, Moncho-Bernier V, De Gislain C, Tortochaux J, Cuillere JC, Reme-Saumon M, N'Guyen TD, Lesaunier F, Le Simple T, Gamelin E, Hery M, Berlie J. Male breast cancer: Results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer*. November 1995;31(12):1960–4.
33. Joshi MG, Lee AK, Loda M, Camus MG, Pedersen C, Heatley GJ, Hughes KS. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer*. 1. Februar 1996;77(3):490–8.
34. Dershaw DD, Borgen PI, Deutch BM, Liberman L. Mammographic findings in men with breast cancer. *Am J Roentgenol*. Februar 1993;160(2):267–70.
35. Stewart RAL, Howlett DC, Hearn FJ. Pictorial review: The imaging features of male breast disease. *Clin Radiol*. Oktober 1997;52(10):739–44.
36. Appelbaum AH, Evans GFF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD. Mammographic Appearances of Male Breast Disease. *RadioGraphics*. Mai 1999;19(3):559–68.
37. Yang WT, Whitman GJ, Yuen EHY, Tse GMK, Stelling CB. Sonographic Features of Primary Breast Cancer in Men. *Am J Roentgenol*. Februar 2001;176(2):413–6.
38. Sanchez AG, Villanueva AG, Redondo C. Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome. A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. *Cancer*. 15. März 1986;57(6):1181–3.
39. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. 2013;8(2):149–54.
40. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Ceccarelli K, Vezzosi V, Gulino A, Giannini G, Bianchi S, Sera F, Palli D. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. *Breast Cancer Res Treat*. August 2009;116(3):577–86.
41. Deb S, Lakhani SR, Ottini L, Fox SB. The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology*. Januar 2016;68(1):110–8.
42. Cohen J. Statistical Power Analysis. *Curr Dir Psychol Sci*. Juni 1992;1(3):98–101.
43. Charfi L, Driss M, Mrad K, Abbes I, Dhouib R, Sassi S, Romdhane KB. Primary Well Differentiated Liposarcoma: An Unusual Tumor in the Breast. *Breast J*. März 2009;15(2):206–7.
44. He P, Chen W, Zhang Q, Cui L, Zhang Q. Distinguishing a Trichilemmal Cyst From a Pilomatricoma With Ultrasound. *J Ultrasound Med*. Oktober 2020;39(10):1939–45.
45. Hossfeld DK. Neoangiogenese und Tumorwachstum: Pathophysiologie und neue therapeutische Ansätze. *Dtsch Arztebl Online*. 25. Mai 2001;Jg. 98(Heft 21):A 1392-1394.
46. Gresik CM, Godellas C, Aranha GV, Rajan P, Shoup M. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: A contemporary approach to its clinical and radiologic features and ideal management. *Surgery*. Oktober 2010;148(4):752–8.
47. Omar LA, Rojanapremsuk T, Saluja K, Merchant KA, Sharma PB. Radiologic and Histologic Presentation of Male Mammary Myofibroblastoma. *Bayl Univ Med Cent Proc*. Juli 2016;29(3):321–2.

48. Wang Q, Ghimire D, Wang J, Luo S, Li Z, Wang H, Geng S, Xiao S, Zheng Y. Desmoplastic trichoepithelioma: A clinicopathological study of three cases and a review of the literature. *Oncol Lett.* Oktober 2015;10(4):2468–76.
49. Alzaraa A, Thomas GDH, Vodovnik A, Modgill VK. Merkel Cell Carcinoma in a Male Breast: A Case Report. *Breast J.* September 2007;13(5):517–9.
50. Nijjar Y, Bigras G, Tai P, Joseph K. Spontaneous Regression of Merkel Cell Carcinoma of the Male Breast with Ongoing Immune Response. *Cureus* [Internet]. 14. November 2018 [zitiert 1. Februar 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/14791-spontaneous-regression-of-merkel-cell-carcinoma-of-the-male-breast-with-ongoing-immune-response>
51. Becker JC. Merkel cell carcinoma. *Ann Oncol.* Oktober 2010;21:vii81–5.
52. Ganjoo K, Advani R, Mariappan MR, McMillan A, Horning S. Non-Hodgkin lymphoma of the breast. *Cancer.* 1. Juli 2007;110(1):25–30.
53. Ikeda T, Bando H, Iguchi A, Tanaka Y, Tohno E, Hara H. Malignant lymphoma of the breast in a male patient: ultrasound imaging features. *Breast Cancer.* März 2015;22(2):201–5.
54. Evans GFF, Anthony T, Appelbaum AH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, Cambell TJ, Lopez J, Turnage RH. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg.* Februar 2001;181(2):96–100.
55. Hines SL, Yasrebi M, Tan WW, Perez EA, DePeri ER. The Role of Mammography in Male Patients With Breast Symptoms. *Mayo Clin Proc.* März 2007;82(3):297–300.
56. Yitta S, Singer CI, Toth HB, Mercado CL. Sonographic Appearances of Benign and Malignant Male Breast Disease With Mammographic and Pathologic Correlation. *J Ultrasound Med.* Juni 2010;29(6):931–47.
57. Patterson SK, Helvie MA, Aziz K, Nees AV. Outcome of Men Presenting with Clinical Breast Problems: The Role of Mammography and Ultrasound. *Breast J.* September 2006;12(5):418–23.
58. Adibelli ZH, Oztekin O, Gunhan-Bilgen I, Postaci H, Uslu A, Ilhan E. Imaging Characteristics of Male Breast Disease: Imaging of Male Breast. *Breast J.* September 2010;16(5):510–8.
59. Günhan-Bilgen I, Bozkaya H, Üstün EE, Memiş A. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radiol.* September 2002;43(3):246–55.
60. Sasco AJ, Lowenfels AB, Jong PPD. Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer.* 20. Februar 1993;53(4):538–49.
61. Muñoz Carrasco R, Álvarez Benito M, Muñoz Gomariz E, Raya Povedano JL, Martínez Paredes M. Mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease. *Eur Radiol.* Dezember 2010;20(12):2797–805.
62. Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakarn M, Zhu EQ, Bassett LW. Imaging Characteristics of Malignant Lesions of the Male Breast. *RadioGraphics.* Juli 2006;26(4):993–1006.
63. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, Middleton LP, Yang WT. Primary Breast Cancer in Men: Clinical, Imaging, and Pathologic Findings in 57 Patients. *Am J Roentgenol.* Dezember 2008;191(6):1631–9.

64. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: A morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma-a preliminary report. *Cancer*. 15. November 1998;83(10):2139–49.
65. Andres B, Aguilar J, Torroba A, Martinez-Galvez M, Aguayo JL. Intracystic Papillary Carcinoma in the Male Breast. *Breast J*. Mai 2003;9(3):249–50.
66. Miao H, Verkooijen HM, Chia KS, Bouchardy C, Pukkala E, Larønningen S, Møllerhøj L, Czene K, Hartman M. Incidence and Outcome of Male Breast Cancer: An International Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 20. November 2011;29(33):4381–6.
67. Erhan Y, Zekioglu O, Erhan Y. Invasive lobular carcinoma of the male breast. *Can J Surg J Can Chir*. Oktober 2006;49(5):365–6.
68. Kelessis NG, Georgiou IT, Markidou S, Papadopoulos S, Coclami TE. Papillary carcinoma of the male breast: report of a case. *Surg Today*. April 2011;41(4):537–41.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexander Schroer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„20 Jahre radiologische Bildgebung der männlichen Brust- eine retrospektive Analyse – 20 years of radiological imaging of male breast- a retrospective analysis“,

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/ innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere die statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

*Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.*

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlich bei allen Menschen, die mich begleitet und zum Gelingen der Arbeit entscheidend beigetragen haben, bedanken.

Zuerst danke ich Herrn Univ.- Professor Dr. med. B. Hamm für die unkomplizierte Einbindung in die radiologische und insbesondere mammadiagnostische Abteilung am CVK, die diese Arbeit erst ermöglicht hat. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. D. Geisel für seine engagierte wissenschaftliche Betreuung und geduldige sowie stets hilfsbereite Unterstützung.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. med. O. Scholz für die Überlassung des interessanten Themas, die hervorragende Unterstützung und Beratung sowie ihre empathische Art, die eine große seelische Stütze war.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Ehefrau Laura für ihre bedingungslose Liebe und den fundamentalen Rückhalt in den vielen glücklichen gemeinsamen Jahren.

Zudem möchte ich meinen Eltern und Großeltern herzlich danken, ohne die ich nicht die notwendige Stärke und Durchhaltefähigkeit aufgebaut hätte, die es braucht eine Arbeit abzuschließen und das "eigne Wesen vollständig zur Entfaltung zu bringen" (Oscar Wilde: „Das Bildnis des Dorian Gray“; Kapitel 2 von 1890).

Zur Vorlage bei der  
**Promotionskommission** der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Berlin, den 03.07.2023

### **Bescheinigung nach § 8 Abs. 2a PO 2017**

Sehr geehrter Herr Alexander Schroer,

hiermit bestätige ich Ihnen zum Zwecke der Vorlage beim Promotionsbüro der Charité die erfolgte Beratung zu Ihrem Promotionsprojekt. Die Durchführung und Beschreibung der statistischen Methoden der mir vorgelegten Schrift ist in Art und Umfang für die Erarbeitung adäquat. Nach Einsicht in Datenbank und der mir vorgelegten Beschreibung von Methoden und Berechnungen sehe ich eine sorgfältige und detaillierte statistische Bearbeitung.

Ergänzend erfolgte eine Beratung zu deskriptiver und induktiver Statistik, Anwendung von „Chi-Quadrat-Test“ und „Korrelationsanalyse“.

Ich wünsche Ihnen für die Zukunft alles Gute!

Murat Karaman

Akkreditierter Statistiker der Promotionskommission  
MyAuswertung – Statistik Auswertung und Beratung  
Wrangelstraße 22 | 10997 Berlin