

AUS DEM INSTITUT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSMEDIZIN  
(DIREKTOR: PROF. DR. MED. DR. H. C. SERBAN-DAN COSTA)  
DER UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK DER OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

# **Das männliche Mammakarzinom**

Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von  
Palpation, Sonografie und Mammografie

## Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von ..... Martin Streng ..... (Vor- und Zuname)

aus ..... Erfurt ..... (Geburtsort)

Magdeburg ..... 2019 ..... (Jahreszahl)

## **Bibliographische Beschreibung**

Streng, Martin:

Vergleich der Wertigkeit von Palpation, Sonografie und Mammografie beim männlichen Mammakarzinom – 2019 – 80 Blätter, 15 Abb., 15 Tab., 1 Anl.

## **Kurzreferat**

Diese Arbeit soll die Genauigkeit der präoperativen Diagnostikmethoden im klinischen Alltag beim männlichen Mammakarzinom analysieren. Dafür wurden 344 männliche Patienten deutschlandweit in die Studie von 2009 bis 2017 eingeschlossen. Die Tumorgrößen wurden mittels Palpation, Sonografie und Mammografie ermittelt und anschließend der histologischen Größe gegenübergestellt. Für den Bezug zur klinischen Praxis wurde eine Messtoleranz von 5 mm eingeräumt. Die Mammografie zeigte mit einer Sensitivität von 69,7 % die genauesten Ergebnisse. Es folgten die Sonografie mit 67,5 % und die Palpation mit 64,3 %. Die höchste Korrelation zur histologisch gemessenen Tumorgröße zeigte die Mammografie mit einem Wert von 0,743. Ein signifikanter Vorteil für eine Messmethode zeigte sich bei keiner Betrachtung. Aufgrund der Zahlen konnten wir in diesem Kollektiv die hohe Wertigkeit der Sonografie und der Mammografie hinsichtlich ihrer Messgenauigkeit nachweisen. Im klinischen Alltag sollte die Mammografie, neben der Palpation und der Sonografie, zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung miteinbezogen werden.

## **Schlüsselwörter**

Männliches Mammakarzinom; Wertigkeit Palpation, Sonografie, Mammografie; präoperative Diagnostik

## **Widmung**

Die Widmung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1. Einführung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Das männliche Mammakarzinom .....	9
1.1.1 Epidemiologie .....	9
1.1.2 Risikofaktoren .....	11
1.1.3 Klinik .....	12
1.1.4 Therapie.....	12
1.1.5 Prognosefaktoren .....	14
1.2 Diagnostik des männlichen Mammakarzinoms .....	14
1.2.1 Palpation.....	15
1.2.2 Sonografie .....	15
1.2.3 Mammografie.....	16
1.3 Hintergrund und Zielsetzung .....	17
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	18
2.2 Datenerhebung.....	19
2.2.1 Palpation / Klinische Untersuchung .....	20
2.2.2 Sonografie .....	20
2.2.3 Mammografie.....	20
2.2.4 Histologische Analysen.....	20
2.3 Dignitätsbestimmung nach der BI-RADS-Klassifikation .....	21
2.4 Statistische Methoden .....	21
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
3.1 Allgemeine Ergebnisse.....	23
3.1.1 Altersstruktur.....	24
3.1.2 Gewicht und BMI .....	26
3.1.3 Invasive Eingriffe .....	26
3.1.4 Weitere Therapieverfahren .....	27
3.1.5 Histologische Charakterisierung .....	27
3.1.6 TNM-Klassifikation.....	28
3.1.7 Histologisches Grading .....	29
3.1.8 Hormonrezeptorstatus .....	29
3.1.9 Her2/neu-Status.....	29
3.1.10 BI-RADS-Klassifikation .....	30

3.2 Wertigkeit von Palpation, Sonografie und Mammografie.....	31
3.2.1 Messgenauigkeit der Methoden (Sensitivität) .....	31
3.2.2 Sensitivität mit 2 mm, 5 mm und 10 mm Toleranz .....	33
3.2.3 Sensitivität abhängig von der Tumorgröße .....	37
3.2.4 Korrelation der Methoden .....	38
3.2.5 Korrelation nach Grading .....	39
3.2.6 Korrelation nach Tumorstadium.....	39
3.2.7 Friedman-Test und Wilcoxon-Test.....	40
3.2.8 Häufigkeit einer Mammografie .....	43
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>44</b>
4.1 Allgemeine Ergebnisse.....	44
4.2 Wertigkeit der Diagnostikmethoden.....	48
4.2.1 Allgemeine Messungen.....	48
4.2.2 Sensitivität der Methoden .....	49
4.2.3 Korrelation der Methoden zur Histologie.....	50
4.2.4 Friedman-Test und Wilcoxon-Rangsummentest.....	52
4.2.5 Mann-Whitney-U-Test.....	53
4.2.6 Vorgehen in der Klinik.....	54
4.3 Methodenkritik .....	55
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>56</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>57</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>65</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>66</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>67</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>68</b>
<b>Publikationen .....</b>	<b>71</b>
<b>Anlagen.....</b>	<b>78</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A. Arterie	MBC Male Breast Cance (männliches Mammakarzinom)
AGO Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.	MG Mammografie
ANOVA Varianzanalyse	mm Millimeter
AR Androgenrezeptor	MW Mittelwert
BET Brusterhaltende Therapie	n Anzahl
BI-RADS Breast Imaging-Reporting and Data System	n. <i>nach</i>
BMI Body-Mass-Index	OP Operation
CA Karzinom	PMRT Postmastektomie- Bestrahlung
cm Zentimeter	pN Lymphknotenstatus
DEGUM Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin	PR Progesteronrezeptor
ER Östrogenrezeptor	R Tumorrand
FBC Female Breast Cancer (weibliches Mammakarzinom)	RKI Robert-Koch-Institut
FISH Fluoreszenz-in-situ- Hybridisierung	SNB Sentinel node biopsy (Wächterlymphknotenbiopsie)
G Grading	T Primärtumorgröße
kg Kilogramm	US Ultraschall
LK Lymphknoten	vs. versus
M Fernmetastasen	

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Abbildung 1 Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann von 1999 bis 2014.....	9
Abbildung 2 Studiendesign .....	19
Abbildung 3 Altersverteilung im Patientenkollektiv.....	25
Abbildung 4 Klinische und histologische Größenbestimmung .....	31
Abbildung 5 Sonografische und histologische Größenbestimmung .....	32
Abbildung 6 Mammografische und histologische Größenbestimmung .....	32
Abbildung 7 Kumulierte Genauigkeit abhängig von der gegebenen Toleranz....	34
Abbildung 8 Übersicht der Sensitivität mit 2-mm-Toleranz.....	35
Abbildung 9 Übersicht der Sensitivität mit 5-mm-Toleranz.....	36
Abbildung 10 Übersicht der Sensitivität mit 10-mm-Toleranz.....	36
Abbildung 11 Korrelation Methode vs. Histologie (95- %-Konfidenzintervallen)	38
Abbildung 12 Erhebungsbogen 1: Allgemeine Angaben.....	78
Abbildung 13 Erhebungsbogen 2: Histologische Angaben.....	79
Abbildung 14 Erhebungsbogen 3: Zusatzangaben zu Chemotherapien.....	79
Abbildung 15 Erhebungsbogen 4: Follow up .....	80

Tabelle 1 Übersicht der Population .....	23
Tabelle 2 Übersicht der Altersstruktur nach Dekaden .....	25
Tabelle 3 Übersicht der Therapieverfahren .....	26
Tabelle 4 Übersicht der weiteren Therapieverfahren.....	27
Tabelle 5 BI-RADS Klassifikation für die Studienpopulation.....	30
Tabelle 6 Übersicht der Messgenauigkeit .....	31
Tabelle 7 Übersicht der Sensitivitäten mit gegebener Toleranz.....	35
Tabelle 8 Sensitivität für verschiedene Gruppen der Tumorgröße .....	37
Tabelle 9 Korrelation abhängig vom Grading .....	39
Tabelle 10 Übersicht der Korrelation abhängig von der Tumorgröße .....	39
Tabelle 11 Wilcoxon-Rangsummentest .....	40
Tabelle 12 Wilcoxon-Test für die gemessenen Sonografie- und Mammografiedifferenzen .....	41
Tabelle 13 Verteilung der durchgeführten Mammografien nach Tumorgröße ...	43
Tabelle 14 Mann-Whitney-U-Test für die Untergruppen mit und ohne Mammografie .....	43
Tabelle 15 Übersicht der Korrelationsergebnisse anderer Autoren .....	51



# 1. Einführung

## 1.1 Das männliche Mammakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das männliche Mammakarzinom (MBC) ist mit einem Anteil von 1,1 % aller männlichen malignen Tumoren eine seltene und folglich wenig erforschte Erkrankung (Ottini et al. 2010). Die Inzidenz im Jahr 2014 betrug nach Angaben des Deutschen Krebsregisters 650 Neuerkrankungen. Bei den Frauen zeigten sich 69.220 neue Fälle. Im selben Jahr erlagen 134 Männer ihrem Krebsleiden. Die standardisierte Sterberate betrug 0,2 pro 100.000 Personen (Robert Koch-Institut 2017).

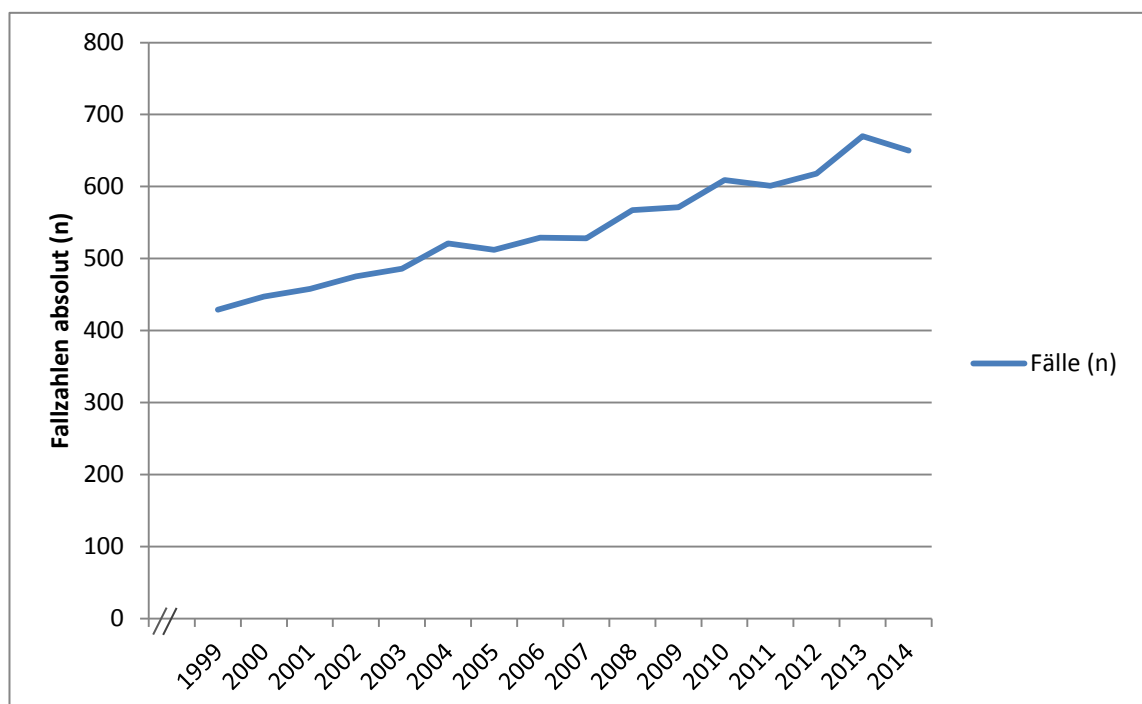


Abbildung 1 Inzidenz des Mammakarzinoms beim Mann von 1999 bis 2014

Seit Beginn der Registrierung in Deutschland wird ein leichter Anstieg der Inzidenz des männlichen Mammakarzinoms verzeichnet (Abbildung 1).

Aus dem Bericht zum Krebsgeschehen für Deutschland vom November 2016 ging hervor, dass sich die Inzidenz dieser Krebserkrankung seit 1970 nahezu verdoppelt habe (Robert Koch-Institut 2016). Als Ursachen wurden eine längere Lebenserwartung, bessere Diagnostikmöglichkeiten, Aufklärung der Bevölkerung und eine bessere medizinische Vorsorge genannt.

Mit steigendem Alter nimmt die Inzidenz auch beim Mann zu (Sasco et al. 1993). Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland mit 71 Jahren (GEKID 2014) über den Ergebnissen internationaler Studien mit einem Alter von 63-67 Jahren (Sanguinetti et al. 2016; Masci et al. 2015; Goss et al. 1999). Das Mammakarzinom wird beim Mann zu einem späteren Zeitpunkt als bei der Frau und in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt (Giordano 2005).

Zur genauen Ätiologie ist nach wie vor wenig bekannt und wird aufgrund der niedrigen Inzidenz nur wenig geforscht. Im Vergleich zum Mammakarzinom der Frau findet man beim Mann häufiger Mutationen im BRCA2-Gen (Ferzoco 2016; Javidiparsijani et al. 2016; Fentiman 2016; Yamada et al. 2010). Bei Untersuchungen zum Aufbau von Oberflächenproteinen stellte man weitere Unterschiede zwischen den Geschlechtern fest. Die Progesteronrezeptoren (PR) und die Östrogenrezeptoren (ER) haben eine unterschiedliche Struktur und scheinen eine unterschiedliche Rolle zu spielen (Kornegoor et al. 2015). Des Weiteren scheinen Androgenrezeptoren (AR) einen stärkeren Effekt auf die Entstehung von MBC zu haben als bei Frauen. Beim Mann sind PR häufiger überexprimiert und ER zu über 90 % positiv (Fentiman 2016; Ferzoco 2016; Masci et al. 2015; Yamada et al. 2010; Giordano et al. 2002;). Dagegen wird das Her2-neu-Gen in MBC weniger stark überexprimiert (Masci et al. 2015; Giordano 2005; Ottini et al. 2010).

Über die Hälfte der männlichen Mammakarzinome haben den Status Grading 2 und zeigen in über der Hälfte ein fortgeschrittenes Wachstum bis zum Stadium T3 und T4 (Serarslan et al. 2015; Liukkonen et al. 2010).

Da es sich bei der männlichen Brustdrüse um eine anatomisch rudimentäre und weitestgehend funktionslose Struktur handelt, sind auch ihre Drüsenlobuli wenig ausgeprägt. In über 90 % der Fälle liegt ein duktales invasives Karzinom vor (Sanguinetti et al. 2016; Benchellal et al. 2002; Günhan-Bilgen et al. 1998).

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Der Aspekt der Hormone spannt eine Brücke zwischen potenziellen Ursachen und Risikofaktoren des MBC. Eine hormonelle Imbalance erhöht das Risiko für die Erkrankung an einem Mammakarzinom (Ottini et al. 2010). Zu dieser Hormonverschiebung zwischen Testosteron und Östrogen kann es z.B. durch das Klinefelter-Syndrom mit einem XXY-Chromosomensatz kommen (Hultborn et al. 1997). Auch die Herkunft des Betroffenen wird in der Literatur als Risikofaktor diskutiert. Die geringste Prävalenz findet man in asiatischen Ländern wie Japan, gefolgt von Europa. Am höchsten ist sie in Afrika (Tajima et al. 2001; Ajayi et al. 1982; Kovi und Agbata 1974). Ein Erklärungsansatz ist die hohe Rate an Hepatitis C erkrankter Männer. Die Erkrankung führt im chronischen Krankheitsverlauf zur Leberzirrhose, welche wiederum einen erhöhten Östrogenblutspiegel zur Folge hat. Es scheint eine Assoziation zu bestimmten religiösen Bevölkerungsgruppen zu geben. So sind Männer mit jüdischem Hintergrund öfter betroffen. Ein erhöhtes Risiko besteht bei Männern mit bereits durchlebten Brusterkrankungen, bei bekannten Hoden und Lebererkrankungen oder bei einer positiven Familienanamnese. Als weiterer Risikofaktor wird der Kontakt zu radioaktiver Strahlung beschrieben (Ottini et al. 2010). Eine hohe Assoziation zu Übergewicht, einem hohen BMI (Bagnera et al. 2008), Diabetes, Hypercholesterinämie und Hypertonie konnte in weiteren Studien festgestellt werden (Benchellal et al. 2002).

Es gibt keine Hinweise zu Verbindungen mit dem Rauchverhalten (Sasco et al. 1993). Auch eine Gynäkomastie gilt nicht als Risikofaktor, kann aber einen Tumor erschwerend maskieren (Tükel et al. 1996).

### **1.1.3 Klinik**

Verschiedenste Symptome veranlassen die Patienten zur ärztlichen Vorstellung. Zu den häufigen Symptomen zählt mit 74 % eine Schwellung der Brust. 24 % geben Schmerzen an und zehn Prozent beschreiben einen selbst getasteten Knoten (Lapid et al. 2015; Chen et al. 2006; Ottini et al. 2010). Die Veränderungen sind überwiegend in der subareolären Region exzentrisch zur Brustwarze lokalisiert (Barry et al. 2012; Doyle et al. 2011; Appelbaum et al. 1999). Mit ähnlicher Symptomatik zeigen sich benigne Veränderungen (Gynäkomastie, Abszesse, diabetische Mastopathie, Fettgewebsnekrosen, knotige Faszitis u.a.), die es abzugrenzen gilt (Nguyen et al. 2013). Durch eine verzögerte Diagnosestellung (Ajayi et al. 1982) als Kennzeichen einer seltenen Erkrankung und den Mangel an Brust- und Fettgewebe (Serarslan et al. 2015) infiltrieren die Tumoren oft die Mamille oder den Muskel (Doyle et al.).

### **1.1.4 Therapie**

Die kurative Therapie hat entsprechend der Behandlung des Mammakarzinoms der Frau das Ziel eine vollständige Heilung herbeizuführen. Die drei Säulen der Therapie bestehen aus der operativen Therapie, der systemischen Therapie und der Bestrahlung.

Abhängig von der Tumorgöße wird beim weiblichen Mammakarzinom die brusterhaltende Operation (BEO) empfohlen (AGO 2018). Da die männliche Brustdrüse nur eine rudimentäre Struktur darstellt und Tumoren fast ausnahmslos einen subareolären Sitz zeigen, wird das männliche Mammakarzinom leitliniengerecht durch eine Mastektomie behandelt. Die BEO spielt beim Mann eine untergeordnete Rolle. Bei klinisch und sonografisch unauffälligen axillären Lymphknoten kann die Sentinel Node Biopsy angewendet werden. Bei befallenen Sentinel-Lymphknoten ist die Axilladisektion indiziert.

Nach einer positiven immunhistochemischen Darstellung des Rezeptorstatus gibt es die Möglichkeit einer adjuvanten Antihormontherapie mittels Blockade von Hormonrezeptoren durch Tamoxifen (Xue et al. 2007; Schulte-Vorwick et al 2013). Eggemann et al. konnten mit dieser Therapie eine ähnliche hohe Überlebenswahrscheinlichkeit für das MBC wie für das FBC nachweisen (Eggemann et al. 2018).

Im Gegensatz zu Tamoxifen haben Aromataseinhibitoren beim männlichen Mammakarzinom eine geringere Wirksamkeit als beim FBC (Fentiman 2016; Eggemann et al. 2013a; Miller und Dixon 2002; Bonadonna et al. 1998). Die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit war bei Frauen mit 85 % signifikant höher als bei Männern mit 73,3 % (Eggemann et al. 2018). Die Aromataseinhibitoren sollten beim männlichen Mammakarzinom deshalb nur in metastasierter Situation zum Einsatz kommen. Die Indikationsstellung zu einer adjuvanten Radio- und / oder Chemotherapie erfolgt entsprechend der Leitlinie der AGO (AGO 2018). Eine Chemotherapie wird u.a. bei ER- und PR-negativen Tumoren, bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren, bei nodal-positiven Tumoren und bei G3- Tumoren empfohlen. Bei Her2/neu positivem Status besteht die Indikation einer Chemotherapie mit zusätzlicher Gabe des monoklonalen Antikörper Trastuzumab.

Die Bestrahlung kommt u.a. nach brusterhaltender Therapie zum Einsatz, senkt aber auch das Risiko eines Lokalrezidivs nach einer Mastektomie bei fortgeschrittenen Tumoren. Ein signifikant besseres Langzeitüberleben konnte für männliche Patienten im Tumorstadium pT3 durch die postoperative Bestrahlung gezeigt werden. Für Patienten mit Stadium pT1 und pT2 wurde kein Überlebensvorteil nachgewiesen. (Eggemann et al. 2013b)

Die Indikation für oder gegen eine neoadjuvante Therapie hängt maßgeblich von der präoperativ gemessenen Tumorgöße ab.

### **1.1.5 Prognosefaktoren**

Die Prognose ist von multiplen Parametern abhängig. Ein hohes Lebensalter bei der Erstdiagnose ist mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (Donegan et al. 1998). Giordano et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie 2.537 Patienten und zeigten einen späten Diagnosezeitpunkt auf, zu dem die axillären LK bereits infiltriert waren und der Tumor sich in einem fortgeschrittenen Stadium befand (Masci et al. 2015). Die stärksten Prädiktoren einen MBC zu überleben, sind der negative Befund eines axillären LK-Befalls (Hill et al. 1999), das Fehlen von Fernmetastasen und eine kleine Tumorgröße (AGO 2018).

## **1.2 Diagnostik des männlichen Mammakarzinoms**

Das diagnostische Vorgehen beim männlichen Mammakarzinom unterscheidet sich nicht wesentlich im Vergleich zum Mammakarzinom der Frau. Die Untersuchungsmethoden müssen jedoch anders bewertet werden, da es sich beim Mann in der Regel um eine rudimentäre Brust handelt. Die Karzinome liegen sehr häufig subareolär. Die Brust lässt sich auf Grund der rudimentären Anlage zur Mammografie meist nicht gut einspannen.

In der Praxis steht für die Diagnostik zunächst die Palpation zur Verfügung. Der Untersucher kann die Größe einer Läsion abschätzen und weitere apparative Diagnostikmethoden hinzuziehen. Die AGO rät zur Sonografie, da somit jedem Patienten mit wenig Brustgewebe eine Diagnostik angeboten werden kann. Die Mammografie stellt ebenfalls eine bewährte Untersuchungsmethode beim männlichen Mammakarzinom dar und sollte zur Abklärung von suspekten Tumoren zur Anwendung kommen. Präoperative Gewebebiopsien dienen der Diagnosesicherung und sollten zur besseren Operationsplanung mit Vermeidung von Zweiteingriffen immer erfolgen (Cimmino et al. 2004; Pu 2011). Die Palpation, die Sonografie und die Mammografie geben Hinweise zu malignen Prozessen und sind bewährte Hilfsmittel zur Therapieplanung im Klinikalltag.

### **1.2.1 Palpation**

Die Palpation ist die älteste und am häufigsten angewandte Methode in der Praxis. Die Vorteile liegen in der schnellen und kostengünstigen Durchführbarkeit. Bei den Nachteilen überwiegen die schlechte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei unterschiedlichen Untersuchern und die niedrige Messgenauigkeit im Vergleich zur Mammografie und Sonografie (Waal et al. 1987). Die Sensitivität der Palpation bei der Entdeckung des weiblichen Mammakarzinoms wird mit 54 % und die Spezifität mit 94 % angegeben (Barton et al. 2001; Bobo et al. 2000). Während Frauen bereits in der Jugend auf die Eigenuntersuchung der Brust hingewiesen werden, fehlen diese Untersuchungen im Bewusstsein des Mannes. Die betroffenen Männer stellen sich in der klinischen Praxis meist mit einer fortgeschrittenen Symptomatik vor, sodass eine Diagnostik im Frühstadium oft nicht mehr möglich ist. Die Wertigkeit der Palpation im klinischen Alltag und ihr Stellenwert bei der Tumorgrößenbestimmung sind Teil dieser Arbeit.

### **1.2.2 Sonografie**

Die Sonografie stellt die wichtigste ergänzende Untersuchungsmethode zur Palpation dar. In der Literatur wird die Sonografie als leichte, schnell durchzuführende und nichtinvasive Methode beschrieben (Cortadellas et al. 2017). Die Ergebnisse sind untersucherabhängig. Ein Mammakarzinom kann sich beispielsweise als hypoechogene Struktur mit unregelmäßiger Begrenzung zeigen (Draghi et al. 2011). Die häufige subareolare Lage kann die Messung erschweren. In den Empfehlungen der AGO wird die Anwendung der Sonografie bei der Basisdiagnostik empfohlen. Zur Tumorgrößenbestimmung wird keine Methode hervorgehoben.

Hieken et al. beschrieben in ihrer Frauenstudie für die Sonografie sowohl die höchste Sensitivität bei der Tumorgrößenbestimmung, als auch die größte Korrelation zur histologischen Tumorgröße.

Im Klinikalltag ist die Sonografie die wichtigste Methode zur präoperativen Tumorgrößenbestimmung ohne eine Strahlenbelastung. Von der akkuraten Messung hängt sowohl die Entscheidung über eine neoadjuvante Therapie, als auch der Umfang einer operativen Therapie ab.

### **1.2.3 Mammografie**

Zur Abklärung von auffälligen Befunden steht auch die Mammografie zur Verfügung. Seit der bundesweiten Einführung als Screening-Programm gewann die Mammografie seit 2005 zunehmend an Bedeutung. Aufgrund der niedrigen Inzidenz des männlichen Mammakarzinoms erfolgt ein Screening für Männer nicht. Beim MBC dient die Mammografie unter anderem der Beurteilung von klinischen Befunden und der Tumorgrößenabschätzung.

Die Mammografie ist in Deutschland flächendeckend verfügbar, relativ kostengünstig und schnell durchzuführen. Sie bietet eine hohe Auflösung und wird in der Literatur als Methode beschrieben, die Tumorränder hervorragend abgrenzen kann. Kalzifikationen, welche ein Hinweis für eine bösartige Erkrankung beim Mann sein können (Dershaw 1993), treten beim Mann seltener auf als bei der Frau (Appelbaum et al. 1999). Bei den Nachteilen wird die Strahlenbelastung durch ionisierende Strahlen von ca. 0,2 bis 0,4 Millisievert pro Untersuchung aufgeführt (Kooperationsgemeinschaft Mammografie 2017). Die Gefahr einer Überdiagnostik, wie sie im Screening-Programm bei der Frau diskutiert wird (Strauß 2016), bleibt auch beim Mann fraglich.

Mit zunehmender Dichte des Drüsengewebes sinkt der Anteil der durchgelassenen Röntgenstrahlen und damit auch die Sensitivität (Kriege et al. 2006; Warner et al. 2004; Warner et al. 2001). Bei der Beurteilung der Dichte werden vier Parenchym-Kategorien nach dem American College of Radiology unterschieden (Sauer et al. 2006).



Die Kategorie ACR I beschreibt Brustgewebe mit weniger als 25 % Drüsengewebe, welches in den Kategorien bis ACR IV auf einen Anteil von über 75 % ansteigt. Der rudimentäre männliche Brustdrüsenkörper stellt weniger ein Problem der Dichte dar. Der individuell unterschiedlich hohe Anteil an Fettgewebe ist gut strahlendurchlässig. Ein Mangel an Brustgewebe ist oft das größere Problem bei der technischen Durchführbarkeit.

Die Mammografie stellt im klinischen Alltag eine weitere wichtige Methode zur präoperativen Größenmessung dar.

### **1.3 Hintergrund und Zielsetzung**

Die Behandlung des männlichen Mammakarzinoms ist stark von der vorhandenen Erfahrung des Vorgehens beim weiblichen Mammakarzinom beeinflusst. Eine gute Behandlung ist von der frühzeitigen Entdeckung und einer akkuraten Diagnostik abhängig. Innerhalb dieser Diagnostik stellt die Tumorgrößenbestimmung einen wichtigen Punkt dar. Die Tumorgröße entscheidet über das Ausmaß der sich anschließenden Therapie. In den aktuellen Empfehlungen zum Mammakarzinom (AGO 2018) wird das analoge Vorgehen zum weiblichen Mammakarzinom empfohlen. Das OP-Verfahren BEO vs. Mastektomie spielt aufgrund der rudimentären Brustdrüse eine untergeordnete Rolle. Die geschlechtsspezifischen anatomischen Unterschiede der Brust und eine andere Verteilung von Fett-, Muskel- und Drüsengewebe bedürfen einer eigenen Herangehensweise beim Mann.

Eine durch Bildgebung bestimmte Tumorgröße ist ein Entscheidungskriterium für die neoadjuvante Therapie. Bei einer genauen Diagnostik könnte somit Nebenwirkungen vorgebeugt werden. Die Messgenauigkeit hängt von der Qualität der Untersuchungsmethode und vom Untersucher selbst ab.

Im klinischen Alltag stehen die Palpation, die Sonografie und die Mammografie als Standarddiagnostik zur Tumorgößenbestimmung zur Verfügung (Eggemann et al. 2014). Als vergleichender Standard dient die Tumorgöße des postoperativen histologischen Befundes.

Bisher ist diese prospektive Registerstudie (DRKS00009536) zum männlichen Mammakarzinom in einem Stichprobenumfang von 344 Patienten eine der größten Studien. Die Palpation, Sonografie und Mammografie sollen anhand der erhobenen Daten aus der Registerstudie untersucht werden. Die Tumorgöße als ein wesentliches Merkmal dieser Untersuchungsmethoden steht dabei im Mittelpunkt der Betrachtungen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

In 119 deutschen Brustzentren wurden von 2009 bis 2017 die Daten von 344 Patienten erhoben, die für eine Auswertung infrage kamen. Bei den Befunden handelte es sich um ein durch Stanzbiopsie histologisch gesichertes Mammakarzinom. Alle Studienteilnehmer wurden einer entsprechenden operativen Therapie unterzogen.

Die Patientendaten waren zu jeder Zeit anonymisiert. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität bewilligt.

## 2.2 Datenerhebung

Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Daten erhoben: Alter des Patienten bei Erstdiagnose, Gewicht, Körpergröße, BMI, Beruf, Nebenerkrankungen (Hoden, Leber, Herz, sonstige) und maligne Erkrankungen in der Familie. Die Tumorentität wurde mit folgenden Parametern charakterisiert: Tumortyp, -lokalisierung und -größe, Ergebnisse der Palpations-, Sonografie-, Mammografie- und histologischen Messungen, Lymphknotenstatus, Metastasierungsstatus und Hormonrezeptorstatus (ER, PR, Her2/neu). Zur Therapie wurden das Operationsverfahren und Angaben zu adjuvanten und neoadjuvanten Interventionen eruiert.

Von den ursprünglich 551 Patienten mussten 207 Patienten von der Studienanalyse ausgeschlossen werden. 22 Patienten wurden vor der Tumormessung neoadjuvant behandelt, bei 12 Patienten wurde ein Carcinoma in situ festgestellt und bei 183 Patienten lag entweder noch keine pathologische Tumormessung vor oder es standen noch die Ergebnisse der Methodenmessung aus (Abbildung 2).

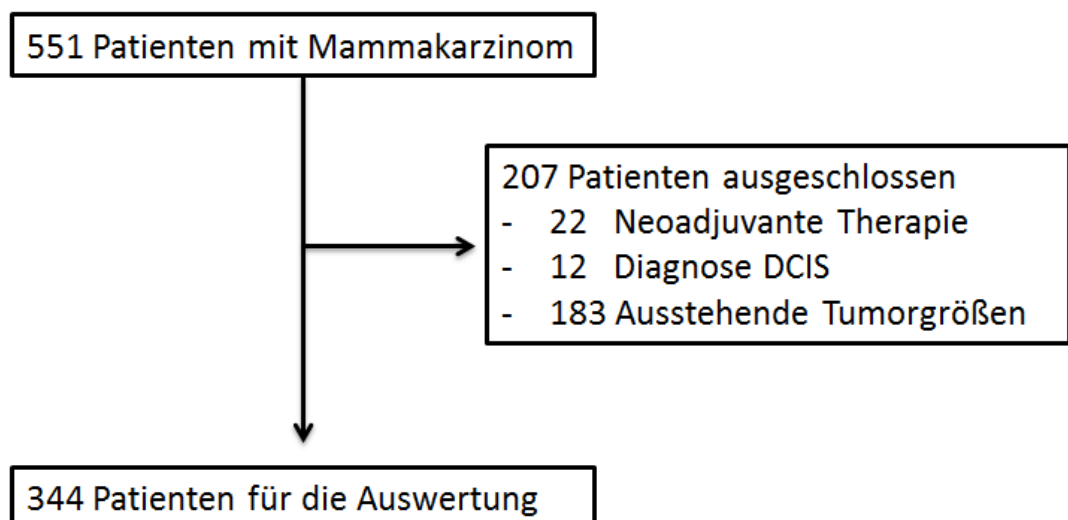


Abbildung 2 Studiendesign

### **2.2.1 Palpation / Klinische Untersuchung**

Bei 297 von 344 Patienten wurde eine Palpation dokumentiert. Die Tumorgröße wurde zwischen zwei Fingern mithilfe eines Lineals und in zwei Ebenen ermittelt. Der größte Tumordiameter wurde in die Analyse eingebracht.

### **2.2.2 Sonografie**

Eine Sonografieuntersuchung wurde bei 302 Patienten durchgeführt. Auch diese Methode wurde genutzt, um die Tumorgröße zu bestimmen. Der größte Tumordiameter wurde in die Analyse eingebracht.

### **2.2.3 Mammografie**

Eine mammografische Untersuchung wurde in dieser Studie bei 208 Patienten durchgeführt. Der größte Tumordiameter wurde für Vergleiche herangezogen.

### **2.2.4 Histologische Analysen**

Die histologischen Tumorabmessungen dienten dem Vergleich mit der klinischen, sonografischen und mammografischen Messung dieser Studie. Das resezierte Gewebe wurde nach der Operation vom Pathologen in drei Ebenen vermessen. Der größte Durchmesser des nativen Resektates entsprach dem Standard, mit dem die Messungen verglichen wurden.

Zur Beurteilung des Hormonrezeptorstatus wurden die Proben immunhistochemisch untersucht und die Ergebnisse anschließend mit der FISH-Methode verifiziert.

### 2.3 Dignitätsbestimmung nach der BI-RADS-Klassifikation

Beim Großteil der Patienten wurde das amerikanische Breast Imaging-Reporting And Data System (BI-RADS™) für die Mammografie und die Sonografie angewandt. Die BI-RADS-Kategorisierung erfolgt abhängig vom Befund in sieben Stufen.

- Stufe 0 „Untersuchung unvollständig“, weitere Diagnostik notwendig
- Stufe I „unauffälliger Befund“
- Stufe II „benigne Veränderungen“ (z.B. Fibroadenome)
- Stufe III „unklar, eher benigner Befund“
- Stufe IV „unklar, eher maligner Befund“
- Stufe V „karzinomverdächtig“
- Stufe VI „gesichertes Karzinom“ (n. Biopsie)

### 2.4 Statistische Methoden

Die teilnehmenden Brustzentren erfassten und verschlüsselten die Patientendaten mittels standardisierter Aufnahmebögen.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS 22.0.0.

Zur Sensitivitätsberechnung der einzelnen Messverfahren wurde die Vierfeldertafel angewandt.

Um der klinischen Bedeutung gerecht zu werden, wurde jeder Methode eine Messtoleranz von 2, 5 und 10 mm, bezogen auf den histologischen Messwert, gewährt. Lagen die Messwerte innerhalb der Toleranzgrenze, wurden sie als richtig (sensitiv) gewertet. Für die Sensitivitäten wurden die 95%-Konfidenzintervalle ermittelt und in einem Diagramm gegenüber gestellt. Überlappten die Konfidenzintervalle untereinander nicht, entsprach das einer Evidenz mit statistischer Signifikanz.

Um die Stärke eines Zusammenhangs zwischen Diagnostikmethode und Histologie nachzuweisen, wurden bivariate Analysen durchgeführt. Obwohl ein linearer Zusammenhang erwartet wurde, zeigte die Voranalyse der Daten eine Nichtnormalverteilung für das Alter bei Erstdiagnose, das Gewicht und für alle gemessenen Tumorgrößen. Dementsprechend wurde nicht der Pearson-Korrelationskoeffizient, sondern der in der Literatur übliche Spearman-Koeffizient angewandt, der die Ränge gegenüberstellt (+1 bedeutet, es besteht ein starker positiver Zusammenhang, -1 bedeutet, es besteht ein starker negativer Zusammenhang und 0 bedeutet kein Zusammenhang). Zur genaueren Analyse potenzieller Vorteile einer Methode in Früh- oder Spätstadien wurden Korrelationen für unterschiedliche Tumorstadien errechnet. Zur Veranschaulichung wurden die Methodenmesswerte dem histologischen Befund in einem Plot-Diagramm gegenübergestellt (Bland und Altman 1986). Eine Ausgleichsgerade diente dem Ablesen von Über- und Unterschätzungen einzelner Werte zur Regressionsgeraden.

Der Friedman-Test wurde durchgeführt, um herauszufinden welche Methode häufiger genauer war als die anderen. Dazu wurden die gemessenen Differenzen der Methode vs. Histologie in einer Rangfolge sortiert. Ergänzt wurde der Friedman-Test durch den Wilcoxon-Rangsummentest, der jeweils zwei Differenzen vergleicht.

Mittels des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben wurden Untergruppen gesucht, für die die Mammografie oder die Sonografie einen Vorteil darstellte. Wegen der fehlenden Normalverteilung wurde auf einen t-Test verzichtet.

Bei allen Tests handelte es sich um zweiseitige Analysen mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ .

Tabellen, Diagramme und weitere Übersichten wurden mit Microsoft Office Professional Plus 2010 erstellt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

Tabelle 1 bietet eine Übersicht des Patientenkollektivs. In nachfolgenden Unterpunkten werden Details erläutert.

**Tabelle 1 Übersicht der Population**

	<i>N (Min-Max)</i>	%
Population	344	100
Alter (MW, in Jahren)	67 (26-93)	
Körpergröße (MW, in cm)	175 (154-196)	
Gewicht (MW, in kg)	88 (51-185)	
BMI (MW in kg/m <sup>2</sup> )	28,4 (17-63)	
Tumorgröße Histologie (MW, in mm)	25 (3-110)	
Tumorgröße Sonografie (MW, in mm)	22 (3-100)	
Tumorgröße Palpation (MW, in mm)	24 (3-100)	
Tumorgröße Mammogr. (MW, in mm)	24 (4-70)	
Histologischer Typ		
Duktal	301	89,1
Lobulär	2	0,6
Andere	35	10,4
Keine Angabe	6	
TNM-Klassifikation: Primärtumor		
pT 1	138	40,1
pT 2	150	43,6
pT 3	10	2,9
pT 4	46	13,4
Keine Angabe	0	
TNM-Klassifikation: Lymphknoten		
pN0	178	53,6
pN1	96	28,9
pN2	40	12,0
pN3	18	5,4
Patienten mit positiven LK	154	46,4
Keine Angabe	12	
TNM-Klassifikation: Fernmetastasen		
M0	291	94,5
M1	17	5,5
Keine Angabe	36	

Histologisches Grading	G1	35	10,3
	G2	223	65,4
	G3	83	24,3
	Keine Angabe	3	
Lymphgefäß-Infiltration	L0	188	58,2
	L1	135	41,8
	Keine Angabe	21	
Blutgefäß-Infiltration	V0	299	94,0
	V1	19	6,0
	Keine Angabe	26	
ER Status	Positiv	335	97,7
	Negativ	8	2,3
	Keine Angabe	1	
PR Status	Positiv	314	92,1
	Negativ	27	7,9
	Keine Angabe	3	
Her2/neu	Positiv	24	9,13
	Negativ	239	90,87
	Keine Angabe	81	

### 3.1.1 Altersstruktur

Zum Zeitpunkt der Analyse umfasste das Patientenkollektiv n = 344 (100 %) männliche Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug 67 Jahre. Die Streuung lag zwischen 26 und 93 Jahren.

In der Einteilung nach Altersdekaden (Tabelle 2) waren zehn Patienten (2,9 %) jünger als 40 Jahre. Die nächste Altersgruppe beinhaltete 16 Patienten (4,7 %).

In der Gruppe von 50 bis 59 befanden sich 54 Patienten (16 %). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren die meisten Patienten in den Gruppen 60 bis 69

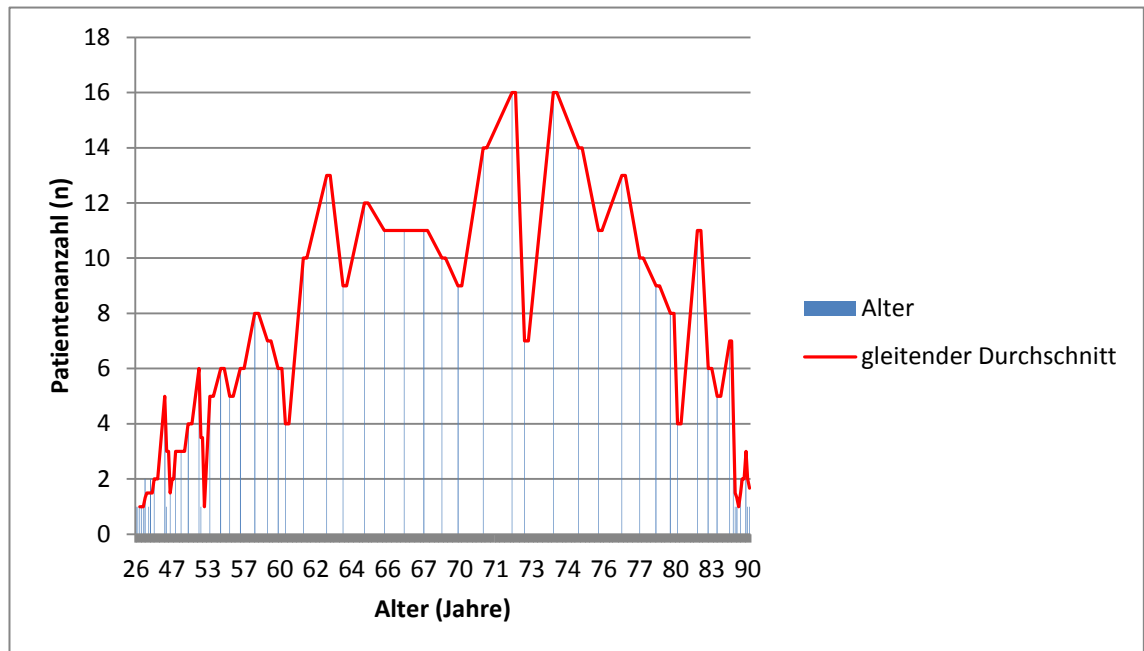


(n = 100; 29,1 %) und bei den 70- bis 79- Jährigen (n = 118; 34,3 %). In der Gruppe älter als 79 gab es 44 Patienten (12,8 %).

**Tabelle 2 Übersicht der Altersstruktur nach Dekaden**

Alter	n	%
< 40	10	2,91
40-49	16	4,65
50-59	54	15,70
60-69	100	29,07
70-79	118	34,30
> 79	44	12,79
keine Angabe	2	
Gesamt	344	100,00

Um eine genaue Vorstellung der Altersverteilung zu bekommen, visualisiert Abbildung 3 alle Patienten und verdeutlicht den Alterspeak zwischen 71 und 73 Jahren.



**Abbildung 3 Altersverteilung im Patientenkollektiv**

### 3.1.2 Gewicht und BMI

Das mittlere Gewicht aller Studienteilnehmer betrug 88 Kilogramm. Daraus resultierte bei einer Durchschnittsgröße von 175 cm ein durchschnittlicher BMI von 28,4 kg / m<sup>2</sup> (17 kg / m<sup>2</sup>-63 kg / m<sup>2</sup>).

### 3.1.3 Invasive Eingriffe

Für 329 Patienten (95,6 %) lagen Informationen zu operativen Eingriffen vor. Bei allen Personen wurde der Tumor operativ exzidiert. Bei 317 Personen (96,4 %) handelte es sich um eine Mastektomie und bei 12 Personen (3,6 %) wurde eine BEO durchgeführt (Tabelle 3).

**Tabelle 3 Übersicht der Therapieverfahren**

<b>OP-Verfahren</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Mastektomie</b>	317	96,4
<b>BEO</b>	12	3,6
<b>Keine Angabe</b>	15	
<b>SNB</b>	158	52,3
<b>Axilladisektion</b>	109	36,1
<b>SNB + Axilladisektion</b>	35	11,6
<b>Keine Angabe</b>	42	

Bei 302 Patienten (87,8 %) wurden neben der Mastektomie operative Eingriffe der Axilla durchgeführt. Bei 158 Patienten (52,3 %) wurde die alleinige SNB vorgenommen, bei 109 (36,1 %) wurde direkt eine Axilladisektion durchgeführt. 35 Patienten (11,6 %), entsprechend 18,1 % aller Patienten mit SNB, erhielten nach einer SNB mit tumorös befallenen Wächterlymphknoten eine Axilladisektion.

### 3.1.4 Weitere Therapieverfahren

Zu den postoperativen Methoden zählten die Bestrahlung und die Chemotherapie. Bei 229 Patienten (66,6 %) wurde mindestens eine der genannten adjuvanten Therapieformen angewandt (Tabelle 4). Eine Radiatio, vor allem der Thoraxwand, erhielten 174 Patienten (51,9 %). Eine Chemotherapie erhielten 133 Patienten (39,2 %).

**Tabelle 4 Übersicht der weiteren Therapieverfahren**

<b>Zusatztherapie</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Radiatio</b>	174	51,9
<b>keine Radiatio</b>	161	48,1
<b>keine Angabe</b>	9	
<b>Chemotherapie</b>	133	39,2
<b>keine Chemotherapie</b>	206	60,8
<b>keine Angabe</b>	5	
<b>keine Zusatztherapie</b>	115	33,4

### 3.1.5 Histologische Charakterisierung

Von 338 Teilnehmern (98,3 %) lag zum aktuellen Zeitpunkt eine histologische Gewebecharakterisierung vor. Bei 301 Patienten (89,1 %) handelte es sich um ein invasives duktales Mammakarzinom. Bei zwei Patienten (0,6 %) wurde ein invasives lobuläres Karzinom der Brust festgestellt. Andere Formen, wie gemischte Mammakarzinome wurden bei 35 Patienten (10,4 %) diagnostiziert.

### **3.1.6 TNM-Klassifikation**

#### **3.1.6.1 T-Klassifikation (Primärtumor)**

Die Größe des Primärtumors wurde nach der TNM-Klassifikation für 344 Patienten (100 %) bestimmt. Tabelle 1 zeigt, dass ein Großteil als pT1 (n = 138; 40,1 %) oder pT2 (n = 150; 43,6 %) deklariert wurden. Zehn Patienten (2,9 %) hatten einen Tumor der Größe pT3 und 46 Patienten (13,4 %) befanden sich im Stadium eines pT4. Der Mittelwert der histologisch ermittelten Tumorgöße ergab 25 mm mit einer Streuung von 3 bis 110 mm.

#### **3.1.6.2 N-Klassifikation (Lymphknotenstatus)**

Angaben zum Lymphknotenstatus wurden bei 332 Patienten (96,5 %) erhoben. Unter dieser Gruppe fand man bei 154 Patienten (46,4 %) mindestens einen befallenen Lymphknoten (LK) der Axillaregion. Die genaue Verteilung stellte sich wie folgt dar: 96 Patienten (28,9 %) wurden als pN1 eingestuft. Bei 40 Patienten (12 %) fand man vier bis neun axillär infiltrierte Lymphknoten. Diese bekamen die Kategorie pN2. Bei 18 Patienten (5,4 %) wurden noch weitere LK mit tumorösen Zellen gefunden. Diese entsprachen der pN3-Kategorie.

#### **3.1.6.3 M-Klassifikation (Fernmetastasen)**

Bei der Ganzkörperdiagnostik wurden bei 291 Patienten (94,5 %) keine Fernmetastasen gefunden. 17 Patienten (5,5 %) hatten einen positiven Befund, z. B. mit einer Lungenbeteiligung und wurden entsprechend mit M1 eingestuft. Für 36 Patienten gab es noch keine Angaben. Das ursprüngliche Protokoll sah den Ausschluss von Patienten mit Fernmetastasen vor. Die Daten wurden im Nachhinein mitdokumentiert, da keine Gründe dafür vorlagen die Patienten von der Analyse auszuschließen.

#### **3.1.6.4 Status der Lymph- und Gefäßbahnen**

Für den Primärtumor wurde des Weiteren eine mögliche Infiltration in die umgebenden Gefäße eruiert. Bei 188 Patienten (58,2 %) konnte keine Infiltration nachgewiesen werden (L0) und 135 Patienten (41,8 %) erhielten ein positives Ergebnis (L1). Eine Blutgefäß-Infiltration wies man bei 19 Patienten (6 %) nach. 299 Patienten (94 %) waren für dieses Merkmal negativ.

#### **3.1.7 Histologisches Grading**

Ein Grading lag für 341 Teilnehmer (99,1 %) vor. Bei 35 Teilnehmern (10,3 %) handelte es sich um einen hoch differenzierten G1-Tumor. Bei knapp zwei Drittel aller Teilnehmer (n = 223; 65,4 %) wurde ein nur mäßig differenzierter G2-Tumor festgestellt. Bei 83 Patienten (24,3 %) zeigten sich G3-typisch undifferenzierte, stark maligne Zellen mit erhöhten Mitoseraten, Kernpolymorphien, großen multiplen Nukleolen und Hyperchromasie.

#### **3.1.8 Hormonrezeptorstatus**

Es wurden Daten zum Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus erhoben. Den ER exprimierten 335 Patienten (97,7 %), bei acht Fällen (2,3 %) war der ER negativ. Einen positiven PR-Status wiesen 314 Teilnehmer (92,1 %) auf, dagegen waren 27 Teilnehmer (7,9 %) negativ für den Progesteronstatus.

#### **3.1.9 Her2/neu-Status**

Für den Her2/neu-Status lagen Daten von 263 Teilnehmern (76,5 %) vor. Durch immunhistochemische Nachweise wurde bei 24 Patienten (9,1 %) eine Überexpression nachgewiesen; bei 239 Patienten (90,9 %) war dieser Rezeptorstatus negativ.

### 3.1.10 BI-RADS-Klassifikation

Die amerikanische Klassifikation Breast Imaging-Reporting And Data System™ fand für die Mammografie bei 197 Patienten (57,3 %) und für die Sonografie bei 188 Patienten (54,7 %) Anwendung (Tabelle 5).

Bei der Mammografie gab es zwölf Patienten (6,1 %), deren Befunde nach BI-RADS auf I, II oder III und damit eher als benigne eingestuft wurden. Für die Sonografie handelte es sich um neun Patienten (4,8 %).

**Tabelle 5 BI-RADS Klassifikation für die Studienpopulation**

BI-RADS	Mammografie		Sonografie	
	%	N	%	N
I	2,03	4	1,06	2
II	3,05	6	3,19	6
III	1,02	2	0,53	1
IV	31,47	62	29,79	56
V	53,81	106	55,32	104
VI	8,63	17	10,11	19
Keine Angabe		147		156
Gesamt		344		344

Über die Hälfte aller Patienten wurde in der karzinomverdächtigen Klasse V aufgeführt. Für die Mammografie waren es 106 Patienten (53,8 %) und für die Sonografie 104 Patienten (55,3 %). Die Klasse VI wurde für 17 Patienten (8,6 %) bei der Mammografie und für 19 Patienten (10,1 %) bei der Sonografie vergeben. Bei den Patienten der Klasse VI handelte es sich um bioptisch gesicherte Karzinome.

## 3.2 Wertigkeit von Palpation, Sonografie und Mammografie

### 3.2.1 Messgenauigkeit der Methoden (Sensitivität)

Alle Methoden unterschätzten insgesamt die reale, histologisch gemessene Tumorgöße (Tabelle 6). Die genauere Betrachtung zeigte für die Palpation einen zu niedrig gemessenen Wert in 140 Fällen (47,1%) und einen zu hohen Wert für 94 Fälle (31,7 %). Die Sonografie unterschätzte die Tumorgöße in 170 Fällen (56,1 %) und lag in 87 Fällen (28,7 %) über dem histologischen Wert. Für die Mammografie lagen die Messungen bei 102 Patienten (49 %) unter dem exakten Wert und für 76 Patienten (36,5 %) darüber.

Tabelle 6 Übersicht der Messgenauigkeit

Methode	Klinisch		Sonografie		Mammografie	
	n	%	n	%	n	%
Tumorgöße...						
...unterschätzt	140	47,14	170	56,11	102	49,04
...überschätzt	94	31,65	87	28,71	76	36,54
...exakt gemessen	63	21,21	46	15,18	30	14,42

Abbildung 4 bis Abbildung 6 verdeutlichen die Streuung der Untersuchungsergebnisse vom histologischen Befund.

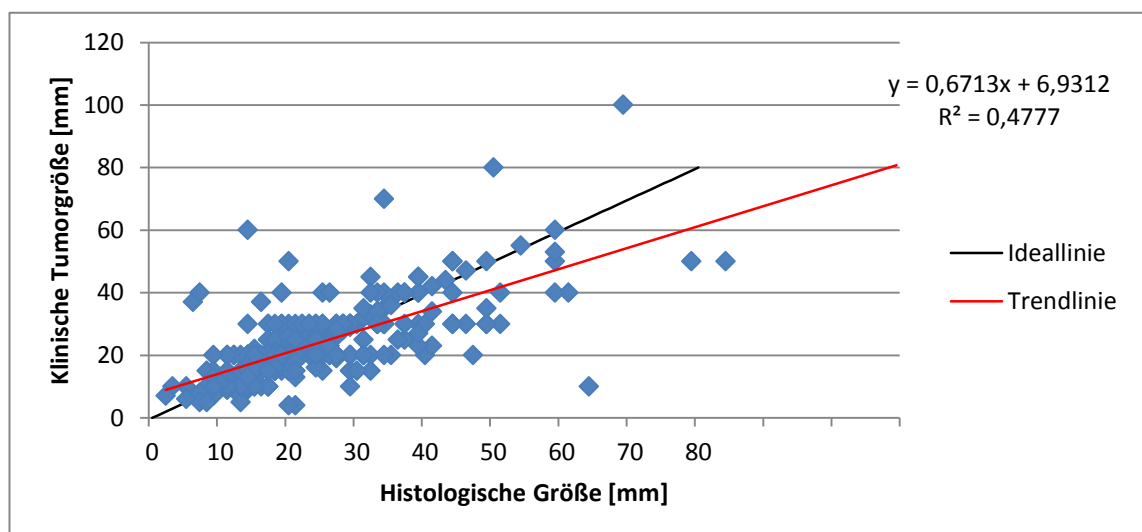


Abbildung 4 Klinische und histologische Größenbestimmung

Die schwarze Ideallinie zeigt die hypothetisch bestmögliche Messung, in der das Ergebnis der Diagnostikmethode nicht von denen der histologischen Untersuchung abweicht. Die Abbildungen zeigen, dass es Abweichungen oberhalb und unterhalb der Ideallinie gab.

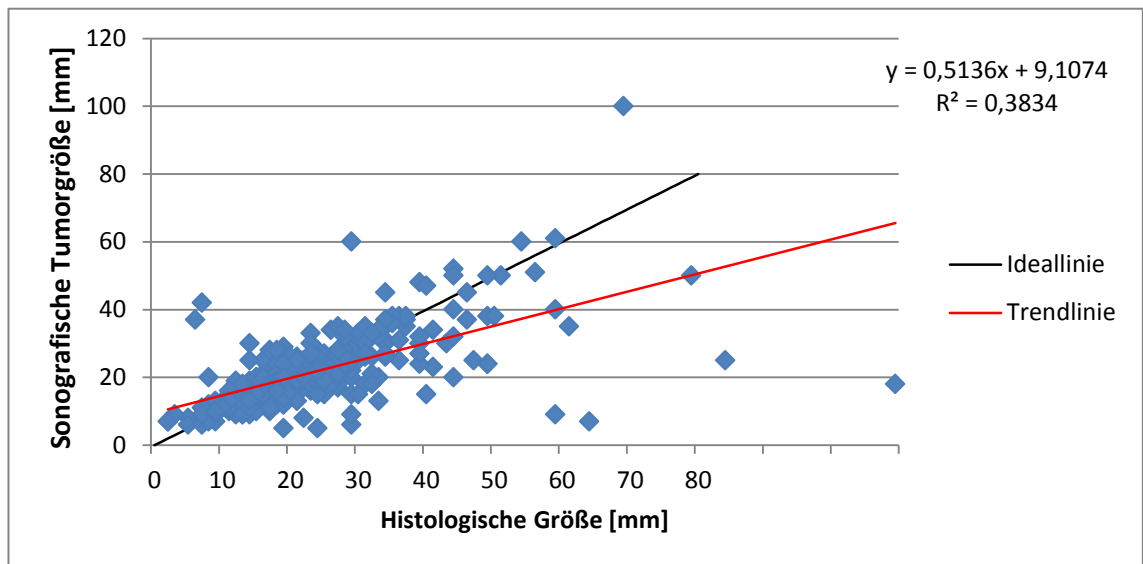


Abbildung 5 Sonografische und histologische Größenbestimmung

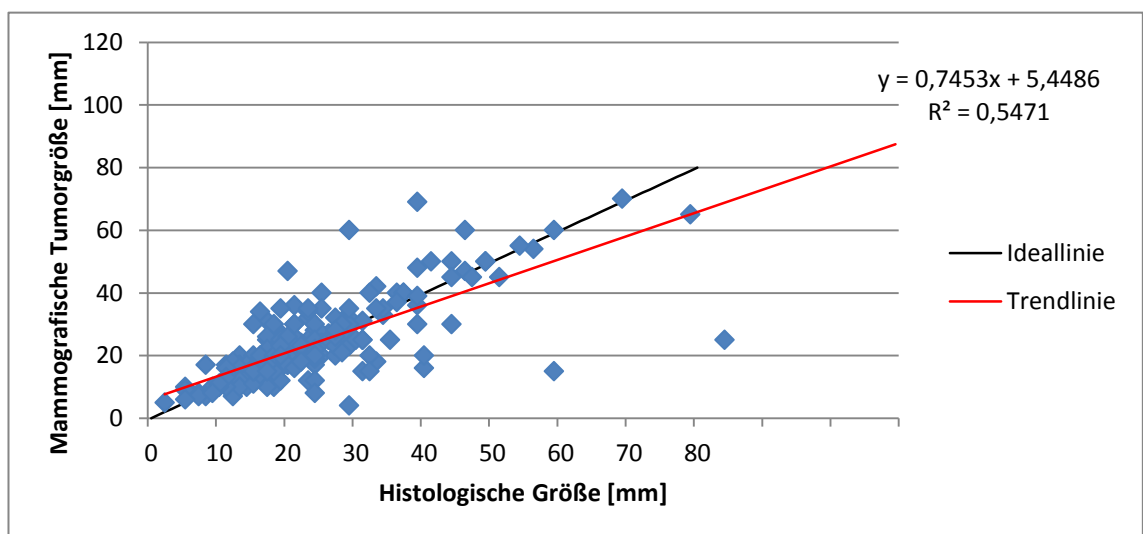


Abbildung 6 Mammografische und histologische Größenbestimmung



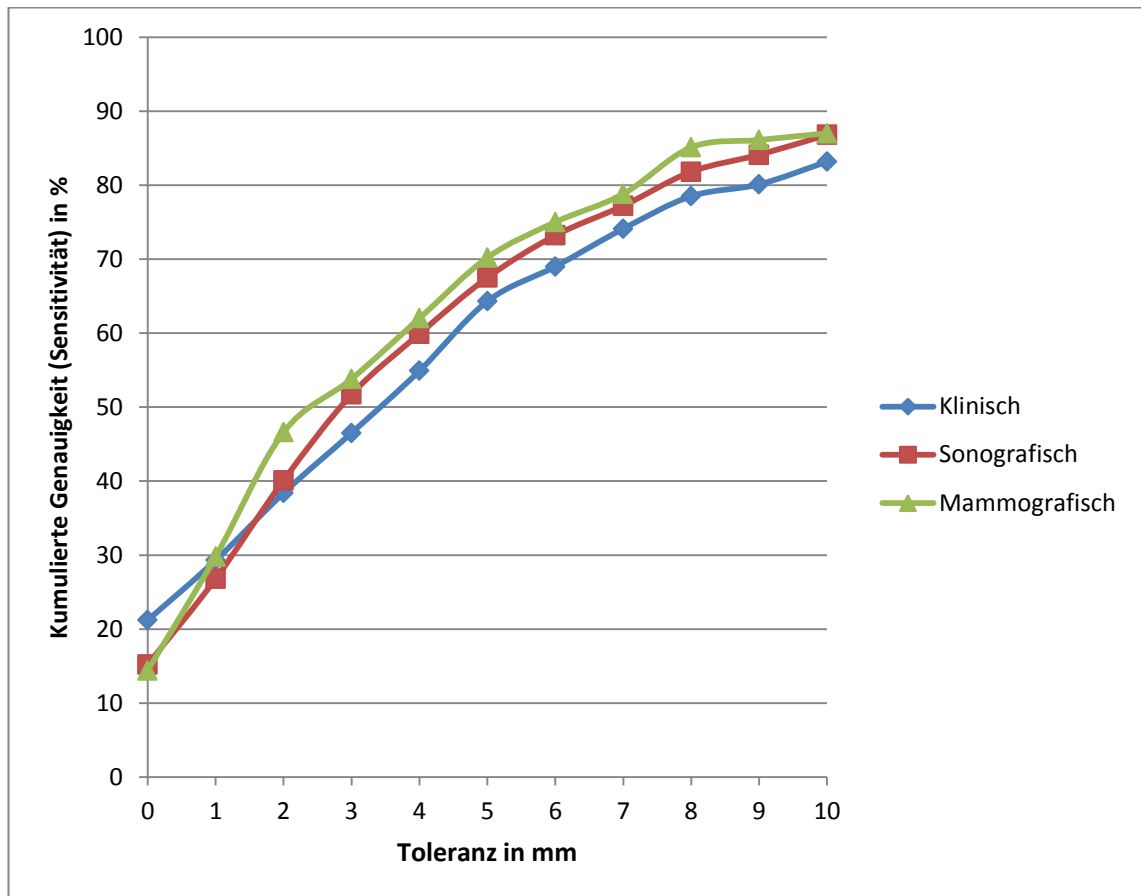
Mittels der roten Ausgleichsgeraden (Trendlinie) ließ sich ableiten, ab welcher Tumorgroße jede Methode die tatsächliche Tumorgroße eher überschätzte oder unterschätzte. Die klinische Untersuchung überschätzte die Tumorgroße bis ca. 24 mm, größere Tumoren wurden eher unterschätzt. Bei der Sonografie lag der Grenzwert bei ca. 21 mm und für die Mammografie bei 25 mm.

Um eine Aussage treffen zu können, wie stark die Streuung ist, wurde aus der Trendlinie ein Bestimmtheitsmaß ( $R^2$ ) errechnet. Dieses  $R^2$  zeigt bei hohen Werten – höchstens 1,0 – einen linearen Trend an. In dieser Studie diente der Wert einer Näherung der Genauigkeit. Mit steigender histologischer Größe sollten auch die methodisch gemessenen Tumorgroßen linear steigen. Für die klinische Untersuchung ergab sich ein  $R^2 = 0,48$ , für die Sonografie ein  $R^2$  von 0,38. Der höchste Wert wurde mit  $R^2 = 0,55$  für die Mammografie errechnet. In Abbildung 6 zeigte sich für die Mammografie eine deutlichere Angleichung der Methoden-Trendlinie an die Ideallinie als bei den anderen Methoden.

### **3.2.2 Sensitivität mit 2 mm, 5 mm und 10 mm Toleranz**

Um mit dieser Studie der klinischen Relevanz und der operativen Praktikabilität gerecht zu werden, wurde unter diesem Punkt die Sensitivität mit einer Toleranz von 2 mm, 5 mm und 10 mm betrachtet.

Mit zunehmender Toleranz stieg die Sensitivität für alle Methoden (Abbildung 7).



**Abbildung 7 Kumulierte Genauigkeit abhängig von der gegebenen Toleranz**

Die klinische Untersuchung zeigte ab der gewährten Toleranz von 2 mm die niedrigste Sensitivität. Mit einer Toleranz von 2 mm erkannte die Methode in 38,4 % die richtige Tumorgröße. Bei einer größeren Toleranz von 5 mm und 10 mm stieg die Genauigkeit auf 64,3 % und 83,2 %.

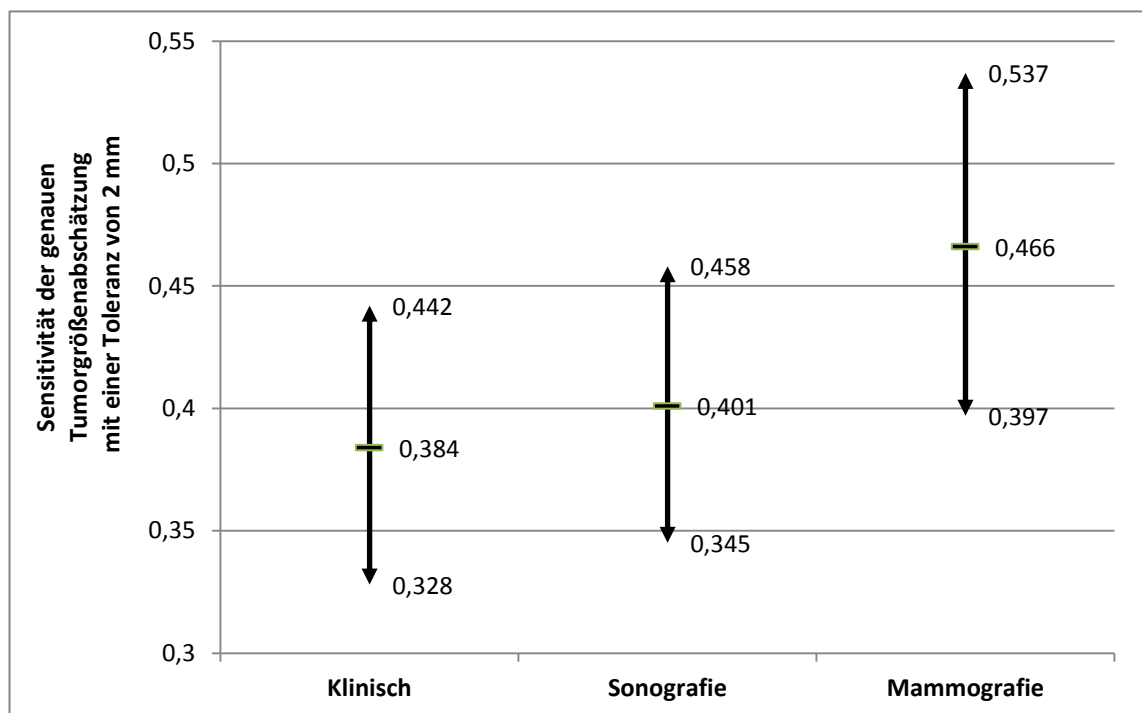
Für die Sonografie ergaben sich exakte Messungen innerhalb von 2 mm in 40,1 %, innerhalb von 5 mm in 67,5 % und bei einer Toleranz von 10 mm in 86,8 % der Fälle.

In Tabelle 7 wurde weiter aufgeführt, dass die Mammografie die Tumorgröße mit einer 2-mm Toleranz in 46,6 % genau erkannte, bei 5 mm entsprach die Sensitivität 69,7 % und bei 10 mm 87,0 %.

**Tabelle 7 Übersicht der Sensitivitäten mit gegebener Toleranz**

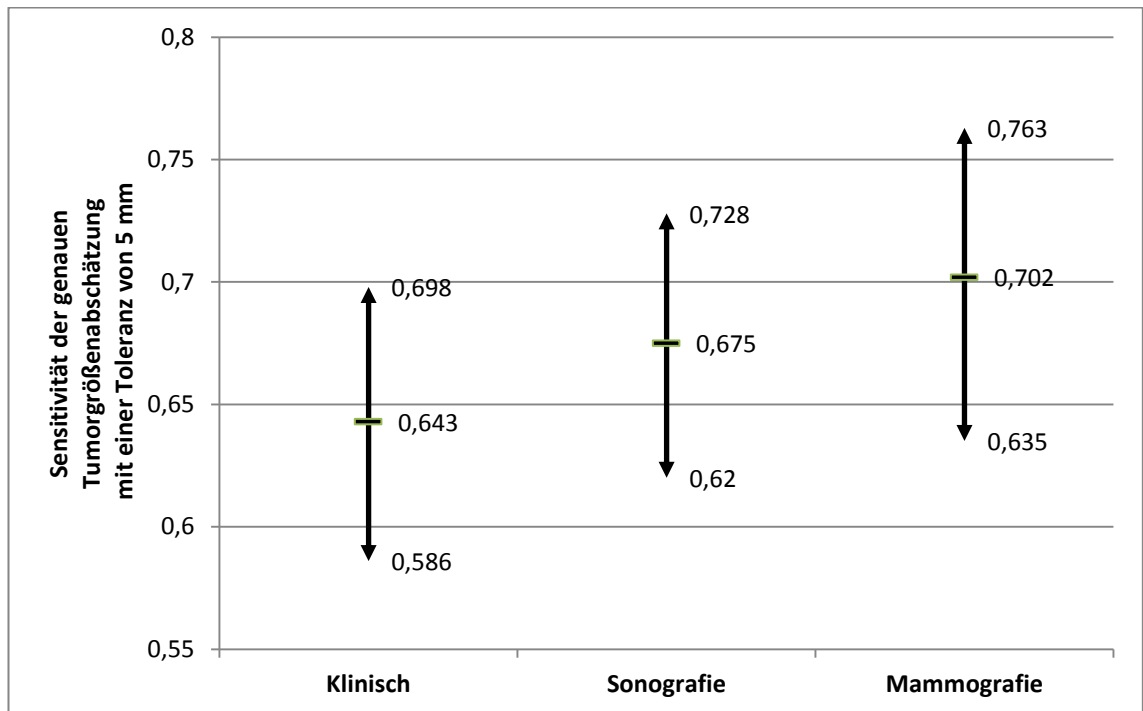
Methode vs. Histologie ...mit Toleranz	Palpation		Sonografie		Mammografie	
	Sensitiv.	95 %-Konf.-Intervall [%]	Sensitiv.	95 %-Konf.-Intervall [%]	Sensitiv.	95 %-Konf.-Intervall [%]
...2 mm	38,40%	[32,8; 44,2]	40,10%	[34,5; 45,8]	46,60%	[39,7; 53,7]
...5 mm	64,30%	[58,6; 69,8]	67,50%	[62,0; 72,8]	70,20%	[63,5; 76,3]
...10 mm	83,20%	[78,4; 78,2]	86,80%	[82,4; 90,4]	87,00%	[81,7; 91,3]
n	297		302		208	

Keine der Diagnostikuntersuchungen zeigte signifikant bessere Ergebnisse als eine andere Methode. Als Test diente der visuelle Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle jeder Methode gegen die andere. Abbildung 8 bis Abbildung 10 zeigen die Überlappungen der Konfidenzintervalle.



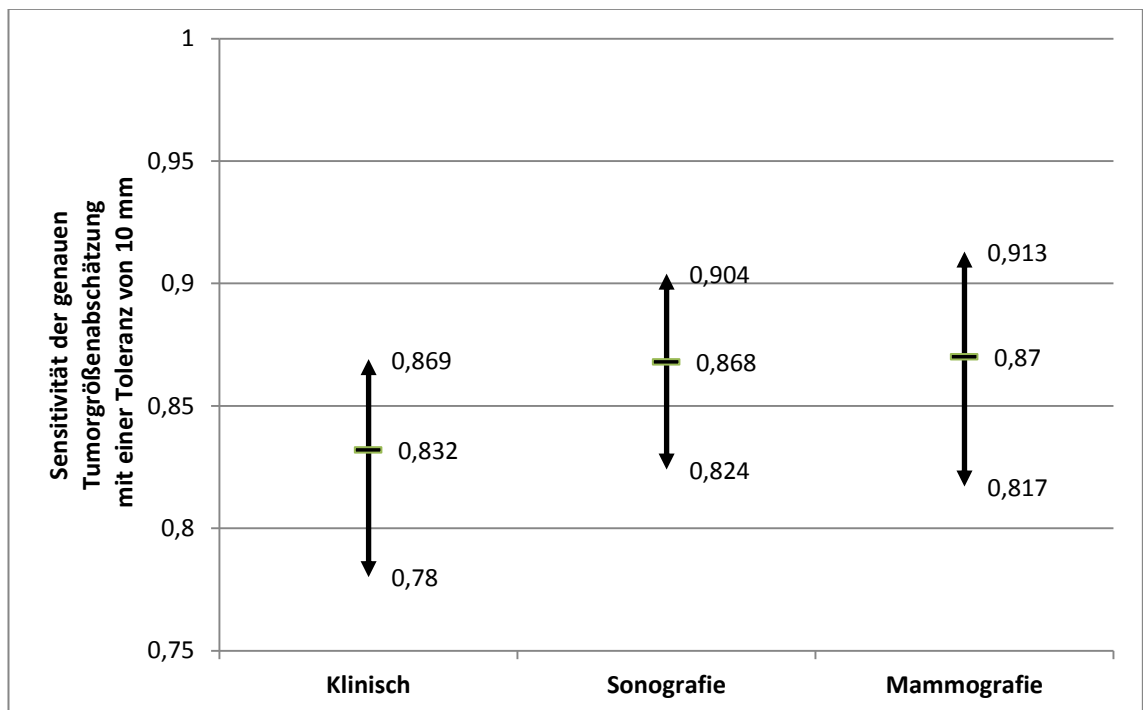
**Abbildung 8 Übersicht der Sensitivität mit 2-mm-Toleranz**

Die Mammografie erzielte mit einer Toleranz von 2 mm die höchste Sensitivität.



**Abbildung 9 Übersicht der Sensitivität mit 5-mm-Toleranz**

Bei einer Toleranz von 5 mm erreichte die Mammografie die höchste Sensitivität, gefolgt von der Sonografie.



**Abbildung 10 Übersicht der Sensitivität mit 10-mm-Toleranz**

Die Mammografie erreichte mit einer Toleranz von 10 mm die höchste Sensitivität, gefolgt von ähnlichen Werten der Sonografie und anschließend der Palpation.

### 3.2.3 Sensitivität abhängig von der Tumorgröße

Zur Vollständigkeit wurde unter diesem Punkt untersucht, inwieweit sich die Tumorgröße auf die Sensitivität auswirkte. Es bestand die Annahme, dass z. B. mit steigender Tumorgröße die technische Durchführbarkeit einer Methode sinkt. Die zweite Fragestellung war, ob eine Methode bei einer bestimmten Tumorgröße genauere Ergebnisse zeigen würde als die anderen.

Tabelle 8 zeigt bei Betrachtung aller Methoden nahezu gleiche Sensitivitäten unter Herausnahme der T4-Tumoren, aber auch unter isolierter Betrachtung der T1- und T2-Tumoren. Für die Sonografie ergaben sich Werte zwischen 66 % und 68 % und für die Mammografie um die 70 %. Keine Methode war signifikant sensitiver in der Tumorgößenbestimmung bei isolierter Betrachtung von Tumoruntergruppen.

**Tabelle 8 Sensitivität für verschiedene Gruppen der Tumorgröße**

T1 und T2	Methode vs. Histologie	Palpation	Sonografie	Mammografie
	Exakt gemessen	20,7%	15,4%	12,8%
	mit 2 mm Toleranz	39,4%	40,6%	46,9%
	mit 5 mm Toleranz	66,1%	67,7%	69,8%
	mit 10 mm Toleranz	85,3%	87,8%	87,7%
T1, T2 und T3	Methode vs. Histologie	Palpation	Sonografie	Mammografie
	Exakt gemessen	20,40%	14,90%	14,10%
	mit 2 mm Toleranz	38,5%	39,7%	47,3%
	mit 5 mm Toleranz	64,2%	66,0%	70,1%
	mit 10 mm Toleranz	82,7%	85,9%	87,5%

### 3.2.4 Korrelation der Methoden

Die gemessenen Tumorgößen wurden mit der histologischen Größe in Beziehung gesetzt, um die Stärke eines Zusammenhangs zu untersuchen.

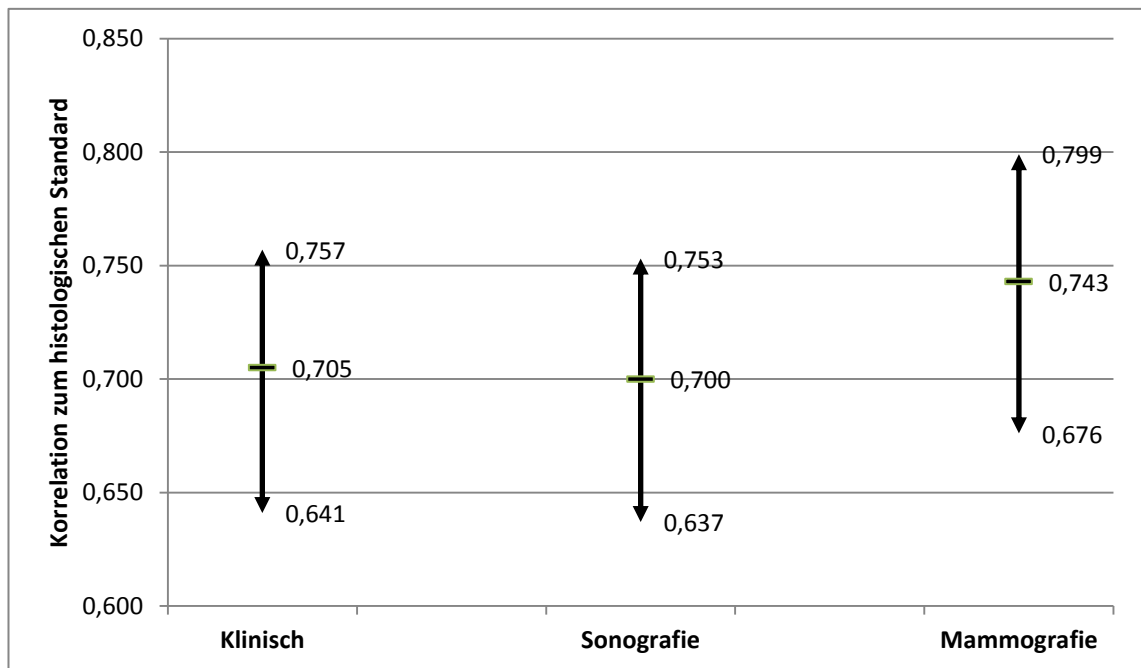


Abbildung 11 Korrelation Methode vs. Histologie (95- %-Konfidenzintervallen)

Alle Diagnostikverfahren erzielten signifikante Ergebnisse, bezogen auf die histologische Tumorgöße ( $p \leq 0,01$ ).

Der geringste Zusammenhang bestand zwischen der sonografischen und der histologischen Untersuchung (Abbildung 11). Mit dem Korrelationsfaktor nach Spearman-Rho ergab sich ein Wert von 0,700. Für die klinische Untersuchung resultierte eine Korrelation von 0,705. Der stärkste Zusammenhang wurde mit 0,743 zwischen der mammografischen und der histologischen Messung nachgewiesen.

Bei diesem Testverfahren konnte für den Vergleich der Methoden untereinander kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die Konfidenzintervalle aller Methoden überlappten einander.

### 3.2.5 Korrelation nach Grading

Weiterhin wurde die Korrelation abhängig von der Tumorzelldifferenzierung analysiert, um Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs treffen zu können.

**Tabelle 9 Korrelation abhängig vom Grading**

Methode vs.	Grading	Palpation		Sonografie		Mammografie	
		Korrelation	N	Korrelation	N	Korrelation	N
Histologie	G1	0,815	30	0,636	30	0,564	21
	G2	0,663	190	0,717	197	0,782	138
	G3	0,729	75	0,694	72	0,697	46

Unter dieser Einteilung zeigte die Palpation mit 0,815 den stärksten Zusammenhang für G1-Tumore (n = 30). Wie in Tabelle 9 aufgeführt, zeigte die Mammografie mit 0,78 die höchste Korrelation für G2-Tumoren und erneut die klinische Untersuchung für G3-Tumoren. Keine Methode unterschied sich signifikant von den anderen.

### 3.2.6 Korrelation nach Tumorstadium

Eine weitere Überlegung war eine Korrelationsänderung bei unterschiedlichen Tumorgrößen.

**Tabelle 10 Übersicht der Korrelation abhängig von der Tumorgröße**

Methode	Palpation		Sonografie		Mammografie	
	Korrelation	N	Korrelation	N	Korrelation	N
T1	0,573	121	0,543	120	0,676	84
T2	0,474	130	0,514	134	0,476	95
T1 + T2	0,684	251	0,673	254	0,722	179
T1 + T2 + T3	0,685	260	0,678	262	0,740	184
alle Patienten	0,705	297	0,7	302	0,743	208

Mit steigender Tumorgröße stieg für alle Untersuchungen im Trend auch die Korrelation zwischen Methode und histologischer Messung. Alle Methoden zeigten die geringste Korrelation bei isolierter Betrachtung der T2-Tumoren. In dieser Kategorie bestand der stärkste Zusammenhang zwischen Sonografie und Histologie. Bei allen anderen Betrachtungen erzielte die Mammografie die höchsten Korrelationswerte (Tabelle 10).

### 3.2.7 Friedman-Test und Wilcoxon-Test

Beim Ränge-Vergleich der drei Messdifferenzen (Methode zu Histologie) zeigte sich bei zweiseitiger Betrachtung kein signifikanter Vorteil für eine Methode. Die Palpation zeigte sich im Friedman-Test mit einem mittleren Rang von 2,12 Rängen, die Sonografie von 1,96 und die Mammografie von 1,92 Rängen ( $p = 0,12$ ). Die Mammografie zeigte im Mittel die geringsten Messdifferenzen zur histologischen Größe.

Der Wilcoxon-Test zeigte im Vergleich von Sonografie vs. Palpation keinen Vorteil ( $p = 0,138$ ). Auch gab es keinen Vorteil beim Rängevergleich zwischen Sonografie und Mammografie ( $p = 0,929$ ). Die Mammografie der Palpation gegenübergestellt zeigte eine signifikant ( $p = 0,026$ ) geringere Rangsumme und erwies sich damit als messgenauere Methode (Tabelle 11).

**Tabelle 11 Wilcoxon-Rangsummentest**

Methodenvergleich	N	N-Paare	Rangsumme	Signifikanz (2-seitig)
Sonografie vs. Palpation	302 297	257	7356,5 9479,5	0,138
Mammografie vs. Palpation	208 297	178	3410,5 5367,5	0,0259
Sonografie vs. Mammografie	302 208	192	5939 5842	0,9292



Zur detaillierteren Betrachtung der Messgenauigkeit wurden die Sonografie und die Mammografie in Untergruppen analysiert (Tabelle 12).

Zunächst wurde die Grundgesamtheit – abhängig vom mittleren Alter von 67 Jahren – in zwei Gruppen geteilt. Keine Methode zeigte signifikant geringere Messdifferenzen als die andere. Auch bei der Unterteilung nach dem mittleren Gewicht und dem durchschnittlichen BMI zeigten sich keine Unterschiede. Zuletzt wurde die Wilcoxon-Analyse für unterschiedliche Tumorstadien untersucht. Unter den vier Gruppen zeigte sich für die Gruppe der pT3-Tumoren ein Trend für die Mammografie ( $p = 0,068$ ).

**Tabelle 12 Wilcoxon-Test für die gemessenen Sonografie- und Mammografiedifferenzen**

Parameter	Ränge	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Z	Signifikanz (2-seitig)
Alter	Negative Ränge	28	28	778	0,31	0,759
	Positive Ränge	26	27	707		
	Bindungen	25				
	Gesamt	79				
	Negative Ränge	48	49	2355		
	Positive Ränge	50	50	2497		
	Bindungen	14				
	Gesamt	112				
Gewicht	Negative Ränge	39	46	1811	-0,44	0,661
	Positive Ränge	48	42	2017		
	Bindungen	18				
	Gesamt	105				
	Negative Ränge	34	28	956		
	Positive Ränge	25	33	815		
	Bindungen	18				
	Gesamt	77				

**Tabelle 12 Wilcoxon-Test für die gemessenen Sonografie- und Mammografiedifferenzen**

Parameter	Ränge	N	Mittlerer Rang	Rangsumme	Z	Signifikanz (2-seitig)	
BMI	Negative Ränge	1	2	2	-1,29	0,197	
	Positive Ränge	3	3	9			
	Bindungen	0					
	Gesamt	4					
	20-25	Negative Ränge	14	21	299	-0,27	0,786
		Positive Ränge	21	16	332		
		Bindungen	5				
		Gesamt	40				
	25-30	Negative Ränge	34	31	1040	-0,45	0,654
		Positive Ränge	28	33	913		
		Bindungen	19				
		Gesamt	81				
≥ 30	Negative Ränge	24	22	523	-0,57	0,955	
	Positive Ränge	21	24	513			
	Bindungen	12					
	Gesamt	57					
Tumorklasse	Negative Ränge	27	26	713	-0,26	0,798	
	Positive Ränge	27	29	772			
	Bindungen	21					
	Gesamt	75					
	pT2	Negative Ränge	38	40	1513	-0,59	0,953
		Positive Ränge	39	38	1490		
		Bindungen	13				
		Gesamt	90				
	pT3	Negative Ränge	4	3	10	-1,83	0,068
		Positive Ränge	0	0	0		
		Bindungen	0				
		Gesamt	4				
pT4	Negative Ränge	7	9	63	-0,98	0,325	
	Positive Ränge	11	10	108			
	Bindungen	5					
	Gesamt	23					

### 3.2.8 Häufigkeit einer Mammografie

Die Studienanalyse zeigte, dass 136 Patienten (39,5 % aller Studienteilnehmer) keine Mammografie erhielten (Tabelle 13). Für diesen Sachverhalt suchten wir Gründe. Von allen Patienten ohne Mammografie (39,5%) hatten über drei Viertel einen Tumor der Klassifikation T1 oder T2. Ein Viertel gehörte der Kategorie T3 oder T4 an. Bei der Sonografie gab es mit ca. 88 % eine höhere Durchführungsrate: Auch hier hatte von den 12 % ohne Untersuchung der Großteil einen T1- oder T2- Tumor (9,9%).

**Tabelle 13 Verteilung der durchgeführten Mammografien nach Tumorgröße**

Tumorgröße	Mammografie		Total
	Ja	nein	
T 1-2	52,03%	31,69%	83,72%
T 3-4	8,43%	7,85%	16,28%
Total	60,47%	39,53%	100,00%

Tumorgröße	Sonografie		Total
	Ja	nein	
T 1-2	73,84%	9,88%	83,72%
T 3-4	13,95%	2,33%	16,28%
Total	87,79%	12,21%	100,00%

Ein Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben wurde durchgeführt, um Unterschiede in den Gruppen mit und ohne durchgeführte Mammografie zu finden (Tabelle 14). Bei zweiseitiger Betrachtung der Parameter Alter bei Diagnose, Gewicht, BMI und größter Tumordurchmesser aller Methoden, zeigte der Test keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 14 Mann-Whitney-U-Test für die Untergruppen mit und ohne Mammografie**

Parameter	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	Signifikanz (2-seitig)
Alter bei Erstdiagnose	13386,000	34707,000	-0,695	0,487
Gewicht	12603,500	20859,500	-0,082	0,934
BMI	11856,500	20112,500	-0,981	0,326
Histologische Größe	13492,500	35228,500	-0,723	0,282
Klinische Tumorgröße	9817,000	25748,000	-1,076	0,791
Sonografische Größe	10366,500	28894,500	-0,265	0,470

## **4. Diskussion**

Die deutschlandweite prospektiv angelegte Registerstudie zum männlichen Mammakarzinom erfasste die Daten von 344 Patienten mit einem histologisch gesicherten Mammakarzinom von 2009 bis 2017.

### **4.1 Allgemeine Ergebnisse**

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 67 Jahre. In ähnlich großen Studien um Goss et al. zeigte sich ein Durchschnittsalter von 63 Jahren und belegte, dass sich das MBC in der zweiten Lebenshälfte präsentiert. Die Breite der Altersverteilung in Abbildung 3 zeigt, dass eine klare Zielgruppe nicht leicht zu definieren ist. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 26 Jahre und der älteste 93 Jahre alt. Einen Peak zeigte die Gruppe der Anfang Sechzigjährigen. Es zeigte sich ein weiterer Peak bei den Anfang und Mitte siebzigjährigen Patienten. Für das weibliche Mammakarzinom wurde 2005 vom Robert-Koch-Institut ein mittleres Erkrankungsalter von 62 Jahren festgestellt, wobei 40 % aller Brustkrebsfälle vor dem 60. Lebensjahr auftraten (Giersiepen K. 2005). Der Unterschied könnte in einer individuell verzögerten Vorstellung bei einem Arzt liegen (Ajayi et al. 1982). Als Hauptgrund werden aber das fehlende Bewusstsein über das MBC unter den Patienten und die fehlende Aufmerksamkeit des MBC in der Gesellschaft angeführt (Al-Naggar et al. 2012; Rudlowski 2008).

Der durchschnittliche BMI für die Patientenkielentel fiel mit  $28,4 \text{ kg/m}^2$  auffällig hoch aus. Die aktuellsten Daten des Deutschen Statistischen Bundesamtes von 2013 ergaben Durchschnittswerte für Männer von  $84,3 \text{ Kilogramm}$  Körpergewicht,  $178 \text{ cm}$  Körpergröße und einem BMI von  $26,5 \text{ kg/m}^2$  (Statistisches Bundesamt 2016). Nach WHO-Richtlinien gilt ein BMI von über  $25 \text{ kg/m}^2$  als Übergewicht und bis zu einem BMI von  $29,9 \text{ kg/m}^2$  wird von einer Präadipositas gesprochen.

Unsere Ergebnisse ähnelten den Angaben in der Literatur, welche in einer Studie um (Bagnera et al. 2008) BMI-Werte von 30,8 kg/m<sup>2</sup> zeigten.

Sanguinetti et al. beschrieben 2016 in ihren Ergebnissen, dass über 90 % der Patienten ein Mammakarzinom vom duktalem Typ aufwiesen. Mit einem Wert von 89,1 % konnten wir diese Ergebnisse bestätigen.

Die spätere Diagnosestellung und das geringe Vorhandensein von Brustgewebe führen beim männlichen Mammakarzinom zu erhöhten Zahlen von T3- und T4- Tumoren (Ahmed et al. 2012; Zongo et al. 2018). In unserer Studie lag der Anteil mit 56 Fällen bei 16,3 %. Diese Verteilung ist mit den Studienergebnissen anderer westlicher Staaten wie Frankreich (9 %) und Finnland (16 %) vergleichbar (Cutuli et al. 2010; Liukkonen et al. 2010). Ein Grund für die Diskrepanz zwischen afrikanischen und westlichen Ländern könnte die frühere Diagnosestellung und die bessere Verfügbarkeit von spezialisierten Brustzentren sein. Dennoch stellt sich bei 56 Fällen mit einem fortgeschrittenen Tumor die Frage zur Ursache des fortgeschrittenen Befundes. Die erste Auffälligkeit des Tumors durch Hautveränderungen und einen Tastbefund wurden eventuell durch den Patienten ignoriert oder nicht wahrgenommen. Eine Pseudogynäkomastie durch vermehrtes Fettgewebe kann zur Tumormaskierung führen (Tükel et al. 1996). Eine Adipositas als Grund wird diskutiert (Benchellal et al. 2002). Hinzu kommt, dass das Mammakarzinom beim Mann eine sehr seltene Erkrankung ist, so dass es nicht direkt beim ersten Arztkontakt zur nötigen Diagnose kam.

Serarslan et al. beschrieben in einer MBC-Studie von 2015, dass G2-Tumoren mit über 56 % die Mehrheit darstellten. Diesen Sachverhalt konnten wir bestätigen, da 223 Patienten (65,4 %) einen mäßig differenzierten Tumor zeigten. Zusätzlich zeigten 83 Patienten (24,3 %) einen schlecht differenzierten Tumor. Damit konnte auch in unserer Gruppe gezeigt werden, dass es sich beim männlichen Mammakarzinom häufig um einen eher mäßig bis schlecht differenzierten Tumor handelte.

Zum Hormonrezeptorstatus konnte gezeigt werden, dass 335 Patienten (97,7 %) positiv für den ER, 314 Patienten (92,1 %) für den PR und 24 Patienten (9,1 %) positiv für den Her2/neu-Rezeptor waren. Diese Ergebnisse spiegeln die Ergebnisse von Benchellal et al. wieder und sind nahezu identisch verteilt wie in den Ergebnissen von Masci et al.: ER mit 96,7 %; PR mit 92,3 % und Her2/neu mit 16 % überexprimiert.

Die Empfehlungen der AGO zum Operationsverfahren beim MBC sind aktuell noch äquivalent zum operativen Vorgehen beim weiblichen Mammakarzinom. Grundlage der chirurgischen Therapie aller nicht fortgeschrittenen Brusttumoren ist die Resektion in sano, um einen R0-Status zu erreichen. Es wird weiter empfohlen, diese Resektion als Mastektomie oder bei günstigem Größenverhältnis zwischen Brust und Tumor brusterhaltend durchzuführen. Beim männlichen Patienten kann man von einer brusterhaltenden Operation im eigentlichen Sinne nicht sprechen, da die Brust nur in rudimentärer Form vorliegt. Der Erhalt der Mamille kann in Einzelfällen erwogen werden. Da aber der Großteil aller männlichen Brusttumoren subareolär lokalisiert ist, erübrigt sich oft die BEO, beziehungsweise der Erhalt der Mamille als Alternative. In der praktischen Umsetzung wurden die Empfehlungen aus geschilderten Gründen wie folgt durchgeführt: 317 Patienten (96,4 %) wurden einer radikalen Mastektomie zugeführt und zwölf Patienten (3,6 %) brusterhaltend operiert. Die postoperative Radiatio wäre in diesem Zusammenhang zusätzlich eine Belastung für den Patienten, die es zu bedenken gilt. Ob das kosmetische Ergebnis für männliche Patienten weniger wichtig oder die psychische Komponente bei einer Mastektomie weniger stark ausgeprägt ist als bei der Frau, lässt sich nur spekulieren.

Die Erhebung eines Lymphknotenstatus ist Bestandteil der Diagnostik bei Vorliegen eines Mammakarzinoms. Wenn sich klinisch freie Lymphknoten (cN0) zeigen, gehört zur *Lege artis* die Untersuchung eines Wächterlymphknotens. Nur nach einem positiven Befund des Sentinellymphknotens rät die AGO in ihren aktuellen Empfehlungen von 2016 eine Dissektion der axillären Lymphknoten (AGO 2018).

In unserer Studie wurde bei 158 Patienten (52,3 %) eine SNB und bei weiteren 35 Patienten (11,6 %) zweizeitig eine Axilladissektion durchgeführt (Tabelle 3). Man kann daraus schlussfolgern, dass ein großer Anteil (18,1 %) der männlichen Patienten von der SNB als weniger radikale axilläre Operation im Vergleich zur Axilladissektion profitieren konnte. Auffällig war, dass bei 109 Patienten (36,1 %) direkt bei der Tumorresektion eine Axilladissektion vollzogen wurde. Unter diesen 109 Fällen wurde bei 25 Patienten kein befallener Lymphknoten in der histologischen Untersuchung gefunden. Dieser Sachverhalt ist sehr kritisch zu bewerten, soll aber im Rahmen dieser Arbeit nicht weiterführend diskutiert werden.

Bezüglich der BI-RADS-Einteilung fiel in der Studie auf, dass diese bei 197 Patienten (57,3 %) für die Mammografie und bei 188 Patienten (54,7 %) für die Sonografie angewandt wurde. Eine vollständige Erhebung wäre in zukünftigen Studien wünschenswert. Der präoperative Tumorbefund wurde von zwölf Patienten (6,1 %) mammografisch und von neun Patienten (5,03 %) sonografisch als unauffällig, benigne bzw. eher benigne eingestuft, obwohl alle Patienten eine histologisch nachgewiesene Malignität hatten. Die Befunde führten dennoch zu einer Operation, da sich die Diagnostikmethoden entweder ergänzten oder sich zu dem klinischen Befund sonografisch auffällige LK darstellten.

## **4.2 Wertigkeit der Diagnostikmethoden**

Viele unserer Daten wurden mit Studien zum weiblichen Mammakarzinom verglichen, da die geringe Inzidenz des MBC eine spärliche Studienlage zur Folge hat.

### **4.2.1 Allgemeine Messungen**

Alle Diagnostikmethoden unterschätzten die tatsächliche TumorgroÙe. Studien um Gawne-Cain et al. beschrieben dieselben Ergebnisse für das FBC. Auch Hieken et al. und Skaane P et al. beschrieben unterschätzte TumorgroÙen für die Sonografie und die Mammografie bei Frauen. Autoren wie Dixon et al. postulierten jedoch eine Überschätzung der TumorgroÙe bei der klinischen Untersuchung. Shoma et al. stellten für selektierte T1- und T2- Tumoren bei Frauen ähnliche Ergebnisse fest wie wir: Die klinische Untersuchung unterschätzte die TumorgroÙe in 30,6 %, die Sonografie in 65 % und die Mammografie in 57,3 % der Fälle (Tabelle 6). Alle Methoden überschätzten die tatsächliche Größe in ca. einem Drittel aller Fälle. Der Wechsel zwischen Über- und Unterschätzung ereignete sich bei der klinischen Untersuchung bei 24 mm, für die Sonografie bei 21 mm und fand für die Mammografie bei 25 mm statt. Damit konnten wir die Aussage von Dixon et al. bestätigen, dass die Mammografie kleine Tumoren überschätzt und große Tumoren unterschätzt. Snelling et al. stellten dies für alle drei Untersuchungsarten fest. Auch hier stimmten unsere Ergebnisse überein. Die akkurate, präoperative Abschätzung ist wichtig, um den Umfang einer neoadjuvanten und operativen Therapie planen zu können. Folge einer ungenauen Diagnostik könnte eine erhöhte Rate an schnittrandbildenden Tumoren und damit eine erhöhte Rate an Zweitoperationen sein.

Acht Ausreißer-Fälle bei der klinischen Untersuchung (Abbildung 4), neun Fälle bei der Sonografie (Abbildung 5) und drei Fälle bei der Mammografie (Abbildung 6) mussten kritisch betrachtet werden. Als Ausreißer wurde eine Differenz  $\geq 30$  mm im Vergleich zum histologischen Wert gewählt.



Die genauere Betrachtung zeigte, dass sich die auffälligen Werte der einen Methode in mindestens einer der anderen beiden Methoden wiederfanden. Es ist möglich, dass es sich hier um denselben Untersucher handelte. Es wurden keine einheitlichen plausiblen Erklärungen für die großen Messschwankungen gefunden. Auffällig war jedoch häufig ein vorhandenes Übergewicht. Für die Differenzen bei der Sonografie gibt es verschiedene Erklärungsansätze aus der Praxis: Durch die häufige subareoläre Lage der Tumoren beim männlichen Mammakarzinom entsteht beim Schallen ein retromamillärer Schatten, der die Abmessung erschwert. Liegen Tumoren zu dicht an der Oberfläche und damit zu nah am Schallkopf resultiert eine geringere Auflösung. Exulzierende Tumoren erschweren eine Untersuchung, schließen diese aber nicht aus. Auch durch eine schlechtere Ankopplung des Schallkopfes kann es zu ungenauen Messungen kommen. Bei den Schwankungen der klinischen Untersuchungen stellte eine Pseudogynäkomastie wahrscheinlich eine Ursache dar.

#### **4.2.2 Sensitivität der Methoden**

Bei der Exzision von tumorösem Brustgewebe spielt eine vollständige, aber auch gewebeschonende und zurückhaltende Resektion eine große Rolle. Je sensitiver die Messmethode in der Tumorgrößenbestimmung ist, umso besser gelingt der Spagat zwischen diesen beiden Zielen. Dass die exakte Tumorgrößenbestimmung keine banale Diagnostik darstellt, zeigen die niedrigen Sensitivitäten der einzelnen Methoden zwischen ca. 14 % und 20 % (Tabelle 6).

Unabhängig von der Höhe der gewährten Toleranz erzielte die Mammografie die höchste Sensitivität. Innerhalb einer Toleranz von 2 mm entsprach sie 46,6%, mit einer Toleranz von 5 mm 69,7 %. Bei der Zwischenanalyse unserer Daten im Jahr 2017 war noch die Sonografie mit einer Toleranz von 5 mm mit 65,5 % die sensitivere Methode, welche sich aber auch nicht signifikant von den anderen Methoden unterschied (Streng et al. 2018).

Die Änderung zu Gunsten der Mammografie in dieser Arbeit erklärt sich am ehesten mit der relativen Zunahme des Anteils an T1- und T2- Tumoren bei der dreimal größeren Studienpopulation dieser Arbeit. Die Untergruppe stellte eventuell mit kleineren, subareolären Tumoren eher eine Schwierigkeit für die Sonografie dar. Für die Mammografieeinstellung zwischen den Röntgenplatten waren die Tumoren aber noch nicht zu groß. Eine große Rolle spielte an diesem Punkt wahrscheinlich auch eine Präselektion der Patienten mit durchgeführter Mammografie. 302 Patienten erhielten eine Sonografie, dagegen aber nur 208 Patienten eine Mammografie. Wahrscheinlich wurden die Patienten, die sich eher für eine Mammografie eigneten, auch einer Mammografie zugeführt. Es kann festgehalten werden, dass die Mammografie und die Sonografie ähnlich genaue Tumorgrößenbestimmungen durchführten, was vor allem durch die hohe Teilnehmerzahl untermauert wurde.

Bei einer Toleranz von 10 mm erzielten alle Untersuchungen eine Sensitivität von über 80 % (Tabelle 7). Eventuell verloren Hautdicke, Ödeme, Fettpolster und individuelle Differenzen mit zunehmender Toleranz an Bedeutung. Auch Shoma et al. untersuchten 2006 beim FBC diesen Zusammenhang: Die Sonografie erreichte dabei mit 91,9 % eine sehr hohe Sensitivität. Die Sensitivität der Mammografie war mit 82,3 % vergleichbar mit unserem Ergebnis von 87 %.

Die Spezifität hat in unserer Betrachtung von ausschließlich Erkrankten keine Bedeutung.

#### **4.2.3 Korrelation der Methoden zur Histologie**

Betrachtet man die Korrelation zwischen Histologie und den verschiedenen Messmethoden untereinander, ergab sich im direkten Vergleich der Methoden kein signifikanter Vorteil für eine Methode (Abbildung 11). Jede Methode für sich genommen, zeigte aber in Bezug auf die histologische Größe eine signifikante Korrelation.

Die Mammografie war die Untersuchung mit dem stärksten Zusammenhang (0,743). Damit widerlegten wir die Meinung, dass die Sonografie die alleinige präzise Methode zur Tumorabschätzung (Gawne-Cain et al. 1995; Fornage et al. 1987; Forouhi et al. 1994) und die Mammografie weniger verlässlich als die Sonografie sei (Gawne-Cain et al. 1995). Bereits 2017 erzielten wir in der Zwischenanalyse im Vergleich mit FBC-Studien den höchsten Korrelationsfaktor für die Mammografie (Tabelle 15). Nur Forouhi et al. beschrieben 1994 noch höhere Werte bei Frauen. Entsprechend den Ergebnissen in Tabelle 15 kamen die meisten Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Sonografie die präziseste Methode darstelle.

**Tabelle 15 Übersicht der Korrelationsergebnisse anderer Autoren**

Autoren Jahr	Bruno et al 1984	Forouhi et al 1994	Gawne- Cain et al 1995	Davis et al 1996	Skaane et al 1998	Shoma et al 2006	Streng et al 2017
Palpation	0,79		0,69			0,35	0,67
Sonografie	0,84	0,89	0,85	0,45	0,65	0,66	0,74
Mammografie	0,72	0,84	0,61	0,46	0,59	0,42	0,79

Der geringere Korrelationsfaktor für die Sonografie in unserer Studie könnte mit den bereits erwähnten Argumenten erklärt werden: Im Gegensatz zur Mammografie kann es bei der Sonografie zu einer schlechteren Ankopplung des Ultraschallkopfes kommen. Abhängig von der Tumorage erschwert eine niedrige Auflösung oder ein retromamillärer Schatten die Messung. Eine mögliche Pseudogynäkomastie stellt nach wie vor einen bekannten Einflussfaktor bei der Messung dar.

Wir bestätigten, dass die Mammografie bei der Tumorgrößenbestimmung hilfreich war. Dieses Ergebnis unterstützt weiter die Aussage, dass Sonografie und Mammografie die Untersuchungen der Wahl beim Mann sind (Patten et al. 2013).

Die detailliertere Betrachtung der Tumorstadien, zeigte für nahezu alle Stadien nicht signifikant höhere Korrelationen für die Mammografie, als für die Sonografie, jeweils mit der histologischen Tumorgröße korreliert. Die isolierte Betrachtung der T2-Tumoren ergab für die Sonografie einen höheren Wert. Das könnte ein weiterer Beweis dafür sein, dass die Gruppe der Patienten mit durchgeführter Mammografie eine selektierte Gruppe darstellte. Nach der Grading-Einteilung, zeigte die Palpation für G1- und G3-Tumoren den höchsten Zusammenhang. Für G2-Tumore zeigte die Mammografie den größeren Zusammenhang. Die hohen Korrelationen für die Palpation zeigen auch in unsere Studie die Bedeutung und die Rechtfertigung dieser Diagnostik.

#### **4.2.4 Friedman-Test und Wilcoxon-Rangsummentest**

Da der Friedman-Test keine signifikanten Unterschiede unter den gemessenen Methodendifferenzen feststellte, wurde ein Wilcoxon-Test für den Vergleich zweier Differenzen durchgeführt. Für diesen Test stellte sich ein signifikanter Vorteil der Mammografie gegenüber der Palpation heraus. Verglichen mit dem Friedman-Test bietet der Rangsummentest den Vorteil, dass dieser nur zwei Variablen vergleicht und damit nicht direkt einen vollständigen Patientendatensatz aus der Auswertung ausschließt, wenn eine Differenz fehlt. Dass sich die Sonografie und die Mammografie nicht signifikant unterschieden, zeigten zusätzliche Tests und bewiesen, dass beide Messverfahren ähnlich genau sind. Auch die Palpation zeigte, dass sie nicht schlechter als die Sonografie war und hat damit ihre Rechtfertigung im klinischen Alltag.

Der mögliche Vorteil der Mammografie für die Gruppe der pT3-Tumoren war mit vier verglichenen Patienten nicht aussagekräftig genug für fundierte Wertungen. Dieses Ergebnis wurde außerdem von den beschriebenen Ausreißern beeinflusst.

#### 4.2.5 Mann-Whitney-U-Test

Die geringe Rate durchgeführter Mammografien in dieser Studie lässt vermuten, dass diese Bildgebung in der Praxis nur von begrenztem Nutzen wäre. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben verglichen wir die Subgruppen mit durchgeführter Mammografie (60,5 %) und die ohne diese Untersuchung (39,5 %). Es wurden die Kriterien Alter bei Erstdiagnose, Gewicht, BMI sowie die Messwerte aller Untersuchungsmethoden betrachtet. Bei diesem zweiseitigen Test gab es keine Signifikanz für eine der Subgruppen. Die untersuchten Kriterien lieferten keine Erklärung, warum die Mammografie in unserer Studie eingeschränkt angewandt wurde. Es lässt sich vermuten, dass Form und Größe der männlichen Brust für die technische Durchführung ungeeignet sind. Da bei Patienten mit einem erhöhten BMI genügend Brust- oder Fettgewebe vorhanden sein sollte, konnten unsere Ergebnisse diese Vermutung nicht bestätigen. Mögliche Gründe für die geringe Durchführungsrate der Mammografie könnten in der Erfahrung und der Motivation des Untersuchers gelegen haben. Aber auch die anatomischen Gegebenheiten, die Tumorlage bzw. die praktischen Umstände könnten Einfluss genommen haben. Da wir keine Erklärung für die geringe Durchführungsrate finden konnten, aber sehr gute Ergebnisse mit der Mammografie erzielten, ist eine Präselektion der Patienten nicht auszuschließen. Exazerbierte Tumoren und damit einhergehende Schmerzen erschweren zwar eine Untersuchung, da aber drei Viertel der Patienten ohne Mammografie einen T1- oder T2-Tumor hatten, sollte dies keine Begründung für den Verzicht auf die Mammografie dargestellt haben. Eine Sonografie wurde in 12,2 % der Fälle nicht durchgeführt. Von diesen wurde der Großteil ebenfalls T1 oder T2 klassifiziert. Obwohl die Sonografie die meist schmerzärmere Methode darstellt, könnten Schmerzen im Brustgewebe ein Grund für das Nichtdurchführen gewesen sein.

#### 4.2.6 Vorgehen in der Klinik

Zu einem standardisierten Diagnostikvorgehen bei einem Mann mit Symptomen hinweisend auf ein MBC gehen die Meinungen in der Literatur auseinander. Die eine Seite empfiehlt bei Auffälligkeiten mit einer klinischen Untersuchung zu beginnen, gefolgt von einer Mammografie zur weiteren Abklärung (Charlot et al. 2013). Nur bei unzureichenden Befunden sollte die Diagnostik mittels Sonografie, ggf. auch ultraschallgestützt biopiert werden (Nguyen et al. 2013). Die andere Seite rät nach der klinischen Untersuchung zunächst zur Sonografie, um eine Strahlenbelastung zu vermeiden (Athwal et al. 2014). Nur bei Auffälligkeiten sollte anschließend biopiert und danach eine bilaterale Mammografie erwogen werden (Khalkhali und Cho 2015). Nach den Empfehlungen der AGO sollten bei einem männlichen Mammakarzinom die Palpation, die Sonografie und die Mammografie zur Anwendung kommen. Mit welcher Methode die Tumorgröße letztendlich präoperativ gemessen werden soll, wird nicht genauer beschrieben.

Von einem Mammografie-Screening für Männer ist abzuraten, da die Inzidenz zu gering und der Großteil aller Läsionen benigne seien (Chen et al. 2006). Außerdem bestünde die Gefahr einer Überdiagnostizierung. Die Brisanz um den Stellenwert der Mammografie zeigte auch ein Vortrag von Blaschke et al. 2016 in Massachusetts. Er stellte eine Studie mit 360 Männern vor, die an Symptomen eines Mammakarzinoms litten. Alle Patienten wurden einer Mammografie unterzogen. Bei 15 Patienten fand man ein MBC. Alle anderen Patienten wurden anschließend sonografiert und es ergab sich für keinen Patienten im Follow -up ein positiver Tumorbefund (Blaschke et al. 2016).

Nach unseren Ergebnissen ist sicher zu sagen, dass Palpation, Sonografie und Mammografie im Klinikalltag einen hohen Stellenwert besitzen.

Die Mammografie hatte hinsichtlich der Tumorgrößenbestimmung die höhere Sensitivität und hat sich damit als gleichwertige Untersuchung zur Sonografie erwiesen.

### 4.3 Methodenkritik

Die geringe Inzidenz des MBC bedingte eine deutschlandweite Patientenakquisition. Die Untersuchungen wurden teils von Radiologen und teils von Gynäkologen durchgeführt. Dieses multizentrische Setting spiegelt die täglichen, klinischen Bedingungen in dieser Registerstudie realistisch wieder und stellt damit den größten Benefit dieser Studie dar.

Kritisch zu betrachten ist, dass nicht nachvollzogen werden kann, welche Sonografie- und Mammografiegeräte zum Einsatz kamen. Außerdem kann auch keine Aussage über den individuellen Erfahrungsschatz der Untersucher getroffen werden. Es ist davon auszugehen, dass an den meisten Brustzentren ein hoher Maßstab an Qualität der Geräte und an die Erfahrung der Untersucher gelegt wird.

Eine große Anzahl der Patienten hat keine Mammografie erhalten. Es muss davon ausgegangen werden, dass es eine Selektion von Patienten für die Mammografie gab. Am ehesten waren es Patienten ohne Schmerzen und mit ausreichend Mammagewebe.

Ergänzend zur ersten Publikation der Zwischenergebnisse (n = 129) untermauert die hohe Anzahl an Studienteilnehmern dieser Arbeit (n = 344) nochmals die Ergebnisse und zeigt die Wichtigkeit der drei Untersuchungen auf.

## 5. Zusammenfassung

Brustkrebs beim Mann ist eine seltene Erkrankung. Für eine adäquate Therapie bedarf es einer präoperativen Diagnostik, welche im Klinikalltag realisierbar sein muss. Diese prospektive Männerstudie erfasste 344 Patienten mit einem positiven Herdbefund als Erstdiagnose von 2009 bis 2017. Die Tumorgröße wurde mittels Palpation, Sonografie und Mammografie abgeschätzt und mit der histologischen Größe verglichen. Insgesamt unterschätzten alle Untersuchungsmethoden die reale Tumorgröße bei einem großen Teil der Patienten. Kleine Tumoren wurden häufiger überschätzt, größere Tumoren eher unterschätzt. Die Mammografie war innerhalb einer klinischen Toleranz von  $\pm 5$  mm mit 69,7 % die sensitivste Methode. Mit einer Sensitivität von 67,5 % war die Sonografie ähnlich genau. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse eignen sich daher beide Methoden in der Praxis für das präoperative Messen von Brusttumoren. Die Palpation war die ungenaueste Methode. Keine der Untersuchungen war signifikant besser als die anderen. Bei der Korrelationsauswertung konnte für alle Methoden ein signifikanter Bezug zur histologischen Tumorgröße gefunden werden. Der stärkste Zusammenhang fand sich bei der Mammografie mit einem Korrelationsfaktor von 0,743. Im Wilcoxon-Rangsummentest konnte die Mammografie einen signifikanten Vorteil der Palpation gegenüber zeigen. Zur Bestimmung der Tumorgröße könnte die Mammografie im klinischen Alltag eine Rolle spielen. Gerade bei Patienten, bei denen sich die Tumorgröße mit der Sonografie schlecht abschätzen lässt, bietet die Mammografie eine weitere Möglichkeit der Tumorgrößenbestimmung. Dazu zählen vor allem Patienten mit einem subareolären Tumor und Patienten, bei denen sich die Mammografie technisch gut durchführen lässt.

Der größte Vorteil dieser Registerstudie war das multizentrische, deutschlandweite Setting, welches die täglichen klinischen Bedingungen der Diagnostik realistisch erfasste.



## 6. Literaturverzeichnis

1. AGO (2018): Aktuelle Empfehlungen 2018. Online verfügbar unter [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt\\_deutsch/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2018.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf), zuletzt aktualisiert am 15.08.2018, zuletzt geprüft am 15.08.2018.
2. Ahmed, Adamu; Ukwanya, Yahaya; Abdullahi, Adamu; Muhammad, Iliyasu (2012): Management and outcomes of male breast cancer in zaria, Nigeria. In: *International journal of breast cancer* 2012, S. 845143. DOI: 10.1155/2012/845143.
3. Ajayi, D. O.; Osegbe, D. N.; Ademiluyi, S. A. (1982): Carcinoma of the male breast in West Africans and a review of world literature. In: *Cancer* 50 (8), S. 1664–1667.
4. Al-Naggar et al. (2012): Perceptions and Opinions about Male Breast Cancer and Male Breast Self-Examination. A Qualitative Study. In: *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13 (1), S. 243–246. DOI: 10.7314/APJCP.2012.13.1.243.
5. Appelbaum, A. H.; Evans, G. F.; Levy, K. R.; Amirkhan, R. H.; Schumpert, T. D. (1999): Mammographic appearances of male breast disease. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 19 (3), S. 559–568. DOI: 10.1148/radiographics.19.3.g99ma01559.
6. Athwal, Ruvinder Kaur; Donovan, Rosamund; Mirza, Mehboob (2014): Clinical examination allied to ultrasonography in the assessment of new onset gynaecomastia: an observational study. In: *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 8 (6), S. 11. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7920.4507.
7. Bagnera, S.; Campanino, P.; Barisone, F.; Mariscotti, G.; Gandini, G. (2008): Imaging, histology and hormonal features of five cases of male breast cancer observed in a single year: comparison with the literature. In: *La Radiologia medica* 113 (8), S. 1096–1109. DOI: 10.1007/s11547-008-0331-0.
8. Barry, Shannon; Ha, Kelli Y.; Laurie, Louba (2012): Carcinoma of the breast in men. In: *Proceedings (Baylor University Medical Center)* 25 (4), S. 367–368.
9. Barton, Mb; Harris, R.; Sw, Fletcher; Nusbaum, Neil J. (2001): Role of the Clinical Breast Examination in Breast Cancer Screening. Does This Patient Have Breast Cancer? (49). In: *J Am Geriatr Soc* (7), S. 991–992.
10. Benchellal et al. (2002): Cancer du sein chez l'homme: à propos de 19 cas (Male breast cancer: 19 case reports). In: *Annales de chirurgie* 127 (8), S. 619–623, zuletzt geprüft am 30.11.2015.

11. Bland, J. M.; Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. In: *Lancet (London, England)* 1 (8476), S. 307–310. DOI: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
12. Blaschke et al. (2016): Ultrasound in Diagnostic Imaging Evaluation of the Symptomatic Male Breast: Added Value or Added Costs? Massachusetts General Hospital Department of Radiology. Massachusetts General Hospital Department of Radiology. Massachusetts, 27.11.2016. Online verfügbar unter <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/rsna/61697>.
13. Bobo, J. K.; Lee, N. C.; Thames, S. F. (2000): Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. In: *Journal of the National Cancer Institute* 92 (12), S. 971–976.
14. Bonadonna, G.; Valagussa, P.; Brambilla, C.; Ferrari, L.; Moliterni, A.; Terenziani, M.; Zambetti, M. (1998): Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (1), S. 93–100.
15. Charlot, M.; Béatrix, O.; Chateau, F.; Dubuisson, J.; Golfier, F.; Valette, P. J.; Réty, F. (2013): Pathologies of the male breast. In: *Diagnostic and interventional imaging* 94 (1), S. 26–37. DOI: 10.1016/j.diii.2012.10.011.
16. Chen, Lina; Chantra, Prem K.; Larsen, Linda H.; Barton, Prem Sri; Rohitopakarn, Montanan; Zhu, Elise Q.; Bassett, Lawrence W. (2006): Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 26 (4), S. 993–1006. DOI: 10.1148/rg.264055116.
17. Cimmino, Vincent M.; Degnim, Amy C.; Sabel, Michael S.; Diehl, Kathleen M.; Newman, Lisa A.; Chang, Alfred E. (2004): Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. In: *Journal of surgical oncology* 86 (2), S. 74–77. DOI: 10.1002/jso.20045.
18. Cortadellas et al. (2017): Estimation of tumor size in breast cancer comparing clinical examination, mammography, ultrasound and MRI—correlation with the pathological analysis of the surgical specimen. DOI: 10.21037/gs.2017.03.09.
19. Cutuli, B.; Le-Nir, C. Cohen-Solal; Serin, D.; Kirova, Y.; Gaci, Z.; Lemanski, C. et al. (2010): Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 73 (3), S. 246–254. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.002.
20. Dershaw, et al. (1993): Mammographic findings in men with breast cancer. In: *AJR. American journal of roentgenology* 1993 (2), S. 267–270. DOI: 10.2214/ajr.160.2.8424331.
21. Dixon, J. M.; Senbanjo, R. O.; Anderson, T. J.; Forrest, A. P.; Elton, R. A. (1984): Clinical assessment of tumour size in primary breast carcinoma. In: *Clinical oncology* 10 (2), S. 117–121, zuletzt geprüft am 25.10.2015.

22. Donegan, W. L.; Redlich, P. N.; Lang, P. J.; Gall, M. T. (1998): Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. In: *Cancer* 83 (3), S. 498–509. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19980801)83:3<498::AID-CNCR19>3.0.CO;2-R.
23. Doyle, S.; Steel, J.; Porter, G. (2011): Imaging male breast cancer. In: *Clinical radiology* 66 (11), S. 1079–1085. DOI: 10.1016/j.crad.2011.05.004.
24. Draghi et al. (2011): Ultrasonography of the male breast. DOI: 10.1016/j.jus.2011.06.004.
25. Eggemann, Holm; Altmann, Udo; Costa, Serban-Dan; Ignatov, Atanas (2018): Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 144 (2), S. 337–341. DOI: 10.1007/s00432-017-2539-7.
26. Eggemann, Holm; Ignatov, Atanas; Smith, Bobbie J.; Altmann, Udo; Minckwitz, Gunter von; Röhl, Friedrich W. et al. (2013a): Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. In: *Breast cancer research and treatment* 137 (2), S. 465–470. DOI: 10.1007/s10549-012-2355-3.
27. Eggemann, Holm; Ignatov, Atanas; Stabenow, Roland; Minckwitz, Gunter von; Röhl, Friedrich Wilhelm; Hass, Peter; Costa, Serban-Dan (2013b): Male breast cancer. 20-year survival data for post-mastectomy radiotherapy. In: *Breast care (Basel, Switzerland)* 8 (4), S. 270–275. DOI: 10.1159/000354122.
28. Eggemann, Holm; Ignatov, Tanja; Costa, Serban Dan; Ignatov, Atanas (2014): Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margins. In: *Breast cancer research and treatment* 145 (1), S. 129–136. DOI: 10.1007/s10549-014-2932-8.
29. Fentiman, Ian S. (2016): Male breast cancer is not congruent with the female disease. In: *Critical reviews in oncology/hematology*. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.017.
30. Ferzoco, et al. (2016): The Epidemiology of Male Breast Cancer. In: *Current oncology reports* 18 (1), S. 1. DOI: 10.1007/s11912-015-0487-4.
31. Fornage, B. D.; Toubas, O.; Morel, M. (1987): Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. In: *Cancer* 60 (4), S. 765–771. DOI: 10.1002/1097-0142(19870815)60:4<765::AID-CNCR2820600410>3.0.CO;2-5.
32. Forouhi, P.; Walsh, J. S.; Anderson, T. J.; Chetty, U. (1994): Ultrasonography as a method of measuring breast tumour size and monitoring response to primary systemic treatment. In: *The British journal of surgery* 81 (2), S. 223–225. DOI: 10.1002/bjs.1800810221.
33. Gawne-Cain, M. L.; Smith, E.; Darby, M.; Given-Wilson, R. (1995): The use of ultrasound for monitoring breast tumour response to pro-adjuvant therapy. In: *Clinical radiology* 50 (10), S. 681–686. DOI: 10.1016/S0009-9260(05)83312-4.

34. GEKID (2014): Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland-Atlas. Online verfügbar unter <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>, zuletzt aktualisiert am 27.03.2018, zuletzt geprüft am 17.09.2018.
35. Giersiepen K., Heitmann C. (2005): Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Epidemiologie zum Mammakarzinom (25). Online verfügbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs.pdf?__blob=publicationFile), zuletzt geprüft am 30.11.2016.
36. Giordano, Sharon H. (2005): A review of the diagnosis and management of male breast cancer. In: *The oncologist* 10 (7), S. 471–479. DOI: 10.1634/theoncologist.10-7-471.
37. Giordano, Sharon H.; Buzdar, Aman U.; Hortobagyi, Gabriel N. (2002): Breast cancer in men. In: *Annals of internal medicine* 137 (8), S. 678–687.
38. Giordano, Sharon H.; Cohen, Deborah S.; Buzdar, Aman U.; Perkins, George; Hortobagyi, Gabriel N. (2004): Breast carcinoma in men: a population-based study. In: *Cancer* 101 (1), S. 51–57. DOI: 10.1002/cncr.20312.
39. Goss, P. E.; Reid, C.; Pintilie, M.; Lim, R.; Miller, N. (1999): Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. In: *Cancer* 85 (3), S. 629–639, zuletzt geprüft am 30.11.2015.
40. Günhan-Bilgen et al. (1998): Zintuigonderzoek in perspectief. DOI: 10.1016/S0720-048X(01)00483-1.
41. Hieken, Tina J.; Harrison, Jacqueline; Herreros, Jose; Velasco, Jose M. (2001): Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. In: *The American Journal of Surgery* 182 (4), S. 351–354. DOI: 10.1016/S0002-9610(01)00726-7.
42. Hill, A.; Yagmur, Y.; Tran, K. N.; Bolton, J. S.; Robson, M.; Borgen, P. I. (1999): Localized male breast carcinoma and family history. An analysis of 142 patients. In: *Cancer* 86 (5), S. 821–825.
43. Hultborn, R.; Hanson, C.; Kopf, I.; Verbiene, I.; Warnhammar, E.; Weimarck, A. (1997): Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. In: *Anticancer research* 17 (6D), S. 4293–4297.
44. Javidiparsijani, Sara; Rosen, Lauren E.; Gattuso, Paolo (2016): Male Breast Carcinoma: A Clinical and Pathological Review. In: *International journal of surgical pathology*. DOI: 10.1177/1066896916675953.
45. Khalkhali, Iraj; Cho, John (2015): Male breast cancer imaging. In: *The breast journal* 21 (3), S. 217–218. DOI: 10.1111/tbj.12399.
46. Kooperationsgemeinschaft Mammografie (2017): Was ist mit der Strahlenbelastung? Online verfügbar unter <http://fragen.mammo-programm.de/de/frage/was-ist-mit-der-strahlenbelastung.html>, zuletzt geprüft am 05.05.2018.

47. Kornegoor, Robert; van Diest, Paul J.; Buerger, Horst; Korsching, Eberhard (2015): Tracing differences between male and female breast cancer: both diseases own a different biology. In: *Histopathology* 67 (6), S. 888–897. DOI: 10.1111/his.12727.
48. Kovi, J.; Agbata, A. I. (1974): Carcinoma of the breast in American Negro men. In: *Journal of the National Medical Association* 66 (5), S. 404–406.
49. Kriege, Mieke; Brekelmans, Cecile T. M.; Obdeijn, Inge Marie; Boetes, Carla; Zonderland, Harmine M.; Muller, Sara H. et al. (2006): Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. In: *Breast Cancer Res Tr* 100 (1), S. 109–119. DOI: 10.1007/s10549-006-9230-z.
50. Lapid, Oren; Siebenga, Pieter; Zonderland, Harmien M. (2015): Overuse of imaging the male breast-findings in 557 patients. In: *The breast journal* 21 (3), S. 219–223. DOI: 10.1111/tbj.12393.
51. Liukkonen et al. (2010): Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006. In: *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 49 (3), S. 322–327. DOI: 10.3109/02841861003591723.
52. Masci, Giovanna; Caruso, Michele; Caruso, Francesco; Salvini, Piermario; Carnaghi, Carlo; Giordano, Laura et al. (2015): Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series. In: *The oncologist* 20 (6), S. 586–592. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0243.
53. Miller, William R.; Dixon, J. Michael (2002): Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. In: *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 9 (2 Suppl), S. 9–15.
54. Nguyen, Cheri; Kettler, Mark D.; Swirsky, Michael E.; Miller, Vivian I.; Scott, Caleb; Krause, Rhett; Hadro, Jennifer A. (2013): Male breast disease: pictorial review with radiologic-pathologic correlation. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 33 (3), S. 763–779. DOI: 10.1148/rg.333125137.
55. Ottini, Laura; Palli, Domenico; Rizzo, Sergio; Federico, Mario; Bazan, Viviana; Russo, Antonio (2010): Male breast cancer. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 73 (2), S. 141–155. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003.
56. Patten, Darren K.; Sharifi, Laurence K.; Fazel, Maisam (2013): New approaches in the management of male breast cancer. In: *Clinical breast cancer* 13 (5), S. 309–314. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.04.003.
57. Pu, Ruiliang (2011): Mapping urban forest tree species using IKONOS imagery: preliminary results. In: *Environmental monitoring and assessment* 172 (1-4), S. 199–214. DOI: 10.1007/s10661-010-1327-5.

58. Robert Koch-Institut (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Online verfügbar unter [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen\\_RKI.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf), zuletzt geprüft am 30.11.2016.
59. Robert Koch-Institut (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs. Hg. v. Robert Koch-Institut. Online 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), zuletzt aktualisiert am 01.12.2017.
60. Rudlowski, Christian (2008): Male Breast Cancer. In: *Breast care (Basel, Switzerland)* 3 (3), S. 183–189. DOI: 10.1159/000136825.
61. Sanguinetti, A.; Polistena, A.; Lucchini, R.; Monacelli, M.; Galasse, S.; Avenia, S. et al. (2016): Male breast cancer, clinical presentation, diagnosis and treatment: Twenty years of experience in our Breast Unit. In: *International journal of surgery case reports*. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.02.004.
62. Sasco, A. J.; Lowenfels, A. B.; Pasker-de Jong, P. (1993): Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. In: *International journal of cancer* 53 (4), S. 538–549.
63. Sauer, G.; Kreienberg, R.; Kurzeder, C.; Schreer, I. (2006): Bedeutung der BI-RADS-Klassifikation in der Mammadiagnostik. In: *Gynäkologe* 39 (7), S. 516–523. DOI: 10.1007/s00129-006-1855-9.
64. Schulte-Vorwick et al (2013): Mammakarzinom beim Mann. In: *ärztliches journal onkologie*, zuletzt geprüft am 01.01.2016.
65. Serarslan, Alparslan; Gursel, Bilge; Okumus, Nilgun Ozbek; Meydan, Deniz; Sullu, Yurdanur; Gonullu, Guzin (2015): Male Breast Cancer: 20 Years Experience of a Tertiary Hospital from the Middle Black Sea Region of Turkey. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 16 (15), S. 6673–6679. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.15.6673.
66. Shoma, Ashraf; Moutamed, Ahmed; Ameen, Mahmoud; Abdelwahab, Ali (2006): Ultrasound for accurate measurement of invasive breast cancer tumor size. In: *The breast journal* 12 (3), S. 252–256. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2006.00249.x.
67. Skaane P, Skjærten F.; Skaane, P.; Skjærten, F. (1999): Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 40 (4), S. 369–375. DOI: 10.3109/02841859909177749.
68. Snelling, J. D.; Abdullah, N.; Brown, G.; King, D. M.; Moskovic, E.; Gui, G. P. H. (2004): Measurement of tumour size in case selection for breast cancer therapy by clinical assessment and ultrasound. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 30 (1), S. 5–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2003.10.003.

69. Statistisches Bundesamt (2016): Mikrozensus - Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>, zuletzt aktualisiert am 28.01.2015, zuletzt geprüft am 30.11.2016.
70. Strauß (2016): Krebsfrüherkennungsuntersuchung in der gesetzlichen Krankenversicherung. Online verfügbar unter [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/M/Mammografie/Infoblatt\\_Krebsfrueherkennung\\_Mammographie.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/M/Mammografie/Infoblatt_Krebsfrueherkennung_Mammographie.pdf), zuletzt geprüft am 05.05.2018.
71. Streng, Martin; Ignatov, Atanas; Reinisch, Mattea; Costa, Serban-Dan; Eggemann, Holm (2018): A comparison of tumour size measurements with palpation, ultrasound and mammography in male breast cancer. First results of the prospective register study. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 144 (2), S. 381–387. DOI: 10.1007/s00432-017-2554-8.
72. Tajima, N.; Tsukuma, H.; Oshima, A. (2001): Descriptive epidemiology of male breast cancer in Osaka, Japan. In: *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 11 (1), S. 1–7.
73. Tükel et al. (1996): Mammography in men with breast cancer: review of the mammographic findings in five cases. In: *Australasian radiology* 40 (4), S. 387–390. DOI: 10.1111/j.1440-1673.1996.tb00432.x.
74. Waal et al. (1987): Zur Wertigkeit von Palpation und Mammographie beim primären Mammakarzinom 1987. Online verfügbar unter [https://www.researchgate.net/profile/J\\_Waal/publication/239490743\\_Anamnese\\_und\\_Diagnostik\\_bei\\_657\\_Patientinnen\\_mit\\_primarem\\_Mammakarzinom/links/5808ed3908ae040813483975/Anamnese-und-Diagnostik-bei-657-Patientinnen-mit-primarem-Mammakarzinom.pdf](https://www.researchgate.net/profile/J_Waal/publication/239490743_Anamnese_und_Diagnostik_bei_657_Patientinnen_mit_primarem_Mammakarzinom/links/5808ed3908ae040813483975/Anamnese-und-Diagnostik-bei-657-Patientinnen-mit-primarem-Mammakarzinom.pdf), zuletzt geprüft am 25.09.2018.
75. Warner, E.; Plewes, D. B.; Shumak, R. S.; Catzavelos, G. C.; Di Prospero, L. S.; Yaffe, M. J. et al. (2001): Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (15), S. 3524–3531. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.15.3524.
76. Warner, Ellen; Plewes, Donald B.; Hill, Kimberley A.; Causer, Petrina A.; Zubovits, Judit T.; Jong, Roberta A. et al. (2004): Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. In: *JAMA* 292 (11), S. 1317–1325. DOI: 10.1001/jama.292.11.1317.
77. Xue, Yan; Guo, Xiao-Tong; Liu, Wen-Chao (2007): Clinical research advancement on male breast cancer. In: *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer* 26 (10), S. 1148–1152, zuletzt geprüft am 08.12.2015.

78. Yamada, Torricia H.; Denburg, Natalie L.; Beglinger, Leigh J.; Schultz, Susan K. (2010): Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive features ten or more years after chemotherapy. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 22 (1), S. 48–54. DOI: 10.1176/jnp.2010.22.1.48.
79. Zongo, Nayi; Ouédraogo, Smaïla; Korsaga-Somé, Nina; Somé, Olo Roland; Go, Naïma; Ouangré, Edgar et al. (2018): Male breast cancer. Diagnosis stages, treatment and survival in a country with limited resources (Burkina Faso). In: *World journal of surgical oncology* 16 (1), S. 4. DOI: 10.1186/s12957-017-1297-y.



## **Anhang**

Danksagung

Eidesstattliche Erklärung

Lebenslauf

Publikationen

## **Danksagung**

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

# **Das männliche Mammakarzinom Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Palpation, Sonografie und Mammografie**

im Institut für Gynäkologie und Geburtsmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Serban-Dan Costa) der Universitätsfrauenklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch PD Dr. med. Holm Eggemann

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 02.01.2019

Martin Streng

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.



## A comparison of tumour size measurements with palpation, ultrasound and mammography in male breast cancer: first results of the prospective register study

Martin Streng<sup>1</sup> · Atanas Ignatov<sup>1</sup> · Mattea Reinisch<sup>2</sup> · Serban-Dan Costa<sup>1</sup> · Holm Eggemann<sup>1</sup>

Received: 31 October 2017 / Accepted: 27 November 2017  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

### Abstract

**Purpose** Precise presurgical diagnosis of tumour size is essential for adequate treatment of male breast cancer (MBC). This study is aimed to compare the accuracy of clinical measurement (CE), ultrasound (US) and mammography (MG) for preoperative estimation of tumour size.

**Methods** This study was conducted as a prospective, multicentre register study. One hundred and twenty-nine male patients with invasive breast cancer were included. CE, US and MG were performed in 107, 110 and 75 patients, respectively, and the estimated tumour size was compared with the histopathological (HP) tumour size.

**Results** All methods tended to underestimate the HP tumour size. None of the methods were significantly more accurate than the others in determining the maximal tumour diameter. The sensitivity within 5 mm tolerance for US was 65.5%, which was better than for MG (61.3%) and CE (56.6%). In the group of patients with pT2 tumours, MG showed significantly better accuracy than US. The measurements obtained with each method were significantly correlated with the HP measurements. The highest correlation coefficient was observed for MG (0.788), followed by US (0.741) and CE (0.671).

**Conclusions** Our data demonstrate that MG and US have similar accuracy with regard to tumour size estimation. US assessment showed the highest sensitivity in determining tumour size, followed by MG and CE. However, MG demonstrated a significant advantage for estimating the real tumour size for pT2 tumours compared to US or CE.

**Keywords** Male breast cancer · Ultrasound · Mammography · Breast cancer size

### Introduction

Male breast cancer (MBC) is a rare and relatively unexplored disease. The incidence of MBC in Germany in 2012 was estimated to be 1.1% (Peter Kaatsch and Spix 2012; Ottini et al. 2010). Because of the male anatomy, common diagnostic methods for female breast cancer (FBC), such as Mammography (MG), could be of only limited value. Ultrasound (US) and Clinical examination (CE) are increasingly

used preoperatively and during surgery (Eggemann et al. 2014).

MBC tends to be diagnosed later than FBC (Giordano 2005; Davis et al. 1996; Liukkonen et al. 2010; Serarlsan et al. 2015), usually with an infiltration of axillary lymph nodes (Pu 2011). Accurate preoperative assessment of tumour size is an important factor which has diagnostic and treatment impacts. Accurate tumour size prediction is associated with correct staging of the disease, and may influence treatment decisions. The usual methods to estimate tumour size in FBC are not yet well investigated for MBC.

The accuracy of CE depends on factors such as underlying fat layer or skin oedema and skin thickness (Miller and Dixon 2002). Several studies of FBC suggest overestimation of tumour diameter by palpation (Eggemann et al. 2014; Miller and Dixon 2002), while others show the opposite (Hieken et al. 2001). MG measurement is often one of the first steps in the diagnostic process. Especially in invasive lobular carcinoma (ILC), the sensitivity of MG and US is

Martin Streng and Atanas Ignatov contributed equally.

✉ Holm Eggemann  
holm.eggemann@med.ovgu.de

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Magdeburg, Magdeburg, Germany

<sup>2</sup> Breast Unit, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

Published online: 04 December 2017

Springer

decreased and the HP tumour size is larger than preoperatively expected (Skaane et al. 1999). Calcifications occur seldom but can indicate a malignant disease in men (Forouhi et al. 1994, Appelbaum et al. 1999). MG is used to find such characteristics in FBC.

One of the most commonly used methods for tumour diagnostics is US. The US based morphology and characteristics of breast cancer have been well investigated and established. This image-based modality is considered to be more precise than CE for tumour sizes smaller than 30 mm (Snelling et al. 2004), and also more accurate than MG. Gynaecomastia, present in 50% of MBC patients, could influence the accuracy of US-estimated tumour size (Athwal et al. 2014). Most studies of FBC have shown that US tends to underestimate the histopathologic (HP) tumour size (Hieken et al. 2001; Skaane et al. 1999; Gawne-Cain et al. 1995).

In this study we aimed to provide evidence of the accuracy of CE, MG and US for the estimation of tumour size in MBC. For this purpose, we compared the methods in a large, prospectively collected cohort of patients with MBC.

## Methods

### Patients

Data from 132 patients were collected in 73 hospitals in Germany between 2009 and 2016. This prospective German registry study (DRKS00009536) included patients with MBC which was histologically confirmed by core-needle biopsy. CE, US and MG were performed before the core-needle biopsy. Patients with carcinoma in situ, and those receiving primary systemic therapy, were excluded from this analysis. One hundred and twenty-nine patients were eligible for analysis; of these, the majority underwent sentinel node biopsy ( $n=73$ ), followed by mastectomy ( $n=121$ ) and lumpectomy ( $n=4$ ). Axillary lymph node dissection ( $n=60$ ) and adjuvant systemic treatment were performed if indicated.

### Measurement of tumour size and histopathology

The maximum tumour diameter obtained by CE, US and MG was compared with the histopathological (HP) tumour size. CE was performed by an experienced gynaecologist, and tumour size was measured between two fingers with a ruler. MG was performed in standard craniocaudal and mediolateral projections. The resected tissue was examined and measured postoperatively in three dimensions.

### Statistical analysis

All statistical calculations were performed using the software package IBM SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

The accuracy of the preoperative measurement methods was assessed using linear regression and estimation of regression coefficients. The sensitivity within a 5 mm tolerance was estimated. To determine the empirical relationships between measurements acquired by CE, US and MG, and the HP measurements, bivariate analysis with Spearman coefficients was performed. To display the correlations, all examined diagnostic results were plotted against HP tumour size, and compared to the line of unity (Altman et al. 1986). Analysis of variance (ANOVA) was used to test for differences in mean sub-group tumour sizes obtained from US and MG. All tests of significance were two-sided based on a  $P$  value of 0.05.

## Results

The clinical and HP characteristics are shown in Table 1. The mean age at diagnosis of the participants was 65 years (range 34–84 years). The mean body mass index (BMI) of the participants was 29 kg/m<sup>2</sup> (range 17–63 kg/m<sup>2</sup>). Of all tumours, 119 (93.0%) were invasive ductal, two (1.6%) were lobular and seven (5.5%) were mixed lobular and ductal tumours. One hundred and twenty-three (95.3%) of the 129 patients were ER positive, 116 (89.9%) were PR positive and 12 (11.7%) showed an overexpression of the HER-2/neu receptor. According to TNM classification, 45 tumours (35.2%) were pT1, 58 (45.3%) were pT2, 5 (3.9%) were pT3 and 20 (15.6%) were pT4. The histologic grading was as follows: five patients (3.9%) had G1, 91 patients (71.1%) had G2 and 32 (25.0%) had G3 tumours. The mean HP tumour size was 24 mm (range 3–80 mm). In 51 patients (39.5%), an infiltration of axillary lymph nodes was detected.

Overall, the measurements from all diagnostic modalities tended to underestimate the tumour size (Table 2). The CE underestimated tumour size in 48 cases (45.3%) and overestimated it in 36 cases (34.0%). US showed an underestimation in 62 cases (56.4%) and an overestimation in 28 cases (25.5%). MG underestimated tumour size in 31 (41.3%) cases, and in 29 cases (38.7%) it overestimated tumour size.

Table 3 shows the sensitivity of the measurement methods. The measurement is compared to HP tumour size, and is scaled within a difference up to 10 mm (Fig. 1). CE, US and MG were performed in 107, 110 and 75 patients, respectively. Clinically measured tumour size was precise to within 2 mm of HP size in 34 (32.1%) cases, within 5 mm in 57 (56.6%) cases, and within 10 mm in 84 (79.2%) cases. Largest tumour diameter measured by US was within 2 mm of the HP size in 43 (39.1%) cases, within 5 mm in 72 (65.5%) cases, and within 10 mm in 93 (84.5%) cases. Tumour size assessed by MG was precise within 2 mm of HP size in 33 (44.0%) cases, within 5 mm in 46 (61.3%) cases, and within 10 mm in 64 (85.3%) cases. In determining the largest



**Table 1** Clinical and pathological characteristics of patients with MBC

	N	%
Population	129	100
Age, (mean, years)	65 (34–84)	
BMI (mean, kg/m <sup>2</sup> )	29 (17–63)	
Tumor size HP (mean, mm)	24 (3–80)	
Tumor size US (mean, mm)	21 (3–100)	
Tumor size MG (mean, mm)	25 (3–70)	
Tumor size CE (mean, mm)	24 (4–100)	
Histopathologic type		
Ductal	119	93.0
Lobular	2	1.6
Others	7	5.5
No details provided	1	
TNM classification: primary tumor		
pT 1	45	35.2
pT 2	58	45.3
pT 3	5	3.9
pT 4	20	15.6
No details provided	1	
TNM classification: lymphnodes		
pN0	74	59.2
pN1	30	24.0
pN2a	13	10.4
pN3a	8	6.4
LK infiltrated total	51	39.5
No details provided	4	
TNM classification: metastases		
M0	112	95.7
M1	5	4.3
No details provided	12	
Histopathologic grade		
1	5	3.9
2	91	71.1
3	32	25.0
No details provided	1	
Invasion of lymphatics		
L 0	72	62.1
L 1	44	37.9
No details provided	13	
Invasion of blood vessels		
V 0	107	93.0
V 1	8	7.0
No details provided	14	
Axilla OP		
SNB	58	49.2
Dissection	45	38.1
SNB + dissection	15	12.7
No details provided	11	
ER status		
Positive	123	95.3

**Table 1** (continued)

	N	%
Negative	6	4.7
PR status		
Positive	116	89.9
Negative	13	10.1
HER-2/neu status		
Positive	12	11.76
Negative	90	88.24
No details provided	27	

tumour diameter accurately, none of the diagnostic assessments showed significantly better results than the other methods (Fig. 2). A significant difference would be observed if none of the confidence levels overlapped.

To show the strength of the association between the examination methods and the HP measurements, correlation coefficient were examined (see Fig. 3). The lowest correlation was observed between CE and HP (0.677). The correlation coefficient for US was 0.747. The highest correlation coefficient was found for tumour size determined by MG (0.789) (Table 4).

Figures 4, 5 and 6 show CE, US and MG determined tumour sizes plotted against the HP size. For orientation, the line of best fit shows the theoretically ideal context. The figures also illustrate that the differences between the results increases with increasing HP measured size. The coefficient of determination ( $R^2$ ) shows how close the data are to the fitted regression line. While a high  $R^2$  in this regression model is required for precise predictions, it might be less important because the model attempts to predict human (examiner) behavior. MG displays the highest  $R^2$ , followed by US and CE ( $R^2 = 0.686, 0.551$  and  $0.487$ , respectively).

The analysis of variance in Table 5 investigates measurement differences in mean tumour sizes obtained with US and MG. The sample was divided into sub-groups. First, the sample was divided based on a certain BMI value. Neither US nor MG showed a significant more accurate measurement compared to HP tumour borders. Next, the sample was divided by tumour stage. MG was found to be significantly more accurate for the pT2 tumour class, compared to US ( $p = 0.022$ ).

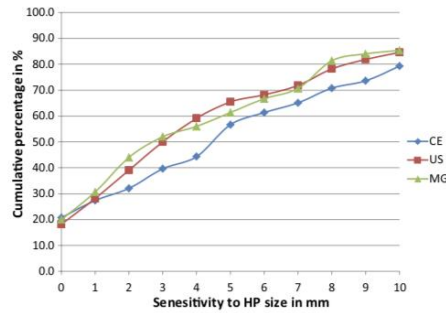
The Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) classification was rarely reported for our patients. For MG, five patients (7.3%) were classified as BI-RADS 1–3, 16 patients (23.2%) were BI-RADS 4, 39 patients (56.5%) were BI-RADS 5 and nine patients (13.0%) were BI-RADS 6. US achieved similar results; two patients (2.9%) were classified as BI-RADS 1–3, 19 (27.1%) were classified as BI-RADS 4, 43 (61.4%) were BI-RADS 5 and six (8.6%) were BI-RADS 6.

**Table 2** Sensitivity of CE-, US-, MG estimated tumor size without tolerance

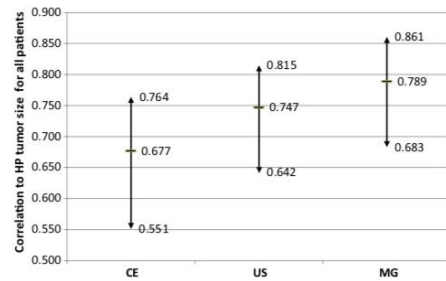
	CE		US		MG	
	N	%	N	%	N	%
Underestimated	48	45.28	62	56.36	31	41.33
Overestimated	36	33.96	28	25.45	29	38.67
Exactly measured	22	20.75	20	18.18	15	20.00

**Table 3** Estimated tumor size compared to HP tumor size

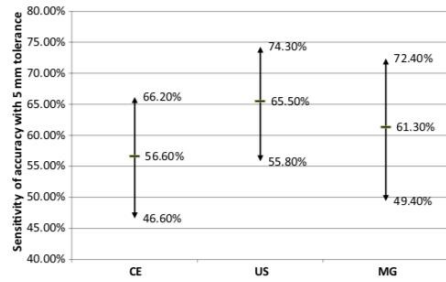
To HP size	CE			US			MG		
	N=106	Sens. (%)	95% CI	N=110	Sens. (%)	95% CI	N=75	Sens. (%)	95% CI
Accurate within 2 mm	0	32.1	[23.3; 41.8]	43	39.1	[29.9; 48.9]	33	44.0	[32.5; 55.9]
Accurate within 5 mm	57	56.6	[46.6; 66.2]	72	65.5	[55.8; 74.3]	46	61.3	[49.4; 72.4]
Accurate within 10 mm	84	79.2	[70.3; 86.5]	93	84.5	[76.4; 90.7]	64	85.3	[75.3; 92.4]



**Fig. 1** Representation of accuracy up to 10 mm



**Fig. 3** Confidence level of correlation



**Fig. 2** Confidence level of sensitivity

64 patients (92.8%) evaluated by MG and 68 patients (97.1%) evaluated by US had a classification equal BI-RADS 4 or higher, which needed further diagnostics by biopsy.

**Discussion**

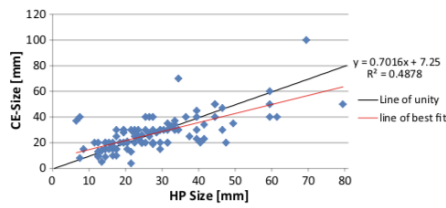
While there are several studies of tumour size measurement in FBC, the rarity of MBC cases leads to only a limited number of publications regarding this disease.

All diagnostic methods used in our study underestimated tumour size when compared to the HP results. A study by Gawne-Cain et al. (1995) found similar results in women with breast cancer. These findings differ from other studies of FBC, which suggest overestimation by CE (Dixon et al. 1984) and underestimation by US and MG (Hieken et al. 2001; Shoma et al. 2006).

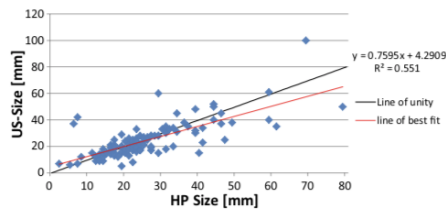
In our study, US was the most accurate way to measure tumour size compared to the other methods. In finding the correct tumour borders, US showed the best sensitivity within a 5 mm tolerance (65.5%). The same findings were reported by Hieken et al. (sensitivity within 5 mm: 75%) (Hieken et al. 2001). Further research on FBC by Merkle

**Table 4** Correlation between method and HP tumor size (largest dimension;  $p=0,01$ )

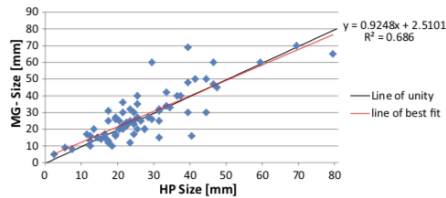
Patient subgroup	CE		US		MG	
	Correlation coeff.	N	Correlation coeff.	N	Correlation coeff.	N
Only T1	0.359	33	0.356	36	0.463	23
Only T2	0.452	51	0.578	50	0.595	41
T1 + T2	0.573	84	0.649	86	0.748	64
T1 + T2 + T3	0.634	89	0.697	91	0.780	67
All patients	0.677	106	0.747	110	0.789	75



**Fig. 4** Plot of CE tumor size vs. HP tumor size (with line of unity)



**Fig. 5** Plot of US measurement vs. HP size (with line of unity)



**Fig. 6** Plot of MG vs. HP tumor size

et al. and Shoma et al. also confirmed this finding (Merkle et al. 1996; Shoma et al. 2006).

Giving a 10 mm tolerance (Table 3), all methods achieved a sensitivity of around 80%. Skin thickness, oedema and individual differences likely have less influence on the measures tumour size. Although patients with advanced tumour

size complain of pain and the experience difficulty with examination of the subareolar region, 85.3% of all patients received US examination.

When examining the correlations among the three diagnostic assessments, there did not appear to be any significant differences. However, when compared to HP estimated tumour size, each method showed significant differences. Our findings refute the suggestion that US is the only precise method for tumour size estimation (Gawne-Cain et al. 1995; Ottini et al. 2010; Forouhi et al. 1994), and the assumption that mammographic assessment is less reliable (Gawne-Cain et al. 1995). Compared to studies in FBC (Ottini et al. 2010, Skaane et al. 1999; Gawne-Cain et al. 1995; Davis et al. 1996; Shoma et al. 2006), we showed exceptionally high values for MG. Only Fouruhi (Forouhi et al. 1994) demonstrated in FBC better results for US and MG.

The inferiority of US can be explained by several possible reasons:

1. Imprecise measurements caused by difficulties in coupling of the ultrasound probe to the skin,
2. low resolution caused by superficially positioned tumours,
3. tumours that appear in the abovementioned retromamillary region complicate the US measurement due to the nipple sound shadows,
4. gynecomastia is another possible factor that might impede the investigation.

MG is described as an adequate method for differential diagnosis of true and false gynecomastia (Bagnera et al. 2008). More tissue should enable better diagnostic conditions for radiologists, but it can also cover malign lesions. In 2010, Taber et al. (Johansen Taber et al. 2010) postulated that MG is potentially more accurate in MBC than US. We were also able to confirm that MG is equally as good as US. Moreover, for pT2 tumours, the difference between mammographic and HP measurements was significantly smaller than for US. The results of this study supports other studies in showing how reliable MG remains in the diagnosis of MBC (Evans et al. 2001).

We tried to find explanatory reasons of the 54 patients (42%) who did not receive MG examination. Neither high

Table 5 ANOVA

Parameter	Treatment	Mean	SD	SE of mean	<i>p</i> value
<b>BMI</b>					
≤20	delta-US	-0.33	0.58	0.33	0.248
	delta-MG	4.50	6.36	4.50	
21–25	delta-US	-6.77	8.47	1.66	0.159
	delta-MG	-2.25	11.91	2.98	
26–30	delta-US	0.78	10.72	1.70	0.924
	delta-MG	1.00	8.25	1.51	
≥31	delta-US	-2.86	10.22	2.18	0.194
	delta-MG	1.07	6.27	1.62	
<b>Tumor class</b>					
pT1	delta-US	0.94	8.77	1.46	0.851
	delta-MG	0.57	5.04	1.05	
pT2	delta-US	-3.60	8.98	1.27	0.022
	delta-MG	1.02	9.97	1.56	
pT3	delta-US	-7.60	24.42	10.92	0.868
	delta-MG	-5.00	8.66	5.00	
pT4	delta-US	-2.47	5.52	1.27	0.473
	delta-MG	-0.50	8.30	2.93	

BMI nor weight or age was found to be an explanation. One might think that the shape of the male breast is not suitable for MG devices, but this was not confirmed by our prospective results. Other reasons for choosing a different diagnostic method could be the experience and the motivation of the physician, as well as the shape of the male breast or practical conditions. Exacerbated tumours or pain could be another reason for skipping this diagnostic method. To ensure that all patients receive MG investigation, the structure of diagnosis should have been more clearly worked out in advance.

The main strength of this study is its multicentre, prospective design; the records obtained under daily clinical conditions underline its high external validity. Even though CE is less precise than other image-based modalities, it is still part of the routine diagnostics. By teaching not only physicians but also men in general about the possibility of (self-) examination, the awareness of male breast cancer can be increased.

The high number of patients with positive infiltration of axillary lymph nodes (51%) shows the importance of early diagnosis of MBC. With regard to clinical practice, if tumour size is difficult to measure by US, MG appears to be a good alternative to estimate tumour size. US showed the best results for sensitivity within 5 mm tolerance, and MG was the method with highest correlation to the HP tumour size. MG is equally as accurate for measuring tumour size, and showed significant advantages for pT2 tumours.

**Acknowledgements** The authors would like to thank all teams involved in this project and especially Ms Lautenbach and Miss Rudolph for their help in collecting the data.

#### Compliance with ethical standards

**Funding** We are grateful for the support of the study by the Warburg-Melchior-Olearius-Stiftung, M.M.Warburg & Co, Herr Dr. Olearius, Ferdinandstraße 75, 20095 Hamburg. (<http://www.mmwarburggruppe.com/en>)

**Conflict of interest** All authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical approval** This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Written informed consent was obtained from all patients before treatment. An additional individual consent for this analysis was not needed.

#### References

- Altman D, Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*1(8476):307–310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)
- Appelbaum AH, Evans GF, Levy R et al (1999) Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics*19(3):559–568. <https://doi.org/10.1148/radiographics.19.3.g99ma01559>
- Athwal RK, Donovan R, Mirza M (2014) Clinical examination allied to ultrasonography in the assessment of new onset gynecomastia: an observational study. *JCDR*8(6):NC09–N11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7920.4507>

- Bagnera S, Campanino P, Barisone F et al (2008) Imaging, histology and hormonal features of five cases of male breast cancer observed in a single year: comparison with the literature. *Radiol Med*113(8):1096–1109. <https://doi.org/10.1007/s11547-008-0331-0>
- Davis PL, Staiger MJ, Harris KB et al (1996) Breast cancer measurements with magnetic resonance imaging, ultrasonography, and mammography. *Breast Cancer Res Treat*37(1):1–9. <https://doi.org/10.1007/BF01806626>
- Dershaw W, Borgen PI, Deutch BM, Liberman L, Dershaw DD, Borgen PI et al. Mammographic findings in men with breast cancer. *Am J Roentgenol*1993(2):267–270. <https://doi.org/10.2214/ajr.160.2.8424331>
- Dixon JM, Senbanjo RO, Anderson TJ et al (1984) Clinical assessment of tumour size in primary breast carcinoma. *Clin Oncol*10(2):117–121
- Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ et al (1998) Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer*83(3):498–509. [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980801\)83:3<498::AID-CNCR19>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980801)83:3<498::AID-CNCR19>3.0.CO;2-R)
- Eggemann H, Ignatov T, Costa SD et al (2014) Accuracy of ultrasound-guided breast-conserving surgery in the determination of adequate surgical margins. *Breast Cancer Res Treat*145(1):129–136. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2932-8>
- Evans GF, Anthony T, Turnage RH et al (2001) The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg*181(2):96–100. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00571-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00571-7)
- Fornage BD, Toubas O, Morel M (1987) Clinical, mammographic, and sonographic determination of preoperative breast cancer size. *Cancer*60(4):765–771. [10.1002/1097-0142\(19870815\)60:4<765::AID-CNCR2820600410>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870815)60:4<765::AID-CNCR2820600410>3.0.CO;2-5)
- Forouhi P, Walsh JS, Anderson TJ et al (1994) Ultrasonography as a method of measuring breast tumour size and monitoring response to primary systemic treatment. *Br J Surg*81(2):223–225. <https://doi.org/10.1002/bjts.1800810221>
- Gawne-Cain ML, Smith E, Darby M et al (1995) The use of ultrasound for monitoring breast tumour response to pre-adjuvant therapy. *Clin Radiol*50(10):681–686. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)83312-4](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)83312-4)
- Giordano SH (2005) A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*10(7):471–479. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-7-471>
- Hieken TJ, Harrison J, Herreros J et al (2001) Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size. *Am J Surg*182(4):351–354. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(01\)00726-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(01)00726-7)
- Johansen Taber KAL, Morisy LR, Osbahr AJ 3rd, Dickinson BD (2010) Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (Review). Risk factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep*24(5):1115–1120. [https://doi.org/10.3892/or\\_00000962](https://doi.org/10.3892/or_00000962)
- Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S (2012) Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (10. Aug. 2015), vol 10, p 74
- Liukkonen S, Saarto T, Mäenpää H et al (2010) Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981–2006. *Acta Oncol (Stockholm, Sweden)*49(3):322–327. <https://doi.org/10.3109/02841861003591723>
- Merkle E, Müller M, Vogel J et al (1996) Klinische Relevanz der Mammographie beim Mann (clinical relevance of mammography in men). *RöFo*164(1):7–12. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1015600>
- Miller WR, Dixon JM (2002) Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control*9(2):9–15
- Ottini L, Palli D, Rizzo S et al (2010) Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*73(2):141–155. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.04.003>
- Pu R (2011) Mapping urban forest tree species using IKONOS imagery: preliminary results. *Environ Monit Assess*172(1–4):199–214. <https://doi.org/10.1007/s10661-010-1327-5>
- Serarslan A, Gursel B, Okumus NO et al (2015) Male breast cancer: 20 years experience of a Tertiary Hospital from the Middle Black Sea Region of Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*16(15):6673–6679. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6673>
- Shoma A, Moutamed A, Ameen M et al (2006) Ultrasound for accurate measurement of invasive breast cancer tumor size. *Breast J*12(3):252–256. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2006.00249.x>
- Skaane PSF, Skaane P, Skjorten F (1999) Ultrasonographic evaluation of invasive lobular carcinoma. *Acta Radiol (Stockholm Sweden)* 1987) 40(4):369–375
- Snelling JD, Abdullah N, Brown G et al (2004) Measurement of tumour size in case selection for breast cancer therapy by clinical assessment and ultrasound. *Eur J Surg*30(1):5–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2003.10.003>

# Anlagen

Patientennumm  PatInitiale

## Ersterhebung

geb:   
Gewicht:  kg Körpergröße:  cm

## Anamnese

Beruf:   
Legererkrankungen:   
Herzerkrankungen:   
Hodenerkrankungen:   
Sonstige Erkrankungen:

## Bösartige Erkrankungen in der Familienanamnese

Bösartige Erkrankungen Familie1:	<input type="text"/>	Verwandschaftsgrad1:	<input type="text"/>
Bösartige Erkrankungen Familie2:	<input type="text"/>	Verwandschaftsgrad2:	<input type="text"/>
Bösartige Erkrankungen Familie3:	<input type="text"/>	Verwandschaftsgrad3:	<input type="text"/>

## Klinik

tastbarer Tumor   Lokalisation:   Größe   mm tastbare ax LK:

## Diagnostik

### Mammografie

Datum:   
BIRADS:   
Tumogr:   mm

### Mammasonografie

Datum:   
BIRADS:   
Tumogr:   mm

### MRT

Datum:   
BIRADS:   
Tumogr:   mm

Abbildung 12 Erhebungsbogen 1: Allgemeine Angaben

### Histologische Diagnose

Datum Erstdiagnose:

Lage des Tumors:

pT:  pN:  M:  G:  L:  V:  R:

Tumorgröße:    mm

ER:  ER Wert:

PR:  PR Wert:

Cerb2:  Fish:

Histologischer Typ:  Welcher histo Typ:

Axilläre LK

LK Anzahl:  davon befallen:

SN Anzahl:  SN befallen:

### Operation

Datum:

Op-Art:  Welche OP:

Axilla-OP:  SNB Methode:

### Radiatio

Radiatio:

Radiatio Thoraxwand:

Abbildung 13 Erhebungsbogen 2: Histologische Angaben

Chemotherapie:

Chemoart:

ChemoSchema:

	Schema	Medikamente	Dosierung	Zyklusdauer	Zyklusanzahl
5					

Abbildung 14 Erhebungsbogen 3: Zusatzangaben zu Chemotherapien

Patientennummer

PatInitialen:

Follow up	Datum	Status Pat.	Rezidiv	Datum Rez.	Rezidiv ORT	Rezidiv Lokalisation
6	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
24	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
30	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
36	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
42	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
48	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
54	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
60	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Todesdatum:

Todesursache:

andere Todesursache:

Abbildung 15 Erhebungsbogen 4: Follow up