

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Thromboembolische Ereignisse
beim männlichen Mammakarzinom
unter der Therapie mit Tamoxifen**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(Dr. medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Anna-Lena Bernreiter
aus Zwiesel

Magdeburg 2021

Bibliographische Beschreibung:

Bernreiter, Anna-Lena:

Thromboembolische Ereignisse beim männlichen Mammakarzinom unter der Therapie mit Tamoxifen. - 2021. - 76 Bl., 3 Abb., 25 Tab.

Kurzreferat:

Die vorliegende Arbeit hatte die Zielsetzung, die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse beim männlichen Mammakarzinom unter Tamoxifentherapie zu ermitteln und mögliche Risikofaktoren zu identifizieren. Zwischen Mai 2009 und November 2017 wurden 506 Männer mit Brustkrebs in die Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg aufgenommen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 225 Männer für die Analyse. 9,3% dieser Männer entwickelten im Laufe der Tamoxifenbehandlung thromboembolische Erkrankungen. Auffällig ist, dass 85,7% dieser Thromboembolien in den ersten 18 Monaten nach Beginn der Tamoxifeneinnahme vorkamen. Bezogen auf alle Follow-up-Zeiträume traten die häufigsten thromboembolischen Ereignisse mit 4,6% zwischen dem 12. und 18. Einnahmemonat auf. Nach dem Follow-up-Monat 36 wurden keine weiteren Thromboembolien unter Tamoxifentherapie registriert. Der Kenntniskern über ein hohes Vorkommen von Thromboembolien, besonders in den ersten eineinhalb Jahren der Tamoxifenbehandlung, sollte im klinischen Alltag bedacht werden.

Schlüsselwörter:

Männliches Mammakarzinom; Tamoxifentherapie; Thromboembolische Ereignisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sind Grundlage der folgenden Publikation:

Eggemann, H., **Bernreiter, A. L.**, Reinisch, M., Loibl, S., Taran, F. A., Costa, S. D., & Ignatov, A. (2019). Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: prospective cohort analysis. *British journal of cancer*, *120*(3), 301–305.

Die Widmung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
1. Einführung	1
1.1 <i>Das Mammakarzinom</i>	1
1.1.1 Definition und Histologie	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	2
1.1.4 Diagnostik	5
1.1.5 Prognose	7
1.1.6 Therapie	8
1.2 <i>Tamoxifen</i>	11
1.2.1 Nebenwirkungen der Tamoxifenbehandlung	13
1.3 <i>Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“</i>	14
1.4 <i>Fragestellung</i>	15
2. Material und Methoden	16
2.1 <i>Darstellung der Registerstudie</i>	16
2.2 <i>Einschlusskriterien</i>	17
2.3 <i>Statistische Auswertung</i>	18
2.4 <i>Rechtliche Aspekte</i>	19
3. Ergebnisse	20
3.1 <i>Allgemein</i>	20
3.1.1 <i>Patientenkollektiv</i>	20
3.1.2 <i>Tumorcharakteristika</i>	21
3.1.3 <i>Therapie</i>	26
3.1.4 <i>Fortführung der Therapie</i>	28
3.2 <i>Thromboembolische Ereignisse</i>	29
3.2.1 <i>Tiefe Beinvenenthrombosen</i>	30
3.2.2 <i>Andere thromboembolische Ereignisse</i>	30
3.2.3 <i>Thromboembolische Ereignisse gesamt</i>	31
3.2.4 <i>Therapie nach thromboembolischem Ereignis</i>	33
3.2.5 <i>Risikofaktoren eines thromboembolischen Ereignisses</i>	34
4. Diskussion	36
4.1 <i>Ergebnisse</i>	36
4.1.1 <i>Allgemeine Ergebnisse</i>	36
4.1.2 <i>Vermehrtes Auftreten von Thromboembolien unter der Tamoxifeneinnahme</i>	40
4.1.3 <i>Risikofaktoren für Thromboembolien unter Tamoxifentherapie</i>	45
4.1.4 <i>Betreuung von Tamoxifenpatienten</i>	47
4.1.5 <i>Tamoxifen als Therapie der Wahl</i>	50
4.2 <i>Reflexion der Arbeit - Stärken und Limitationen</i>	51
4.3 <i>Fazit und Ausblick</i>	52
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	55
Danksagung	64
Ehrenerklärung	65
Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
aTEE	Andere Thromboembolische Ereignisse
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BMI	Body-Maß-Index
BRCA	Breast Cancer Gene
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOAK	Direkte Orale Antikoagulantien
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio
IBIS	International Breast Cancer Intervention Study
KI	Konfidenzintervall
KRS	Khorana Risk Score
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulare Heparine
NOS	Invasive carcinoma not otherwise specified
NST	Breast Cancer no specific type
OR	Odds Ratio
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
PR	Progesteronrezeptor
RR	Relatives Risiko

SERM	Selektiver Östrogenrezeptormodulator
Tc	Technetium
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
UICC	Union for International Cancer Control
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorkategorie.....	21
Tabelle 2: Größe des Primärtumors (T).....	22
Tabelle 3: Lymphknotenbefall (N).....	22
Tabelle 4: Metastasierung (M).....	23
Tabelle 5: Grading.....	23
Tabelle 6: Invasion in Lymphgefäße und Venen.....	24
Tabelle 7: Resektionsgrad.....	24
Tabelle 8: Hormonrezeptorstatus.....	25
Tabelle 9: HER2/neu-Status.....	25
Tabelle 10: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).....	26
Tabelle 11: Histologie.....	26
Tabelle 12: Operative Therapie.....	27
Tabelle 13: Operative Versorgung der axillären Lymphknoten.....	27
Tabelle 14: Durchführung einer Chemotherapie.....	27
Tabelle 15: Durchführung einer Radiotherapie.....	28
Tabelle 16: Anzahl der Fortführungen, Wechsel und Abbrüche der Tamoxifentherapie.....	28
Tabelle 17: Anzahl der Fortführungen, Wechsel und Abbrüche der Tamoxifentherapie insgesamt.....	29
Tabelle 18: Vorkommen von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT).....	30
Tabelle 19: Vorkommen von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) insgesamt.....	30
Tabelle 20: Vorkommen anderer thromboembolischer Ereignisse (aTEE).....	31
Tabelle 21: Vorkommen anderer thromboembolischer Ereignisse (aTEE) insgesamt.....	31
Tabelle 22: Venöse Thromboembolien gesamt (VTE).....	32
Tabelle 23: Vorkommen venöser Thromboembolien (VTE) insgesamt.....	32
Tabelle 24: Therapie nach thromboembolischem Ereignis.....	33
Tabelle 25: Ergebnisse der Cox-Regression.....	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung je Lebensjahrzehnt zum Diagnosezeitpunkt.....	20
Abbildung 2: VTE über den Beobachtungszeitraum von 60 Monaten	32
Abbildung 3: Zeitliches Auftreten der venösen Thromboembolien (VTE) in Prozent	33

1. Einführung

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Definition und Histologie

Das Mammakarzinom wird als ein maligner, epithelialer Tumor der Brustdrüse definiert. Man unterscheidet histologisch anhand des Ursprungsgewebes eine duktale von einer lobulären Form. Dabei stammt das duktale Mammakarzinom von den Milchgängen der Brustdrüse und die lobuläre Form von den Milchdrüsenläppchen. Des Weiteren grenzt man das invasive vom nicht-invasiven Mammakarzinom, den sogenannten in-situ-Karzinomen, ab.

Die in-situ-Karzinome sind Vorläuferläsionen des Mammakarzinoms. Bei einem Carcinoma in situ besteht eine intakte Basalmembran, welche die malignen, epithelialen Zellen von gesundem Gewebe abgrenzt. Man unterscheidet zwischen einem lobulären und einem duktalem Carcinoma in situ (LCIS und DCIS).

Bei den invasiven Mammakarzinomen werden invasive Mammakarzinome ohne speziellen Typ und invasive Mammakarzinome mit speziellem Typ unterschieden. Invasive Mammakarzinome ohne speziellen Typ („no specific type“ (NST)) stellen einen Großteil der Mammakarzinome dar. Im Gegensatz dazu stehen die invasiven Mammakarzinome mit speziellem Typ, wie zum Beispiel das invasiv lobuläre Mammakarzinom¹. Dies entspricht einer Änderung der Terminologie der WHO-Klassifikation der Mammatumoren, welche zwischen der 3. Auflage (2003) und der 4. Auflage (2012), vollzogen wurde. Bis dahin differenzierte man zwischen einem invasiv duktalem Karzinom nicht anders spezifiziert („invasive carcinoma not otherwise specified“ (NOS)), jetzt NST, und einem invasiv lobulären Mammakarzinom, welches nun zu den invasiven Mammakarzinomen mit speziellem Typ zählt¹.

Mammakarzinome des Mannes sind mit 90% am häufigsten der invasiven duktalem Form zuzurechnen, gefolgt vom duktalem in-situ-Karzinom².

1.1.2 Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist weltweit die häufigste maligne Erkrankung. Im Vergleich zu allen anderen malignen Erkrankungen ist Brustkrebs bei Frauen die führende Todesursache.

Schätzungen zufolge wurde 2018 weltweit bei 2,1 Millionen Frauen Brustkrebs neu diagnostiziert. Global wurde die Mortalität im gleichen Jahr auf 620.000 Frauen geschätzt³.

In Deutschland wurde im Jahr 2014 bei fast 70.000 Frauen ein Mammakarzinom als Neuerkrankung registriert. Bei Männern wurden im gleichen Jahr 650 Neuerkrankungen vermerkt. Folglich findet sich ungefähr jede 100. Brustkrebs-Neuerkrankung bei Männern. Im Laufe ihres Lebens erkrankt fast jede achte Frau und jeder 740. Mann an Brustkrebs. Das Lebenszeitrisiko bei Frauen liegt bei 12,9%, bei Männern bei 0,1%⁴.

Einer Studie aus dem Jahr 2004 zufolge hat sich die Inzidenz des Mammakarzinoms bei beiden Geschlechtern erhöht. Über einen Zeitraum von ungefähr 20 Jahren bei Frauen um 52%, bei Männern um 26%. Das bedeutet beim Mann von 0,86 / 100.000 im Zeitraum 1973-1978, zu 1,08 / 100.000 in den Jahren 1994-1998. Die Inzidenz für Brustkrebs steigt bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter⁵. Besonders hoch ist die Inzidenz bei Frauen in Europa und in Nordamerika, besonders gering in Afrika und Asien⁶. Zahlen zu Männern in den Vereinigten Staaten belegen, dass bei Afroamerikanern und Afrikanern die Inzidenz höher ist als bei weißen Männern^{7,8}.

Das mittlere Erkrankungsalter bei Diagnosestellung weist einen geschlechtsspezifischen Unterschied auf. Der Altersmedian bei Frauen befindet sich bei 64 Jahren, derjenige der Männer liegt mit 71 Jahren deutlich höher. Das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu sterben, beträgt bei der Frau 3,5% (1 von 29) und beim Mann weniger als 0,1% (1 von 2.900)⁴.

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Es gibt eine Vielzahl von Risikofaktoren, die zur Entstehung eines Mammakarzinoms beitragen. Es ist somit derzeit unmöglich, den exakten Einfluss der einzelnen Risikofaktoren genau zu benennen.

1.1.3.1 Genetische Risikofaktoren

Ein genetisch bedingt erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom geht vor allem von Keimbahnmutationen aus. Diese Mutationen finden sich in den DNA-Reparaturproteinen. Die DNA-Reparaturproteine werden auch Tumorsuppressorgene genannt und spielen eine

entscheidende Rolle in der Karzinogenese. Die Aufgabe der Tumorsuppressorgene ist, den Zellzyklus zu kontrollieren und, wenn nötig, die Apoptose einzuleiten. Somit stellen die Tumorsuppressoren eine normale Zellproliferation sicher. Bei einer Mutation der Tumorsuppressorproteine fehlt dieser Mechanismus und es kommt zur unkontrollierten Proliferation und somit zur Tumorentstehung. Für das Mammakarzinom sind verschiedene Mutationen in den Tumorsuppressorgenen bekannt.

Ein hohes Risiko birgt die Mutation der Breast Cancer Genes (BRCA-Gene). Mutationen der BRCA-Gene begünstigen außerdem weitere Neoplasien, wie beispielsweise das Ovarialkarzinom⁹. Angaben, wie häufig BRCA-Mutationen beim männlichen Mammakarzinom vorkommen, unterscheiden sich je nach Arbeit stark. Die Häufigkeit einer BRCA2-Mutation variiert in verschiedenen internationalen Studien zwischen 4-40%¹⁰.

Das kumulative Risiko an Brustkrebs zu erkranken beträgt für eine Trägerin des mutierten BRCA1-Gens im Alter von 70 Jahren 60%. Für eine BRCA1-Mutation tragende Brustkrebs-Patientin im gleichen Alter beträgt das kumulative Risiko an kontralateralem Brustkrebs zu erkranken 83%¹¹.

Beim 70-jährigen Mann mit einer BRCA2-Mutation ist das kumulative Risiko am Mammakarzinom zu erkranken 6,8%. In allen Altersklassen ist das relative Risiko für Männer mit veränderten BRCA1- und BRCA2-Genen im Vergleich zu Männern ohne BRCA-Mutation erhöht. Am höchsten ist das relative Risiko bei Männern zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr¹².

Weitere bekannte Mutationen in den Tumorsuppressorgenen sind unter anderem PALB2 (partner and localizer of BRCA2), CHEK2 (checkpoint kinase 2) und PTEN (phosphatase and tensin homolog). Die Mutation in PTEN bildet die Grundlage der Pathophysiologie des Cowden Syndroms, das als Hamartome aller drei Keimblätter in Erscheinung tritt und unter anderem einen Risikofaktor für Brustkrebs darstellt^{13,14}.

Beim Klinefelter-Syndrom liegt eine numerische Chromosomenaberration mit einem zusätzlichen X-Chromosom vor (47,XXY). Betroffene Männer werden bei Eintritt in die Pubertät klinisch auffällig. Die Symptome sind bedingt durch einen verminderten Testosteronspiegel. Der Testosteronmangel führt zur verzögerten bzw. unvollständigen

Pubertät, zu Hochwuchs, Gynäkomastie, Hodenhypoplasie und verminderter Fertilität. Im Vergleich zu gesunden Männern ist das Risiko für Klinefelter-Patienten an Brustkrebs zu erkranken erhöht^{15,16}. Das Gleiche gilt für die Mortalität¹⁷.

1.1.3.2 Hormonelle Risikofaktoren

Östrogene und Gestagene wirken als Sexualhormone neben der Regulierung des weiblichen Zyklus auf die Ausbildung und Erhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale. In der Thelarche spielen besonders Östrogene eine Rolle, die in den Granulosazellen der Ovarien gebildet werden. Weitere Syntheseorte stellen die Nebennierenrinde, die Hoden, die Plazenta und das Fettgewebe dar.

Ein hoher Östrogenspiegel begünstigt die Karzinogenese des Mammakarzinoms und stellt somit einen Risikofaktor dar¹⁸.

Bei Frauen erhöht ein langer hormonell aktiver Zeitraum das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Je früher die Menarche und je später die Menopause, desto länger ist der hormonell aktive Zeitraum und desto höher das Mammakarzinomrisiko¹⁹. Schwangerschaften hingegen, die über die 34. Schwangerschaftswoche hinausgehen, reduzieren das Risiko für die Entstehung von Brustkrebs²⁰. Auch gilt keine oder nur eine kurze Stillzeit als Risikofaktor²¹.

Durch die Östrogenproduktion der Adipozyten stellt Adipositas einen weiteren hormonellen Risikofaktor dar. Besonders hoch ist dieses Risiko bei postmenopausalen, adipösen Frauen²². Auch bei postmenopausaler Einnahme von Hormonersatztherapien steigt, vor allem bei Einnahme gleich zu Beginn der Menopause, das Brustkrebsrisiko²³. In Bezug auf orale Kontrazeptiva erhöht die aktuelle Einnahme oder eine Einnahme während der letzten fünf Jahre das Mammakarzinomrisiko²⁴.

Durch Störungen im Hormonhaushalt kann es beim Mann zur Gynäkomastie, der Vermehrung von Brustdrüsengewebe, kommen. Ein hormonelles Ungleichgewicht erhöht das Mammakarzinomrisiko. So fördern Östrogene das Brustwachstum, Androgene hemmen es. Grund für ein hormonelles Ungleichgewicht können physiologische Vorgänge, wie der normale Alterungsprozess mit abnehmendem Testosteron- und zunehmendem Östrogenspiegel, oder pathologische Prozesse, wie ein östrogenproduzierender Hodentumor, sein^{25,26}. Die Gynäkomastie stellt einen Risikofaktor dar, ein Mammakarzinom zu entwickeln¹⁶.

Adipositas beim Mann verschiebt das Östrogen/Androgen-Gleichgewicht zugunsten der Östrogene. Vor allem Männer mit starkem Übergewicht haben ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken²⁷.

1.1.3.3 Sonstige Risikofaktoren

Ein wesentlicher Risikofaktor stellt bei allen Krebserkrankungen das Alter dar. Der männliche Brustkrebs ist häufiger bei fortgeschrittenem Alter. Nur 10% der männlichen Mammakarzinome kommen bei unter 50-Jährigen vor. Der Altersgipfel liegt im siebten Lebensjahrzent²⁸.

Für an Brustkrebs erkrankte Männer besteht ein erhöhtes Risiko auf der kontralateralen Seite ein Zweitkarzinom zu bekommen²⁹.

Männer mit positiver Familienanamnese haben ein erhöhtes Risiko am Mammakarzinom zu erkranken. Das Risiko ist umso höher, je mehr Familienangehörige von Brustkrebs betroffen sind und je jünger diese zum Zeitpunkt der Diagnose waren³⁰.

Ionisierende Strahlung, Nikotinabusus und Alkoholkonsum erhöhen außerdem die Brustkrebserkrankungswahrscheinlichkeit³¹⁻³³. Auch andere toxische Faktoren wie hohe Temperaturen am Arbeitsplatz werden bezüglich eines erhöhten Risikos beschrieben³⁴.

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Klinische Diagnostik

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Inspektion und Palpation der Mammae, sowie die Palpation der axillären und clavikulären Lymphknoten. Als häufigstes klinisches Symptom zeigt sich bei Männern ein schmerzloses Geschwulst subareolar. Auch kommen Ulzerationen, Einziehungen der Mamille, sowie Blutungen bzw. Sekretionen aus der Brustwarze vor³⁵.

1.1.4.2 Apparative Diagnostik

Indikation für Sonographie oder Mammographie stellt ein positiver Tastbefund dar. Beim Mann kann die Mammographie hilfreich sein, um ein Mammakarzinom von einer

Gynäkomastie zu unterscheiden³⁶. Bei spezifischen Fragestellungen kann auch ein Kontrastmittel-MRT der Mammæ angefertigt werden.

1.1.4.3 Invasive Diagnostik

Bei Karzinomverdacht wird zur Diagnosesicherung eine Biopsie der Mammæ und der Lymphknoten durchgeführt.

1.1.4.4 Hormonrezeptordiagnostik

Die Bestimmung des Hormonrezeptorstatus geschieht über die Immunhistochemie. Dabei wird geprüft, ob es sich um Östrogen (ER)- und Progesteron (PR)-Rezeptor positive Tumorzellen handelt. Auch der Status des HER2/neu-Rezeptors (Human epidermal growth factor receptor 2, c-erb2), ein Wachstumsfaktorrezeptor, wird bestimmt. Falls der Tumor negativ auf ER, PR und HER2/neu ist, nennt man ihn „Triple negatives Mammakarzinom“.

1.1.4.5 Staging

Das Staging des Mammakarzinoms dient der Klassifizierung des Tumorleidens und kann durch verschiedene Klassifikationssysteme erfolgen. Das häufigste stellt die TNM-Klassifikation dar. Indikation zum bildgebenden Staging sind neu diagnostizierte Mammakarzinome ab dem Stadium II (Union for International Cancer Control (UICC)) mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (>T2, N+) und/oder aggressiver Tumorbiologie (z.B. triple-negativ), sowie grundsätzlich bei Mammakarzinomen im Stadium UICC III und IV. Auch bei neu diagnostiziertem Brustkrebs mit klinischem Verdacht auf Metastasierung wird ein bildgebendes Staging empfohlen. Außerdem ist ein Staging bei geplanter Systemtherapie indiziert. Als Staging-Untersuchungen sollten neben der Skelettszintigraphie ein CT des Abdomens sowie des Thorax durchgeführt werden³⁷.

1.1.4.6 Mammakarzinome zum Diagnosezeitpunkt im Geschlechtervergleich

Männer haben mit 71 Jahren einen um sieben Jahre höheren Altersmedian als Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung⁴. Des Weiteren gibt es geschlechterspezifische Unterschiede zur Tumorgröße, zum Lymphknotenstatus, zum Tumorstadium sowie zum Hormonrezeptorstatus der Tumoren. Männer haben seltener kleinere Tumore (< 1 cm) und weisen häufiger einen Lymphknotenbefall zum Diagnosezeitpunkt auf. Auch werden bei Männern häufiger Metastasen gefunden⁵. Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass Männer erst einige Monate nach Symptombeginn zum Arzt gehen³⁵. Bei Erstdiagnose des Mannes ist das Tumorstadium fortgeschrittener, wohingegen das Grading des Tumors bei der Frau höhergradig ist³⁸. Die Histologie zeigte beim Mann vergleichsweise weniger lobuläre und mehr duktale Karzinome. Bei den auf Hormonrezeptorstatus untersuchten Patienten wurde für Progesteron- und für Östrogenrezeptoren häufiger eine Positivität beim Mammakarzinom des Mannes festgestellt⁵. Bezüglich der HER2/neu-Überexpression sind keine geschlechterspezifischen Unterschiede gefunden worden³⁹.

1.1.5 Prognose

In Deutschland unterscheidet sich die relative 5-Jahres-Überlebensrate geschlechterspezifisch um 15%. Im Gegensatz zu 88% der Frauen überleben nur 73% der Männer die ersten fünf Jahre nach Diagnose⁴. Männer weisen bei Erstdiagnose oft ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf^{2,38}. Je fortgeschrittener das Tumorstadium ist, desto geringer ist die 5-Jahres-Überlebensrate^{35,36}. Laut neusten Ergebnissen unterscheidet sich allerdings die Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens für beide Geschlechter im Stadium 4 nicht⁴⁰. Eigenständige Prädiktoren für eine verkürzte Überlebenszeit sind Patienten älter als 65 Jahre, der Befall von Lymphknoten und eine Tumorgröße von 2-5 cm⁵. Bezüglich des Hormonrezeptorstatus bedeutet ein negativer ER- und PR-Status eine schlechtere Prognose für Männer⁴¹.

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Operative Therapie

Therapie für die meisten Männer mit Mammakarzinom ist eine Mastektomie. Grund dafür ist die kleine Gesamtbrustgröße und die häufige subalveoläre Lokalisation des Tumors⁴². Während in der Vergangenheit überwiegend die radikale Mastektomie dominierte, hat sich in den letzten Jahren die modifizierte radikale Mastektomie etabliert^{43,44}. Der Unterschied zwischen der modifizierten radikalen Mastektomie und der herkömmlichen Form, der radikalen Mastektomie, besteht darin, dass bei Ersterer zwar die axillären Lymphknoten reseziert werden, aber der Musculus pectoralis major erhalten bleibt. Lokal-fortgeschrittene Tumorausdehnungen können beim Mann zu operativen Schwierigkeiten führen, da für eine vollkommene Resektion große Hautareale mit entfernt werden müssen⁴⁴.

Bezüglich der axillären Lymphknoten existiert als operative Option die klassische Axilladisektion oder die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens. Bei Männern mit klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten wird die Sentinel-Lymphknotenentfernung empfohlen^{37,45,46}. Vorteilhaft ist, dass die Patienten unter weniger postoperativen Komplikationen leiden und die mittlere Verweildauer des Krankenhausaufenthaltes gesenkt werden kann⁴⁷.

1.1.6.2 Neoadjuvante Therapie

Aufgrund der aktuell geringen Datenlage zur neoadjuvanten Behandlung des männlichen Mammakarzinoms dienen Therapiestandards der Frau zur Orientierung¹⁰. Bei Männern mit inoperablem Mammakarzinom sollte eine neoadjuvante Therapie in Betracht gezogen werden⁴⁸. Grundlage dafür sollten die biologischen Tumorcharakteristika sein⁴⁹.

1.1.6.3 Adjuvante Therapie

1.1.6.3.1 Adjuvante Radiotherapie

Für die Radiotherapie beim männlichen Mammakarzinom finden sich nur wenige Studien mit kleinen Fallzahlen. Im Vergleich zu weiblichen Brustkrebsfällen kommt es verhältnismäßig häufiger zur Radiatio. Grund hierfür ist das oft fortgeschrittene Tumorstadium des Mannes bei Erstdiagnose⁵⁰.

Grundlegend lässt sich zum derzeitigen Therapiestandard sagen: Die Indikation zur adjuvanten Bestrahlung orientiert sich an den Leitlinien der Frau⁴⁴. Dabei betonen Eggemann et al. sowie Chakravarthy et al., dass nach Mastektomie nur bei fortgeschrittenem Stadium eine Radiatio erfolgen soll, nicht aber im frühen Stadium^{51,52}. Männer, die brusterhaltend operiert werden, sollten unabhängig vom Stadium anschließend bestrahlt werden⁴⁴. Damit soll das Risiko eines Lokalrezidivs gesenkt werden⁵³.

Bei großer Tumorgröße und Invasion der Haut, der Areola, des Musculus pectoralis major oder der axillären Lymphknoten wird eine Radiatio empfohlen⁴⁸. Durch die geringe männliche Brustdrüsengröße wird schon bei einem Tumor ab einer Größe von einem Zentimeter eine Radiotherapie in der Literatur befürwortet. Auch bei mehr als einem befallenen Lymphknoten sollte eine Radiatio eingesetzt werden⁴⁴. Als weitere Indikationen für eine Bestrahlung werden histologische Parameter wie Proliferationsrate, Grading, peritumorales Gefäßwachstum und Multifokalität diskutiert^{2,10,48}.

In Studien reichen bei Männern die prozentualen Angaben zu Rezidiven in den ersten fünf Jahren nach Radiatio von 3% bis 20%². Gründe für diese Inkonsistenz könnten unterschiedliche technische Verfahren sowie Differenzen bezüglich der Gesamtstrahlendosis darstellen⁵².

Bei der Indikationsstellung zur Radiatio sollten zu erwartende Vorteile mit möglichen Risikofaktoren abgewägt werden. Vor allem das bei männlichen Brustkrebspatienten erhöhte Vorkommen von Komorbiditäten aufgrund höheren Alters muss Berücksichtigung finden. Eine beschriebene Nebenwirkung der Radiotherapie bei Frauen mit Brustkrebs ist die Kardiotoxizität. In verschiedenen Studien konnte der Zusammenhang von Bestrahlung mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden^{54,55}.

Die genaue Wirkung der Radiotherapie auf das Gesamtüberleben der Männer bedarf weiterer Studien, da die aktuelle Datenlage nicht ausreichend ist.

1.1.6.3.2 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie beim Mann richtet sich aufgrund der geringen Studienlage nach den Behandlungsstrategien der Frau. Im klinischen Alltag geschieht die Indikationsstellung sowie die Durchführung der Chemotherapie in Anlehnung an die Leitlinien der Frau. Nichtsdestotrotz werden beim Mann im Vergleich weniger Chemotherapien durchgeführt⁵⁶. In einigen Studien wurde ein geringeres Auftreten von Rezidiven nach adjuvanter Chemotherapie gezeigt^{57,58}.

Eine chinesische Studie kommt zu dem Ergebnis, dass vor allem Männer mit hohem Rezidiv- und Metastasenrisiko von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren⁵⁹. Besonders Männern mit Hormonrezeptor-Negativität wird eine Chemotherapie empfohlen⁴⁸.

Eine Studie von Giordano et al. betrachtete unterschiedliche adjuvante Therapieformen des männlichen Mammakarzinoms näher. Von allen Männern, die eine Chemotherapie erhielten, wurden 72% mit Anthrazyklinen, 9% mit Anthrazyklinen in Kombination mit Taxanen und 16% mit CMF behandelt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine Chemotherapie bezüglich Rezidiven und Gesamtüberleben von Vorteil ist, allerdings ohne klare Signifikanz⁶⁰.

Wenige der an Brustkrebs erkrankten Männer weisen einen überexprimierten HER2/neu-Rezeptor auf (2-15%)^{61,62}. Im Falle einer HER2/neu-Überexpression ist eine Therapie mit Trastuzumab empfehlenswert⁴⁸.

Aufgrund einer möglich erhöhten Toxizität sollte bei älteren Patienten mit Komorbiditäten die Indikationsstellung zur Chemotherapie besonders streng erfolgen¹⁰.

1.1.6.3.3 Endokrine Therapie

Häufig liegt ein positiver Progesteron- und Östrogenrezeptorstatus beim Mammakarzinom des Mannes vor^{28,63}. Deshalb stellt die endokrine Therapie eine gängige adjuvante Behandlungsoption dar. Die empfohlene Einnahmedauer der endokrinen Therapie beträgt fünf Jahre^{37,64}. Endokrine Therapieoptionen sind: selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM) wie Tamoxifen oder Fulvestrant, GnRH-Analoga und Aromatasehemmer.

Am häufigsten durchgeführt wird die endokrine Therapie beim Mann mit Tamoxifen. Eine große französische Studie zeigte, dass bei 72% der Patienten eine endokrine Therapie durchgeführt wurde, 85% davon mit Tamoxifen⁴³.

Der Nutzen einer endokrinen Therapie wird in mehreren Studien belegt. Giordano et al. berichten einen Rückgang an Rezidiven und ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten, die mit Tamoxifen behandelt wurden. In dieser Arbeit von Giordano et al. wird unter adjuvanter endokriner Therapie ein verlängerter Zeitraum bis zum Auftreten von Rezidiven mit einem Hazard Ratio von 0,49 (95%-KI 0,27–0,90) und einem verlängerten Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio von 0,45 (95%-KI 0,25–0,84) beschrieben⁶⁰.

Zwei Studien zeigten trotz kürzerer Einnahmedauer (<5 Jahre) einen Nutzen der endokrinen Therapie. So berichten Goss et al., selbst wenn Patienten die Therapie für weniger als zwei Jahre eingenommen haben, hat sich das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben unter endokriner Therapie erhöht⁵⁶. Eine andere Studie mit 39 Mammakarzinompatienten im Stadium II und III zeigt einen signifikant längeren Zeitraum von krankheitsfreiem Überleben als eine Vergleichsgruppe, die nicht adjuvant für ein oder zwei Jahre mit Tamoxifen behandelt wurde³⁵.

Auch für Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium stellt die endokrine Hormonentzugstherapie eine Behandlungsoption dar. Initial wurde diese ablativ durchgeführt, das heißt, Orchiectomien galten lange als Standardtherapie⁶⁵. Diese wurden dann von der medikamentösen endokrinen Therapie abgelöst. Diese stellt eine nicht-invasive, reversible und komplikationslosere therapeutische Option dar. Bei Patienten mit Metastasen zeigten retrospektive Studien, vor allem mit Tamoxifen, einen hohen Nutzen durch Reduktion der Rezidive und Mortalität³⁶.

1.2 Tamoxifen

Tamoxifen wirkt als selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM). Es besitzt zum einen als Partialagonist eine östrogene Wirkkomponente, zum anderen wirkt es kompetitiv antiöstrogen. Ob die östrogene oder antiöstrogene Wirkung überwiegt, hängt vom betreffenden Gewebe ab. Im Brustgewebe entfaltet Tamoxifen eine antiöstrogene Wirkung, wohingegen im Uterus die östrogene Komponente dominiert⁶⁶.

Tamoxifen wird seit über 40 Jahren zur Therapie von Mammakarzinomen genutzt. Eggemann et al. zeigten, dass Männer mit Brustkrebs genauso wie Frauen von einer Tamoxifenbehandlung profitieren⁶⁷. Neben der adjuvanten und palliativen Anwendung von Tamoxifen bei Brustkrebs, findet es Verwendung bei Retroperitonealfibrose (Morbus

Ormond) sowie bei Gynäkomastie^{68,69}. Eine Gynäkomastie kann unter anderem die Nebenwirkungen einer antiandrogenen Therapie beim Prostatakarzinom darstellen. Durch die Deprivation der Androgene kann eine Gynäkomastie entstehen, welche wiederum mit Tamoxifen behandelt werden kann. In einer Studie wurde bei Prostatakarzinompatienten mit Gynäkomastie unter Therapie mit dem Antiandrogen Bicalutamid zusätzlich Tamoxifen gegeben. Die Gruppe mit paralleler Einnahme von Bicalutamid und Tamoxifen pro Tag zeigte 8% an Gynäkomastien, im Gegensatz zu 67% in der Gruppe, die nur Bicalutamid bekam⁷⁰.

Eine Studie über die prophylaktische Tamoxifengabe für Hochrisikopatientinnen ergab, dass Mammakarzinome mit positivem ER-Status durch Tamoxifeneinnahme reduziert wurden. Diese Reduktion wurde sogar über den Einnahmezeitraum hinaus beobachtet. Hingegen kamen Mammakarzinome mit negativem ER-Status in der Tamoxifen-Gruppe genauso häufig vor wie in der Placebo-Vergleichsgruppe⁷¹.

Außer bei den genannten Indikationen gibt es weitere positive Effekte der Tamoxifentherapie. Der Tamoxifeneinnahme wird eine Senkung des Gesamtcholesterins und dadurch eine protektive kardiovaskuläre Komponente zugeschrieben^{72,73}. Es wird vermutet, dass Tamoxifen auch die Spermatogenese positiv beeinflusst⁷⁴. Vor allem die Kombination mit Testosteron Undecanoat wurde in einer Studie als effektiv belegt⁷⁵.

Tamoxifen wird über das Cytochrom-P450-Enzymsystem verstoffwechselt. Durch einen gemeinsamen Cytochrom-P450-Stoffwechsel kann es zu Interaktionen zwischen zahlreichen Arzneimitteln kommen. Tamoxifen wird mittels CYP2D6 und CYP3A4 in seine aktiven Metaboliten, 4-Hydroxy-N-desmethyltamoxifen (Endoxifen) und 4-Hydroxytamoxifen, umgewandelt⁷⁶⁻⁷⁸. Interaktionen kommen beispielsweise mit Antidepressiva wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) vor, da diese CYP2D6 inhibieren. Durch einen verminderten CYP2D6-Metabolismus wird weniger Endoxifen gebildet und die Wirkung der Tamoxifentherapie somit abgeschwächt⁷⁹.

Dieser Effekt kann auch durch individuelle CYP2D6-Ausprägung bedingt sein. CYP2D6-Varianten mit schwacher Funktion (poor metabolizer) sind mit einem verminderten Tamoxifenansprechen und einer erhöhten Rezidivrate assoziiert⁸⁰. Für eine individualisierte endokrine Therapie wäre somit die Bestimmung der CYP2D6-Genotyps oder die Durchführung eines „Therapeutic Drug Monitoring“ (TDM) von Nutzen, um eine adäquate Wirkung der Tamoxifenbehandlung zu gewährleisten^{78,81}. Laut Goetz et al. sollte folglich die

Tamoxifenstandarddosis von 20 mg oral pro Tag je nach CYP2D6-Variante angepasst werden⁸².

1.2.1 Nebenwirkungen der Tamoxifenbehandlung

Die Nebenwirkungen der Tamoxifentherapie beim Mann sind im Gegensatz zur Frau nur wenig erforscht. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der endogenen Östrogenspiegel und der Östrogenrezeptorverteilung stellen Grundlage zur Annahme dar, dass sich die Nebenwirkungen zwischen den Geschlechtern unterscheiden^{83,84}.

Bei der Frau wurde viel Wissen über Nebenwirkungen der Tamoxifentherapie in der ATAC- sowie IBIS-Studie generiert. Das Akronym ATAC steht für Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination. In der ATAC-Studie wurden unterschiedliche adjuvante, hormonelle Therapiekonzepte zur Behandlung von Brustkrebs dokumentiert und verglichen. So wurde bei alleiniger Tamoxifenbehandlung von postmenopausalen Frauen festgestellt, dass während der Einnahme 40% unter Hitzewallungen, 30% unter Gelenkschmerzen und 17% unter Müdigkeit und Stimmungsschwankungen litten. Tiefe Beinvenenthrombosen kamen bei 2,4% und andere venöse thrombotische Ereignisse bei 4,5% der Frauen während der Tamoxifentherapie vor⁸⁵.

In der IBIS-I-Studie (International Breast Cancer Intervention Study) wurde Tamoxifen präventiv an Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko gegeben. Zwar zeigte sich eine reduzierte Brustkrebsinzidenz, allerdings ebenso das Auftreten von starken Nebenwirkungen. Das relative Risiko für venöse Thrombosen bei der Tamoxifen-Gruppe war um den Faktor 2,5 höher (95%-KI 1,5-4,4, $p=0,001$) als bei der Placebo-Gruppe. Thromboembolische Ereignisse wurden vor allem in den ersten drei Monaten nach größeren Operationen oder nach längerer Immobilität beobachtet⁸⁶.

Allerdings wurde für Frauen mit Mammakarzinom im Gegensatz zu Frauen ohne Krebs grundsätzlich ein erhöhtes Risiko thrombotischer Ereignisse festgestellt⁸⁷.

Prostatapatienten, die Tamoxifen entweder alleine oder in Kombination mit Antiöstrogene einnahmen, wiesen gastrointestinale Begleiterscheinungen wie Diarrhoe, Nausea und Erbrechen auf^{88,89}.

In Studien zu Männern mit Brustkrebs wurde auch unter Tamoxifenbehandlung von Nebenwirkungen berichtet. Psychische Auffälligkeiten wie verminderte Libido, Stimmungsschwankungen, Depressionen, Angst- sowie Schlafstörungen wurden dokumentiert⁹⁰⁻⁹². Wie schon in Studien mit Frauen wurden im Zusammenhang mit Tamoxifen auch Hitzewallungen beim Mann beschrieben^{90,91}. Des Weiteren wurden Gewichtszunahme und Potenzstörungen als Begleiterscheinung angegeben⁹⁰⁻⁹².

Thromboembolische Vorfälle wurden auch beim männlichen Mammakarzinompatienten mit Tamoxifentherapie dokumentiert. Pemmaraju et al. registrierten bei 6 von 64 Patienten (9%) unter Tamoxifenbehandlung ein thrombotisches Ereignis⁹⁰. Bradley et al. beschreiben zwei Vorfälle von tiefen Beinvenenthrombosen bei 109 Patienten (1,8%)⁹¹.

Des Weiteren wurde auch bei anderen antihormonellen Behandlungen ein erhöhtes Thromboembolierisiko für Männer beobachtet. So wurde im Gegensatz zur Placebo-Gruppe bei Prostatakarzinompatienten unter der Behandlung mit dem SERM Toremifen eine erhöhte Rate an Thromboembolien festgestellt. Bei 2,6% (n=17) der Patienten der Toremifen-Gruppe wurden thromboembolische Ereignisse beobachtet, in der Placebo-Gruppe hingegen nur bei 1,1% (n=7). Das entsprach einem relativen Thromboembolierisiko von 2,4 bei Toremifeneinnahme⁹³.

1.3 Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“

Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet die deutschlandweite Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg. Diese erhebt seit 2009 bis zum heutigen Zeitpunkt Daten zum männlichen Mammakarzinom. Registerstudien erfassen für eine definierte Population praxisbezogene Daten zur Diagnostik, Therapie und Verlauf. Registerstudien gehören zu den nichtinterventionellen Studien. Vor allem bei seltenen Erkrankungen und bei spezifischer klinischer Fragestellung werden Registerstudien durchgeführt.

Die Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ wurde konzipiert, um aktuelle umfangreiche Daten hinsichtlich Anamnese, Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf zu vereinen. Die erfassten Daten sollen Grundlage für die Optimierung bestehender Therapiekonzepte sein und dienen zur Durchführung künftiger klinischer Studien.

Bis zum Beginn der vorliegenden Arbeit im November 2017 wurden 506 Männer mit Mammakarzinom in die Registerstudie aufgenommen. Nach aktuellem Kenntnisstand stellt dies im Vergleich zu bestehenden Studien derzeit die größte Fallzahl dar.

1.4 Fragestellung

Aufgrund der relativen Seltenheit des männlichen Mammakarzinoms bezieht sich ein überwiegender Teil des aktuell verfügbaren Datenmaterials zum Vorkommen von Thromboembolien unter Tamoxifentherapie auf Mammakarzinomstudien der Frau.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse beim männlichen Mammakarzinom unter Tamoxifentherapie zu ermitteln und mögliche Risikofaktoren zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen helfen, das bisherige Vorgehen der Tamoxifentherapie zu optimieren und Nebenwirkungen zu minimieren.

2. Material und Methoden

2.1 Darstellung der Registerstudie

Die Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban Dan Costa und Prof. Dr. med. Holm Eggemann begann im Mai 2009 und dauert bis zum jetzigen Zeitpunkt fort.

Bei jeder Ersterhebung werden neben Alter, Gewicht, Körpergröße, Beruf und Vorerkrankungen des Patienten auch bösartige Erkrankungen in der Familienanamnese erfasst. Klinisch wird dokumentiert, ob der Tumor und/oder die axillären Lymphknoten tastbar sind. Außerdem werden die zu tastende Größe und, falls vorhanden, Ulzerationen des Tumors festgehalten.

Bezüglich der Diagnostik werden das Diagnosedatum, das Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) und die gemessene Tumorgöße bei Mammographie, Mammasonographie und MRT notiert. Zusätzlich werden sonographisch suspekten axillären Lymphknoten vermerkt. Zur Tumorcharakterisierung wird die Größe, die Lage, der histologische Typ und die TNM-Klassifizierung des Tumors sowie die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten angegeben. Des Weiteren werden die Untersuchungsergebnisse zum Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus, zur Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung und zur Cerb2-Expression registriert.

Auch wird im Rahmen der Ersterhebung das Datum und die Art des Eingriffs sowie die Ergebnisse einer durchgeführten Axilladissektion oder Sentinel-Lymphknotenbiopsie dokumentiert. Im Falle einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie wird ebenfalls die Markierungsmethode (Tc-Markierung oder Farbmarkierung) angegeben. Erfolgt eine Radiotherapie, so wird festgehalten, ob die Thoraxwand und/oder die Lymphabflusswege bestrahlt wurden. Kommt eine Chemotherapie zur Anwendung, wird das applizierte Therapieschema notiert und auch ob die Therapie adjuvant, neoadjuvant oder palliativ geschieht. Therapiezyklusbezogen werden Nebenwirkungen wie beispielsweise Blutbildveränderungen, Allergien und Infektionen erfasst. Darüber hinaus werden nebenwirkungsbedingte Zyklusverschiebungen von mehr als fünf Tagen, Dosisreduktionen, Hospitalisierungen oder Chemotherapieabbrüche dokumentiert. Des Weiteren wird bei der Ersterhebung festgehalten, ob und welche endokrine Therapie und/oder Antikörpertherapie durchgeführt werden.

Anschließend an die Ersterhebung werden über einen Zeitraum von fünf Jahren sechsmonatige Follow-ups mit den Patienten realisiert und diese dokumentiert. Dabei wird festgehalten, ob der Patient zum Zeitpunkt des Follow-ups am Leben oder verstorben ist. Im Todesfall wird Todesdatum und Todesursache (Mammakarzinom, unbekannt oder andere) dokumentiert. Beim lebenden Patient mit aufgetretenem Rezidiv wird notiert, ob es sich um ein Lokal- oder Fernrezidiv handelt. Zur endokrinen Therapie wird bei jedem Follow-up angegeben, ob diese fortgesetzt, auf ein anderes Medikament umgestellt oder abgebrochen wurde. Zusätzlich werden Nebenwirkungen registriert, welche in sechs Kategorien eingeteilt sind. Diese sind Hitzewallungen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Potenzstörungen, tiefe Venenthrombosen und andere thrombotische Ereignisse. Hitzewallungen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und Potenzstörungen werden in Grad eins bis vier eingestuft. Nicht gelistete Nebenwirkungen werden unter „andere Nebenwirkungen“ zusammengefasst.

Ziel der Registerstudie ist es, im großem Umfang Daten zur Anamnese, Histologie, Diagnostik, Therapie und zum Krankheitsverlauf zu ermitteln, um damit Grundlagen für optimierte zukünftige Therapiekonzepte zu erarbeiten.

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium ist neben dem histologisch gesicherten Mammakarzinom beim männlichen Patienten das Mindestalter von 18 Jahren. In die Registerstudie werden Mammakarzinompatienten bis zum Beginn der Chemotherapie oder, wenn keine Chemotherapie erfolgen muss, bis sechs Monate nach Operation aufgenommen.

Ausgeschlossen von der Auswertung wurden Patienten, bei denen ein Follow-up weniger als sechs Monate dokumentiert ist und welche nicht mit Tamoxifen therapiert wurden. Patienten wurden von der weiteren Auswertung ab dem Zeitpunkt ausgeschlossen, an dem sie die Tamoxifentherapie abgebrochen oder zu einer anderen endokrinen Therapie gewechselt haben.

Zwischen Mai 2009 und November 2017 wurden 506 Männer in die Registerstudie aufgenommen, bei denen in unterschiedlichen medizinischen Einrichtungen deutschlandweit ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien verblieben 225 Männer für die Analyse.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) der Version 23 und 26 und mit Microsoft Excel für Mac der Version 15.35. Mittels der deskriptiven Statistik wurde die Häufigkeit der thrombotischen Vorfälle ermittelt. Die Zusammenhänge zwischen einer entstandenen Thromboembolie und möglichen Risikofaktoren wurde mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Das Cox-Regressionsmodell ist ein Modellierungsverfahren aus dem Bereich der statistischen Überlebensdaueranalyse. Ziel ist es, Risikofaktoren, welche potentiell zum Eintreten eines gewissen Events über einen bestimmten Zeitraum führen, zu analysieren. Dieser Ansatz bietet die Möglichkeit, auch zeitzensierte Daten, also konkret Patienten, für die das zu untersuchende Event im Beobachtungszeitraum noch nicht eingetreten ist, in die Modellierung aufzunehmen. Da in dem bearbeiteten Datensatz dieser Arbeit eine solche Rechtszensierung vorliegt, eignet sich hierfür ein Cox-Regressionsmodell besser als herkömmliche Regressionsverfahren.

Das Cox-Regressionsmodell wird daher verwendet, um den Effekt von möglichen Einflussfaktoren auf das Vorkommen von thromboembolischen Ereignissen analysieren zu können. Die zentrale Annahme im Cox-Regressionsmodell ist, dass das Hazard Ratio über die Zeit proportional ist. Deshalb wird das Cox-Modell auch „proportional hazards regression“ genannt⁹⁴.

Daher kann mit diesem Modell der Einfluss von erklärenden Variablen auf das Auftreten einer Thromboembolie im Laufe der Follow-ups betrachtet werden. Durch die Berechnung der Hazard-Raten mit Hilfe des Regressionskoeffizienten lässt sich die Stärke der Zusammenhänge analysieren. Mit einem 95%-Konfidenzintervall wird die Genauigkeit der Hazard-Ratio-Schätzung angegeben. Für alle analysierten Variablen wird der p-Wert, der Effekt auf das Hazard Ratio (HR) und das Konfidenzintervall (KI) berichtet. Für jeden potentiellen Risikofaktor wurde jeweils eine univariate Cox-Regression geschätzt.

Das Cox-Regressionsmodell wurde in dieser Arbeit mit freundlicher Unterstützung des Instituts für Biometrie und medizinische Informatik Magdeburg durchgeführt.

2.4 Rechtliche Aspekte

Die vorliegende Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki sowie der Verordnung der Good Clinical Practice durchgeführt^{95,96}. Des Weiteren wurde die Studie von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg unter der Seriennummer IKP114/2009 am 08.09.2009 genehmigt. Im Deutschen Register Klinischer Studien ist die Studie unter der Nummer DRKS00009536 zu finden. Alle Patienten geben das schriftliche Einverständnis zur Datenübermittlung vor Teilnahme an der Studie.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemein

3.1.1 Patientenkollektiv

Zwischen Mai 2009 und November 2017 wurden 506 Männer mit Mammakarzinom in die Registerstudie aufgenommen. Alle Teilnehmer, die nicht mit Tamoxifen behandelt wurden, wurden bei der Analyse ausgeschlossen (n=199). 307 wurden mit Tamoxifen therapiert. Tamoxifenpatienten, die kürzer als sechs Monate am Follow-up teilgenommen haben, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt (n=82). Es verblieben 225 Männer für die Analyse. Von 225 Männern wurde bei 221 eine Angabe bezüglich des Alters zum Diagnosezeitpunkt gemacht. Der Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose betrug 66,8 Jahre. Im Median waren die Männer 69,1 Jahre alt. Die Altersspannweite lag zwischen 26 und 89 Jahren. Die Altersverteilung war mit 36,7% im 8. Lebensjahrzehnt am höchsten und mit 0,9% in der Altersgruppe 20-29 am geringsten (Abbildung 1).

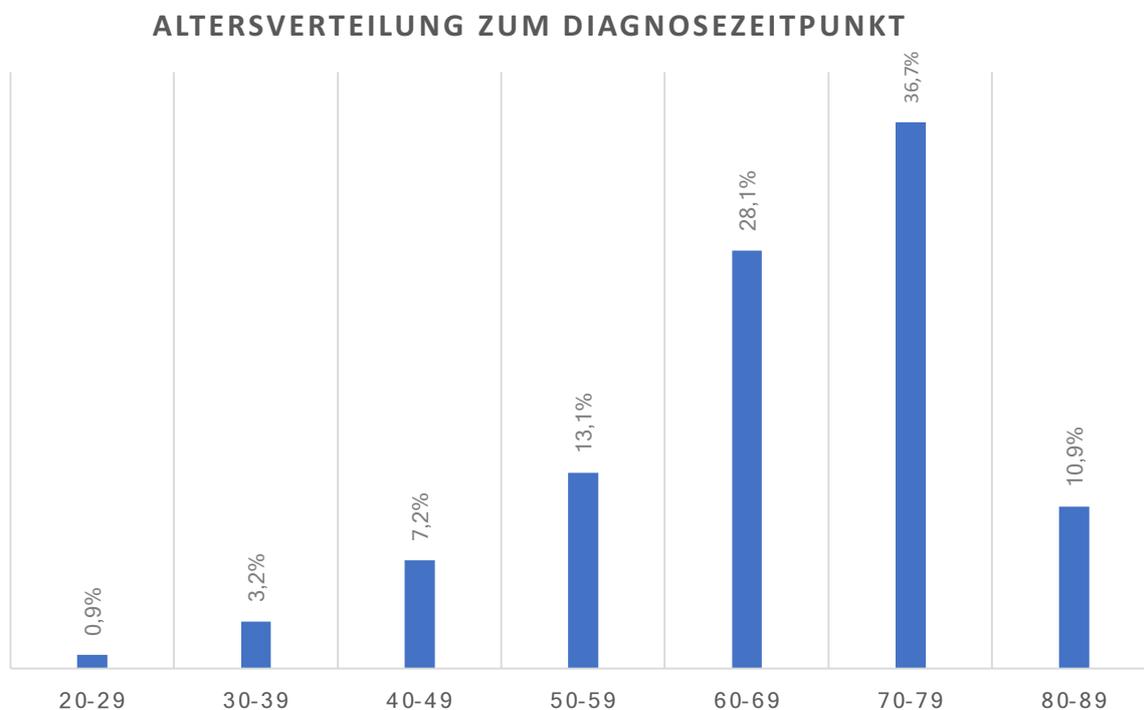


Abbildung 1: Altersverteilung je Lebensjahrzehnt zum Diagnosezeitpunkt

Des Weiteren wurde in Bezug auf das Patientenkollektiv der BMI ermittelt. Im Mittel betrug dieser 28,6 kg/m², was laut Klassifikation einer Präadipositas entspricht. Die BMI-Spannweite lag bei 16,6 kg/m² bis 62,5 kg/m².

3.1.2 Tumorcharakteristika

3.1.2.1 Tumorage

Bei der Ersterhebung wurde von 225 Tamoxifenpatienten bei 206 die Seitenlage des Tumors angegeben. Bei 52,9% (n=109) der Männer wurde der Tumor auf der rechten Seite gefunden, bei 45,6% (n=94) auf der linken Seite. 1,5% (n=3) der Männer waren beidseits betroffen (Tabelle 1).

Tabelle 1: Tumorage

	Rechts	Links	Beidseits
Häufigkeit	52,9% (n=109)	45,6% (n=94)	1,5% (n=3)

3.1.2.2 Tumorgroße

Tabelle 2 listet die Tumorgroßen mit jeweiliger prozentualer Häufigkeit und Patientenzahl auf. Die Tumorgroße wurde bei 219 Patienten vermerkt. Am häufigsten wurden die Karzinome mit 44,3% (n=97) T1 zugeordnet, was Tumoren kleiner als zwei Zentimeter entspricht. 41,1% (n=90) ließen sich zu Tumoren zwischen zwei bis fünf Zentimeter, also T2, zuordnen. 11% der Tumoren (n=24) hatten bereits die Brustwand infiltriert, was T4 entspricht. 1,8% (n=4) gehören mit einer Tumorgroße über fünf Zentimeter zu T3. Ein Carcinoma in situ (Tis) kam zu 1,4% (n=3) vor. Bei 0,5% (n=1) war kein Primärtumor nachweisbar (T0)⁹⁷.

Tabelle 2: Größe des Primärtumors (T)

	Definition	%	N
T0	kein Primärtumor nachweisbar	0,5	1
Tis	Carcinoma in situ	1,4	3
T1	<2 cm	44,3	97
T2	2-5 cm	41,1	90
T3	>5 cm	1,8	4
T4	Infiltration der Brustwand	11,0	24

3.1.2.3 Lymphknotenbefall

Der Lymphknotenstatus war bei 217 Tamoxifenpatienten angegeben. Bei über der Hälfte (57,1% (n=124)) der Männer mit Mammakarzinom konnte kein Befall der Lymphknoten festgestellt werden (N0). Bei 28,6% (n=62) der Männer wurde ein Befall mit beweglichen, axillären Lymphknoten festgestellt, was einem N1-Status entsprach. Ein unbeweglicher, axillärer Lymphknotenbefall bzw. ein isolierter, ipsilateraler Lymphknotenbefall der Arteria mammaria interna wurde bei 11,1% (n=24) diagnostiziert (N2). Bei N3 sind supra- oder infraclavikuläre Lymphknoten bzw. gleichzeitig axilläre und Mammaria-interna-Lymphknoten befallen⁹⁷. Dieser Zustand lag bei 3,2% (n=7) des Kollektivs vor.

In Tabelle 3 werden die unterschiedlichen Stadien des Lymphknotenbefalls mit jeweiliger Häufigkeit sowie Patientenanzahl dargestellt.

Tabelle 3: Lymphknotenbefall (N)

	Definition	%	N
N0	Kein Lymphknotenbefall	57,1	124
N1	Beweglicher axillärer Befall der Lymphknoten	28,6	62
N2	Fixierter axillärer Lymphknotenbefall oder isolierter Befall ipsilateraler A. mammaria interna-Lymphknoten	11,1	24
N3	Befall von supra- oder infraclavikulären Lymphknoten oder gleichzeitiger Befall axillärer und Mammaria-interna-Lymphknoten	3,2	7

3.1.2.4 Metastasen

Bei 209 der 225 Tamoxifenpatienten war der Metastasierungszustand bekannt (Tabelle 4). Bei 94,7% (n=198) der Männer lagen keine Metastasen vor (M0). Bei 5,3% (n=11) hingegen wurden Fernmetastasen festgestellt, was M1 entspricht⁹⁷.

Tabelle 4: Metastasierung (M)

	M0	M1
Häufigkeit	94,7% (n=198)	5,3% (n=11)

3.1.2.5 Grading

Um den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes beurteilen zu können, wird eine Einstufung in unterschiedliche Grade vorgenommen. Das Grading gibt somit die Abweichung des Tumorgewebes vom normalen Gewebe an. Je höher das Grading, desto schlechter differenziert ist der Tumor.

Von den 225 Tamoxifenpatienten wurde bei 218 ein Grading angegeben. In Tabelle 5 wird das Tumorgrading der zu analysierenden Männer mit Mammakarzinom aufgezeigt. Am häufigsten kommt mit 62,4% (n=136) mäßig differenziertes, bösartiges Gewebe (Grad 2) vor. Schlecht differenziertes Tumorgewebe (Grad 3) wurde bei 26,6% (n=58) festgestellt. Gut differenziertes Gewebe (Grad 1) war bei 11,0% (n=24) zu finden.

Tabelle 5: Grading

	Definition	%	N
Grad 1	Gut differenziert	11,0	24
Grad 2	Mäßig differenziert	62,4	136
Grad 3	Schlecht differenziert	26,6	58

3.1.2.6 Invasion in Lymphgefäße und Venen

Die Invasion in Lymphgefäße (L) bzw. Venen (V) wird in L0/V0 oder L1/V1 angegeben. Von 201 Mammakarzinompatienten gibt es Angaben zur Lymphgefäßinvasion, von 197 zur venösen

Invasion. Mit einem V0-Status von 94,4% (n=186) vs. einem L0-Status von 60,7% (n=122) sind Invasionen des venösen Systems seltener als Invasionen der Lymphgefäße (Tabelle 6). Mit L1-Stadien von 39,3% (n=79) kommt die Lymphgefäßinvasion deutlich häufiger als die der Venen (5,6% (n=11)) vor.

Bei neun der 197 Patienten mit Informationen zum Lymphgefäß- sowie Venenstatus lag eine L1- sowie V1-Situation vor. Das entsprach 4,6% (n=9).

Tabelle 6: Invasion in Lymphgefäße und Venen

	Lymphgefäßinvasion		Veneninvasion	
	%	N	%	N
0	60,7	122	94,4	186
1	39,3	79	5,6	11

3.1.2.7 Resektionsgrad

Der Resektionsgrad (R) wird in R0, R1 und R2 unterteilt. Von 202 Männern liegen Informationen zum Resektionsgrad vor. Bei 99,5% (n=201) wurde operativ der Tumor vollständig entfernt, was somit R0 entspricht (Tabelle 7). Bei einem Mann (0,5%) verblieben makroskopische Tumoranteile (R2).

Tabelle 7: Resektionsgrad

	Definition	%	N
R0	Freie Resektionsränder	99,5	201
R1	Mikroskopisch verbleibende Tumoranteile	0	0
R2	Makroskopisch verbleibende Tumoranteile	0,5	1

3.1.2.8 Hormonrezeptorstatus

Der Progesteron- sowie Östrogenrezeptorstatus stellt eine wichtige Komponente bezüglich der Therapieplanung und Prognoseeinstufung dar. Das Vorhandensein von ER und PR in den Tumorzellen wird als positiver Hormonrezeptorstatus bezeichnet. Für die Auswertung waren

224 Angaben zum ER und 222 zu PR vorhanden. Bei 98,7% (n=221) wurde der ER und bei 93,2% (n=207) der PR als positiv diagnostiziert (Tabelle 8).

Tabelle 8: Hormonrezeptorstatus

	Östrogenrezeptor		Progesteronrezeptor	
	%	N	%	N
Positiv	98,7	221	93,2	207
Negativ	1,3	3	6,8	15

3.1.2.9 HER2/neu-Rezeptor

Da HER2/neu ein therapeutisches Zielprotein darstellt, ist die Bestimmung des HER2/neu-Status von Wichtigkeit. Der HER2/neu-Status wird in 0, 1, 2 und 3 angegeben. Wenn keine Überexpression des Wachstumsfaktors vorliegt, dann wird der HER2/neu-Status als 0 bewertet. Bei 1 findet zwar im Färbeergebnis eine schwache Reaktion statt, allerdings nicht ausreichend, sodass keine Überexpression vorliegt. 2 bedeutet eine schwache Überexpression, bei 3 spricht man von einer starken Überexpression.

Von 177 Männern liegt das Ergebnis zum HER2/neu-Status vor. Bei 69,5% (n=123) findet keine Überexpression statt (HER2/neu-Status 0 und 1). 20,3% (n=36) werden einer schwachen Überexpression zugerechnet, 10,2% (n=18) einer starken Überexpression (Tabelle 9).

Tabelle 9: HER2/neu-Status

	Definition	%	N
0	Keine Überexpression	12,4	22
1	Keine Überexpression	57,1	101
2	Schwache Überexpression	20,3	36
3	Starke Überexpression	10,2	18

3.1.2.10 Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ist ein Verfahren zur Chromosomenanalyse. Das FISH-Verfahren hilft beispielsweise dabei, Genamplifikationen oder -deletionen zu

diagnostizieren. Von den 225 Männern mit Brustkrebs unter Tamoxifentherapie wurden bei 28,4% (n=64) Ergebnisse zur FISH dokumentiert. Bei 79,7% (n=51) ist das Ergebnis negativ, bei 20,3% (n=13) positiv (Tabelle 10).

Tabelle 10: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

	FISH negativ	FISH positiv
Häufigkeit	79,7% (n=51)	20,3% (n=13)

3.1.2.11 Histologischer Typ

Von 223 Männern mit Mammakarzinom unter Tamoxifentherapie sind histologische Angaben vorhanden (Tabelle 11). Histologisch sind 90,1% (n=201) der invasiv duktalem Form zuzurechnen. Deutlich seltener mit 1,8% (n=4) wurde die invasiv lobuläre Form diagnostiziert. 6,7% (n=15) der Männer wiesen sowohl eine invasiv duktalem Form als auch ein DCIS auf. Patienten nur mit DCIS machten 1,3% (n=3) aus.

Tabelle 11: Histologie

Histologie	%	N
Invasiv duktalem	90,1	201
Invasiv lobulär	1,8	4
DCIS	1,3	3
DCIS + invasiv duktalem	6,7	15

3.1.3 Therapie

3.1.3.1 Operation

Von den 225 Tamoxifenpatienten sind bei 216 der Erkrankten Informationen bezüglich operativer Therapiemaßnahmen bekannt (Tabelle 12). Bei 96,8% (n=209) wurde eine Mastektomie durchgeführt. 2,8% (n=6) wurden brusterhaltend therapiert. Bei 0,5% (n=1) wurde keine Operation durchgeführt.

Tabelle 12: Operative Therapie

	%	N
Mastektomie	96,8	209
Brusterhaltende Operation	2,8	6
Keine Operation	0,5	1

Bezüglich der operativen Versorgung der axillären Lymphknoten gibt es Informationen zu 197 Männern (Tabelle 13). Bei 51,3% (n=101) wurde die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens durchgeführt. Bei 35,0% (n=69) erfolgte eine Axilladisektion. Die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens plus Axilladisektion wurde bei 13,7% (n=27) angewendet.

Tabelle 13: Operative Versorgung der axillären Lymphknoten

	%	N
Sentinel-Lymphknotenentfernung	51,3	101
Axilladisektion	35,0	69
Sentinel-Lymphknotenentfernung und Axilladisektion	13,7	27

3.1.3.2 Chemotherapie

Von 223 Männern wurde bei 55,6% (n=124) keine Chemotherapie durchgeführt (Tabelle 14). 44,4% (n=99) hingegen erhielten eine Chemotherapie, davon 88,9% (n=88) adjuvant. Bei 9,1% (n=9) fand die Chemotherapie neoadjuvant statt. Einen palliativen Ansatz hatte die Chemotherapie bei 2,0% (n=2) der Patienten.

Tabelle 14: Durchführung einer Chemotherapie

	%	N
Keine Chemotherapie	55,6	124
Chemotherapie	44,4	99
Davon:		
neoadjuvant	9,1	9
adjuvant	88,9	88
palliativ	2,0	2

3.1.3.3 Radiotherapie

Ob eine Radiotherapie durchgeführt wurde, ist bei 215 von 225 Männern bekannt. Bei 51,6% (n=111) fand eine Radiotherapie statt, bei 48,4% (n=104) nicht (Tabelle 15).

Tabelle 15: Durchführung einer Radiotherapie

	Häufigkeit	N
Radiotherapie	51,6%	111
Keine Radiotherapie	48,4%	104

3.1.4 Fortführung der Therapie

Ob die endokrine Therapie mit Tamoxifen weitergeführt, gewechselt oder abgebrochen wird, wurde bei jedem Follow-up vermerkt (Tabelle 16).

Tabelle 16: Anzahl der Fortführungen, Wechsel und Abbrüche der Tamoxifentherapie

Follow-up	6		12		18		24		30	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fortführung	218	96,9%	171	94,5%	140	95,9%	114	95,8%	88	96,7%
Wechsel	0	0,0%	4	2,2%	2	1,4%	3	2,5%	1	1,1%
Abbruch	7	3,1%	6	3,3%	4	2,7%	2	1,7%	2	2,2%
Follow-up	36		42		48		54		60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fortführung	64	95,5%	54	98,2%	43	93,5%	30	90,9%	20	90,9%
Wechsel	2	3,0%	0	0,0%	1	2,2%	0	0,0%	0	0,0%
Abbruch	1	1,5%	1	1,8%	2	4,3%	3	9,1%	2	9,1%

Insgesamt wurde in der Mehrzahl der Fälle (80,4% (n=181)) die Therapie mit Tamoxifen fortgesetzt (Tabelle 17).

Tabelle 17: Anzahl der Fortführungen, Wechsel und Abbrüche der Tamoxifentherapie insgesamt

	n	%
Fortführung	181	80,4%
Wechsel	13	5,8%
Abbruch	30	13,3%

Die prozentual häufigsten Therapieabbrüche wurden bei Follow-up 54 und 60 mit jeweils 9,1% (n = 3 bzw. 2) registriert, die wenigsten bei Follow-up 36 mit 1,5% (n=1). Insgesamt 13,3% der (n=30) Männer brachen im Laufe der Follow-ups die Tamoxifenbehandlung ab. Die Gründe für den Abbruch wurden bei 70,0% (n=21) dokumentiert. Davon brachen mit 57,1% (n=12) am meisten Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Der Einnahmestopp geschah bei 19,0% (n=4) auf Patientenwunsch. Bei 9,5% (n=2) war ein Tumorprogress die Ursache. Bei 14,3% (n=3) wurde das Therapieende frühzeitig durch den behandelnden Arzt in Follow-up 48 bzw. 54 angeordnet.

Die häufigsten Wechsel in der endokrinen Therapie wurden prozentual in Follow-up 36 mit 3,0% (n=2) festgestellt. Bei Follow-up 42, 54 und 60 wurde keine Umstellung der endokrinen Therapie vermerkt. Insgesamt wechselten 5,8% (n=13) der Männer innerhalb der endokrinen Therapie (Tabelle 17).

Grund für den Wechsel stellte bei 92,3% (n=12) ein Tumorprogress dar. 7,7% (n=1) wechselten aufgrund eines thromboembolischen Ereignisses die endokrine Therapie weg von Tamoxifen. Nach Beendigung der Tamoxifentherapie wurde bei 69,2% (n=9) die endokrine Therapie mit Aromatasehemmern weitergeführt. Bei 23,1% (n=3) wurde eine Kombination von Aromatasehemmer und GnRH-Analoga eingesetzt. 7,7% (n=1) wurden nach Tamoxifentherapieende mit Fulvestrant weitertherapiert.

3.2 Thromboembolische Ereignisse

Im Folgenden wird das Vorkommen tiefer Beinvenenthrombosen und anderer thromboembolischer Ereignisse analysiert, um diese anschließend zusammenfassend zu betrachten. Zum Zeitpunkt der Auswertung war ein medianes Follow-up von 24 Monaten gegeben.

3.2.1 Tiefe Beinvenenthrombosen

In Tabelle 18 wird die Anzahl von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT), die während Follow-up sechs bis sechzig registriert wurden, aufgelistet. Tiefe Beinvenenthrombosen kamen prozentual am meisten mit 3,4% (n=5) bei Follow-up 18 vor. Ab Follow-up 42 wurden keine weiteren tiefen Beinvenenthrombosen unter Tamoxifentherapie registriert. Insgesamt kamen bei 5,8% der Tamoxifenpatienten (n=13) tiefe Beinvenenthrombosen vor (Tabelle 19).

Tabelle 18: Vorkommen von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT)

Follow-up	6		12		18		24		30	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TVT	6	2,7%	0	0,0	5	3,4%	0	0,0	1	1,1%
keine TVT	219	97,3%	181	100,0%	141	96,6%	119	100,0%	90	98,9%
Follow-up	36		42		48		54		60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TVT	1	1,5%	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
keine TVT	67	98,5%	55	100,0%	47	100,0%	33	100,0%	22	100,0

Tabelle 19: Vorkommen von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) insgesamt

	n	%
TVT	13	5,8
Keine TVT	212	94,2

3.2.2 Andere thromboembolische Ereignisse

Die meisten anderen thromboembolischen Ereignisse (aTEE) kamen im Follow-up 36 mit 1,5% (n=1) vor (Tabelle 20). Bei drei weiteren Follow-ups wurden aTEE dokumentiert. Bei Follow-up 6 wurden 1,3% (n=3), bei Follow-up 12 1,1% (n=2) und bei Follow-up 18 1,4% (n=2) vermerkt. Nach dem Follow-up 36 wurden keine weiteren aTEE unter Tamoxifentherapie registriert. Insgesamt wurde bei 3,6% (n=8) ein aTEE festgestellt (Tabelle 21).

Überwiegend (75%, n=6) fand sich keine Information, um welche Art eines anderen thromboembolischen Ereignisses es sich hierbei handelte. Bei zwei Patienten war

diesbezüglich eine Angabe vorhanden. Jeweils einmal wurde eine Lungenarterienembolie und eine Armvenenthrombose angegeben.

Tabelle 20: Vorkommen anderer thromboembolischer Ereignisse (aTEE)

Follow-up	6		12		18		24		30	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
aTEE	3	1,3	2	1,1	2	1,4	0	0	0	0
keine aTEE	222	98,7	179	98,9	144	98,6	119	100	91	100
Follow-up	36		42		48		54		60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
aTEE	1	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0
keine aTEE	67	98,5	55	100	47	100	33	100	22	100

Tabelle 21: Vorkommen anderer thromboembolischer Ereignisse (aTEE) insgesamt

	n	%
aTEE	8	3,6
Keine aTEE	217	96,4

3.2.3 Thromboembolische Ereignisse gesamt

Alle Männer, bei denen sich eine TVT und/oder ein anderes thromboembolisches Ereignis ereignet hat, werden zusammen in Tabelle 22 dargestellt. Diese wurden als venöse Thromboembolien (VTE) zusammengefasst. Mit 4,6% (n=7) erreicht das Thromboembolievorkommen im Follow-up 18 den Höchststand. Ab Follow-up 42 wurden keine weiteren thromboembolischen Ereignisse unter Tamoxifentherapie registriert.

Tabelle 22: Venöse Thromboembolien gesamt (VTE)

Follow-up	6		12		18		24		30	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VTE	9	4,0	2	1,1	7	4,6	0	0	1	1,1
kein VTE	216	96,0	179	98,9	146	95,4	119	100	90	98,9

Follow-up	36		42		48		54		60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
VTE	2	2,9	0	0	0	0	0	0	0	0
kein VTE	67	97,1	55	100	47	100	33	100	22	100

Insgesamt traten bei 21 der Tamoxifen einnehmenden Männern thromboembolische Ereignisse auf. Das entsprach 9,3% aller analysierten Männer (Tabelle 23).

Tabelle 23: Vorkommen venöser Thromboembolien (VTE) insgesamt

	n	%
VTE	21	9,3
Keine VTE	204	90,7

Das Vorkommen von thromboembolischen Ereignissen während der fünf Einnahmejahre bzw. 60 Einnahmemonate von Tamoxifen stellt Abbildung 2 dar.

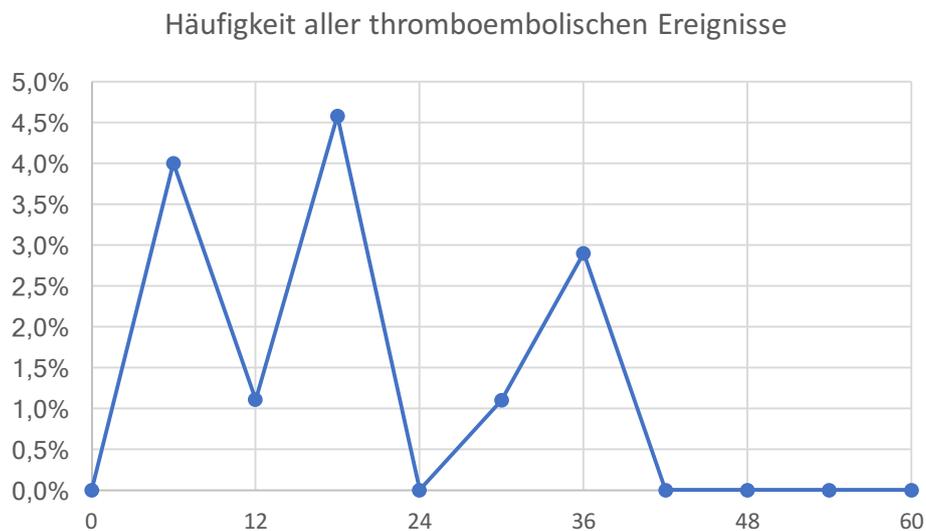


Abbildung 2: VTE über den Beobachtungszeitraum von 60 Monaten

Von allen 21 Thromboembolien kamen mit 42,9% (n=9) die meisten Vorfälle in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Tamoxifeneinnahme vor. Im gesamten ersten Jahr ereigneten sich 52,4% (n=11) aller 21 Vorfälle, somit einer Häufigkeit von 4,8% entsprechend. Von den 21 thromboembolischen Vorfällen traten 85,7% (n=18) bis einschließlich des Follow-ups 18 auf. Hingegen kamen nur 14,3% (n=3) nach den ersten 18 Einnahmemonaten vor. Abbildung 3 stellt die Verteilung des Vorkommens der thromboembolischen Ereignisse zum jeweiligen Follow-up dar.

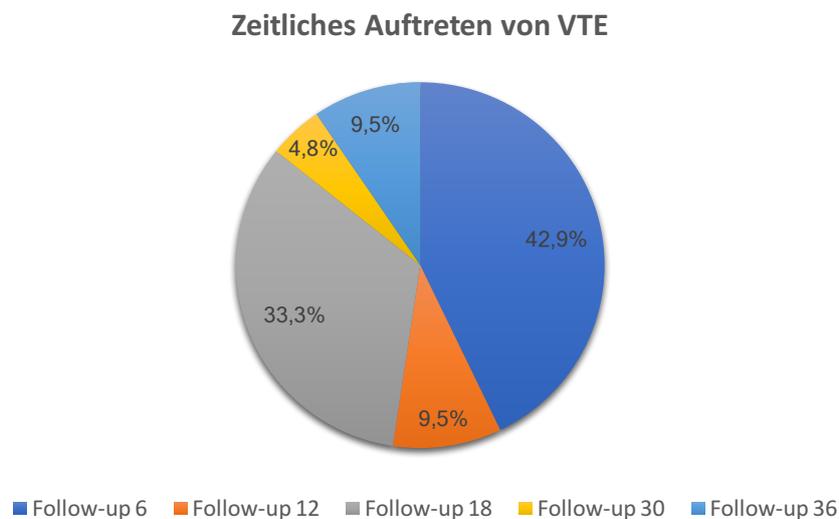


Abbildung 3: Zeitliches Auftreten der venösen Thromboembolien (VTE) in Prozent

3.2.4 Therapie nach thromboembolischem Ereignis

Bei den 21 Mammakarzinompatienten, bei denen sich unter Tamoxifentherapie eine Thromboembolie ereignete, wurde bei 81% (n=17) die Therapie fortgesetzt. Bei jeweils 9,5% (n=2) wurde die Therapie abgebrochen bzw. zu einer anderen endokrinen Therapie gewechselt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Therapie nach thromboembolischem Ereignis

	n	%
Fortführung	17	81,0
Wechsel	2	9,5
Abbruch	2	9,5

3.2.5 Risikofaktoren eines thromboembolischen Ereignisses

Um den Effekt von möglichen Einflussfaktoren auf das Vorkommen von thromboembolischen Ereignissen beim männlichen Mammakarzinom unter Tamoxifentherapie herauszufinden, wurde das Coxsche Regressionsmodell als statistisches Testverfahren mit einem Konfidenzintervall von 95% gewählt. Das Cox-Regressionsmodell ist ein Testverfahren, bei dem der Effekt mehrerer Einflussfaktoren auf ein Ereignis, wie das Vorkommen von Thromboembolien, analysiert werden kann.

Als potentielle Risikofaktoren wurden das Patientenalter, der Body-Maß-Index (BMI), Tumorcharakteristika sowie Mammakarzinom-spezifische Therapien (Chemo- bzw. Radiotherapie) betrachtet und untersucht. Neben der Tumorgröße wurden als Tumorcharakteristika der Lymphknotenstatus, die Fernmetastasierung, das Grading und die Lymphgefäß- sowie Veneninvasion untersucht.

Im Rahmen der Analyse wurde pro Risikofaktor ein univariates Cox-Regressionsmodell geschätzt, um den Effekt jedes einzelnen Risikofaktors auf das Hazard Ratio zu untersuchen. Keiner der Risikofaktoren hatte, gemäß der durchgeführten Analyse, einen signifikanten Einfluss (zum Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$) auf das Eintreten einer Thromboembolie, was sich auch in den relativ breiten Konfidenzintervallen der Effekte in Tabelle 25 widerspiegelt.

Tabelle 25: Ergebnisse der Cox-Regression

Einflussfaktor	p-Wert	HR	95%-KI
Alter			
<70-Jährige vs. >70-Jährige	0,955	0,976	0,414 - 2,300
BMI			
<30 kg/m ² vs. >30 kg/m ²	0,992	1,006	0,328 - 3,086
Weitere Therapien			
Radiotherapie			
Ja vs. Nein	0,381	1,492	0,609 - 3,651
Chemotherapie			
Ja vs. Nein	0,840	1,094	0,459- 2,608
Tumorcharakteristika			
Tumorgröße			
T1 & T2 vs. T3 & T4	0,552	0,642	0,149 - 2,766
Lymphknotenbefall			
N0 vs. N1-3	0,420	1,435	0,597 - 3,451
Metastasierung			
M0 vs. M1	0,262	2,309	0,535 - 9,970
Lymphknoteninvasion			
L0 vs. L1	0,120	2,152	0,819 - 5,657
Venöse Invasion			
V0 vs. V1	Koeffizienten konvergierten nicht		
Grading			
G1 & G2 vs. G3	0,371	0,507	0,114 - , 2,248

4. Diskussion

Bei der Frau stellt das Mammakarzinom die häufigste maligne Erkrankung dar. Folglich gibt es zu dieser Thematik, im Gegensatz zum Brustkrebs des Mannes, eine ausgedehnte Studienlage, welche im Umkehrschluss häufig auch als Grundlage für die Diagnostik sowie Therapie des männlichen Mammakarzinoms fungiert.

Zur erweiterten Datensammlung der an Brustkrebs erkrankten Männer wurde im Mai 2009 die Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg begonnen. Zwischen Mai 2009 und November 2017 wurden 506 Männer mit Mammakarzinom in die Registerstudie aufgenommen.

In dieser Arbeit wurden die in der Registerstudie aufgenommenen Brustkrebspatienten unter dem Gesichtspunkt „thromboembolische Ereignisse unter der Tamoxifentherapie“ betrachtet und es wurden bezüglich der Analyse Einschlusskriterien definiert. Nach Anwendung dieser Einschlusskriterien verblieben 225 Männer für die Auswertung. Es konnte gezeigt werden, dass venöse Thromboembolien bei 9,3% dieser Männer auftraten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit unter Hinzunahme der nationalen sowie internationalen Literatur diskutiert. Des Weiteren werden Stärken und Limitationen dieser Arbeit aufgezeigt. Ein Fazit und ein abschließender Ausblick werden am Ende des Diskussionsteils gegeben.

4.1 Ergebnisse

4.1.1 Allgemeine Ergebnisse

Der Altersmedian des untersuchten Patientenguts betrug bei Diagnosestellung 69,1 Jahre. Dass das Mammakarzinom nicht nur ein Tumor des Alters ist, zeigt die Altersspannweite. Der jüngste Patient war 26 Jahre alt, der Älteste 89 Jahre. Der Alterspeak lag mit 36,7% im 8. Lebensjahrzehnt.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit anderen Arbeiten. So veröffentlichte das Zentrum für Krebsregisterdaten und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland einen Altersmedian für Männer mit Mammakarzinom von 71 Jahren für 2013/2014⁴. Auch in

einer internationalen Arbeit von Cardoso et al. war der Altersmedian bei Erstdiagnose für Männer mit Mammakarzinom 68,4 Jahre²⁸.

Betrachtet man den BMI für das Patientenkollektiv betrug dieser im Mittel 28,6 kg/m². Dies entspricht laut Klassifikation einer Präadipositas (25 kg/m² - 29,9 kg/m²). Die BMI-Spannweite reicht in der vorliegenden Arbeit von 16,6 kg/m² bis 62,5 kg/m².

Im Jahr 2013 wurde eine Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland veröffentlicht, in welcher der mittlere BMI der Männer 26,7 kg/m² betrug. Mit fortgeschrittenem Alter steigt der mittlere BMI an, zwischen 60-69 Jahren wurde ein BMI von 28,1 kg/m² vermerkt⁹⁸. Der ermittelte BMI des Patientenkollektivs in der vorliegenden Arbeit ist somit vergleichbar.

In der vorliegenden Arbeit ist der histologische Typ der Mammakarzinome bei 90,1% der Patienten von invasiv duktaler Form. Dieses Ergebnis ähnelt auch den Angaben in der Literatur. Sanguinetti et al. zeigten 2016 in einer Studie, dass 95% der Mammakarzinompatienten von der invasiv duktaalen Form betroffen sind⁹⁹. Ebenso beschrieben Fentiman et al. in ihrer Arbeit, dass 90% der männlichen Mammakarzinome dem invasiv duktaalen Typ zuzuordnen sind².

Gemäß der TNM-Klassifikation sind in der vorliegenden Arbeit mit 44,3% die meisten Tumoren im T1-Stadium, gefolgt von 41,1% im T2-Stadium, diagnostiziert worden. Nur 11% der Tumoren hatten bereits die Brustwand infiltriert, was T4 entspricht.

In der Literatur variiert die Tumogröße der Patienten mit Mammakarzinom zwischen den einzelnen Studien stark. Bei Sanguinetti et al. waren 52,5% im T4-Stadium, nur 9% im T1-Stadium und 18,5% im T2-Stadium⁹⁹. Bei Zongo et al. entfallen lediglich 23,5 % auf T1- und T2-Tumoren, wohingegen 76,5% T3 und T4 zuzurechnen sind¹⁰⁰. Im Gegensatz dazu stehen die Arbeiten von Cardoso et al. und Cutuli et al. So beschrieben Cardoso et al., dass 48,5% der Patienten T1 zuzuordnen sind²⁷. Bei Cutuli et al. gehören 47% zu T1 und 20% zu T2⁴³. Denkbar für diese Diskrepanz könnten regionale Unterschiede der medizinischen Infrastruktur und Diagnostik und/oder des Krankheitsbewusstseins sein.

In unseren Ergebnissen sind bei über der Hälfte (57,1%) der Männer mit Mammakarzinom die Lymphknoten nicht befallen, bei 28,6% lag ein N1-Status vor. Auch die Arbeit von Cardoso et

al. ergab mit 56,2% für N0 und 30,5% für N1 ein ähnliches Ergebnis²⁷. Mit 73% für N0 und 22% für N1 kamen Oger et al. in ihrer Arbeit mit deutlich kleinerer Fallzahl ebenso zu einem vergleichbaren Resultat⁶³.

Bezüglich des Gradings lassen sich in der vorliegenden Arbeit 62,4% der Mammakarzinompatienten G2-Tumoren zuordnen. Des Weiteren lag bei 26,6% ein G3-Tumor und bei 11,0% ein G1-Tumor vor. In der Literatur sind übereinstimmende Ergebnisse zu finden. So zeigt die Arbeit von Visfeldt et al., dass mit 54% G2-Tumoren am häufigsten vorkommen¹⁰¹.

Bei 39,3% des vorliegenden Patientenkollektivs waren die Lymphgefäße und bei 5,6% das venöse System mitbetroffen. Somit kam die Invasion der Lymphgefäße deutlich häufiger vor als die des venösen Systems. Bei 4,6% lag sowohl eine L1- als auch eine V1-Situation vor. Gujam et al. unterstrichen in ihrer Arbeit zum Mammakarzinom die Bedeutung der angio-lymphatischen Invasion. In einem großen Review wurde die prognostische Signifikanz der angio-lymphatischen Invasion bei Patientinnen mit primär operablem Brustkrebs untersucht. Gujam et al. kamen zu dem Ergebnis, dass L1 sowie die kombinierte L1- und V1-Situation jeweils unabhängige prognostische Faktoren für ein schlechteres Überleben darstellen¹⁰².

In einem Review von mehr als 20 Studien variierten die Ergebnisse zum Hormonrezeptorstatus erheblich. Diese lagen beim Östrogenrezeptor zwischen 54 und 100% und beim Progesteronrezeptor zwischen 48 und 96%¹⁰³. Nichtsdestotrotz zeigten zahlreiche Arbeiten, dass das männliche Mammakarzinom überwiegend einen positiven Progesteron- und Östrogenrezeptorstatus aufweist.

Oger et al. beschrieben eine 95-%ige Positivität des Östrogenrezeptors⁶³. Auch registrierten Cardoso et al. bei männlichen Brustkrebspatienten eine ER-Positivität von 99,3% und eine PR-Positivität von 81,9%²⁸.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 98,7% der ER und bei 93,2% der PR als positiv diagnostiziert. Die genannten Zahlen des Hormonrezeptorstatus bedürfen an dieser Stelle einer genauen Betrachtung. Ein Haupteinschlusskriterium bei der vorliegenden Arbeit ist die Behandlung mit Tamoxifen. Deshalb ist auszuschließen, dass durch Vorselektion der Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus der Anteil dieser, im Gesamtkollektiv der hier untersuchten Patienten, erhöht ist. Das in der identischen Registerstudie von Streng

untersuchte, diesbezüglich unselektierte Patientengut, kam zu einem vergleichbaren Ergebnis. In dieser Arbeit lag die Positivität des Östrogenrezeptors bei 97,7% und die des Progesteronrezeptors bei 92,1%¹⁰⁴.

Dass häufig keine HER2/neu-Überexpression besteht, wurde in Studien von Cardoso et al. und Kornegoor et al. gezeigt^{28,105}. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen dies, denn bei 69,5% findet keine Überexpression statt.

Bezüglich der operativen Therapie wurde überwiegend (96,8%) eine Mastektomie durchgeführt. Auch die internationale Literatur spiegelt wieder, dass bei Männern mit Mammakarzinom eine Mastektomie gängiger ist als die brusterhaltende Operation. Das wird auch in der Arbeit von Cardoso et al. beschrieben, in welcher, im Gegensatz zur brusterhaltenden Therapie, 95,9% der Männer mastektomiert wurden²⁷. Ziel der operativen Therapie des Mammakarzinoms ist, eine R0-Situation zu erreichen. Bei fast allen Patienten der vorliegenden Arbeit (99,5%) ist dies gelungen.

Des Weiteren wurde bei 51,3% des Patientenkollektivs die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens durchgeführt. Bei 35,0% erfolgte eine Axilladisektion. Die Entfernung des Sentinel-Lymphknotens plus Axilladisektion wurde bei 13,7% angewandt. Im Vergleich zur Axilladisektion lässt sich sagen, dass durch die alleinige Entfernung des Sentinel-Lymphknotens bei einem großen Anteil der Patienten eine schonendere Operationsweise gewählt werden konnte. Bei klinisch unauffälligen axillären Lymphknoten wird in der Literatur die Entfernung der Sentinel-Lymphknoten favorisiert^{45,46}. Vorteilig ist, dass die Patienten unter weniger postoperativen Komplikationen leiden und die mittlere Verweildauer des Krankenhausaufenthaltes gesenkt werden kann^{47,106}.

Bei 55,6% des untersuchten Patientenkollektivs wurde keine Chemotherapie durchgeführt. 44,4% hingegen erhielten eine Chemotherapie, davon 88,9% adjuvant. In einigen Studien wurde ein geringeres Auftreten von Rezidiven nach adjuvanter Chemotherapie gezeigt^{57,58}. Vor allem bei Patienten mit hohem Rezidiv- und Metastasenrisiko sollte laut Yu et al. eine adjuvante Chemotherapie in Betracht gezogen werden⁵⁹. Im Vergleich zu anderen Arbeiten wurde eine Chemotherapie in der vorliegenden Arbeit häufiger durchgeführt. In der Arbeit

von Oger et al. wurden 37,0% der Mammakarzinompatienten mit einer Chemotherapie behandelt, 34,0% waren es bei Cutuli et al. und 29,8% bei Cardoso et al.^{28,43,63}.

Bei 51,6% unserer Patienten fand eine Radiotherapie statt, bei 48,4% wurde darauf verzichtet. Cardoso et al. beschrieben ein diesbezüglich ähnliches Vorgehen. Bei 51,5% fand keine Radiotherapie statt, wohingegen man sich bei 48,5% für eine Radiatio entschied²⁸.

Im Vergleich zu weiblichen Brustkrebsfällen kommt es verhältnismäßig häufiger zur Bestrahlung. Grund hierfür ist das vergleichsweise oft fortgeschrittenere Tumorstadium des Mannes bei Erstdiagnose⁵⁰. Eggemann et al. sowie Chakravarthy et al. betonen, dass nach Mastektomie nur bei fortgeschrittenem Tumorstadium eine Radiatio beim Mann erfolgen sollte, nicht aber im frühen Stadium^{51,52}.

Bei der Indikationsstellung zur Radiatio sollten zu erwartende Vorteile mit möglichen Risikofaktoren abgewägt werden. Vor allem das bei männlichen Brustkrebspatienten erhöhte Vorkommen von Komorbiditäten aufgrund höheren Alters muss Berücksichtigung finden. Die genaue Wirkung der Radiotherapie auf das Gesamtüberleben der Männer bedarf weiterer Studien, da die aktuelle Datenlage nicht ausreichend ist.

4.1.2 Vermehrtes Auftreten von Thromboembolien unter der Tamoxifeneinnahme

Die Auswertung der Daten hat gezeigt, dass 9,3% der Männer thromboembolische Ereignisse im Laufe ihrer Behandlung mit Tamoxifen entwickelten. 85,7% kamen dabei in den ersten 18 Monaten nach Beginn der Einnahme vor.

In anderen Studien zu Thromboembolien unter Tamoxifentherapie, die ein retrospektives Studiendesign sowie deutlich kleinere Fallzahlen aufweisen, wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt.

So zeigten Pemmaraju et al., dass von 64 Männern unter Tamoxifentherapie sechs einen thromboembolischen Vorfall aufwiesen. Das entsprach 9% der Tamoxifen einnehmenden Männer und ist somit vergleichbar mit den 9,3% dieser Arbeit⁹⁰.

In einer weiteren, deutlich kleineren Studie von Anelli et al., wurden nur die TVT bei Tamoxifentherapie betrachtet. Dabei wurde ein Vorkommen von 4,2% (n=1) ermittelt¹⁰⁷. Die Differenz zwischen den 4,2% und den 9,3% dieser Arbeit lässt sich auf zweierlei Gründe

zurückführen. Zum einen betrachteten Anelli et al. nur TVT und nicht alle thromboembolischen Ereignisse, zum anderen basierte die Studie auf einer sehr kleinen Fallzahl (n=24).

Auch in Studien mit Mammakarzinompatientinnen wurde ein erhöhtes Vorkommen von Thromboembolien unter Tamoxifentherapie ermittelt. Allerdings ist die prozentuale Rate an venösen Thromboembolien bei Frauen vergleichsweise deutlich niedriger als die bei Männern. So wurde in einer Studie von Hernandez et al. das vermehrte Vorkommen von Thromboembolien in der Tamoxifen-Gruppe gegenüber einer Placebo-Gruppe gezeigt. Das 5-Jahres-Risiko an einer TVT oder an einer Lungenembolie zu erkranken betrug 1,2% für Frauen mit Tamoxifeneinnahme und 0,5% in der Gruppe ohne Tamoxifeneinnahme¹⁰⁸.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Cuzick et al. aufgezeigt. Im Gegensatz zu Frauen ohne Tamoxifenbehandlung wiesen Frauen mit Tamoxifeneinnahme ein zweifach erhöhtes Vorkommen von thromboembolischen Ereignissen auf¹⁰⁹.

Ob es bei Nicht-Tumorpatienten ohne SERM-Therapie ein allgemeines, geschlechtsspezifisches Thromboembolierisiko gibt, wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte kein eindeutiges Ergebnis festgestellt werden, allerdings geht der Ergebnistrend hin zu einem erhöhten Vorkommen von thromboembolischen Erstereignissen sowie Rezidiven beim Mann¹¹⁰. Mögliche Ursachen dafür sind zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt.

In einer amerikanischen Populationsstudie über einen Zeitraum von 25 Jahren in Olmsted, Minnesota, von Silverstein et al. wurde eine Gesamtinzidenz für Thromboembolien bei Männern von 130/100.000 pro Jahr im Vergleich von 110/100.000 pro Jahr bei Frauen herausgefunden. Dies entspricht einer Mann-zu-Frau-Rate von 1,2 : 1¹¹¹.

Kyrle et al. zeigten in einer prospektiven Studie, dass nach einer stattgehabten Thromboembolie das relative Rezidivrisiko im Vergleich zur Frau bei Männern mehr als dreifach erhöht war¹¹². Auch Eichinger et al. fanden in ihrer Untersuchung ein 1,9-fach erhöhtes Hazard Ratio für thromboembolische Rezidivereignisse bei Männern¹¹³.

Im Gegensatz dazu konnte in einer großen, prospektiven Studie mit 1626 Patienten von Prandoni et al. das männliche Geschlecht nicht als Prädiktor für ein erhöhtes Risiko von Thromboembolierезidiven ermittelt werden¹¹⁴.

Die zum jetzigen Zeitpunkt uneinigen Studienergebnisse zeigen, dass weder für das Erstauftreten noch für Rezidive einer Thromboembolie eine eindeutige geschlechtsspezifische Kohärenz bei Nicht-Tumorpatienten gefunden werden konnte. Es bedarf weiterer Untersuchungen bezüglich dieser Fragestellung.

Auch bei anderen antihormonellen Behandlungen wurden wie bei der Tamoxifentherapie ein erhöhtes Thromboembolierisiko beider Geschlechter beobachtet. In einer Phase-III-Studie mit Prostatakarzinompatienten wurde bei der Behandlung mit dem SERM Toremifen im Gegensatz zur Placebo-Gruppe eine erhöhte Rate an thromboembolischen Ereignissen festgestellt. In der Toremifen-Gruppe wurden 2,6% (n=17) thromboembolische Ereignisse beobachtet, in der Placebo-Gruppe 1,1% (n=7). Das entsprach einem relativen Thromboembolierisiko von 2,4 bei Toremifeneinnahme⁹³.

Ähnliches wurde in mehreren Arbeiten zur Osteoporosetherapie von postmenopausalen Frauen mit dem SERM Raloxifen berichtet. Grady et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe das relative Risiko einer Thromboembolie unter Raloxifeneinnahme um den Faktor 2,1 erhöht hat¹¹⁵. Auch Ettinger et al. stellten ein erhöhtes relatives Thromboembolierisiko fest. Frauen unter Raloxifenbehandlung hatten in dieser Studie ein 3,1-fach erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zur Placebo-Gruppe¹¹⁶.

Eine große Metaanalyse von Cuzick et al. untersuchte das Thromboembolierisiko unter präventiver SERM-Einnahme (Tamoxifen, Raloxifen, Arzoxifen und Lasofoxifen) bei 83.399 Frauen mit erhöhtem Mammakarzinomrisiko über mindestens zwei Follow-up-Jahre. Die Arbeit zeigte, dass Frauen, welche einen der oben genannten SERM einnahmen, ein signifikant erhöhtes Thromboembolierisiko (OR 1,73, 95%-KI 1,47–2,05; $p < 0,0001$) hatten¹¹⁷.

Das Ziel der Arbeit von Ohlmeier et al. war es, die Thromboembolieinzidenz für die Gesamtbevölkerung Deutschlands anhand verschiedener Routinedaten des Gesundheitswesens einzuschätzen. Ausgewertet wurden Datensätze, die sowohl Informationen aus dem ambulanten wie auch stationären Sektor enthalten.

Für Männer ergab die Auswertung der Datensätze eine Thromboembolieinzidenz zwischen 0,13-0,28% pro Jahr. Betrachtet man die Untergruppe Männer 65-74 Jahre liegt die geschätzte Thromboembolieinzidenz pro Jahr zwischen 0,26-0,48%¹¹⁸. In unserem untersuchten Patientengut mit einem Durchschnittsalter von 66,8 Jahren war die Häufigkeit im ersten Jahr

der Tamoxifeneinnahme 4,8%. Auch dies ist ein Hinweis darauf, dass die Häufigkeit von Thromboembolien beim männlichen Brustkrebspatienten unter Tamoxifen erhöht ist.

Dass eine Östrogeneinnahme im Zuge von Hormonersatztherapien oder oraler Kontrazeption das Thromboserisiko erhöht, konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden^{119,120}. Somit könnte eine Erklärung für das erhöhte Thromboembolierisiko von SERM die agonistische Komponente am Östrogenrezeptor sein¹²¹. Für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse kann die Aktivität prokoagulatorischer Faktoren erhöht und/oder inhibitorisch wirkender Faktoren reduziert sein¹²². So fanden Cushman et al. heraus, dass bei Frauen, die Tamoxifen zur Brustkrebsprävention einnahmen, im Vergleich zur Placebo-Gruppe Antithrombin und Protein S reduziert sind¹²³.

Um die zugrundeliegende Pathophysiologie für ein erhöhtes Thromboserisiko unter SERM-Einnahme abschließend zu verstehen, bedarf es allerdings weiterer Studien.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass sich 85,7% der thromboembolischen Ereignisse während der ersten 18 Monate nach Beginn der Tamoxifentherapie ereigneten. Im ersten Jahr nach Therapiebeginn wurden 52,4% (n=11) aller insgesamt 21 thromboembolischer Ereignisse dokumentiert. Nach dem Follow-up 36 wurden keine weiteren Thromboembolien als Nebenwirkungen registriert.

Dass ein Großteil der thromboembolischen Ereignisse im frühen Stadium der Behandlung auftreten, zeigen auch andere Studien mit SERM.

Bei Prostatakarzinompatienten verglichen Smith et al. das Thromboembolievorkommen unter Toremifeneinnahme mit der Einnahme eines Placebos. Das Ergebnis dieser Arbeit war, dass Thromboembolien bei der Toremifen-Gruppe mit 2,6% (n=17) häufiger vorkommen als bei der Placebo-Gruppe mit 1,1% (n=7). Auch hier traten thromboembolische Ereignisse vor allem im frühen Stadium der Toremifenbehandlung auf. So kamen in den ersten zwölf Monaten 13 thromboembolische Ereignisse bei der Toremifen-Gruppe vor, im Gegensatz zu vier Ereignissen in der Placebo-Gruppe. Im zweiten Einnahmejahr war der Unterschied deutlich geringer. Es kamen bei der Toremifen-Gruppe vier Thromboembolien und bei der Placebo-Gruppe drei vor. Im ersten Einnahmejahr von Toremifen ereigneten sich somit 13 der insgesamt 17 thromboembolischen Ereignisse, was 76,5% der Thromboembolien entsprach⁹³.

Die 76,5% der Thromboembolien im ersten Jahr liegen deutlich über den 52,4% der Patienten unter Tamoxifeneinnahme in der vorliegenden Arbeit. Als mögliche Ursache kommt hierfür in Frage, dass Smith et al. einen kürzeren, nur zweijährigen Beobachtungszeitraum gewählt hatten. Wählt man der Vergleichbarkeit halber in der vorliegenden Arbeit einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren (n=18), dann beträgt das Vorkommen aller Thromboembolien im ersten Jahr 61,1% (n=11).

Auch Studien mit Mammakarzinompatientinnen unterstützen die Beobachtung von vermehrten thromboembolischen Ereignissen während der frühen Tamoxifenbehandlung. In einer Arbeit von Onitilo et al. mit am Mammakarzinom erkrankten Frauen wurde gezeigt, dass die Thromboembolierate in der ersten Zeit nach Tamoxifenbeginn deutlich erhöht war¹²⁴. Auch Hernandez et al. kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie beschrieben in ihrer Studie einen Rückgang des Thromboembolierisikos nach den ersten zwei Behandlungsjahren. In den ersten zwei Jahren war das relative Thromboembolierisiko im Vergleich zur Placebo-Gruppe ohne Tamoxifen 3,5-fach erhöht. Dieses Risiko reduzierte sich in den darauffolgenden drei Jahren auf ein 1,5-fach erhöhtes Risiko¹⁰⁸. Ein deutlicher Rückgang im dritten Follow-up-Jahr deckt sich auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Warum venöse Thromboembolien vor allem in den ersten zwei Einnahmejahren vorkommen, ist nicht abschließend verstanden. Eine mögliche Erklärung für das frühe Auftreten von Thromboembolien ist, dass sich zu Beginn der Tamoxifenbehandlung das koagulative System an die prokoagulierende Wirkung des Tamoxifens adaptieren muss. Diese Arbeit sowie die oben genannten Studien, welche auch ein vermehrtes frühes Auftreten von Thromboembolien zeigen, lassen vermuten, dass die Anpassung des koagulativen Systems einen Zeitraum von ein bis zwei Jahren beansprucht. Zum endgültigen Verständnis dieser Thematik bedarf es grundlegender hämostaseologischer Untersuchungen.

Ob in der Anfangszeit der Tamoxifeneinnahme Tamoxifen-unabhängige, herkömmliche Risikofaktoren wie Operation und Immobilisation eine Rolle spielen, gilt es auch in der vorliegenden Arbeit zu diskutieren. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass thromboembolische Ereignisse eine häufige Komplikation der Tumor Chirurgie darstellen^{125,126}. So ergab eine Studie von Sweetland et al., dass das Thromboembolierisiko in den ersten 12 Wochen postoperativ

für Tumorpatienten deutlich erhöht bleibt. Vor allem in den ersten sechs Wochen nach Tumoroperationen war das relative Risiko einer venösen Thromboembolie 91,6 (KI 73,9 - 113,4)¹²⁶. Die Arbeit von Sweetland et al. bezieht sich allgemein auf die Tumorchirurgie und nicht differenziert auf einzelne Tumoroperationen.

Allerdings ist die Thromboembolieinzidenz bei Operationen von Mammakarzinomen im Vergleich mit anderen Tumoroperationen gering. Eine Arbeit von Merkow et al. untersuchte die postoperative Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen bei neun unterschiedlichen Tumoroperationen. Thromboembolien nach Operationen von Mammakarzinomen kommen deutlich seltener vor als bei anderen Tumoreingriffen. In den ersten 30 Tagen postoperativ betrug die Thromboemboliehäufigkeit der Mammakarzinome 0,2%, im Vergleich zu 4,2% bei Ösophagogastralen Tumoroperationen¹²⁷. Bei der Arbeit von Merkow et al. wurde nicht explizit auf das Geschlecht des Brustkrebspatienten eingegangen. Es ist somit anzunehmen, dass die Zahlen überwiegend Frauen betreffen. Im Vergleich zur Frau stellt die operative Therapie des männlichen Mammakarzinoms jedoch einen deutlich kleineren Eingriff dar, weshalb davon auszugehen ist, dass die Mobilität schneller wiederhergestellt werden kann und dass die Thromboemboliehäufigkeit geringer ist als in der Arbeit von Merkow et al.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Einerseits ist die Thromboemboliehäufigkeit postoperativ bei Tumorerkrankungen allgemein erhöht, andererseits ist diese speziell beim Mammakarzinom gering. Letztendlich lässt sich bei den Patienten der vorliegenden Arbeit nicht eindeutig klären, wie sich die postoperative Phase in den Thromboemboliezahlen der ersten sechs Follow-up-Monate abbildet.

4.1.3 Risikofaktoren für Thromboembolien unter Tamoxifentherapie

Neben Tamoxifen als Risikofaktor spielen auch andere ätiologische Faktoren eine Rolle. In dieser Arbeit wurde analysiert, ob es bei Männern mit Mammakarzinom unter Tamoxifentherapie einen Zusammenhang zwischen patienten- bzw. tumorspezifischen Faktoren und dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen gibt.

Bei der Analyse wurden die folgenden Faktoren untersucht: Patientenalter, BMI, Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Fernmetastasierung, Lymphgefäß- und Veneninvasion und weitere Therapien (Radio- und Chemotherapie). Für keinen dieser Faktoren konnte in dieser

Arbeit ein signifikanter Zusammenhang mit dem Thromboembolieauftreten festgestellt werden.

Allerdings wurde in anderen Arbeiten mit SERM ein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Auftreten von Thromboembolien herausgefunden. So stellten Smith et al. bei der Behandlung von Prostatakarzinomen mit Toremifen fest, dass Männer über 80 Jahre mehr thromboembolische Vorfälle erlitten⁹³. In einer weiteren Arbeit beobachteten Hernandez et al., dass ältere Frauen (> 50 Jahre) ein höheres Thromboembolierisiko unter Tamoxifentherapie haben als jüngere (<50 Jahre)¹⁰⁸.

Studien bei Nicht-Tumorpatienten ohne SERM-Einnahme belegen, dass Thromboembolien altersabhängig auftreten. So steigt nach Naess et al. die Thromboembolieinzidenz exponentiell mit zunehmenden Alter an¹²⁸.

Von weiteren Risikofaktoren berichten unter anderem Duggan et al. Ihre Arbeit zeigt bei Frauen unter prophylaktischer Tamoxifeneinnahme ein signifikant erhöhtes Thromboembolierisiko bei vorangegangenen Operationen, Frakturen sowie Immobilisation¹²⁹. Auch in einer ähnlichen Studie zur prophylaktischen Tamoxifeneinnahme von Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko weisen Cuzick et al. nach, dass große Operationen und/oder Immobilisation das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis erhöhen⁸⁶.

Dass Patienten mit Malignomen insgesamt ein erhöhtes Thromboembolierisiko aufweisen, zeigen Blom et al. in ihrer Studie. Das Gesamtrisiko für einen thromboembolischen Vorfall war siebenfach erhöht im Vergleich zu Patienten ohne Malignome¹³⁰. Dabei besteht allerdings eine große Varianz abhängig von der Tumorentität¹³¹. Vor allem Patienten mit Fernmetastasen oder Patienten mit Malignom und zusätzlicher Faktor-V-Leiden-Mutation weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf¹³⁰.

Des Weiteren gilt Adipositas als Risikofaktor. Zwar ließ sich in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen dem BMI und einem erhöhten Thromboembolierisiko nachweisen, laut Pomp et al. besteht jedoch für adipöse Menschen mit einem BMI über 30 kg/m² ein 2,4-fach erhöhtes Thromboembolierisiko¹³².

Auch vorangegangene Thromboembolien stellen einen Risikofaktor dar. Mehrere Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass nach vorangegangener Thromboembolie das Rezidivrisiko deutlich erhöht ist^{114,133,134}. Kyrle et al. beobachteten 826 Nicht-Tumorpatienten mit vorangegangenen Thromboembolien durchschnittlich 36 Monate und fanden für diese ein erhöhtes Rezidivrisiko¹¹². Nach Hansson et al. hatten vor allem Patienten mit vorangegangenen proximalen TVT, diagnostizierter Krebserkrankung oder unzureichender medikamentöser Antikoagulation ein erhöhtes Risiko auf Rezidive¹³³.

Als genetische Risikofaktoren für die Entstehung von Thromboembolien sind unterschiedliche Mutationen bekannt. Dazu gehören beispielsweise Gen-Mutationen, die Antithrombin, Protein C und S sowie den Faktor-V kodieren¹³⁵.

4.1.4 Betreuung von Tamoxifenpatienten

Um Patientenbetreuung zu optimieren, sollten die Beobachtungen dieser Studie für die klinische Alltagsarbeit Konsequenzen haben. Während des Zeitraums mit dem höchsten Thromboembolierisiko, also während der ersten eineinhalb Jahre der Tamoxifentherapie, ist es wichtig, dass Patienten im Rahmen der Nachsorge intensiv betreut werden. Besondere Beachtung sollten Patienten finden, die zusätzlich zum Mammakarzinom und der damit verbundenen Tamoxifenbehandlung weitere Risikofaktoren (Alter, Immobilisation, etc.) aufweisen.

Bei Mammakarzinompatientinnen empfehlen Duggan et al., wenn möglich Tamoxifen einen Monat vor großen Operationen präventiv zu pausieren und die Behandlung erst bei wiederhergestellter Mobilität weiterzuführen¹²⁹.

Für den hospitalisierten Tumorpatienten empfiehlt die S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“, ungeachtet der Therapieart (Operation, Systemtherapie, etc.), während der stationären Behandlungen eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe. Diese sollte über den gesamten Zeitraum der Hospitalisation erfolgen. Als bevorzugte Präparate werden, zusätzlich zu nicht-medikamentösen Maßnahmen (Frühmobilisation, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Kompressionsstrümpfe etc.), Fondaparinux oder niedermolekulare Heparine empfohlen. Für ambulante Patienten gibt es bisher keine einheitlichen

Empfehlungen. Laut Leitlinie gilt es daher eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen¹³⁶.

Für Männer mit Brustkrebs unter Tamoxifenbehandlung gibt es zum jetzigen Zeitpunkt generell keine Empfehlung, ob eine Antikoagulation sinnvoll ist. Für Frauen empfehlen Watson et al. 2015 bezüglich Karzinom-assoziierten venösen Thrombosen keine prophylaktische Antikoagulation, es sei denn, es lag bereits ein thromboembolisches Ereignis vor¹³⁷.

9,3% Thromboembolien für Männer mit Mammakarzinom unter Tamoxifentherapie in der vorliegenden Arbeit sollten jedoch ein Grund sein, vor allem in den ersten 18 Einnahmemonaten, eine Antikoagulation ernsthaft zu erwägen.

Zur ambulanten Risikostratifizierung von Thrombosen bei Tumorpatienten könnte der Khorana Risk Score (KRS), welcher 2008 von Khorana et al. entwickelt wurde, dienen. Durch die Einbeziehung von Tumorentität, BMI und Blutbildveränderungen (Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten) lässt sich im KRS das Thromboembolierisiko abschätzen. Tumorpatienten mit einem Score von 0 Punkten werden der Niedrigrisikogruppe zugeordnet, Patienten mit einem Score von 1-2 Punkten einer mittleren Risikogruppe und Patienten mit 3-6 Punkten zählen zu der Hochrisikogruppe. Laut Khorana et al. weisen Tumorpatienten der Hochrisikogruppe eine Thromboembolierate von 6,7-7,1% innerhalb von 2,5 Monaten auf, im Gegensatz zu 0,3-0,8% bei der Niedrigrisikogruppe¹³⁸. Eine große Metaanalyse von Mulder et al. wertete den KRS im Zusammenhang mit Thromboembolien von 27 849 Tumorpatienten aus. Die Arbeit kam auch zu dem Ergebnis, dass der KRS vor allem nützlich ist, um Tumorpatienten mit hohem Thromboembolierisiko für eine Antikoagulation zu detektieren¹³⁹.

Als antikoagulative Medikamente im ambulanten Setting werden für Tumorpatienten in der Literatur niedermolekulare Heparine (NMH), Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und direkte orale Antikoagulantien (DOAK) diskutiert.

Eine lange Zeit wurden NMH als Standardtherapie zur primären wie auch zur sekundären Thromboembolieprophylaxe bei Tumorpatienten empfohlen. In den letzten Jahren wurden zunehmend Arbeiten zu DOAKs bei Krebspatienten publiziert, in denen auch die Evidenz der DOAKs nachgewiesen wurde.

So wurde in einer Placebo-kontrollierten Studie zur Primärprophylaxe von Thromboembolien aus dem Jahr 2019 bei ambulanten Tumorpatienten mit einem KRS von ≥ 2 und begonnener Chemotherapie das DOAK Apixaban untersucht. In der Apixaban-Gruppe wurden im Vergleich mit der Placebo-Gruppe signifikant weniger thromboembolische Ereignisse gefunden. Es traten zwar vermehrt Blutungen auf, die Rate schwerer Blutungen war allerdings mit der Placebo-Gruppe vergleichbar¹⁴⁰.

Eine Arbeit von Van Es et al. vergleicht das Rezidivrisiko von Thromboembolien bei Tumorpatienten unter der Behandlung mit VKA und DOAKs. Bei ähnlichem Risiko für schwere Blutungen wurde bei der Therapie mit DOAKs ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko von Thromboembolien festgestellt (RR 0,57; 95% KI 0,36-0,91)¹⁴¹.

Ob sich die Rate der Thromboembolierезидиве bei Tumorpatienten unter NMH oder DOAKs unterscheidet, untersuchten Agnelli et al. 2020 veröffentlichten sie eine Arbeit, die die Rezidivhäufigkeit zwischen Apixaban und Dalteparin bei Tumorpatienten verglich. Es konnte keine Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Dalteparin gefunden werden. Das Risiko einer größeren Blutung war bei Apixaban gegenüber Dalteparin nicht erhöht¹⁴².

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine Studien, die eine eindeutige Empfehlung hinsichtlich einer favorisierten primären Antikoagulation beim Tumorpatienten generell zulässt. Weitere Studien zur Primärprophylaxe von Thromboembolien sind nötig, welche Tumorart, Tumorstadium und Behandlung berücksichtigen. Allgemein lässt sich jedoch sagen, dass vor allem bei Anwendung über einen längeren Zeitraum, DOAKs durch ihre orale Darreichungsform bezüglich Praktikabilität und Adhärenz von Vorteil erscheinen.

Speziell für Patienten unter Tamoxifen müssen bei Antikoagulation mögliche pharmakokinetische Interaktionen beachtet werden. Besonders sind dabei Cytochrom-P450 und das Transportprotein P-Glykoprotein von Bedeutung. So kann beispielsweise Tamoxifen, als CYP3A4-Inhibitor, die DOAK-Konzentration im Blut steigern^{143,144}. Laborchemische Spiegelbestimmungen oder eine Dosisanpassung gemäß der Fachinformation sollten somit beachtet werden.

Analog zum oben Beschriebenen ist auch bei einem wie hier untersuchten Patientengut durch die Anwendung des Khorana Risk Score ein Nutzen im Hinblick einer Thromboembolieprävention denkbar. Dies trifft vor allem auf die frühe Phase der Tamoxifeneinnahme zu, in der die meisten Thromboembolien auftraten. Besonders Patienten, die laut KRS zur Hochrisikogruppe gehören, müssten für eine Antikoagulation in Betracht gezogen werden. Welche Pharmaka zur antikoagulativen Therapie eingesetzt werden, bleibt derzeit unter Berücksichtigung möglicher Wechselwirkungen, Darreichungsformen und Kontraindikationen eine für jeden Patienten individuell zu entscheidende Therapieoption.

Aktuell besitzt keines der antikoagulierenden Medikamente für die untersuchte Patientengruppe eine offizielle Zulassung. Somit wären die Patienten über das Nutzen-Risiko-Verhältnis und den geplanten Off-Label-Use vor Behandlungsbeginn aufzuklären.

4.1.5 Tamoxifen als Therapie der Wahl

Trotz möglicher Risiken stellt die Tamoxifenbehandlung für an Brustkrebs erkrankte Männer eine wichtige Therapieoption dar. Grund dafür ist vor allem die hohe Rate an Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen beim Mann^{28,63}. So registrierten Cardoso et al. bei männlichen Brustkrebspatienten einen positiven Östrogenrezeptor-Status bei 99,3% und einen positiven Progesteronrezeptor-Status bei 81,9%²⁸. Allerdings variierten in einem Review von mehr als 20 Studien die Ergebnisse zum positiven Hormonrezeptorstatus erheblich. Diese lagen beim Östrogenrezeptor zwischen 54 und 100% und beim Progesteronrezeptor zwischen 48 und 96%¹⁰³.

Alternative hormonelle Therapiemöglichkeiten haben keinen Vorteil gegenüber der Behandlung mit Tamoxifen zeigen können. Eggemann et al. beschrieben, dass eine Behandlung mit Aromatasehemmern im Vergleich zum Tamoxifen beim männlichen Mammakarzinom unterlegen ist. Das Gesamtüberleben stellte sich in der Tamoxifen-Gruppe signifikant höher dar⁶⁷. Somit bleibt Tamoxifen als endokrine Behandlung die Therapie der Wahl. Rückblickend war dies wohl auch Grund dafür, dass nach stattgefundenem thromboembolischem Ereignis in 81% der Fälle die Therapie mit Tamoxifen weitergeführt wurde.

Die Rate der Patienten, welche die Tamoxifentherapie abgebrochen haben, variiert in dieser Arbeit je nach Follow-up. Über den gesamten Follow-up-Zeitraum brachen 13,3% (n=30) der Patienten die Therapie ab. Bei 70,0% dieser Patienten liegen Informationen über den Grund des Therapieabbruchs vor. Bei 57,1% geschah der Abbruch infolge von Nebenwirkungen. In der ATAC-Studie hingegen brachen alleine 14,3 % der Mammakarzinompatientinnen aufgrund von Nebenwirkungen die Tamoxifentherapie ab⁸⁵. Die Abbruchrate von 13,3% in der vorliegenden Arbeit ist im Vergleich zu anderen Studien mit männlichen Brustkrebspatienten gering. In einer Studie von Anelli et al. betrug die Abbruchrate 20.8%¹⁰⁷. Dieses Ergebnis korreliert auch mit der Studie von Pemmaraju et al., aus der eine Abbruchrate von 20,3% resultiert⁹⁰.

Die geringe Abbruchrate unter Tamoxifen als endokrine Therapie des männlichen Mammakarzinoms kann als Zeichen einer guten Verträglichkeit gewertet werden.

4.2 Reflexion der Arbeit - Stärken und Limitationen

Stärke dieser Arbeit ist es, dass die Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ derzeit die größte Studie über das männliche Mammakarzinom mit adjuvanter Tamoxifenbehandlung darstellt. In der Registerstudie wurden insgesamt 506 Patienten erfasst und weiterbeobachtet. Weitere positive Aspekte der Arbeit sind das prospektive Studiendesign und die bis zum heutigen Zeitpunkt fortwährende Datenpflege durch das Studienbüro der Universitätsfrauenklinik Magdeburg. Des Weiteren wurde bei der Auswertung der vorliegenden Daten durch die Festlegung von nur wenigen Einschlusskriterien eine hohe externe Validität erreicht.

Die Zielsetzung der Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ war, umfangreiche Daten hinsichtlich Anamnese, Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf zu generieren. Somit war die ursprüngliche Schwerpunktlegung bei der Datenerhebung nicht für die vorliegende Arbeit „Thromboembolische Ereignisse beim männlichen Mammakarzinom unter der Therapie mit Tamoxifen“ ausgerichtet. Als Konsequenz wurden einige für diese Arbeit interessante Kriterien (z.B. Risikofaktoren wie genetische Prädispositionen für thromboembolische Ereignisse) nicht erfasst und konnten somit nicht in die Auswertung einfließen.

Von einer regelmäßigen Tamoxifeneinnahme wurde bei dieser Auswertung ausgegangen. Allerdings lässt sich über die Therapieadhärenz der einzelnen Patienten keine sichere Aussage treffen.

Ein Schwachpunkt der Dokumentation ist, dass bei Ersterhebung sowie bei den Follow-ups Angaben zum Patienten teilweise lückenhaft erfasst wurden. Beispiel dafür ist das Fehlen einer genauen Bezeichnung der Krankheitsentität unter dem Datenerhebungskriterium „andere thromboembolische Ereignisse“. Zusätzlich lässt sich nicht sicher ausschließen, ob im mehrstufigen Dokumentationsprozess, beginnend mit Datenerhebung beim Patientenkontakt bis hin zur späteren Datenübertragung im Studienbüro, Fehler entstanden sind.

4.3 Fazit und Ausblick

Durch diese Arbeit wird die für Männer mit Mammakarzinom hohe Thromboembolieinzidenz vor allem in den ersten 18 Monaten der Tamoxifentherapie belegt. Die Ergebnisse sollen künftig den behandelnden Ärzten helfen, eine für ihre Patienten optimale und nebenwirkungsarme Therapie zu wählen. Faktoren wie das Patientenalter, der Allgemeinzustand des Patienten sowie thromboembolische Vorerkrankungen müssen vor Beginn der Tamoxifentherapie beachtet werden. Wesentlich ist, dass Behandler und Patient während den ersten zwei Jahren einer Tamoxifeneinnahme bezüglich des Thromboembolierisikos besonders sensibilisiert sind. Das bedeutet, dass während dieses Zeitraums neben einer intensiven ärztlichen Betreuung auch die Patienten hinsichtlich des Thromboembolierisikos ausreichend aufgeklärt und geschult werden sollen. So ist es wichtig, den Patienten neben präventiven Maßnahmen, wie beispielsweise regelmäßiger körperlicher Bewegung und Vermeidung längerer immobiler Phasen, auch die typischen Kardinalsymptome einer Thromboembolie aufzuzeigen. Grundsätzlich erscheint es sinnvoll, im Einzelfall während des Risikozeitraums die Notwendigkeit einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe in Erwägung zu ziehen.

Um eine verbesserte Aussage über die interne Validität der Tamoxifenbehandlung und dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen treffen zu können, wäre eine Kontrollgruppe ohne Tamoxifenbehandlung notwendig. Des Weiteren empfiehlt sich für zukünftige Datenerfassung im Rahmen der Registerstudie zusätzliche Risikofaktoren für

thromboembolische Ereignisse, wie zum Beispiel genetische Einflussfaktoren, zu erheben, um die Relevanz dieses Faktors bewerten zu können.

5. Zusammenfassung

Das Mammakarzinom des Mannes ist im Gegensatz zu dem der Frau eine seltene Tumorerkrankung und folglich deutlich weniger gut erforscht. Aufgrund der mangelnden Studienlage richtet sich die Diagnostik sowie die Therapie des männlichen Brustkrebses überwiegend nach den Leitlinien der Frau. Beim Östrogenrezeptor-positiven männlichen Mammakarzinom stellt Tamoxifen die Therapie der Wahl dar. Die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen dieser endokrinen Therapie beim Mann waren bis zum jetzigen Zeitpunkt in keiner größeren Studie untersucht worden.

Zwischen Mai 2009 und November 2017 wurden 506 Männer mit Brustkrebs in die Registerstudie „Mammakarzinom des Mannes“ an der Universitätsfrauenklinik Magdeburg aufgenommen. Anschließend wurden über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren alle sechs Monate ein Follow-up durchgeführt. Mit den Daten aus dieser Registerstudie wurde in der vorliegenden Arbeit das Vorkommen von thromboembolischen Ereignissen für Mammakarzinompatienten unter Tamoxifentherapie analysiert.

Ein Follow-up-Zeitraum kürzer als sechs Monate sowie eine Tamoxifen-unabhängige Therapie wurden als Ausschlusskriterien für die Analyse gewählt. Nach Anwendung dieser Ausschlusskriterien verblieben 225 Männer für die Analyse. 9,3% dieser Männer entwickelten im Laufe ihrer Tamoxifenbehandlung thromboembolische Erkrankungen. Auffällig ist, dass 85,7% dieser Thromboembolien in den ersten 18 Monaten nach Beginn der Tamoxifeneinnahme vorkamen. Bezogen auf alle Follow-up-Zeiträume traten mit 4,6% zwischen dem 12. und 18. Einnahmemonat die häufigsten thromboembolischen Ereignisse auf. Nach dem Follow-up-Monat 36 wurden keine weiteren Thromboembolien unter Tamoxifentherapie registriert.

Die vorliegende Arbeit stellt derzeit die größte Studie zu thromboembolischen Ereignissen beim männlichen Mammakarzinom unter der Tamoxifentherapie dar. Der Kenntnisgewinn über ein hohes Vorkommen von Thromboembolien, besonders in den ersten eineinhalb Jahren der Tamoxifeneinnahme, soll im klinischen Alltag bedacht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Sinn, H. & Kreipe, H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd. *Breast Care* **8**, 149–154 (2013).
2. Fentiman, I. S., Fourquet, A. & Hortobagyi, G. N. Male breast cancer. *Lancet* **367**, 595–604 (2006).
3. Bray, F., Ferlay, J. & Soerjomataram, I. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J. Clin. cancer J. Clin.* **68**, 394–424 (2018).
4. Krebs in Deutschland für 2013/2014. *Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der Epidemiol. Krebsregister Deutschl. e.V. (Hrsg.)*. **11**, 72–75 (2017).
5. Giordano, S. H., Cohen, D. S., Buzdar, A. U., Perkins, G. & Hortobagyi, G. N. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* **101**, 51–57 (2004).
6. Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. Global cancer incidence and mortality rates and trends - An update. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **25**, 16–27 (2016).
7. Goodman, M. T., Tung, K. H. & Wilkens, L. R. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control* **17**, 127–136 (2006).
8. Anderson, W. F., Althuis, M. D., Brinton, L. A. & Devesa, S. S. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res. Treat.* **83**, 77–86 (2004).
9. Meindl, A. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int. J. Cancer* **97**, 472–480 (2002).
10. Ottini, L. & Capalbo, C. Male breast cancer. *Oncol. Hematol.* **73**, 141–155 (2010).
11. Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D. & Ellis, S. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 812–822 (2013).
12. Tai, Y. C., Domchek, S., Parmigiani, G. & Chen, S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 1811–1814 (2007).
13. Nieuwenhuis, M. H., Kets, C. M., Murphy-Ryan, M. & Yntema, H. G. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam. Cancer* **13**, 57–63 (2014).
14. Pritzlaff, M., Summerour, P., McFarland, R., Li, S. & Reineke, P. Male breast cancer in a multi-gene panel testing cohort: insights and unexpected results. *Breast Cancer Res. Treat.* **161**, 575–586 (2017).
15. Brinton, L. A. Breast cancer risk among patients with Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **100**, 814–818 (2011).
16. Brinton, L. A., Carreon, J. D., Gierach, G. L., McGlynn, K. A. & Gridley, G. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res. Treat.* **119**, 185–192 (2010).
17. Swerdlow, A. J., Schoemaker, M. J., Higgins, C. D., Wright, A. F. & Jacobs, P. A. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: A cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 1204–1210 (2006).
18. Yager, J. D., Ph, D. & Davidson, N. E. Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer Hormonal Risk Factors for the Development of Breast. *N Engl J Med* **354**, 270–82

- (2006).
19. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche , menopause , and breast cancer risk : individual participant meta-analysis , including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* **13**, 1141–1151 (2012).
 20. Husby, A., Wohlfahrt, J., Øyen, N. & Melbye, M. Pregnancy duration and breast cancer risk. *Nat. Commun.* **9**, 1–7 (2018).
 21. Beral, V., Bull, D., Doll, R., Peto, R. & Reeves, G. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet* **360**, 187–195 (2002).
 22. Neuhouser, M. L., Aragaki, A. K., Prentice, R. L., Manson, J. A. E. & Chlebowski, R. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women’s health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* **1**, 611–621 (2015).
 23. Beral, V., Reeves, G., Bull, D. & Green, J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1–10 (2011).
 24. Mørch, L. S., Skovlund, C. W., Hannaford, P. C., Iversen, L. & Fielding, S. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *New Engl. J. Med. Gynecol. Surv.* **377**, 2228–2239 (2018).
 25. Drafta, D., Schindler, A. E., Stroe, E. & Neacșu, E. Age-related changes of plasma steroids in normal adult males. *J. Steroid Biochem.* **17**, 683–687 (1982).
 26. Hassan, H. C., Cullen, I. M., Casey, R. G. & Rogers, E. Gynaecomastia: An endocrine manifestation of testicular cancer. *Andrologia* **40**, 152–157 (2008).
 27. Brinton, L. A., Cook, M. B., McCormack, V., Johnson, K. C. & Olsson, H. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: Male breast cancer pooling project results. *J. Natl. Cancer Inst.* **106**, 1–11 (2014).
 28. Cardoso, F., Bartlett, J. M. S., Slaets, L., van Deurzen, C. H. M. & van Leeuwen-Stok, E. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann. Oncol.* **29**, 405–417 (2018).
 29. Auvinen, A., Curtis, R. & Ron, E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men . *J. Natl. Cancer Inst.* **94**, 1330–1332 (2002).
 30. Rosenblatt, K. A., Thomas, D., McTiernan, A., Austin, M. A. & Stalsberg, H. Breast Cancer in Men : Aspects of Familial Aggregation. *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 849–854 (1991).
 31. Jung, S., Wang, M., Anderson, K., Baglietto, L. & Bergkvist, L. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: In a pooled analysis of 20 studies. *Int. J. Epidemiol.* **45**, 916–928 (2016).
 32. Catsburg, C., Miller, A. B. & Rohan, T. E. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int. J. Cancer* **136**, 2204–2209 (2015).
 33. Thomas, D. B., Rosenblatt, K., Jimenez, L. M., McTiernan, A. & Stalsberg, H. Ionizing radiation and breast cancer in men (United States). *Cancer Causes Control* **5**, 9–14 (1994).
 34. Mabuchi, K., Bross, D. & II, K. Risk factors for male breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*

- 74**, 371–5 (1985).
35. Ribeiro, G. G., Swindell, R., Harris, M., Banerjee, S. S. & Cramer, A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast* **5**, 141–146 (1996).
 36. Giordano, S. H. A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *Oncologist* **10**, 471–479 (2005).
 37. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.2, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 31.12.2020), 133–135.
 38. Anderson, W. F., Jatoi, I., Tse, J. & Rosenberg, P. S. Male Breast Cancer: A Population-Based Comparison With Female Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 232–239 (2010).
 39. Nilsson, C., Johansson, I., Ahlin, C., Thorstenson, S. & Amini, R. M. Molecular subtyping of male breast cancer using alternative definitions and its prognostic impact. *Acta Oncol. (Madr)*. **52**, 102–109 (2013).
 40. Wu, S. G., Zhang, W. W., Liao, X. L., Sun, J. Y. & Li, F. Y. Men and women show similar survival outcome in stage IV breast cancer. *Breast* **34**, 115–121 (2017).
 41. Hill, T. D., Khamis, H. J., Tyczynski, J. E. & Berkel, H. J. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann. Epidemiol.* **15**, 773–780 (2005).
 42. Kiluk, J. V., Lee, M. C., Park, C. K., Meade, T. & Minton, S. Male breast cancer: Management and follow-up recommendations. *Breast J.* **17**, 503–509 (2011).
 43. Cutuli, B., Le-Nir, C. C. S., Serin, D., Kirova, Y. & Gaci, Z. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **73**, 246–254 (2010).
 44. Gennari, R., Curigliano, G., Jereczek-Fossa, B. A., Zurrida, S. & Renne, G. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? *Int. J. Oncol.* **24**, 663–670 (2004).
 45. Goyal, A., Horgan, K., Kissin, M., Yiangou, C. & Sibbering, M. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* **30**, 480–483 (2004).
 46. Maráz, R., Boross, G., Pap-Szekeres, J., Markó, L. & Rajtár, M. The role of sentinel node biopsy in male breast cancer. *Breast Cancer* **23**, 85–91 (2016).
 47. Segura, M., Juncà, V., Solsona, J., Piqueras, A. & Puig, S. Impacto de la disponibilidad de un servicio externo de medicina nuclear en la aplicación de la biopsia del ganglio centinela en cirugía del cáncer de mama. *Cir. Esp.* **80**, 96–100 (2006).
 48. Sousa, B., Moser, E. & Cardoso, F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur. J. Pharmacol.* **717**, 71–83 (2013).
 49. Kamila, C., Jenny, B., Per, H. & Jonas, B. Male Breast Cancer - How to treat? *Breast Cancer Online* **10**, 1–6 (2007).
 50. Macdonald, G., Paltiel, C., Olivotto, I. A. & Tyldesley, S. A comparative analysis of radiotherapy use and patient outcome in males and females with breast cancer. *Ann. Oncol.* **16**, 1442–1448 (2005).
 51. Eggemann, Holm; Ignatov, A. Breast Care Male Breast Cancer : 20-Year Survival Data for Post-Mastectomy Radiotherapy. *Breast Care* **8**, 270–275 (2013).
 52. Chakravarthy, A. & Kim, C. R. Post-mastectomy radiation in male breast cancer.

- Radiother. Oncol.* **65**, 99–103 (2002).
53. Hennequin, C., Barillot, I., Azria, D., Belkacémi, Y. & Bollet, M. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* **20**, 139–146 (2016).
 54. Hooning, M. J., Botma, A., Aleman, B. M. P., Baaijens, M. H. A. & Bartelink, H. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 365–375 (2007).
 55. Saiki, H., Petersen, I. A., Scott, C. G., Bailey, K. R. & Dunlay, S. M. Risk of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer Running. *Circulation* **135**, 1388–1396 (2017).
 56. Goss, P. E., Reid, C., Pintilie, M., Lim, R. & Miller, N. Male breast carcinoma: A review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* **85**, 629–639 (1999).
 57. Patel, H., Buzdar, A. & Hortobagyi, G. N. Adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer* **64**, 1583–185 (1989).
 58. Izquierdo, M., Ojeda, B., Alonso, C. & De Andres, L. Male Breast Cancer. *Acta Oncol. (Madr)*. **33**, 767–771 (1994).
 59. Yu, X. F., Wang, C., Chen, B., Liang, C. L. & Chen, D. B. The effect of adjuvant chemotherapy in male breast cancer: 134 cases from a retrospective study. *ESMO Open* **2**, 1–8 (2017).
 60. Giordano, S. H., Perkins, G. H., Broglio, K., Garcia, S. G. & Middleton, L. P. Adjuvant Systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* **104**, 2359–2364 (2005).
 61. Rudlowski, C., Friedrichs, N., Faridi, A., Füzesi, L. & Moll, R. HER-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **84**, 215–223 (2004).
 62. Bloom, K. J., Govil, H., Gattuso, P., Reddy, V. & Francescatti, D. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am. J. Surg.* **182**, 389–392 (2001).
 63. Oger, A. S., Boukerrou, M., Cutuli, B., Champion, L. & Rousseau, E. Le cancer du sein chez l’homme : Approche épidémiologique, diagnostique, et thérapeutique : Étude multicentrique rétrospective à propos de 95 cas. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **43**, 290–296 (2015).
 64. Machin, D. & Andersen, K. Randomized Trial of Two Versus Five Years of Adjuvant Tamoxifen for Postmenopausal Early Stage Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **89**, 659–660 (1997).
 65. Farrow, J. & Adair, F. Effect of orchidectomy on skeletal metastases from cancer of the male breast. *Science (80-)*. **95**, 2478 (1942).
 66. Shang, Y. & Brown, M. Molecular Determinants for the Tissue Specificity of SERMs. *Science (80-)*. **295**, 2465–2468 (2002).
 67. Eggemann, H., Altmann, U., Costa, S. D. & Ignatov, A. Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **144**, 337–341 (2018).
 68. Van Bommel, E. F. H., Pelkmans, L. G., Van Damme, H. & Hendriksz, T. R. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur. J. Intern. Med.* **24**, 444–450 (2013).
 69. Perdonà, S., Autorino, R., Placido, S. De, Armiento, M. D. & Gallo, A. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer : a randomised controlled trial.

- Lancet Oncol.* **6**, 295–300 (2005).
70. Di Lorenzo, G., Perdoná, S., De Placido, S., D'Armiento, M. & Gallo, A. Gynecomastia and breast pain induced by adjuvant therapy with bicalutamide after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: The role of tamoxifen and radiotherapy. *J. Urol.* **174**, 2197–2203 (2005).
 71. Cuzick, J., Sestak, I., Cawthorn, S., Hamed, H. & Holli, K. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol.* **16**, 67–75 (2015).
 72. Love, R. R., Wiebe, D. A., Newcomb, P. A., Cameron, L. & Leventhal, H. Effects of Tamoxifen on Cardiovascular Risk Factors in Postmenopausal Women. *Ann. Intern. Med.* **115**, 860–864 (1991).
 73. Dewar, J. A., Horobin, J. M., Preece, P. E., Tavendale, R. & Wood, R. A. B. Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. *BMJ* **305**, 225–226 (1992).
 74. Kotoulas, I. G., Cardamakis, E., Michopoulos, J., Mitropoulos, D. & Dounis, A. Tamoxifen treatment in male infertility. I. Effect on spermatozoa. *Fertil. Steril.* **61**, 911–914 (1994).
 75. Adamopoulos, D. A., Pappa, A. & Billa, E. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil. Steril.* **80**, 914–920 (2003).
 76. Lien, E. A., Solheim, E., Kvinnsland, S. & Ueland, P. M. Identification of 4-hydroxy-n-desmethyltamoxifen as a metabolite of tamoxifen in human bile. *Cancer Res.* **48**, 2304–2308 (1988).
 77. Lien, E. A., Solheim, E., Lea, O. A., Lundgren, S. & Kvinnsland, S. Distribution of 4-hydroxy-n-desmethyltamoxifen and other tamoxifen metabolites in human biological fluids during tamoxifen treatment. *Cancer Res.* **49**, 2175–2183 (1989).
 78. Brauch, H., Schroth, W., Eichelbaum, M., Schwab, M. & Harbeck, N. Clinical relevance of CYP2D6 genetics for tamoxifen response in breast cancer. *Breast Care* **3**, 43–50 (2008).
 79. Stearns, V., Johnson, M., Rae, J., Morocho, A. & Novielli, A. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J. Natl. Cancer Inst.* **95**, 1758–1764 (2003).
 80. Schroth, W., Antoniadou, L., Fritz, P., Schwab, M. & Muerdter, T. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J. Clin. Oncol.* **25**, 5187–5193 (2007).
 81. Binkhorst, L., Van Gelder, T. & Mathijssen, R. H. J. Individualization of tamoxifen treatment for breast carcinoma. *Clin. Pharmacol. Ther.* **92**, 431–433 (2012).
 82. Goetz, M. P., Sangkuhl, K., Guchelaar, H. J., Schwab, M. & Province, M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* **103**, 770–777 (2018).
 83. Spoletini, I., Vitale, C., Malorni, W. & Rosano, G. M. C. Sex Differences in Drug Effects: Interaction with Sex Hormones in Adult Life. *Handb. Exp. Pharmacol.* **214**, 91–105 (2012).
 84. Schmetzer, O. & Flörcken, A. Sex Differences in the Drug Therapy for Oncologic Diseases. *Handb. Exp. Pharmacol.* **214**, 411–442 (2012).
 85. Cianfrocca, M. E. & Gradishar, W. J. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone

- or in Combination) Trial After Completion of 5 Years' Adjuvant Treatment for Breast Cancer. *Breast Dis.* **365**, 188 (2006).
86. Cuzick, J., Forbes, J., Edwards, R., Baum, M. & Cawthorn, S. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomised prevention trial. *Lancet* **360**, 817–824 (2002).
 87. Walker, A. J., Card, T. R., West, J., Crooks, C. & Grainge, M. J. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer-A cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur. J. Cancer* **49**, 1404–1413 (2013).
 88. Woolley, P. V, Freiha, F. S., Smith, D. C., Carlson, L. & Hofacker, J. A phase II trial of CI-958 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **44**, 511–517 (1999).
 89. Torti, F. M., Lum, B. L., Lo, R., Freiha, F. & Shortliffe, L. Tamoxifen in advanced prostatic carcinoma. A dose escalation study. *Cancer* **54**, 739–743 (1984).
 90. Pemmaraju, N., Munsell, M. F., Hortobagyi, G. N. & Giordano, S. H. Retrospective review of male breast cancer patients: Analysis of tamoxifen-related side-effects. *Ann. Oncol.* **23**, 1471–1474 (2012).
 91. Bradley, K. L., Tyldesley, S., Speers, C. H., Woods, R. & Villa, D. Contemporary systemic therapy for male breast cancer. *Clin. Breast Cancer* **14**, 31–39 (2014).
 92. Xu, S., Yang, Y., Tao, W., Song, Y. & Chen, Y. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **136**, 495–502 (2012).
 93. Smith, M. R., Morton, R. A., Barnette, K. G., Sieber, P. R. & Malkowicz, S. B. Toremifene to Reduce Fracture Risk in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J. Urol.* **184**, 1316–1321 (2010).
 94. Kleinbaum, D. G. & Klein, M. Survival Analysis - A Self-Learning Text, Third Edition. *Springer* 100–144 (2012).
 95. Assembly, W. G. Declaration of Helsinki - World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* **310**, 2191–2194 (2013).
 96. GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R1). *ICH Harmon. Guidel.* **i-53**, 1–66 (1996).
 97. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung , Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Version 4.2, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 31.12.2020), 164–170.
 98. Mensink, G., Schienkiewitz, A. & Haftenberger, M. Übergewicht und Adipositas in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz* **56**, 786–794 (2013).
 99. Sanguinetti, A., Polistena, A., Lucchini, R., Monacelli, M. & Galasse, S. Male breast cancer, clinical presentation, diagnosis and treatment: Twenty years of experience in our Breast Unit. *Int. J. Surg. Case Rep.* **20**, 8–11 (2016).
 100. Zongo, N., Ouédraogo, S., Korsaga-somé, N., Somé, O. R. & Go, N. Male breast cancer : diagnosis stages, treatment and survival in a country with limited resources (Burkina Faso). *World J. Surg. Oncol.* **16**, 1–7 (2018).

101. Visfeldt, J. & Scheike, O. Male Breast Cancer - Histologic Typing and Grading of 187 Danish Cases. *Cancer* **32**, 985–990 (1973).
102. Gujam, F. J. A., Going, J. J., Edwards, J., Mohammed, Z. M. A. & Mcmillan, D. C. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. / Hematol.* **89**, 231–241 (2014).
103. Losurdo, A., Rota, S., Gullo, G., Masci, G. & Torrìsi, R. Critical Reviews in Oncology / Hematology Controversies in clinicopathological characteristics and treatment strategies of male breast cancer : A review of the literature. *Crit. Rev. Oncol. / Hematol.* **113**, 283–291 (2017).
104. Streng, M. Das männliche Mammakarzinom - Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Palpation, Sonografie und Mammografie. (2019).
105. Kornegoor, R., Verschuur-maes, A. H. J., Buerger, H., Hogenes, M. C. H. & Bruin, P. C. De. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod. Pathol.* **25**, 398–404 (2012).
106. Maráz, R., Boross, G., Pap-Szekeres, J. & Markó, L. The role of sentinel node biopsy in male breast cancer. *Breast Cancer* **23**, 85–91 (2016).
107. Anelli, T., Anelli, A., Tran, K., Lebwohl, D. & Borgen, P. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* **74**, 74–77. (1994).
108. Hernandez, R. K., Sørensen, H. T., Pedersen, L., Jacobsen, J. & Lash, T. L. Tamoxifen Treatment and Risk of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Danish Population-Based Cohort Study. *Cancer* **115**, 4442–4449 (2009).
109. Cuzick, J., Forbes, J. F., Sestak, I., Cawthorn, S. & Hamed, H. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer-96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 272–282 (2007).
110. Tormene, D., Ferri, V., Carraro, S. & Simioni, P. Gender and the Risk of Venous Thromboembolism. *Semin. Thromb. Hemost.* **37**, 193–197 (2011).
111. Silverstein, M. C., Heit, J. A. & Mohr, D. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* **158**, 585–593 (1998).
112. Kyrle, P., Minar, E., Bialonczyk, C., Hirschl, M. & Weltermann, A. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *N. Engl. J. Med.* **25**, 2558–2563 (2004).
113. Eichinger, S., Heinze, G., Jandeck, L. & Kyrle, P. Risk Assessment of Recurrence in Patients with Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. *Circulation* **121**, 1630–1636 (2010).
114. Prandoni, P., Noventa, F., Ghirarduzzi, A., Pengo, V. & Bernardi, E. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Hematol. J.* **92**, 199–205 (2007).
115. Grady, D., Ettinger, B., Moscarelli, E., Jr, L. P. & Sarkar, S. Safety and Adverse Effects Associated With Raloxifene : Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Am. Coll. Obstet. Gynecol.* **104**, 837–844 (2004).
116. Ettinger, B., Black, D. M., Mitlak, B. H., Knickerbocker, R. K. & Nickelsen, T. Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene - Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA* **282**, (1999).

117. Cuzick, J., Sestak, I., Bonanni, B., Costantino, J. P. & Cummings, S. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer : an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* **381**, 1827–1834 (2013).
118. Ohlmeier, C., Leverkus, F., Kloss, S., Basic, E. & Bleß, H. Schätzung der Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) anhand verschiedener Routinedaten des Gesundheitswesens in Deutschland. *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundheitswes.* **139**, 46–52 (2018).
119. Gialeraki, A., Valsami, S., Pittaras, T., Panayiotakopoulos, G. & Politou, M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **24**, 217–225 (2017).
120. Grodstein, F. *et al.* Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* **348**, 983–987 (1996).
121. Lin, H., Liao, K., Chang, C., Lin, C. & Lai, S. Correlation of the tamoxifen use with the increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in elderly women with breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. **97**, 1–6 (2018).
122. Sandset, P. M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb. Res.* **131**, 4–7 (2013).
123. Cushman, M. *et al.* Effect of tamoxifen on venous thrombosis risk factors in women without cancer : the Breast Cancer Prevention Trial. *Br. J. Haematol.* **120**, 109–116 (2003).
124. Onitilo, A. A., Doi, S. A. R., Engel, J. M., Glurich, I. & Johnson, J. Clustering of venous thrombosis events at the start of tamoxifen therapy in breast cancer : A population-based experience. *Thromb. Res.* **130**, 27–31 (2012).
125. Agnelli, G., Bolis, G. & Capussotti, L. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery. *Ann. Surg.* **243**, 89–95 (2006).
126. Sweetland, S., Green, J. & Liu, B. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* **339**, (2010).
127. Merkow, R., Bilimoria, K. Y., Mccarter, M. D., Cohen, M. E. & Barnett, C. C. Post-Discharge Venous Thromboembolism After Cancer Surgery Extending the Case for Extended Prophylaxis. *Ann. Surg.* **254**, 131–137 (2011).
128. Naess, I., Christiansen, S. C. & Romundstad, P. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 692–699 (2007).
129. Duggan, B. C., Marriott, K., Edwards, R. & Cuzick, J. Inherited and Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolic Disease Among Women Taking Tamoxifen to Prevent Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **21**, 3588–3593 (2003).
130. Blom, J. W. & Doggen, C. J. M. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *J. Am. Med. Assoc.* **293**, 715–722 (2005).
131. Chew, H., Wun, T., Harvey, D. & Zhou, H. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *Arch Intern Med.* **166**, 458–464 (2006).
132. Pomp, E. R., Cessie, S., Rosendaal, F. R. & Carine, J. M. Risk of venous thrombosis : obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br. J. Haematol.* **139**, 289–296 (2007).
133. Hansson, P., Sörbo, J. & Eriksson, H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. *Arch. Intern. Med.* **160**, 769–774 (2000).
134. Baglin, T., Luddington, R., Brown, K. & Baglin, C. Incidence of recurrent venous

- thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors : prospective cohort study. *Lancet* **362**, 523–526 (2003).
135. Franco, R. F. & Reitsma, P. H. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum. Genet.* **109**, 369–384 (2001).
 136. Encke, A., Haas, S. & Kopp, I. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* **2**, 1–238 (2015).
 137. Watson, H. G., Keeling, D. M., Laffan, M., Tait, R. C. & Makris, M. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br. J. Haematol.* **170**, 640–648 (2015).
 138. Khorana, A. A., Kuderer, N. M., Culakova, E., Lyman, G. H. & Francis, C. W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* **111**, 4902–4908 (2016).
 139. Mulder, F. I., Candeloro, M., Kamphuisen, P. W. & Nisio, M. Di. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients : a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* **104 (6)**, 1277–1287 (2019).
 140. Carrier, M., Abou-Nassar, K. & Mallick, R. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N. Engl. J. Med.* **380**, 711–719 (2019).
 141. Es, N. Van, Coppens, M., Schulman, S., Middeldorp, S. & Harry, R. B. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism : evidence from phase 3 trials. *Blood* **124**, 1968–1976 (2014).
 142. Agnelli, G., Becattini, C. & Meyer, G. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1599–1607 (2020).
 143. Zhao, X., Jones, D. R., Wang, Y. & Hall, S. D. Reversible and irreversible inhibition of CYP3A enzymes by tamoxifen and metabolites. *Xenobiotica* **32**, 863–878 (2002).
 144. Dempfle, C.-E. Pharmakologie der neuen oralen Antikoagulanzen. *Herz* **4 37**, 362–369 (2012).

Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Ehrenerklärung

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

Thromboembolische Ereignisse beim männlichen Mammakarzinom unter der Therapie mit Tamoxifen

in der Universitätsfrauenklinik Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Prof. 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.

Frankfurt am Main, den 30.05.2021

Anna-Lena Bernreiter

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.