

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
(Department) Tübingen  
Abteilung Innere Medizin I  
(Schwerpunkte: Gastroenterologie, Hepatologie,  
Infektionskrankheiten)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gregor**

**Retrospektive Analyse von Patienten mit  
Mehrfachmalignomen des Gastrointestinaltraktes**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Simona Feyereislova**

**aus**

**Prag/Tschechien**

**2009**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Bitzer

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Salih

To my family and my teachers

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1 Einführung.....	6
1.2 Kriterien zur Definition von Mehrfachmalignomen.....	6
1.3 Einteilung und Klassifikation der Mehrfachmalignome .....	7
1.4 Pathogenese .....	8
1.5 Epidemiologie.....	9
1.6 Klinischen Aspekte der Mehrfachmalignome .....	11
1.6.1 Mehrfachmalignome und Urogenitaltrakt.....	12
1.6.2 Mehrfachmalignome und gynäkologische Tumorerkrankungen.....	15
1.6.3 Mehrfachmalignome und Atmungstrakt.....	17
1.6.4 Mehrfachmalignome und Kopf-/Hals-Region.....	19
1.6.5 Mehrfachmalignome und Gastrointestinaltrakt .....	21
1.7 Fragestellung und Ziel der Doktorarbeit.....	25
2. Material und Methodik.....	26
2.1 Patientenkollektiv .....	26
2.2 Datenerhebung.....	26
2.3 Kriterien und Definitionen .....	28
2.4 Statistische Auswertung .....	29
2.5 Allgemeine Fallzahlen .....	30
2.6 Häufigkeit der Mehrfachmalignome .....	31
2.7 Alter der Patienten bei Erstdiagnose .....	31
2.8 Lokalisationen der Malignome .....	31
2.8.1 Lokalisationen allgemein.....	31
2.8.2 Lokalisationen nach zeitlichem Auftreten .....	32
2.8.3 Lokalisationskombinationen .....	32
2.9 Zeitintervalle zwischen den Mehrfachmalignomen.....	33
2.10 Berufsanamnesen .....	34
2.11 Familienanamnesen .....	34
2.12 Raucheranamnesen .....	35
2.13 Stadien der Malignomerkrankungen .....	35
2.14 Todesfälle.....	37
2.14.1 Allgemeine Fallzahlen.....	37
2.14.2 Alter .....	37

2.14.3 Stadien der Malignomerkrankungen.....	37
2.15 Überlebenszeiten .....	37
3. Ergebnisse.....	39
3.1 Allgemeine Fallzahlen .....	39
3.2 Häufigkeit der Mehrfachmalignome .....	42
3.3 Alter der Patienten bei Erstdiagnose .....	42
3.4 Lokalisationen der Malignome .....	45
3.4.1 Lokalisationen allgemein.....	45
3.4.2 Lokalisationen nach zeitlichem Auftreten .....	49
3.4.3 Lokalisationskombinationen .....	52
3.5 Zeitintervalle zwischen den Mehrfachmalignomen.....	60
3.6 Berufsanamnesen .....	65
3.7 Familienanamnesen .....	68
3.8 Raucheranamnesen .....	69
3.9 Stadien der Malignomerkrankungen .....	70
3.9.1 T-Stadien .....	70
3.9.2 N-Stadien.....	71
3.9.3 M-Stadien .....	72
3.9.4 Grading.....	73
3.10 Todesfälle.....	74
3.10.1 Allgemeine Fallzahlen .....	74
3.10.2 Alter .....	76
3.10.3 Stadien der Malignomerkrankungen.....	77
3.11 Überlebenszeiten .....	82
4. Diskussion .....	84
4.1 Mehrfachmalignome im Tübinger Patientengut.....	84
4.2 Lokalisationen der Mehrfachmalignome .....	87
4.3 Rauchen als Risikofaktor .....	89
4.4 Schlußfolgerung und klinische Bedeutung .....	91
5. Zusammenfassung .....	93
6. Literaturverzeichnis.....	96
7. Abkürzungsverzeichnis .....	102

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung**

Krebserkrankungen stellen ein die Menschheit begleitendes, in der Medizin ein hochrelevantes und zahlenmäßig häufiges Problem dar, welches immer wieder neue Herausforderungen bietet.

In den letzten Jahrzehnten konnte durch sich ständig verbessernde diagnostische Methoden und neue Therapieansätze die Zahl der Patienten, die diese bedrohliche Erkrankung durch eine kurative Therapie überstehen, erhöht werden. Dieser medizinische Erfolg führt allerdings zu weiteren neuen Problemen und neu zu lösenden Fragen.

Die Mehrfachmalignome wurden als eine Seltenheit in der Gruppe der Krebserkrankungen erstmals im 19. Jahrhundert durch Billroth<sup>9</sup> dokumentiert. Das Thema wurde aber erst 1932 durch Warren und Gates<sup>60</sup> wieder aufgegriffen und erlangte seither wachsendes wissenschaftliches Interesse.

### **1.2 Kriterien zur Definition von Mehrfachmalignomen**

Allgemein können Mehrfachmalignome als multiple, autonom und voneinander unabhängig auftretende Tumoren im Körper eines individuellen Patienten definiert werden.<sup>34</sup>

Die ersten und weiterhin anerkannten Kriterien zu ihrer Definition hatten Warren und Gates<sup>60</sup> zusammengestellt. Hierbei mussten die Tumoren:

1. histologisch nachweisbare Zeichen einer Malignität aufweisen;
2. eindeutig voneinander abgrenzbar sein, wobei die zwei oder mehrere Läsionen zumindest durch normale Mukosa getrennt sein sollten;
3. sicher keine Metastase des anderen Tumors darstellen.

Diese Kriterien wurden teilweise von verschiedenen Autoren erweitert oder verändert,<sup>3,11,20,42,63</sup> z.B. forderten Koppenfels und Thiede<sup>31</sup> zusätzlich eine grundsätzlich unterschiedliche Histologie der Malignome.

### **1.3 Einteilung und Klassifikation der Mehrfachmalignome**

Je nach dem zeitlichen Auftreten der Mehrfachmalignome, werden sie grundsätzlich in drei Kategorien eingeteilt:<sup>34</sup>

1. Simultane Malignome - zwei oder mehr Malignome werden zur gleichen Zeit diagnostiziert.
2. Synchrone Malignome - die Malignome werden im Abstand von bis zu 6 Monaten voneinander diagnostiziert.
3. Metachrone Malignome - zwei oder mehrere Malignome werden mit einem Abstand von mehr als 6 Monaten diagnostiziert.

Der Erstmalignom wird dabei als „Indextumor“ bezeichnet.<sup>34</sup>

Weiterhin können die Mehrfachmalignome nach dem Ort ihres Auftretens klassifiziert werden, als<sup>13</sup>

1. multizentrisch – zwei oder mehrere primäre Malignome, die im gleichen Organ oder dem gleichen Gewebe auftreten (z.B. kleinzelliges und großzelliges Bronchiolarkarzinom oder Hepatozelluläres Karzinom);
2. systemisch – die Malignome treten in anatomisch oder funktionell zusammengehörenden Organen auf (z.B. in Kolon und Rektum);
3. Mehrfachmalignome der paarigen Organe (z.B. Mammakarzinome);
4. multiple Malignome, treten in weder anatomisch noch funktionell zusammenhängenden Regionen des menschlichen Körpers auf.

## **1.4 Pathogenese**

Die Frage nach dem genauen Entstehungsmechanismus von Mehrfachkarzinomen kann bisher nur unvollständig beantwortet werden. Es werden zwei verschiedene Hauptwege der Pathogenese anerkannt:<sup>36</sup>

1. die Vererbung von prädisponierenden genetischen Faktoren und
2. die sogenannte „field carcinogenesis“.

Nach der „Zwei-Mutationen“-Theorie, wird der Organismus durch eine vererbte Keimbahnmutation für die Entstehung eines Malignoms genetisch prädisponiert. Die Keimbahnmutation stellt den sog. „first hit“ dar und ist eine alle Körperzellen betreffende Mutation im mütterlichen oder väterlichen Allel eines Gens. Treten nun in solchen Zellen weitere, erworbene, somatische Mutationen auf bzw. kommt es im Rahmen der Karzinogenese zu entsprechenden epigenetischen Veränderungen - „second hit“ - kann dies zum Funktionsverlust eines oder mehrerer z.B. als Zellzyklusregulator fungierender Gene führen und dadurch zur neoplastischen Transformation. Solche vererbten genetischen Prädispositionen könnten zur Entstehung von Mehrfachmalignomen führen, die auf ein bestimmtes Organsystem beschränkt sind (z.B. HNPCC) oder aber auch in verschiedenen Organsystemen auftreten (z.B. bei Li-Fraumeni Syndrom).<sup>6</sup>

Das Konzept der „field carcinogenesis“ erklärt, dass die Entstehung eines Zweitmalignoms in einem Organsystem in dem ein Malignom schon auftrat, wahrscheinlich ist, da alle somatischen Zellen dieses Organs der gleichen Dosis an Karzinogenen ausgestellt sind.<sup>36</sup>

Radio- und Chemotherapie sind bekannterweise mit einem erhöhten Risiko an Malignomentstehung assoziiert. Kony et al.<sup>30</sup> untersuchten in ihrer Fall-Kontrollstudie die Rolle von familiären Faktoren im Bezug auf das Risiko der Zweitmalignomentstehung und ihre potentielle Interaktion mit den Risiken der Therapie. Sie schlussfolgerten, dass beide – genetische Faktoren und eine Exposition an ionisierenden Strahlen - einen voneinander unabhängigen Effekt auf das Risiko der Zweitmalignomentstehung haben.



Craig und Feinstein<sup>15</sup> argumentierten, dass manche der Zweitmalignome nur diagnostiziert werden aufgrund einer intensiveren Überwachung der Patienten im Vergleich zur Normalpopulation, die oft trotzdem als eine Kontrollgruppe für analytische Zwecke genutzt wird. Sie schlussfolgerten, dass dadurch der antineoplastischen Therapie eine übermäßig hohe karzinogene Gefahr zugeschrieben worden sein könnte.

Ein weiteres Beispiel ist eine Studie von Masaki et al.<sup>39</sup>, bei der von insgesamt 1486 Patienten welche 5 oder mehrere Jahre nach einer Radiatio überlebten, 0,7% einen zweiten Primärtumor innerhalb des Bestrahlungsfeldes entwickelten.

## **1.5 Epidemiologie**

Mit der steigenden Lebenserwartung der Menschen und den zunehmenden Zahlen an Patienten, die eine Krebserkrankung überstehen und geheilt werden können, wird erwartet, dass die Inzidenz von Mehrfachmalignomen an Wichtigkeit zunimmt.

In ihrer Mehrfachmalignomstudie schrieben Flannery et al<sup>22</sup>, dass sich in den Jahren 1935-1979 die Krebsraten in der Population von Connecticut bei Männern nahezu verdoppelte und bei Frauen um mehr als ein Drittel zunahm. Dabei nahm in der männlichen Population vor allem die Zahl der Lungen- und Prostatakarzinome zu, in der weiblichen Population dagegen die Zahl der Lungen- und Brustkrebsfälle. Davon war der prozentuelle Anteil von Mehrfachmalignomen an allen Malignomerkrankungen etwa 8%.

Mariotto et al<sup>38</sup> schätzt in seiner Studie, dass 756 467 Menschen der US-Population in den Jahren 1975-2001 mehr als einmal von Krebs betroffen waren. Auch diese Zahl repräsentiert fast 8% der damaligen US-Krebsfälle.

Die folgende Tabelle vergleicht die Prävalenzzahlen aus epidemiologischen Mehrfachmalignomstudien verschiedener Länder.

**Tabelle1** - Prävalenzzahlen der Mehrfachmalignome in verschiedenen Studien

	Land der Erfassung	Zeit der Erfassung	Gesamtzahl der Patienten mit Krebserkrankung	Prozentueller Anteil der Mehrfach-Malignome
Flannery et al <sup>22</sup>	USA	1935 -1982	253 536	8,2%
Martiotto et al <sup>38</sup>	USA	1975 - 2001	Nicht angegeben	8%
Levi et al <sup>32</sup>	Schweiz	1974 -1989	34 615	6,3%
Hajdu et al <sup>23</sup>	USA	Nicht angegeben	3 321	5,3%
Crocetti et al <sup>16</sup>	Italien	Nicht angegeben	240 111	3,6%
Schulz-Wendtland et al <sup>51</sup>	Deutschland	1970 - 1984	12 581	3,5%
Coleman <sup>14</sup>	England und Wales	1971 - 1981	1 900 000	2,4%
Tsukuma et al <sup>58</sup>	Japan	1966 - 1989	217 307	2,3%
Teppo et al <sup>56</sup>	Finnland	1953 - 1979	279 745	2,1%

Einschränkend für den Vergleich der epidemiologischen Zahlen sind die unterschiedlichen Erhebungszeiten der angegebenen Studien. Da die Erhebungen teilweise in unterschiedlichen Jahrzehnten gemacht wurden, ist zu erwarten, dass die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten unterschiedlich waren und daher auch zu Unterschieden in gefundenen Inzidenzen und Prävalenzen führen konnten.

## 1.6 Klinischen Aspekte der Mehrfachmalignome

Als eine sehr heterogene Gruppe, die praktisch alle Krebserkrankungen in allen vorstellbaren Kombinationen enthalten kann, lassen sich die Mehrfachmalignome mit ihren klinischen Aspekten nur schwer und begrenzt allgemein beschreiben.

In der Literatur finden sich Angaben zu der Häufigkeit von metachronen Mehrfachmalignomen im Vergleich zu den synchronen.<sup>13,16,22,51</sup> Dabei treten die metachronen Malignome häufiger auf. (Vgl. Tabelle 2) Es lässt sich außerdem ein Geschlechtsunterschied erkennen, wobei die synchronen Mehrfachmalignome häufiger bei männlichem Geschlecht vertreten sind und die metachronen beim weiblichen Geschlecht.<sup>51,2</sup>

**Tabelle 2** – Häufigkeitsvergleich der synchronen und metachronen Malignome aus verschiedenen Studien

	Gesamtzahl der Mehrfachmalignome	Zahl der synchronen Malignome (%)	Zahl der metachronen Malignome (%)
Hui et al <sup>13</sup>	129	43 (33,3)	86 (66,7)
Crocetti et al <sup>16</sup>	8 766	1792* (20,4)	6 974 (79,6)
Schulz-Wendtland et al <sup>51</sup>	441	176 (39,9)	265 (60,1)
Flannery et al <sup>22</sup>	20 834	4 107 (19,7)	16 727 (80,3)
Aydiner et al <sup>2</sup>	271	92 (34)	179 (66)

\*Berechnet als Gesamtzahl der Mehrfachmalignome minus metachrone Malignome

Luciani und Balducci<sup>36</sup> untersuchten den Zusammenhang zwischen Alter und dem Auftreten von Mehrfachmalignomen. Sie schlussfolgerten, dass die Prävalenz von diesen mit zunehmendem Alter steigt. Dabei zeigten sie, dass die Querschnittstudien ein Prävalenzhöhepunkt etwa in der siebten bis achten Lebensdekade indizieren, dagegen aber die Kohortenstudien eine Zunahme der

Mehrfachmalignome mit steigender Überlebenszeit nach dem Erstmalignom zeigen.

Aufgrund des großen Umfangs des Themas konzentrieren sich viele Studien auf die Untersuchung und Beschreibung einer spezifischen Untergruppe der Mehrfachmalignompatienten.

### 1.6.1 Mehrfachmalignome und Urogenitaltrakt

In seiner Studie untersuchte Wegner<sup>62</sup> 4353 Patienten mit urologischen Malignomen, wovon in 144 (3,3%) der Fälle Mehrfachmalignome auftraten. Dabei fanden sich in 88 (2,0%) der Fälle urologische Malignome als Indextumor. Ein erhöhtes Risiko (um Faktor 2) der Inzidenz zeigte sich für die Kombination von Harnblasen- und Prostatakarzinomen und für die Kombination von Nieren- und Prostata malignomen.

Die Studie von Kantor et al<sup>28</sup> zeigte Unterschiede in der Prävalenz und in den Lokalisationen von auftretenden Mehrfachmalignomen bei Patienten mit einem Malignom des Nierenparenchyms als Indextumor versus Patienten mit einem Indextumor des Ureters oder des Nierenbeckens. (Vgl. Tabelle 5).

**Tabelle 3** - Zusammenfassung der Studienergebnisse von Kantor et al<sup>28</sup>

	Malignom des Nierenparenchyms als Indextumor	Malignom des Ureters oder des Nierenbeckens als Indextumor
Gesamtzahl der Patienten (%)	4176 (100%)	939 (100%)
Zahl der vorhandenen Mehrfachmalignome (%)	219 (5,2%)	155 (16,5%)
Erhöhtes Vorkommen an Malignomen der/des	Harnblase Niere Hämatopoetischen Systems	Harnblase Lunge Prostata Nierenbecken Ureter

Mehrere Studien<sup>43,44</sup> zum Thema der Mehrfachmalignome bei Patienten mit urologischen Tumorerkrankungen zeigten, dass diese in den meisten Fällen während der präoperativen Diagnostik festgestellt werden. Weiterhin argumentieren diese, falls keine simultane chirurgische Therapie möglich ist, die Therapie auf das aggressivere Malignom zu richten, um das Patientenüberleben und dessen Ansprechen auf die mögliche zweite Therapie zu verbessern.

Die folgenden Tabellen zeigen vergleichend die Ergebnisse dreier Studien<sup>5,47,49</sup> von Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZK) und Mehrfachmalignomen aus verschiedenen Kontinenten. Es zeigt sich dabei die höchste Prävalenz der Mehrfachmalignome bei NZK-Patienten in USA. Weiterhin unterscheiden sich die Häufigkeiten der Mehrfachmalignome innerhalb der Studien, je nach Patientengruppe (NZK als Indextumor vs. synchrone NZK und Mehrfachmalignom vs. NZK nach anderem Malignom auftretend). In der Japanischen Studie ergaben sich außerdem andere Mehrfachmalignom-Lokalisationen als die häufigsten im Vergleich zu den in der Studie aus USA und Norwegen.

**Tabelle 4** – Vergleichende Zusammenfassung der Prävalenz-Zahlen aus dreier Studien von unterschiedlichen Kontinenten (NZK = Nierenzellkarzinom)

	Rabbani et al <sup>47</sup>	Beisland et al <sup>5</sup>	Sato et al <sup>49</sup>
Land der Erfassung	USA	Norwegen	Japan
Zeitintervall der Erfassung	1989-1997	1987-1993	1975-1998
Gesamtzahl der NZK-Patienten	551	1425	319
Prozentuelle Anteil der Mehrfachmalignome an Gesamtzahl der NZK-Patienten (n)	34% (n=189)	18% (n=257)	13% (n=42)

**Tabelle 5** – Vergleichende Zusammenfassung der Studienergebnisse aus dreier Mehrfachmalignom-Studien von unterschiedlichen Kontinenten (NZK = Nierenzellkarzinom)

	Rabbani et al <sup>47</sup>	Beisland et al <sup>5</sup>	Sato et al <sup>49</sup>
Zahl der Mehrfachmalignom-Patienten (%)	189 (100)	257 (100)	42 (100)
Zahl der Mehrfachmalignome mit NZK als Index tumor (%)	30 (16,0)	134 (46,7)	10 (23,8)
Zahl der Mehrfachmalignome synchron mit NZK auftretend (%)	74 (39,4)	53 (18,7)	19 (45,2)
Zahl der Mehrfachmalignome vor dem NZK auftretend (%)	85 (45,0)	100 (34,8)	13 (31,0)
Die häufigsten Mehrfachmalignom-Lokalisationen	Brust Prostata Kolorektum Harnblase Non-Hodgkin Lymphom	Prostata Harnblase Lunge Brust Kolorektum Maligne Melanome Non-Hodgkin Lymphom	Magen Kolon Ösophagus Uterus Prostata Kopf- /Halsregion Brust Lunge

Das Vorkommen eines zweiten Malignoms zum Zeitpunkt der operativen Therapie für NZK zeigte sich als zweitwichtigster prognostischer Faktor für das Überleben, nach dem pathologischen Stadium des NZK<sup>5,49</sup>.

Tihan et al<sup>57</sup> identifizierten 15 Patienten mit NZK sowie einem malignen Lymphom aus 1262 Patienten mit einem NZK und 1660 Patienten mit einem malignen Lymphom. Sie zeigten ein häufigeres gemeinsames Auftreten von NZK und malignem Lymphom ( $p < 0,01$ ) als erwartet, wäre es zufallsbedingt.

### 1.6.2 Mehrfachmalignome und gynäkologische Tumorerkrankungen

Bernstein et al<sup>8</sup> untersuchten anhand von 4660 Patientinnen mit einem Karzinom der Brust das Risiko der Entwicklung eines zweiten primären Malignoms der Brust und dessen Zusammenhang mit einer positiven Familienanamnese im Bezug auf Brust-, Endometrium- und Ovarial-Karzinom. 136 der Patientinnen entwickelten einen zweiten Primärmalignom in der kontralateralen Brust mindestens 6 Monate nach der Erstdiagnose. Das Risiko der Entstehung desselben wurde als erhöht gefunden für Patientinnen mit positiver Endometriumkarzinom-, Ovarialkarzinom- oder Brustkrebs-Anamnese in erstgradigen Verwandten, wobei dies weiterhin erhöht wurde durch junges Alter der Verwandten (unter 46 Jahren) bei Diagnosestellung. Auch bei bilateralen Brustkarzinomen in der mütterlichen Anamnese war das Risiko erhöht.

In einer weiteren Studie<sup>7</sup> an derselben Patientinnenpopulation untersuchte Bernstein et al die Risikofaktoren für die Entstehung der Mehrfachmalignome in der kontralateralen Brust. Es fand sich ein erhöhtes Risiko bei Patientinnen mit einer benignen Brustbiopsie in der Anamnese oder einem lobulären Karzinom als Index tumor. Die Chemotherapie als Behandlung für den Index tumor wurde mit einem niedrigeren Risiko der Entwicklung eines zweiten Malignoms assoziiert, dagegen zeigte sich bei Radiotherapie kein wesentlicher Unterschied.

Die folgende Tabelle vergleicht die Ergebnisse von zwei Studien<sup>1,50</sup> der Patientinnen mit Malignomen der Brust und weiteren Mehrfachmalignomen. Schenker et al<sup>50</sup> fanden zusätzlich dazu, dass in dieser Patientinnengruppe Magen- und Gallenblasenkarzinome weniger häufig als erwartet auftraten. Weiterhin schien Radiotherapie als Behandlung für den initialen Brusttumor das Risiko für nachfolgende Krebserkrankungen der Lunge und des hämatopoetischen Systems zu erhöhen.

**Tabelle 6** – Zusammenfassung der Studienergebnisse zweier Studien von Patientinnen mit Malignomen der Brust und Mehrfachmalignomen

	Adami et al <sup>1</sup>	Schenker et al <sup>50</sup>
Gesamtzahl der Brustkrebs-Patientinnen	11452	12302
Zahl der Mehrfachmalignome	695	984
Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Malignomen fand sich in den Lokalisationen:	Bei über 70-jährigen Patientinnen: Endometrium	kontralaterale Brust, Speicheldrüsen, Corpus uteri, Ovarien, Schilddrüse

Takeda et al<sup>55</sup> untersuchten 1044 Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen im Bezug auf die Frequenz des Auftretens von Mehrfachmalignomen. Gynäkologische Mehrfachmalignome fanden sich in 45 der Fälle, davon waren 15 (33,3%) synchrone und 24 (53,3%) metachrone Mehrfachmalignome. Tabelle 7 zeigt die Zahlen der aufgetretenen gynäkologischen Mehrfachmalignome bei bestimmten Indextumoren.<sup>55</sup>

**Tabelle 7** – Die absoluten und relativen Zahlen von Mehrfachmalignomfällen bei verschiedenen Indextumoren

Lokalisation des Indextumors	Gesamtzahl der Fälle mit singulärem Karzinom (100%)	Davon war die Zahl der Mehrfachmalignom-Fälle (%):
Zervix	733	16 (2,1%)
Endometrium	166	14 (8,2%)
Vagina	20	3 (15%)
Ovarien	123	12 (9,8%)

In der Studie von Delin et al<sup>19</sup> wurden 1505 Patientinnen mit einem Malignom des Corpus uteri untersucht, wovon 131 (9%) der Patientinnen Mehrfachmalignome entwickelten. In diesen Fällen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Vorkommen eines vorhergehenden Ovarialkarzinoms (RR 10; 95% CI 6,2-17) oder Kolonkarzinoms (RR 2; 95% CI 1,0-4,3) und ein erniedrigtes Risiko für das Vorkommen eines Zervixkarzinoms (RR 0,4; 95% CI



0,17-0,97) im Vergleich zu Patientinnen mit singulärem Malignom. Eine positive Familienanamnese für Malignomerkrankungen wurde in 44% der Fälle von Patientinnen mit einem Malignom des Corpus uteri und Mehrfachmalignom gefunden und in 32% der Fälle von Patientinnen dessen Mehrfachmalignom ein Ovarial- oder Kolon-Karzinom darstellte.

### 1.6.3 Mehrfachmalignome und Atmungstrakt

Begg et al<sup>4</sup> untersuchten die Inzidenz von Mehrfachmalignomen in Assoziation mit Rauchen als anamnestischem Risikofaktor. In der Studie zeigte sich eine konsistent höhere Inzidenzrate bei Frauen im Vergleich zu Männern für alle untersuchten Malignomkombinationen. Weiterhin waren die Inzidenzraten besonders hoch bei Rauchern im Bezug auf die Kombination eines Nieren- und Harnblasenkarzinoms und die Kombination eines Ösophaguskarzinoms und Tumoren der Kopf-/Halsregion.

Haraguchi et al<sup>25</sup> untersuchten 82 männliche und 34 weibliche Patienten mit Mehrfachmalignom und Lungenkarzinom. Sie fanden ein signifikant höheres Vorkommen von Rauchern oder Ex-Rauchern, synchronen Malignomen und von den mit Tabak assoziierten Krebserkrankungen bei männlichen Patienten. Die folgende Tabelle fasst weitere gefundene Unterschiede bei den Geschlechtern zusammen.

**Tabelle 8** – Unterschiede in Charakteristik der Mehrfachmalignome nach Geschlecht bei Patienten/-innen mit einem bekannten Lungenkarzinom<sup>25</sup>

	Männliche Mehrfachmalignom-Patienten mit Lungenkarzinom	Weibliche Mehrfachmalignom-Patienten mit Lungenkarzinom
Häufigste Lokalisationen der Mehrfachmalignome	Magen Lunge Kolon	Brust Corpus uteri
Prozentualer Anteil der Tabak-assoziierten Malignome	40,2%	20,6%

In einer anderen Studie<sup>24</sup> anhand von 123 Patienten mit Mehrfachmalignomen und Lungenkarzinom im Vergleich zu 815 Patienten mit singulärem Lungenkarzinom zeigte sich eine Assoziation mit höherem Lebensalter, häufiger vorkommender positiver Familienanamnese bezüglich Malignomerkrankungen (außer den Tabakassozierten Tumoren) und früheres Stadium der Erkrankung bei der Mehrfachmalignom-Patientengruppe.

Liu et al<sup>35</sup> beschreiben, dass Erkrankungsstadium und die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Lungenkrebs als zweitem Primärtumor besser als die bei Patienten mit Lungentumor als singulärem Malignom sind.

Die folgende Tabelle zeigt die Prävalenzzahlen und die häufigsten Mehrfachmalignom-Lokalisationen von zwei weiteren Studien<sup>34,35</sup> der Patienten mit einem Lungenkarzinom und Mehrfachmalignomen.

**Tabelle 9** – Vergleichende Zusammenfassung der Studienergebnisse von Patienten mit einem Lungenkarzinom und Mehrfachmalignomen (GI-Trakt = Gastrointestinaltrakt)

	Li et al <sup>34</sup>	Liu et al <sup>35</sup>
Zeitintervall der Erfassung	1964-1992	1993-1997
Gesamtzahl der Patienten	1019	22405
Davon die Zahl der Mehrfachmalignom-Fälle (%)	21 (2,1)	193 (0,9)
Die häufigsten Mehrfachmalignom-Lokalisationen	In 71% der Fälle war das zweite Malignom im oberen GI-Trakt lokalisiert.	Die häufigsten Lokalisationen der Mehrfachmalignome waren der obere GI-Trakt gefolgt von Kolon, Rektum, Zervix.

Levi et al<sup>33</sup> identifizierten in einer Gruppe von 5794 Lungenkrebspatienten 175 Patienten mit metachron aufgetretenen Mehrfachmalignomen. Bei Patienten mit Mehrfachmalignomen und einem Malignom der Lunge als Indextumor wurden

dabei folgende Malignomlokalisationen häufiger gefunden: Harnblase, Lunge, Niere, Oropharynx, Ösophagus, Pankreas und die weibliche Brust.

#### 1.6.4 Mehrfachmalignome und Kopf-/Hals-Region

Masaki et al<sup>39</sup> untersuchten 262 Mehrfachmalignom-Patienten mit einem Karzinom der Kopf-/Hals-Region als Indextumor im Bezug auf das Ort des Auftretens von weiteren Primärmalignomen. (Vgl. Tabelle 12)

**Tabelle 10** – Prozentueller Anteil der Zweitmalignom-Lokalisationen bei einem Malignom der Kopf-/Halsregion als Indextumor<sup>39</sup>

Die Lokalisation des Zweitmalignoms	Prozentueller Anteil der Patienten
Kopf-/Hals-Region	36%
Gastrointestinaltrakt	35%
Lunge	19%
Andere Organe	10%

Suzuki et al<sup>54</sup> teilten ihre 108 Patienten mit Doppel malignomen in zwei Gruppen von Patienten mit Indextumor in der Kopf-/Halsregion und Patienten mit Malignom der Kopf-/Halsregion nach anderem Indextumor ein. Es fanden sich 55 Patienten in der ersten Gruppe, davon traten die Zweitmalignome am häufigsten in den folgenden Lokalisationen auf:

Magen (12 der 55 Fälle; 21,8%)

Ösophagus (8 der 55 Fälle; 14,5%)

Untere GI-Trakt (7 der 55 Fälle; 12,7%).

Shikhani et al<sup>52</sup> fanden bei Patienten mit einem Indextumor im oberen GI-Trakt ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Zweitmalignoms in der Kopf-/Hals-Region.

Die folgende Tabelle zeigt vergleichend die epidemiologischen Angaben dieser zwei Studien.<sup>52,54</sup>

**Tabelle 11** – Zusammenfassung der epidemiologischen Studienergebnisse von Suzuki et al und Shikhani et al

	Suzuki et al <sup>54</sup>	Shikhani et al <sup>52</sup>
Gesamtzahl der Mehrfachmalignom-Patienten	108 (nur Doppelmalignome)	190
Zahl der synchronen Mehrfachmalignome (%)	18 (16,7)	89 (46,9)
Zahl der metachronen Mehrfachmalignome (%)	90 (83,3)	101 (53,1)

Die nachfolgende Tabelle zeigt im Vergleich die Ergebnisse dreier Studien<sup>37,41,59</sup> von Patienten mit einem Larynxkarzinom und Mehrfachmalignomen. Trotz unterschiedlich großen Patientengruppen zeigte sich hierbei eine ähnliche Prävalenz der Mehrfachmalignome. Auch die häufigsten Lokalisationen der Malignome bei den Larynxkarzinompatienten sind in allen der Studien in gleichen Organsystemen vorhanden.

**Tabelle 12** – Zusammenfassung der Studienergebnisse dreier Studien von Patienten mit Larynxkarzinom und Mehrfachmalignomen

	De Vries et al <sup>59</sup>	Miyahara et al <sup>41</sup>	Lundgren et al <sup>37</sup>
Gesamtzahl der Patienten mit Larynxkarzinom	748	1389	295
Zahl der Mehrfachmalignom-Fälle (%)	104 (13,9)	138 (9,9)	32 (10,8)
Die häufigsten Lokalisationen der Mehrfachmalignome	73 der Fälle im oberen GI-Trakt oder Atemtrakt, 64 davon in der Lunge	Magen Lunge	Larynx (11 Fälle) Lunge (11 Fälle)
Studienspezifische Ergebnisse	Männliche Patienten mit Glottiskarzinom zeigten ein höheres Risiko für die Entwicklung eines zweiten Primärmalignoms als weibliche Patienten.	In 76% der Mehrfach-Malignom-Fälle war das zweite oder dritte Malignom die Todesursache.	Bei den 32 Mehrfachmalignom-Fällen fanden sich 4 synchrone und 28 metachrone Mehrfach-Malignome.

Kohmura et al<sup>29</sup> untersuchten 104 Patienten mit Mehrfachmalignomen des Hypopharynx und des Ösophagus. Sie fanden, dass in den meisten dieser Fälle metachrone Mehrfachmalignome vorliegen und das Ösophaguskarzinom dem Hypopharynxkarzinom innerhalb 3 Jahre folgt. Dabei waren häufig bei der Diagnose die Hypopharynxkarzinome im fortgeschrittenen Stadium, die Ösophaguskarzinome dagegen im frühen Stadium vorhanden.

Miyaguchi et al<sup>40</sup> untersuchten die Mehrfachmalignominzidenz bei 1297 Patienten mit Malignomen der Nase und der Nasennebenhöhlen. Mehrfachmalignome traten bei 44 (3,4%) der Patienten auf, in 5 (0,4%) der Fälle entwickelten sie sich innerhalb eines früheren Bestrahlungsfeldes.

Stein et al<sup>53</sup> untersuchten anhand des Israelischen Krebsregisters 3072 Patienten mit Schilddrüsenmalignomen im Bezug auf das Auftreten von Mehrfachmalignomen. Diese fanden sich bei 92 (3%) der Patienten. Als Lokalisationen der Mehrfachmalignome fanden sich in Reihenfolge der abnehmenden Häufigkeit: die Brust, die Lunge, das Kolorektum, die Kopf-/Hals-Region und Lymphome/Myelome.

#### 1.6.5 Mehrfachmalignome und Gastrointestinaltrakt

Nagasawa et al<sup>45</sup> fanden in einer Gruppe von 291 Patienten mit einem Karzinom des Ösophagus 33 Patienten mit zusätzlichen Mehrfachmalignomen. Dabei traten diese bei 20 Patienten (60,6%) synchron und bei 13 Patienten (39,4%) metachron auf. Die am häufigsten vorkommenden Mehrfachmalignome waren Karzinome des Magens (32,6%) und der Kopf-/Hals-Region (32,6%).

Fendrich et al<sup>21</sup> untersuchten eine Gruppe von 115 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Pankreastumoren für das Auftreten von Mehrfachmalignomen. Sie fanden, dass Mehrfachmalignome bei diesen Patienten häufiger auftreten als es in der Normalpopulation zu erwarten wäre. Dabei war das Risiko für das Auftreten von multiplen Malignomen am höchsten bei Patienten mit einem Gastrinom (21,7%), gefolgt von Patienten mit nicht sekretorischen neuroendokrinen Pankreastumoren (20,5%).

Cabano et al<sup>10</sup> untersuchten 12 Patienten mit Primärmalignomen des Dünndarms. Als häufigste Malignomart traten Karzinome (82%) auf, gefolgt von Karzinoiden und Lymphomen (9%). In 17% der Fälle traten diese als Mehrfachmalignome auf und nur bei 42% dieser Patienten wurde die richtige präoperative Diagnose gestellt.

In ihrer Studie verglichen Yantiss et al<sup>65</sup> eine Gruppe von 50 Patienten mit solitären versus einer Gruppe von 18 Patienten mit multiplen Karzinoidtumoren des Ileums in Bezug auf die klinischen und pathologischen Aspekte. Sie fanden, dass Patienten mit multiplen Karzinoidtumoren signifikant jünger zur Zeit der Diagnosestellung waren (55 Jahre vs. 63 Jahre,  $p=0,006$ ), ein größeres Risiko für die Entwicklung eines Karzinoidsyndroms hatten (4 von 18 vs. 1 von 50,  $p=0,004$ ) und eine schlechtere Prognose besaßen (56% der Patienten mit multiplen Karzinoidtumoren lebten mit oder starben an der Erkrankung vs. 18% der Patienten mit solitärem Tumor,  $p=0,002$ ).

Es finden sich in der Literatur mehrere Studien zum Thema Mehrfachmalignome bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom. Die folgende Tabelle zeigt die epidemiologischen Angaben aus vier verschiedenen Mehrfachmalignom-Studien bei Kolorektalkarzinompatienten<sup>12,27,64,66</sup> und vergleicht die gefundenen häufigsten Lokalisationen der Mehrfachmalignome.

**Tabelle 13** – Zusammenfassung der Studienergebnisse von Patienten mit einem Kolorektalkarzinom und Mehrfachmalignomen

	Chen et al <sup>12</sup>	Kan et al <sup>27</sup>	Yamamoto et al <sup>64</sup>	Zhang et al <sup>66</sup>
Land der Erfassung	Taiwan	Taiwan	Japan	China
Zeitintervall der Erfassung	1982-1993	1998-2004	1980-1989	1994-2002
Gesamtzahl der Patienten	Nicht angegeben	1 031	1 304	1 125
Zahl der Patienten mit Mehrfachmalignomen	48	17	222	83
Die häufigsten Lokalisationen der Mehrfachmalignome (anzahl der Fälle)	Zervix (8) Magen (7) Prostata (5) Lunge (5) Harnblase (4) Brust (4)	Brust (6) Magen (6) Zervix (1) Lunge (1) Harnblase (1) Schilddrüse(1) Haut (1) Eierstock (1)	<u>Bei Männern:</u> Magen Lunge Prostata Larynx Leber Oesophagus <u>Bei Frauen:</u> Uterus Magen Brust Leber	Magen (12)

Yamamoto et al<sup>64</sup> fanden außerdem eine erhöhte Inzidenzrate der Mehrfachmalignome bei einigen Malignomlokalisationen die bei männlichen und weiblichen Patienten unterschiedlich waren. (Vgl. Tabelle 14)

**Tabelle 14** – Malignom-Lokalisationen mit erhöhten Inzidenzraten von Mehrfachmalignomen nach Geschlecht<sup>64</sup>

<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Prostata Oropharynx Larynx Harnblase Schilddrüse	Uterus Oropharynx

Kan et al<sup>27</sup> fanden als die häufigste Lokalisation des Kolorektalkarzinoms das Colon sigmoideum. Von den 13 Patienten mit metachronen Mehrfachmalignomen entwickelten 8 (61,5%) ein Kolorektalkarzinom nach Malignom in einem anderen Organ als Index tumor und 2 (15,4%) entwickelten ein Malignom nach Kolorektalkarzinom als Index tumor. Dabei zeigten Patienten mit Brust- oder Magenmalignomen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms.

Zhang et al<sup>66</sup> identifizierten unter den 83 Patienten mit Mehrfachmalignomen 47 (56,6%) Patienten mit multiplen Kolorektalkarzinomen, wovon 12 Patienten (25,5%) metachrone und 35 (74,5%) synchrone Kolorektalkarzinome zeigten. Bei Vergleich der Patientengruppe mit Mehrfachmalignomen versus der Patientengruppe mit singulärem Kolorektalkarzinom, zeigte sich in der Mehrfachmalignom-Gruppe ein häufigeres Vorkommen von „Krebs“ in der Familienanamnese ( $p=0,002$ ), Kolonadenomen ( $p=0,036$ ), lokalen Rezidiven und Fernmetastasen ( $p=0,047$ ). Dabei schien es keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf das Überleben zwischen den zwei Gruppen zu geben.

Ikeda et al<sup>26</sup> untersuchten 1812 Patienten mit einem Kolorektalkarzinom, wobei in 120 Fällen (6,6%) Mehrfachmalignome vorlagen. Es fand sich hierbei ein Unterschied in der Malignomlokalisierung zwischen den synchronen (eher distal gelegen) und metachronen (eher proximal) Malignomen.

Cheng et al<sup>13</sup> untersuchten 129 Patienten, die in den Jahren 1991-2000 mit mindestens einem ihrer Mehrfachmalignome im Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) diagnostiziert und behandelt wurden. Sie fanden 120 Doppel- und 9 Dreifachkarzinome. Die am häufigsten betroffenen Orte des Gastrointestinaltraktes waren: der Dickdarm, der Magen und die Leber. Als am häufigsten auftretende Malignome außerhalb des GI-Traktes ergaben sich: gynäkologische Malignome (40 Fälle, davon 31 Zervixkarzinome) und Malignome des Urogenitaltraktes (10 Fälle, davon 5 Blasenkarzinome). Das Staging und die Therapieregime korrelierten mit Prognose der Patienten.



## **1.7 Fragestellung und Ziel der Doktorarbeit**

Obwohl Mehrfachmalignome weiterhin als eine relative Seltenheit angesehen werden, scheinen ihre Inzidenzzahlen mit den steigenden Überlebensraten der Krebspatienten auch zuzunehmen. Kenntnisse über das Vorkommen und die klinischen Eigenschaften der Mehrfachmalignome werden zunehmend wichtiger nicht nur für die richtige Diagnosestellung, sondern auch für die Gewährleistung einer adäquaten Nachsorge krebskranker Patienten und der Prävention.

Ziel der Doktorarbeit ist daher anhand einer Gruppe von Patienten mit Mehrfachmalignomen und mindestens einem Malignom des Gastrointestinaltraktes, die klinischen Eigenschaften der Mehrfachmalignome in diesem Patientengut zu beschreiben und mit der Literatur zu vergleichen. Weiterhin wird das Patientenprofil der gegebenen Gruppe beschrieben.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv wurde aus der Datenbank des Tumorzentrums (Comprehensive Cancer Center) Tübingen identifiziert. Für die retrospektive Analyse wurden 360 Patienten gefunden, bei denen innerhalb des gegebenen Zeitraumes 1995-2005 Mehrfachmalignome diagnostiziert wurden. Alle Malignome der rekrutierten Patienten mussten innerhalb dieses Zeitraumes diagnostiziert worden sein und mindestens eins davon musste im Gastrointestinaltrakt liegen.

Weiterhin wurden Patienten, bei welchen keine Angaben zum Diagnosedatum und/oder Histologie auffindbar waren und Patienten, bei welchen die Kriterien für eine Mehrfachmalignomerkrankung nicht erfüllt waren, aus dem Patientenkollektiv herausgenommen. Hiermit blieben 348 Patienten für eine weitere statistische Analyse.

Patienten mit einem Carcinoma in Situ (Cis) und/oder einem nicht näher spezifiziertem Myelodysplastischem Syndrom verblieben in der Patientengruppe.

### **2.2 Datenerhebung**

Die benötigten Daten für die Analyse wurden sowohl aus der Datenbank des Tumorzentrums entnommen, wobei diese im Giessener Tumordokumentationssystem dokumentiert waren, als auch in Patientenakten des Universitätsklinikums Tübingen gesucht. Mit den gefundenen Daten wurde eine Datenerhebungstabelle mithilfe des Microsoft Office Excel Programmes erstellt als Grundlage für die statistische Auswertung.

Die Datenerhebung erfolgte in zwei Teilen:

1. Für alle 348 Patienten wurden die folgenden Daten aus dem Tumorregister erfaßt und gegebenenfalls bei Unklarheiten mit der Aktenlage verglichen bzw.

ergänzt:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Todesdatum (falls vorhanden)
- Diagnosejahr und Monat für jedes vorhandene Malignom
- Lokalisation und Histologie für jedes vorhandene Malignom
- TNM-Stadium der Malignome

2. Innerhalb desselben Patientenkollektivs wurden bei 250 Patienten, deren Akten im Archiv der Universitätsklinik Tübingen auffindbar waren, zusätzlich die folgenden Daten erfaßt:

- Familienanamnese
- Berufsanamnese
- Raucheranamnese
- Tumorstadien der Malignomerkrankungen bei Diagnosestellung

Nachfolgende Parameter wurden ebenfalls von 250 Patienten aus der Aktenlage versucht zu identifizieren, aufgrund großer Heterogenität und Unvollständigkeit der dokumentierten Angaben erfolgte jedoch keine Auswertung:

- Vorerkrankungen, welche zum Diagnosezeitpunkt des Erstmalignoms bekannt waren
- Therapie der vorhandenen Malignome
- Die folgenden Laborwerte vor Therapiebeginn: Hb, Hk, GOT, GPT, GGT, AP, LDH, Gesamtbilirubin Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Kreatinin, CRP, Spezifische Tumormarker
- Alkoholanamnese

Aus den erhobenen Daten wurden die folgenden Variablen zur weiteren Analyse bestimmt:

Zahl der diagnostizierten Malignome  
Alter des Patienten bei Erst-, Zweitmalignomdiagnose, usw.  
Zeitintervalle zwischen dem Auftreten der diagnostizierten  
Malignome

### **2.3 Kriterien und Definitionen**

Für die Definition von Mehrfachmalignomen wurden die Kriterien von Warren und Gates<sup>60</sup> benutzt. Als Mehrfachmalignome wurden nur solche Tumore akzeptiert:

1. die histologisch nachweisbare Zeichen einer Malignität aufwiesen;
2. eindeutig voneinander abgrenzbar waren, wobei zwei oder mehr simultane Läsionen durch normale Mukosa getrennt gewesen sein sollten;
3. bei welchen ausgeschlossen wurde, dass ein Tumor die Metastase des anderen darstellt.

Für die Einteilung der Mehrfachmalignome nach dem zeitlichen Auftreten in die Gruppen von simultanen, synchronen und metachronen Malignomen wurden die folgenden Kriterien benutzt<sup>34</sup>:

1. Simultane Malignome wurden definiert als zwei oder mehr Malignome, die zur gleichen Zeit diagnostiziert wurden.
2. Als synchrone Malignome wurden solche klasifiziert, die mit einem zeitlichen Abstand von bis zu 6 Monaten diagnostiziert wurden.
3. Als metachrone Malignome wurden Malignome mit einem Zeitintervall von mehr als 6 Monaten zwischen den Diagnosen definiert.

Die Bezeichnung „Indextumor“ bezieht sich auf das als erste diagnostizierte Malignom. Die Termini „Erst-“, „Zweit-“, „Dritt-Tumor/-Malignom“ usw. wurden

benutzt um die Mehrfachmalignome nach dem zeitlichen Auftreten voneinander zu trennen.

Die Bezeichnung „Erstdiagnose“ wurde definiert als der erste/frühste Zeitpunkt der Diagnosestellung des ersten Malignoms/der ersten Malignome, bzw. entspricht der Indextumordiagnose.

Bei „gesamte Patientengruppe/ gesamtes Patientenkollektiv“ bezieht sich der Begriff auf alle 348 Patienten. Änderungen in der Zusammenstellung der Patienten für bestimmte Analysen oder weitere Einteilung in Untergruppen wird in den entsprechenden Kapiteln beschrieben und definiert.

Für die Einteilung der Malignome nach ihrer Lokalisation wurden zur Vereinheitlichung der gefundenen Angaben die folgenden Lokalisationen unterschieden (alphabetische Reihenfolge): Dünndarm, Extrahepatische Gallenwege, Gehirn, Harnblase, Haut, Hämatopoetische System, Kolon, Konjunktiva, Leber, Lunge, Magen, Mamma, Niere, Ovarien, Ösophagus, Pankreas, Pharynx, Prostata, Rektum, Schilddrüse, Thymus, Uterus, Vulva, Weichteile, Zökum und unbekannte Lokalisation.

Auf Grund des häufigen Vorkommens wurden die folgenden Lokalisationen der Malignome des Dickdarms unterschieden: Zökum, Kolon, Rektum.

Die als „Pharynx“ bezeichnete Lokalisation beinhaltet Malignome des Oropharynx (inklusive der Malignome der Zunge, der Tonsillen und der Lippe), des Nasopharynx, des Hypopharynx und des Larynx.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Es wurden die folgenden Variablen analysiert:

- Geschlecht
- Alter
- Anzahl der Malignome innerhalb einer Mehrfachmalignomerkrankung
- Häufigkeit der Mehrfachmalignome über den gegebenen Zeitraum

- Lokalisation der Malignome
- Zeitintervalle zwischen der Diagnosestellung der jeweiligen Malignome
- Erkrankungsstadien
- Familienanamnese
- Berufsanamnese
- Raucheranamnese
- Überlebenszeit bei Patienten mit bekanntem Todesdatum

Die statistische Analyse des Datenmaterials wurde mit Hilfe des statistischen Programmes JMP Version 6.0 durchgeführt.

Um die Häufigkeiten zu beschreiben wurden Tabellen mit absoluten Zahlen und prozentuellen Angaben verfasst. Manche wurden zusätzlich mittels Histogrammen und/oder Box- und Whiskerdiagrammen veranschaulicht.

Zur Beschreibung von Verteilungen wurden der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung, ggf. der Median, 1. und 3. Quartil, sowie der Quartilsabstand berechnet.

## **2.5 Allgemeine Fallzahlen**

Es wurde berechnet wieviele männliche und weibliche Patienten im Patientenkollektiv vorhanden waren. Weiterhin wurde analysiert wieviele Patienten jeweils zwei, drei, vier oder fünf Malignome hatten. Die Anzahl der Malignome nach Geschlecht wurde beschrieben.

Es wurden die Zahlen der simultanen, synchronen und metachronen Malignome in der gesamten Patientengruppe, sowie nach Geschlecht bestimmt und mittels absoluten Fallzahlen und prozentualen Angaben beschrieben.

## **2.6 Häufigkeit der Mehrfachmalignome**

Bei jedem Patienten der gesamten Patientengruppe wurde das Diagnosejahr des Indextumors herausgesucht. Es wurde die Zahl der diagnostizierten Erstmalignome in jedem Jahr von 1995 bis 2005 inklusiv berechnet.

## **2.7 Alter der Patienten bei Erstdiagnose**

Für jeden Patienten der gesamten Gruppe wurde das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des Indextumors berechnet.

Weiterhin wurden alle Patienten entsprechend ihrem Alter bei Erstdiagnose den folgenden Altersgruppen zugeordnet:

Alter (Jahre)	30 – 39	60 – 69
	40 – 49	70 – 79
	50 – 59	80 – 89

Es wurde die Häufigkeit der jeweiligen Altersgruppen in der gesamten Patientengruppe beschrieben. Die gleichen Analysen wurden für männliche und weibliche Patienten getrennt durchgeführt, die Ergebnisse beschrieben und zwischen den beiden Geschlechtern verglichen.

## **2.8 Lokalisationen der Malignome**

### **2.8.1 Lokalisationen allgemein**

Für jeden Patienten der gesamten Gruppe wurden die bekannten Lokalisationen der Malignome unabhängig von ihrem zeitlichen Auftreten herausgesucht und analysiert.

Da bei jedem Patient mindestens zwei Malignomerkrankungen diagnostiziert sein mussten, ergaben sich für jeden Patient zwei oder mehrere betroffenen

Lokalisationen bzw. Organe. Daher ist die absolute Zahl der Lokalisationen der Malignome größer als die Zahl aller Patienten der gesamten Gruppe.

Es wurde die Häufigkeit, mit der bestimmte Lokalisationen bzw. Organe von Malignomen befallen wurden, beschrieben, sowohl in der gesamten Patientengruppe als auch nach Geschlecht der Patienten aufgeteilt, und diese untereinander verglichen.

### 2.8.2 Lokalisationen nach zeitlichem Auftreten

Für jeden Patienten der gesamten Gruppe wurden die bei ihm jeweils bekannten Lokalisationen der Malignome herausgesucht. Die betroffenen Lokalisationen wurden den folgenden Untergruppen zugeteilt entsprechend dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der jeweiligen Malignomerkrankung:

Erstmalignom -Lokalisation des als erstes bei dem Patienten diagnostizierten Malignoms

Zweitmalignom -Lokalisation des als zweites bei dem Patienten diagnostizierten Malignoms usw.

Da in dieser Analyse die zeitliche Reihenfolge der Diagnosestellung der Malignome eine wichtige Rolle spielt, konnten Patienten mit simultan diagnostizierten Mehrfachmalignomen nicht berücksichtigt werden und wurden daher aus der zu untersuchenden Patientengruppe herausgenommen.

Es wurde die Häufigkeit mit der bestimmte Organe von Malignomen befallen wurden, beschrieben und zwischen den Untergruppen nach dem zeitlichen Auftreten verglichen.

### 2.8.3 Lokalisationskombinationen

Die Patienten der gesamten Gruppe wurden nach der Zahl der bei ihnen diagnostizierten Malignome in die Untergruppen: Doppelmalignome, Dreifachmalignome, Vierfachmalignome, Fünffachmalignome eingeteilt. In jeder dieser Untergruppen wurden die Kombinationen der Lokalisationen der diagnostizierten Malignome analysiert und beschrieben. Weiterhin wurden die



Patienten jeder Untergruppe nach Geschlecht eingeteilt und die Kombinationen der Malignomlokalisationen bei männlichen und weiblichen Patienten beschrieben und verglichen. In beiden Fällen waren die Lokalisationskombinationen unabhängig vom zeitlichem Auftreten der Malignome analysiert.

## **2.9 Zeitintervalle zwischen den Mehrfachmalignomen**

Die Zeitintervalle zwischen den Mehrfachmalignomen wurden definiert als die Zeitabstände zwischen den jeweiligen Zeitpunkten der Diagnosestellung der Malignome.

Für die Analyse wurden nur Patienten berücksichtigt, deren Malignome mit einer eindeutigen zeitlichen Reihenfolge diagnostiziert wurden. Patienten mit simultan diagnostizierten Malignomen wurden nicht berücksichtigt, da bei diesen nicht eindeutig ist ob wirklich beide oder mehrere Malignomerkrankungen gleichzeitig auftraten oder es zwischen ihrem Auftreten ein bestimmtes Zeitintervall gab und sie nur zur gleichen Zeit entdeckt wurden.

Falls zutreffend, wurden auf gleiche Art und Weise die Zeitintervalle zwischen dem zweiten und dritten, dem dritten und vierten, dem vierten und fünften Malignom berechnet.

Es wurde die Verteilung der Zeitintervalle zwischen Erst- und Zweitmalignom, Zweit- und Drittmalignom, Dritt- und Viertmalignom und zwischen Viert- und Fünffmalignom dargestellt. Die Länge der Intervalle wurde beschrieben und verglichen im Bezug auf Geschlecht und Zahl der Malignomerkrankungen bei den jeweiligen Patienten.

## **2.10 Berufsanamnesen**

Aus der gesamten Patientengruppe wurden Patienten mit auffindbarer Berufsanamnese herausgesucht und eine Analyse der Berufsanamnesen durchgeführt.

Da die Berufe der Patienten in den Patientenakten in unterschiedlicher Art und Weise aufgelistet waren, wurden sie zur Vereinheitlichung umkodiert anhand der „Klassifizierung der Berufe des statistischen Bundesamtes“ (Ausgabe 1992). Bei der Klassifizierung der Berufe ist das ausschlaggebende Kriterium der Systematik die Art der beruflichen Tätigkeit. Es wurde die oberste Ebene der Klassifizierung angewendet, in der zwischen den sechs folgenden „Berufsbereichen“ unterschieden wird:

- 1 Berufe in der Land-, Tier-, Forstwirtschaft und im Gartenbau
- 2 Bergleute, Mineralgewinner
- 3 Fertigungsberufe
- 4 Technische Berufe
- 5 Dienstleistungsberufe
- 6 Sonstige Arbeitskräfte

Weiterhin wurde die zweite Ebene angewandt, in der 33 „Berufsabschnitte“ unterschieden werden.

Es wurde die Häufigkeit der Berufsbereiche und der Berufsabschnitte bei der ganzen Patientenuntergruppe, den männlichen und den weiblichen Patienten bestimmt und beschrieben.

Insgesamt konnten 56 Patienten mit verwertbaren Informationen bezüglich Berufsanamnese identifiziert werden.

## **2.11 Familienanamnesen**

Aus der gesamten Patientengruppe wurden Patienten mit bekannter Familienanamnese bezüglich maligner Erkrankungen herausgesucht. Die Zahl

der Patienten mit positiver oder negativer Familienanamnese konnte bei 60 Patienten bestimmt werden.

Die positiven Familienanamnesen bezüglich maligner Erkrankungen wurden weiter analysiert. Es wurde bestimmt, wie viele Familienmitglieder von einer malignen Erkrankung betroffen waren. Dies wurde mit absoluten und prozentualen Angaben für die ganze Untergruppe, die männlichen und die weiblichen Patienten beschrieben.

Bei Patienten mit positiver Familienanamnese wurde weiterhin bestimmt, ob die Lokalisation der Malignome zwischen den betroffenen Verwandten und dem jeweiligen Patient übereinstimmt. Schließlich wurde das Verwandtschaftsgrad beschrieben.

## **2.12 Raucheranamnesen**

Aus der gesamten Patientengruppe wurden 133 Patienten mit auffindbarer Angabe zu Raucheranamnese identifiziert. Als Raucher wurden Patienten eingestuft, die eine positive Angabe bezüglich Tabakkonsum angegeben haben, unabhängig von der konsumierten Menge. In der Untergruppe der Raucher wurde die Zahl der weiblichen und männlichen Patienten beschrieben.

Sowohl für die Untergruppe der Raucher als auch für die Untergruppe der Nichtraucher wurden die Lokalisationen der Malignome unabhängig von ihrem zeitlichen Auftreten analysiert. Für beide Untergruppen wurde die Häufigkeit der betroffenen Organe bestimmt, beschrieben und untereinander verglichen.

## **2.13 Stadien der Malignomerkrankungen**

Die Stadien der Malignomerkrankungen wurden anhand der TNM-Klassifikation analysiert. Jedes T-, N- und M-Stadium wurde betrachtet, unabhängig vom Typ der Malignomerkrankung. Weiterhin wurde als Parameter der Entdifferenzierung das Grading der Malignome analysiert. Auch dies erfolgte

unabhängig vom Typ des Malignoms. Es gab die folgenden Möglichkeiten des TNM-Stadiums und Gradings:

**Tabelle 15** – Einteilungsmöglichkeiten nach TNM und Grading

T	N	M	Grading
Im Situ (Cis)	0	0	1
1	1	1	2
2	2		3
3	3		
4			

Es wurden jeweils nur die TNM-Stadien und das Grading zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des entsprechenden Malignoms berücksichtigt.

Auch hier wurden Patienten mit simultan diagnostizierten Malignomerkrankungen aus der zu analysierenden Patientengruppe herausgenommen, da die Einteilung in Erstmalignom, Zweitmalignom und Drittmalignom eine Rolle spielt und bei solchen Patienten nicht möglich ist.

Aus der gesamten Patientengruppe wurden Patienten mit jeweils auffindbarem T-, N-, M-Stadium bzw. Grading bei Diagnosestellung des Erst-, oder Zweit-, oder Drittmalignoms herausgesucht.

Für jede dieser Untergruppen wurde die Häufigkeit der Stadien bzw. des Gradings bestimmt und mittels absoluten Zahlen und prozentueller Angaben beschrieben und untereinander verglichen.

Weiterhin wurden in den Untergruppen der Erst- und Zweitmalignome die TNM-Stadien und das Grading nach Geschlecht analysiert. Aufgrund der wenigen Fallzahlen wurde dies für Drittmalignome nicht durchgeführt.

## **2.14 Todesfälle**

### **2.14.1 Allgemeine Fallzahlen**

Aus den erhobenen Daten wurden 143 Patienten mit bekanntem Sterbedatum herausgesucht und als Gruppe der „Todesfälle“ beschrieben. Bei Patienten ohne auffindbarem Sterbedatum war nicht nachvollziehbar ob sie lebten oder verstorben waren.

In dieser Patientenuntergruppe wurde die Zahl und der prozentuale Anteil der männlichen und weiblichen Patienten bestimmt. Weiterhin wurde die Zahl der Patienten mit jeweils zwei, drei, vier und fünf Malignomerkrankungen bestimmt. Der prozentuale Anteil der verstorbenen Patienten mit der jeweiligen Zahl der Malignome wurde berechnet und weitere Analysen an der Subpopulation durchgeführt bzw. mit den Zahlen der gesamten Patientengruppe verglichen.

### **2.14.2 Alter**

Bei der Gruppe der verstorbenen Patienten wurde ihr Alter bei Diagnose des Indextumors bestimmt, die Altersverteilung beschrieben und mit der Gesamtgruppe verglichen.

### **2.14.3 Stadien der Malignomerkrankungen**

In der Gruppe der Patienten mit bekanntem Sterbedatum wurden für die Analyse der Stadien jeweils Untergruppen von Patienten herausgesucht nach den gleichen Kriterien wie im Kapitel 2.13 beschrieben. Anhand dieser Patientenuntergruppen wurden die gleichen Parameter analysiert, wie in der gesamten Patientengruppe (siehe Kapitel 2.13) und mit dieser verglichen.

## **2.15 Überlebenszeiten**

Die Überlebenszeit wurde nur bei Patienten mit bekanntem Sterbedatum berechnet und analysiert. Die Überlebenszeit wurde definiert als die Zeit

zwischen Diagnosestellung des Index Tumors und des Todesdatums des Patienten.

Die Überlebenszeit wurde sowohl für die Gruppe der verstorbenen Patienten beschrieben als auch für männliche und weibliche verstorbene Patienten separat bestimmt und untereinander verglichen.

Weiterhin wurde die Überlebenszeit nach der Zahl der Malignomerkrankungen bei den verstorbenen Patienten analysiert. Die Patienten wurden in die Untergruppen der Doppel-, Dreifach-, Vierfach- und Fünffachmalignome unterteilt (wie im Kapitel 2.8.3 definiert) und für jede Untergruppe der Median, erstes Quartil, drittes Quartil und die Spannweite berechnet.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Allgemeine Fallzahlen**

Anhand der Datenbank des Tumorzentrums (Comprehensive Cancer Center) Tübingen wurden 348 Patienten mit einer Mehrfachmalignom-Diagnose in der Zeit zwischen 1995-2005 gefunden, wobei mindestens eins der Malignome im Gastrointestinaltrakt lag.

In 312 (89,7%) der Fälle traten Doppelmalignome auf. Bei 28 (8,0%) Patienten fanden sich Dreifachmalignome, bei 7 (2,0%) Patienten traten Vierfachmalignome und in einem Fall (0,3%) traten 5 Malignome auf. (Vgl. Tabelle 16)

**Tabelle 16** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit entsprechender Malignomanzahl

Zahl der Malignome	Zahl der Patienten (n=348)	(%)
zwei	312	89,7
drei	28	8,0
vier	7	2,0
fünf	1	0,3

In der Patientengruppe fanden sich 232 (66,7%) männliche (M) und 116 (33,3%) weibliche (W) Patienten. (Vgl. Tabelle 17.)

**Tabelle 17** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Patienten nach Geschlecht

Geschlecht	Zahl der Patienten n=348	(%)
Männlich	232	66,7
Weiblich	116	33,3

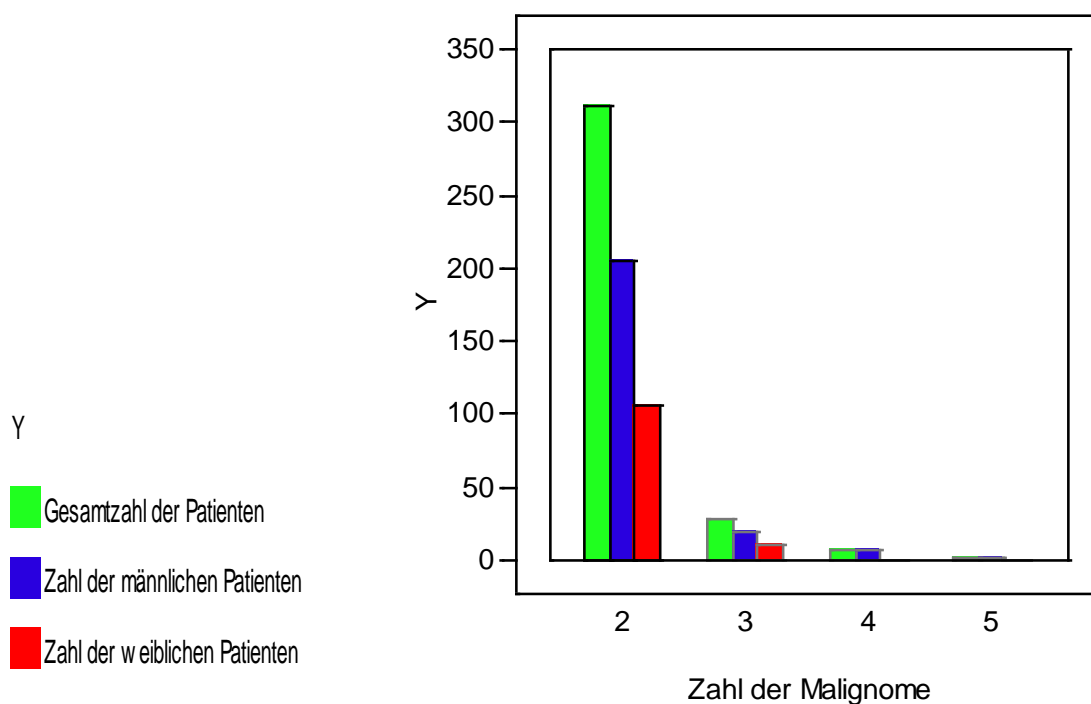
Die folgende Tabelle und das Diagramm zeigen den Anteil der Männer und Frauen an der Gesamtzahl der Patienten nach den unterschiedlichen

Malignomzahlen. Bei beiden Geschlechtern überwiegen Doppel malignome. Bei Dreifach- und Vierfach malignomen ist das männliche Geschlecht etwas häufiger vertreten als das weibliche Geschlecht.

**Tabelle 18** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit entsprechender Malignomanzahl nach Geschlecht

Zahl der Malignome	Männer n=232 (%)	Frauen n=116 (%)
zwei	205 (88,4)	107 (92,2)
drei	19 (8,2)	9 (7,8)
vier	7 (3,0)	0
fünf	1 (0,4)	0

**Abb. 1** – Gesamtzahl der Fälle in der gesamten Patientengruppe nach den Malignomanzahlen und nach Geschlecht



Von den 348 Mehrfach malignomen traten 65 (18,7%) synchron, 93 (26,7%) simultan und 190 (54,6%) metachron auf.

Die Tabelle 19 zeigt die absoluten Zahlen und die prozentualen Anteile jeden Geschlechts in der Gruppe von metachronen, simultanen bzw. synchronen



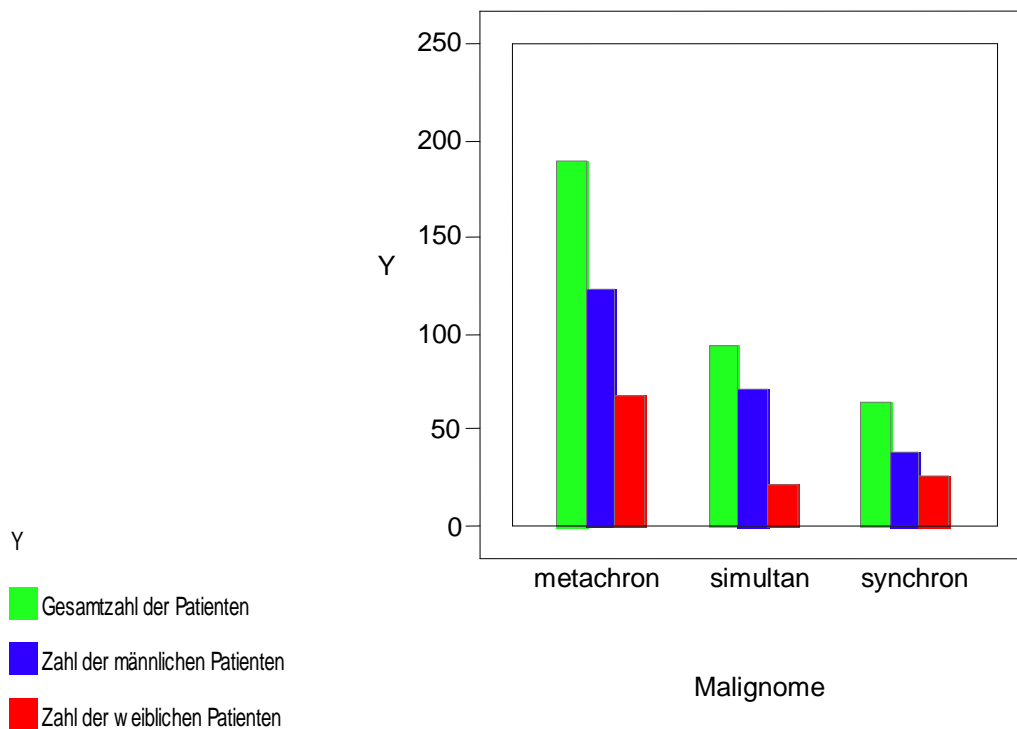
Malignomen. Frauen sind etwas häufiger von metachronen Malignomen betroffen, Männer dafür häufiger von simultanen Malignomen.

**Tabelle 19** –Gesamtzahl und prozentualer Anteil der metachronen, simultanen und synchronen Malignom-Fälle nach Geschlecht

Malignome	Gesamtzahl n=348 (%)	Männer n=232 (%)	Frauen n=116 (%)
metachron	190 (54,6)	122 (52,6)	68 (58,6)
simultan	93 (26,7)	71 (30,6)	22 (19,0)
synchron	65 (18,7)	39 (16,8)	26 (22,4)

Der folgende Graph veranschaulicht die Verteilung der Geschlechter in den jeweiligen drei Malignom-Gruppen.

**Abb. 2** – Gesamtzahl der metachronen, simultanen und synchronen Malignomen-Fälle in der gesamten Patientengruppe und nach Geschlecht



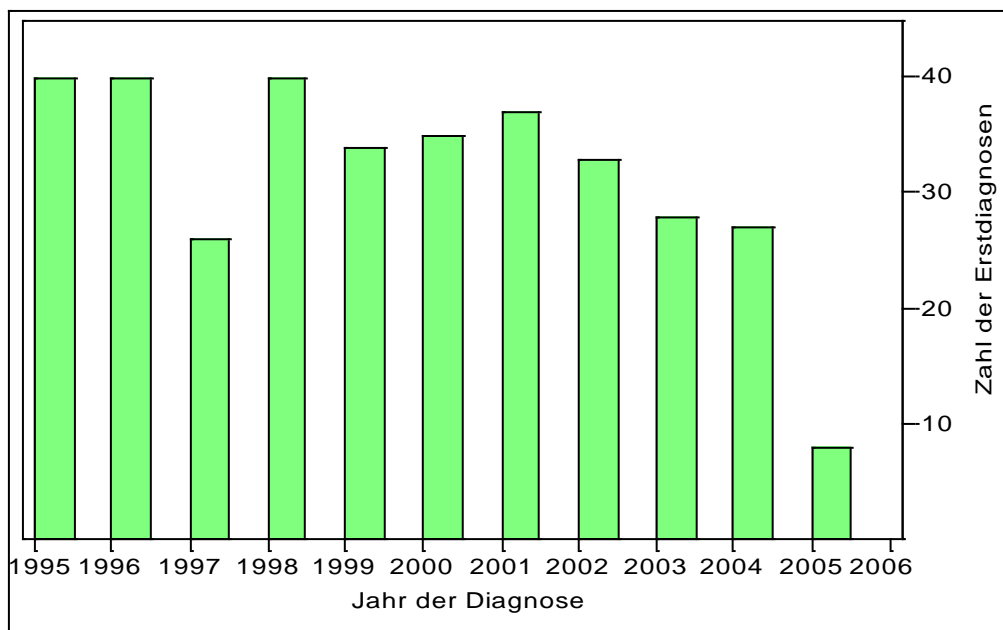
### **3.2 Häufigkeit der Mehrfachmalignome**

Die Häufigkeit von Erstdiagnosen der Mehrfachmalignome war in den Jahren 1995, 1996 und 1998 mit 40 Fällen am größten und im Jahr 2005 mit 8 Fällen am geringsten. (Vgl. Tabelle 20 und Abb.3)

**Tabelle 20** – Gesamtzahl der Erstdiagnosen nach Diagnosejahr

Jahr der Erstdiagnose	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Gesamtzahl der diagnostizierten Erstmaligome n=348	40	40	26	40	33	33	39	33	29	27	8

**Abb. 3** - Gesamtzahl der Erstdiagnosen nach Diagnosejahr

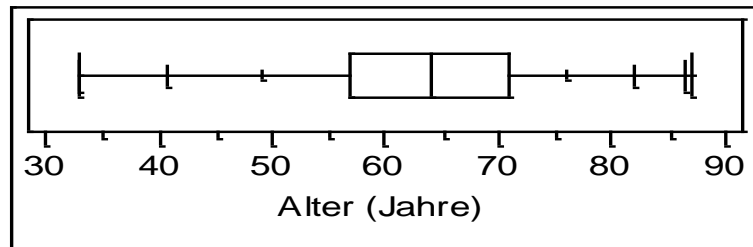


### **3.3 Alter der Patienten bei Erstdiagnose**

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose der gesamten Patientengruppe betrug im arithmetischen Mittel 63,4 Jahre mit einer Spannweite von 33 bis 87 Jahren (range 54 Jahre). Die Standardabweichung betrug 10,2 Jahre und der Median

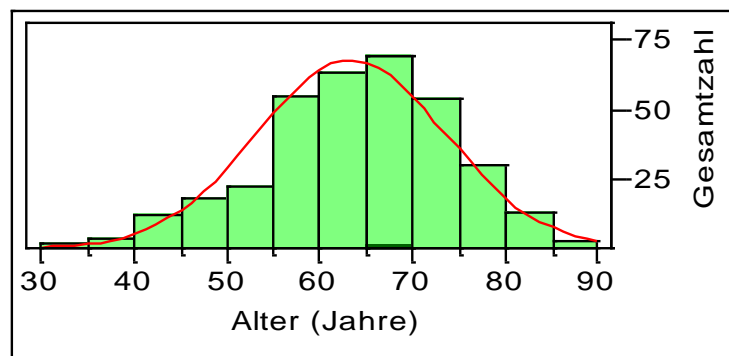
64 Jahre. Das nachfolgende Box- und Whiskerdiagramm stellt schematisch die Häufigkeitsverteilung der Daten dar.

**Abb. 4** – Box- und Whiskerdiagramm des Alters (in Jahren) der Patienten bei Erstdiagnose



Das folgende Diagramm (Abb. 5) veranschaulicht die Häufigkeit der Altersgruppen bei Erstdiagnose des gesamten Patientenkollektivs. Die am häufigsten vertretene Altersgruppe des Gesamtkollektivs war die Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen mit 134 Fällen (38,5%). Am wenigsten häufig mit Gesamtzahl von 6 Fällen (1,7%) war die Altersgruppe 30-39 jährigen vertreten. Die Altersverteilung der Patienten bei Erstdiagnose ergab annähernd eine Normalverteilung.

**Abb. 5** – Altersverteilung der gesamten Patientengruppe (Gesamtzahl entspricht der Zahl der Patienten) bei Erstdiagnose

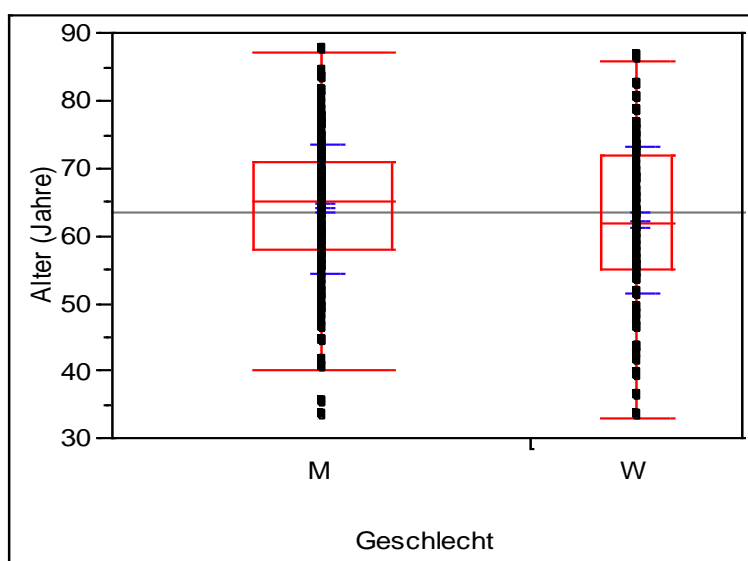


**Tabelle 21** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Patienten der gesamten Patientengruppe nach den vorkommenden Altersgruppen bei Erstdiagnose

Altersgruppe	Gesamtzahl der Patienten n=348 (%)
30-39	6 (1,7)
40-49	30 (8,6)
50-59	78 (22,4)
60-69	134 (38,5)
70-79	84 (24,1)
80-89	16 (4,6)

Das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten (M) bei Erstdiagnose betrug 64 Jahre (Standardabweichung 9,7 Jahre) im Vergleich zu 62,3 Jahre bei den weiblichen Patienten (W) (Standardabweichung 11,1 Jahre) Der Median (M = 65 Jahre, W = 62 Jahre), sowie der erste und der dritte Quartil (Männer: Q1 58 Jahre und Q3 71 Jahre; Frauen: Q1 55 Jahre und Q3 72 Jahre) lagen bei beiden Geschlechtern ähnlich. (Vgl. Abb. 6)

**Abb. 6** – Box- und Whiskerdiagramm des Alters (Jahre) der Patienten bei Erstdiagnose nach Geschlecht (M=männlich, W=weiblich)



Im Bezug auf die Altersverteilung zeigte sich bei den Geschlechtern nur eine leichte Verschiebung. Beim männlichen Geschlecht waren höhere Altersgruppen etwas häufiger vertreten als beim weiblichen Geschlecht. 66,4% der männlichen Patienten lagen in der Altersgruppe 60-80 Jahre, im Vergleich zu 55,2% der weiblichen Patienten. Am häufigsten war beim männlichen Geschlecht die Altersgruppe von 65-70 Jahren vertreten (23,7% der männlichen Patienten). Beim weiblichen Geschlecht war es die Altersgruppe von 60-65 Jahren (19,8% der weiblichen Patienten) und als zweiter Gipfel die Altersgruppe von 70-75 Jahren (14,7%).

### **3.4 Lokalisationen der Malignome**

#### **3.4.1 Lokalisationen allgemein**

In der gesamten Patientengruppe kamen am häufigsten Malignome des Rektums (11,5%), Kolons (10,3%) und Pharynx (7,2%) vor.

Bei den männlichen Patienten waren dieselben Malignomlokalisationen wie bei der gesamten Patientengruppe am häufigsten (Rektum 16,2%; Kolon 14,2%; Pharynx 14,6%). Im Vergleich zu den Frauen (F) traten bei Männern (M) Malignome des Pharynx (M=14,6% vs. F=2,5%), Ösophagus (M=13,0% vs. F=3,7%) und der Leber (M=3,6% vs. F=0,8%) häufiger auf.

Bei weiblichen Patienten traten am häufigsten Malignome des Kolons (21,2%), Rektums (18,3%) und der Mamma (14,9%) auf. Im Vergleich zu den Männern traten bei Frauen Malignome des Kolons (F=21,2% vs. M=14,2%), Rektums (F=18,3% vs. M=16,2%) und des Magens (F=7,1% vs. M=4,6%) häufiger auf.

Die folgende Tabelle (Tab. 22) und das Diagramm (Abb. 7) vergleichen die absoluten Zahlen und prozentualen Anteile der verschiedenen Malignomlokalisationen bei Männern, Frauen und bei der gesamten Patientengruppe.

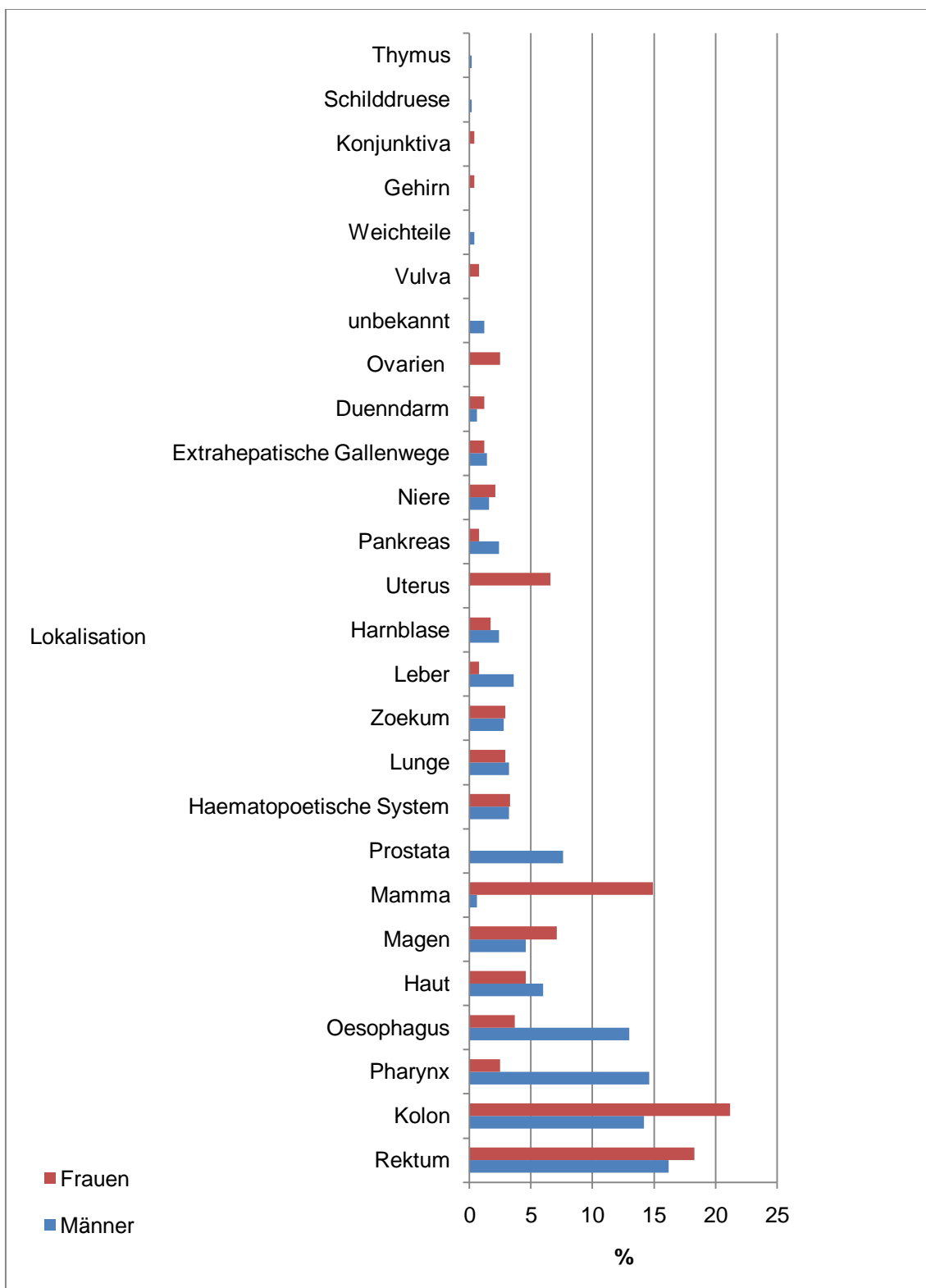
**Tabelle 22** –Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden Lokalisationen der Malignome in der gesamten Patientengruppe und nach Geschlecht

Lokalisation	Verteilung von n=741 Malignomen (%) bei 348 Patienten	Verteilung von n=500 Malignomen (%) bei 232 Männern	Verteilung von n=241 Malignomen (%) bei 116 Frauen
Rektum	125 (16,9)	81 (16,2)	44 (18,3)
Kolon	122 (16,5)	71 (14,2)	51 (21,2)
Pharynx	79 (10,7)	73 (14,6)	6 (2,5)
Ösophagus	74 (10,0)	65 (13,0)	9 (3,7)
Haut	41 (5,5)	30 (6,0)	11 (4,6)
Magen	40 (5,4)	23 (4,6)	17 (7,1)
Mamma	39 (5,3)	3 (0,6)	36 (14,9)
Prostata	38 (5,1)	38 (7,6)	0
Hämatopoetische System	24(3,2)	16 (3,2)	8 (3,3)
Lunge	23 (3,1)	16 (3,2)	7 (2,9)
Zökum	21(2,8)	14 (2,8)	7 (2,9)
Leber	20 (2,7)	18 (3,6)	2 (0,8)
Harnblase	16 (2,2)	12 (2,4)	4 (1,7)
Uterus	16 (2,2)	0	16 (6,6)
Pankreas	14 (1,9)	12 (2,4)	2 (0,8)
Niere	13 (1,8)	8 (1,6)	5 (2,1)
Extrahepatische Gallenwege	10 (1,4)	7 (1,4)	3 (1,2)
Dünndarm	6 (0,8)	3 (0,6)	3 (1,2)
Ovarien	6 (0,8)	0	6 (2,5)
unbekannt	6 (0,8)	6 (1,2)	0

**Tabelle 22** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden Lokalisationen der Malignome in der gesamten Patientengruppe und nach Geschlecht (Fortsetzung)

Lokalisation	Verteilung von n=741 Malignomen (%) bei 348 Patienten	Verteilung von n=500 Malignomen (%) bei 232 Männern	Verteilung von n=241 Malignomen (%) bei 116 Frauen
Vulva	2 (0,3)	0	2 (0,8)
Weichteile	2 (0,3)	2 (0,4)	0
Gehirn	1 (0,1)	0	1 (0,4)
Konjunktiva	1 (0,1)	0	1 (0,4)
Schilddrüse	1 (0,1)	1 (0,2)	0
Thymus	1 (0,1)	1 (0,2)	0

**Abb. 7** – Prozentualer Anteil der vorkommenden Lokalisationen der Malignome in der gesamten Patientengruppe nach Geschlecht





### 3.4.2 Lokalisationen nach zeitlichem Auftreten

Die häufigsten Lokalisationen der Erst malignome in der gesamten Patientengruppe waren Rektum (11,5%), Kolon (10,3%) und Pharynx (7,2%).

Beim Zweit malignom waren am häufigsten Rektum (17,0%), Kolon (14,6%) und Ösophagus (11,3%) befallen. Im Vergleich zu Erst malignomen steigt bei Zweit malignomen die Häufigkeit der Ösophagus- (4,0% vs. 11,3%), Magen- (3,5% vs. 8,9%) und Pankreasmalignome (0 vs. 4,5%).

Im Falle eines Dritt malignoms war die Lokalisation im Pharynx (20,0%) am häufigsten betroffen.

Die folgende Tabelle (Tab. 23) vergleicht die Häufigkeiten der Malignomlokalisationen bei Erst-, Zweit-, Dritt-, Viert-, und Fünft malignomen.

**Tabelle 23** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der mit Malignom betroffenen Lokalisationen nach dem zeitlichen Auftreten

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom	Viertmalignom	Fünftmalignom
Lokalisation	Gesamtzahl der Fälle n=247 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=247 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=15 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=3 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=1 (%)
Rektum	40 (16,2)	42 (17,0)	1 (6,7)	0	0
Kolon	36 (14,6)	36 (14,6)	1 (6,7)	0	0
Pharynx	25 (10,1)	17 (6,9)	3 (20,0)	1 (33,3)	0
Prostata	24 (9,7)	7 (2,8)	0	0	0
Haut	21 (8,5)	14 (5,7)	1 (6,7)	1 (33,3)	0
Hämatopoetische System	16 (6,5)	2 (0,8)	0	0	1 (100,0)
Mamma	16 (6,5)	14 (5,7)	0	0	0
Ösophagus	14 (5,7)	28 (11,3)	2 (13,3)	0	0
Magen	12 (4,9)	22 (8,9)	2 (13,3)	0	0
Zökum	8 (3,2)	6 (2,4)	1 (6,7)	0	0
Leber	7 (2,8)	7 (2,8)	1 (6,7)	0	0
Lunge	5 (2,0)	7 (2,8)	2 (13,3)	1 (33,3)	0
Uterus	5 (2,0)	7 (2,8)	0	0	0
Harnblase	4 (1,6)	8 (3,2)	0	0	0
Niere	3 (1,2)	3 (1,2)	0	0	0
Ovarien	3 (1,2)	1 (0,4)	0	0	0
Vulva	2 (0,8)	0	0	0	0
Weichteile	2 (0,8)	0	0	0	0

**Tabelle 23** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der mit Malignom betroffenen Lokalisationen nach dem zeitlichen Auftreten  
(Fortsetzung)

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom	Viertmalignom	Fünftmalignom
Lokalisation	Gesamtzahl der Fälle n=247 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=247 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=15 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=3 (%)	Gesamtzahl der Fälle n=1 (%)
Dünndarm	1 (0,4)	4 (1,6)	1 (6,7)	0	0
Extrahepatische Gallenwege	1 (0,4)	4 (1,6)	0	0	0
Schilddrüse	1 (0,4)	0	0	0	0
unbekannt	1 (0,4)	4 (1,6)	0	0	0
Pankreas	0	11 (4,5)	0	0	0
Gehirn	0	1 (0,4)	0	0	0
Konjunktiva	0	1 (0,4)	0	0	0
Thymus	0	1 (0,4)	0	0	0

### 3.4.3 Lokalisationskombinationen

In der gesamten Patientengruppe traten bei den Doppel malignomen am häufigsten die Lokalisationskombinationen Ösophagus-Pharynx (11,5%) und Kolon-Rektum (8,7%) auf. (Vgl. Tabelle 24)

**Tabelle 24** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisationskombinationen der Doppel malignome bei gesamten Patientengruppe

Lokalisationskombination	Gesamtzahl n=312	%
Ösophagus - Pharynx	36	11,5
Rektum - Kolon	27	8,7
Rektum - Prostata	13	4,2
Kolon - Kolon	12	3,8
Rektum - Haut	11	3,5
Rektum - Mamma	11	3,5
Kolon - Mamma	10	3,2
Kolon - Hämatopoetisches System	7	2,2
Ösophagus - Lunge	7	2,2
Rektum - Niere	7	2,2
Magen - Haut	6	1,9
Kolon - Uterus	6	1,9
Rektum - Lunge	6	1,9
Rektum - Hämatopoetisches System	5	1,6
Kolon - Ovarien	5	1,6
Kolon - Prostata	5	1,6
Kolon - Zökum	5	1,6
Rektum - Pharynx	5	1,6
Rektum - Harnblase	5	1,6
Rektum - Uterus	5	1,6
Magen - Hämatopoetisches System	4	1,3
Kolon - Haut	4	1,3
Kolon - Pharynx	4	1,3
Pharynx - Leber	4	1,3
Ösophagus - Prostata	4	1,3
Kolon - Harnblase	3	1,0
Kolon - Niere	3	1,0
Rektum - Leber	3	1,0
Magen - Mamma	3	1,0
Magen - Ösophagus	3	1,0
Magen - Rektum	3	1,0
Rektum - Rektum	3	1,0

**Tabelle 24** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Doppel malignome bei gesamten Patientengruppe  
(Fortsetzung 1)

Lokalisationskombination	Gesamtzahl n=312	%
Kolon - Extrahepatische Gallenwege	2	0,6
Pankreas - Hämatopoetisches System	2	0,6
Magen - Harnblase	2	0,6
Zökum - Harnblase	2	0,6
Leber - Haut	2	0,6
Pankreas - Haut	2	0,6
Kolon - Magen	2	0,6
Kolon - Lunge	2	0,6
Magen - Magen	2	0,6
Magen - Pharynx	2	0,6
Zökum - Mamma	2	0,6
Kolon - Ösophagus	2	0,6
Pankreas - Prostata	2	0,6
Leber - Prostata	2	0,6
Magen - Prostata	2	0,6
Rektum - Zökum	2	0,6
Rektum - unbekannt	2	0,6
Rektum - Weichteile	2	0,6
Zökum - Uterus	2	0,6
Dünndarm - Haut	1	0,3
Dünndarm - Ovarien	1	0,3
Extrahepatische Gallenwege - Extrahepatische Gallenwege	1	0,3
Extrahepatische Gallenwege - Ösophagus	1	0,3
Extrahepatische Gallenwege - Rektum	1	0,3
Extrahepatische Gallenwege - Hämatopoetische System	1	0,3
Leber - Hämatopoetisches System	1	0,3
Oesophagus – Hämatopoetisches System	1	0,3
Kolon-Dünndarm	1	0,3
Kolon-Gehirn	1	0,3
Kolon-Leber	1	0,3
Kolon-Thymus	1	0,3
Leber-Harnblase	1	0,3
Leber-Ösophagus	1	0,3
Leber-Pankreas	1	0,3
Pankreas - Lunge	1	0,3

**Tabelle 24** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Doppel malignome bei gesamten Patientengruppe  
(Fortsetzung 2)

Lokalisationskombination	Gesamtzahl n=312	%
Magen - Konjunktiva	1	0,3
Magen - Niere	1	0,3
Magen - unbekannt	1	0,3
Mamma - Extrahepatische Gallenwege	1	0,3
Mamma - Leber	1	0,3
Pankreas - Mamma	1	0,3
Ösophagus - Dünndarm	1	0,3
Ösophagus - Haut	1	0,3
Ösophagus - Rektum	1	0,3
Ösophagus - unbekannt	1	0,3
Pharynx - Pankreas	1	0,3
Prostata - Extrahepatische Gallenwege	1	0,3
Prostata - unbekannt	1	0,3
Rektum - Dünndarm	1	0,3
Zökum - Schilddrüse	1	0,3
Magen - Uterus	1	0,3
Rektum - Vulva	1	0,3
Zökum - Magen	1	0,3
Zökum - Niere	1	0,3
Zökum - Pankreas	1	0,3
Zökum - Pharynx	1	0,3
Zökum - Prostata	1	0,3
Zökum - unbekannt	1	0,3

Betrachtet man die männlichen Patienten, sind die gleichen Lokalisationskombinationen wie bei der gesamten Patientengruppe am häufigsten.

Häufiger als bei weiblichen Patienten treten die Kombinationen Ösophagus-Pharynx (M=15,6%; F=3,7%), Kolon-Rektum (M=9,8%; F=6,5%) und Kolon-Kolon (M=4,4%; F=2,8%) auf. (Vgl. Tabelle 25)

**Tabelle 25** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Doppel malignome bei Männern

Lokalisationskombination	Männer n=205	%
Ösophagus - Pharynx	32	15,6
Kolon - Rektum	20	9,8
Rektum - Prostata	13	6,3
Kolon - Kolon	9	4,4
Rektum - Haut	8	3,9
Kolon - Hämatopoetische System	5	2,4
Rektum - Niere	5	2,4
Kolon - Prostata	5	2,4
Rektum - Pharynx	5	2,4
Ösophagus - Lunge	4	2,0
Magen - Haut	4	2,0
Ösophagus - Prostata	4	2,0
Rektum - Lunge	3	1,5
Rektum - Hämatopoetische System	3	1,5
Kolon - Zökum	3	1,5
Rektum - Harnblase	3	1,5
Kolon - Pharynx	3	1,5
Kolon - Harnblase	3	1,5
Rektum - Leber	3	1,5
Magen - Hämatopoetische System	2	1,0
Pharynx - Leber	2	1,0
Magen-Ösophagus	2	1,0
Pankreas - Hämatopoetische System	2	1,0
Zökum - Harnblase	2	1,0
Leber - Haut	2	1,0
Pankreas - Haut	2	1,0
Kolon - Magen	2	1,0
Kolon - Lunge	2	1,0
Magen - Pharynx	2	1,0
Kolon - Ösophagus	2	1,0
Pankreas - Prostata	2	1,0
Leber - Prostata	2	1,0
Magen - Prostata	2	1,0
Rektum - Zökum	2	1,0
Rektum - unbekannt	2	1,0
Rektum - Weichteile	2	1,0

**Tabelle 25** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Doppel malignome bei Männern (Fortsetzung)

Lokalisationskombination	Männer n=205	%
Rektum - Mamma	1	0,5
Kolon - Niere	1	0,5
Rektum - Magen	1	0,5
Rektum - Rektum	1	0,5
Kolon - Extrahepatische Gallenwege	1	0,5
Magen - Magen	1	0,5
Dünndarm - Haut	1	0,5
Extrahepatische Gallenwege-		
Extrahepatische Gallenwege	1	0,5
Extrahepatische Gallenwege - Ösophagus	1	0,5
Extrahepatische Gallenwege -		
Hämatopoetische System	1	0,5
Ösophagus - Hämatopoetische System	1	0,5
Kolon - Leber	1	0,5
Kolon - Thymus	1	0,5
Leber - Harnblase	1	0,5
Leber - Ösophagus	1	0,5
Leber - Pankreas	1	0,5
Pankreas - Lunge	1	0,5
Magen - Niere	1	0,5
Magen - unbekannt	1	0,5
Ösophagus - Dünndarm	1	0,5
Ösophagus - Haut	1	0,5
Ösophagus - Rektum	1	0,5
Ösophagus - unbekannt	1	0,5
Pharynx - Pankreas	1	0,5
Extrahepatische Gallenwege - Prostata	1	0,5
Prostata - unbekannt	1	0,5
Rektum - Dünndarm	1	0,5
Zökum - Schilddrüse	1	0,5
Zökum - Magen	1	0,5
Zökum - Pankreas	1	0,5
Zökum - Pharynx	1	0,5
Zökum - Prostata	1	0,5
Zökum - unbekannt	1	0,5



Bei den weiblichen Patienten traten bei Doppel malignomen am häufigsten die Lokalisationskombinationen Rektum-Mamma (9,3%), Kolon-Mamma (9,3%) und Kolon-Rektum (6,5%) auf.

Im Vergleich zu den männlichen Patienten traten die Kombinationen Lunge-Ösophagus (M=2,0%; F=2,8%), Lunge-Rektum (M=1,5%; F=2,8%) und Magen-Rektum (M=0,5%; F=1,9%) etwas häufiger auf. (Vgl. Tabelle 26)

**Tabelle 26** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisationskombinationen der Doppel malignome bei Frauen

Lokalisationskombination	Frauen n=107	%
Rektum – Mamma	10	9,3
Kolon – Mamma	10	9,3
Kolon – Rektum	7	6,5
Kolon – Uterus	6	5,6
Kolon – Ovarien	5	4,7
Rektum – Uterus	5	4,7
Ösophagus - Pharynx	4	3,7
Kolon – Haut	4	3,7
Kolon - Kolon	3	2,8
Rektum - Haut	3	2,8
Ösophagus - Lunge	3	2,8
Rektum - Lunge	3	2,8
Magen - Mamma	3	2,8
Kolon - Hämatopoetische System	2	1,9
Rektum - Niere	2	1,9
Magen - Haut	2	1,9
Rektum - Hämatopoetische System	2	1,9
Kolon - Zökum	2	1,9
Rektum - Harnblase	2	1,9
Magen - Hämatopoetische System	2	1,9
Magen - Rektum	2	1,9
Rektum - Rektum	2	1,9
Magen - Harnblase	2	1,9
Zökum - Mamma	2	1,9
Zökum - Uterus	2	1,9

**Tabelle 26** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Doppel malignome bei Frauen (Fortsetzung)

Lokalisationskombination	Frauen n=107	%
Kolon - Pharynx	1	0,9
Magen - Ösophagus	1	0,9
Kolon - Niere	1	0,9
Magen - Magen	1	0,9
Dünndarm - Ovarien	1	0,9
Rektum - Extrahepatische Gallenwege	1	0,9
Leber - Hämatopoetische System	1	0,9
Kolon - Dünndarm	1	0,9
Kolon - Gehirn	1	0,9
Magen - Konjunktiva	1	0,9
Extrahepatische Gallenwege - Mamma	1	0,9
Leber - Mamma	1	0,9
Pankreas - Mamma	1	0,9
Magen - Uterus	1	0,9
Rektum - Vulva	1	0,9
Zökum-Niere	1	0,9

Bei Dreifach malignomen traten in der gesamten Patientengruppe am häufigsten die Kombinationen Ösophagus-Pharynx-Pharynx (14,3%), Magen-Pharynx-Pharynx (7,1%) und Ösophagus- Pharynx-Lunge (7,1%) auf. (Vgl. Tabelle 27)

**Tabelle 27** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Dreifach malignome in gesamter Patientengruppe

Lokalisationskombination	Gesamtzahl n=28	%
Ösophagus - Pharynx - Pharynx	4	14,3
Magen - Pharynx - Pharynx	2	7,1
Ösophagus - Pharynx - Lunge	2	7,1
Kolon - Haut - Haut	1	3,6
Dünndarm - Haut - Mamma	1	3,6
Kolon - Haut - Mamma	1	3,6
Ösophagus - Leber - Prostata	1	3,6
Ösophagus - Ösophagus - Lunge	1	3,6
Kolon - Extrahepatische Gallenwege - Mamma	1	3,6
Pankreas - Mamma-Hämatopoetische System	1	3,6

**Tabelle 27** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Dreifachmalignome in gesamter Patientengruppe  
(Fortsetzung)

Lokalisationskombination	Gesamtzahl n=28	%
Kolon - Kolon - Mamma	1	3,6
Rektum - Mamma - Mamma	1	3,6
Zökum - Mamma - Mamma	1	3,6
Magen - Mamma - Uterus	1	3,6
Pharynx - Hämatopoetische System - Leber	1	3,6
Ösophagus – Pharynx - Pankreas	1	3,6
Kolon - Prostata - Haut	1	3,6
Leber - Prostata - Haut	1	3,6
Rektum - Kolon - Lunge	1	3,6
Rektum - Pharynx - Niere	1	3,6
Rektum - Pharynx - Lunge	1	3,6
Rektum - Prostata - Harnblase	1	3,6
Rektum - Vulva - Uterus	1	3,6

Bei männlichen Patienten ergaben sich die gleichen am häufigsten betroffenen Lokalisationen wie in der gesamten Gruppe.

Bei den weiblichen Patienten traten Kombinationen mit Mamma am Häufigsten auf (7 der 9 Fälle).

Die folgende Tabelle (Tab. 28) zeigt die aufgetretenen Lokalisations-Kombinationen bei Vierfachmalignomen. Vierfachmalignome traten ausschließlich bei männlichen Patienten auf.

**Tabelle 28** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Lokalisations-Kombinationen der Vierfachmalignome in gesamter Patientengruppe

Lokalisationskombination	Gesamtzahl n=7	%
Ösophagus - Pharynx - Pharynx - Pharynx	2	28,6
Ösophagus - Ösophagus - Pharynx - Harnblase	1	14,3
Ösophagus - Lunge - Haut - Haut	1	14,3
Pankreas - Prostata - Haut - Haut	1	14,3
Pharynx - Rektum - Prostata - Lunge	1	14,3
Rektum - Haut - Harnblase - Prostata	1	14,3

In einem Fall traten fünf Malignome auf. Es handelte sich um einen männlichen Patienten mit den folgenden Lokalisationsmanifestationen:

Haut – Haut – Magen – Haut – Hämatopoetisches System.

### **3.5 Zeitintervalle zwischen den Mehrfachmalignomen**

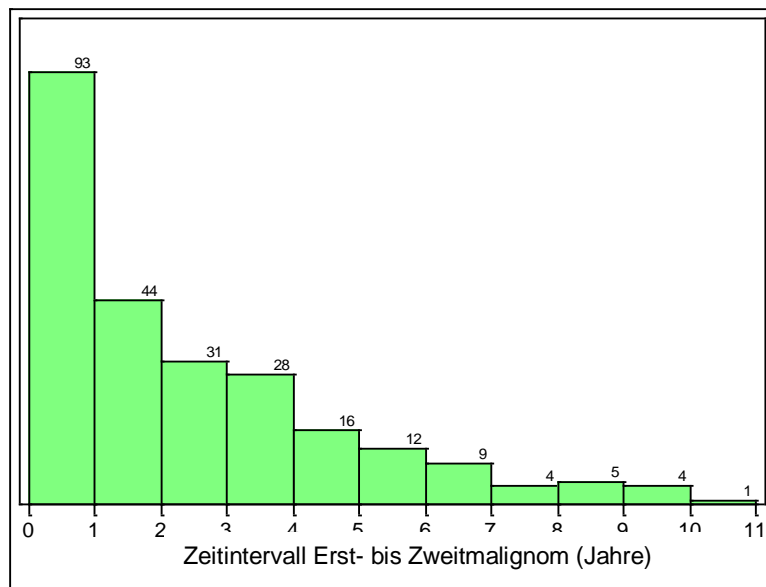
In der gesamten Patientengruppe fanden sich 247 Patienten, bei denen sich der Zeitabstand zwischen den einzelnen Malignomdiagnosen eindeutig festlegen ließ. In 93 Fällen (37,7%) wurde ein Zweitmalignom innerhalb des ersten Jahres nach dem Indextumor diagnostiziert. Dabei entwickelten 29 dieser Patienten (31,2%; n=93) ihr Zweitmalignom schon innerhalb der ersten 1,5 Monate und 61 Patienten (65,6%; n=93) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Diagnose des Indextumors. (Vgl. Tabelle 29)

**Tabelle 29** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Fälle mit Zweitmalignomdiagnose innerhalb der gegebenen Monatanzahl nach Erstmalignomdiagnose

Zeitintervall Erst- bis Zweitmalignom (Monate)	Zahl der Fälle n=93 (%)
0 – 1,5	29 (31,2)
0 - 6	61 (65,6)
0 - 12	93 (100,0)

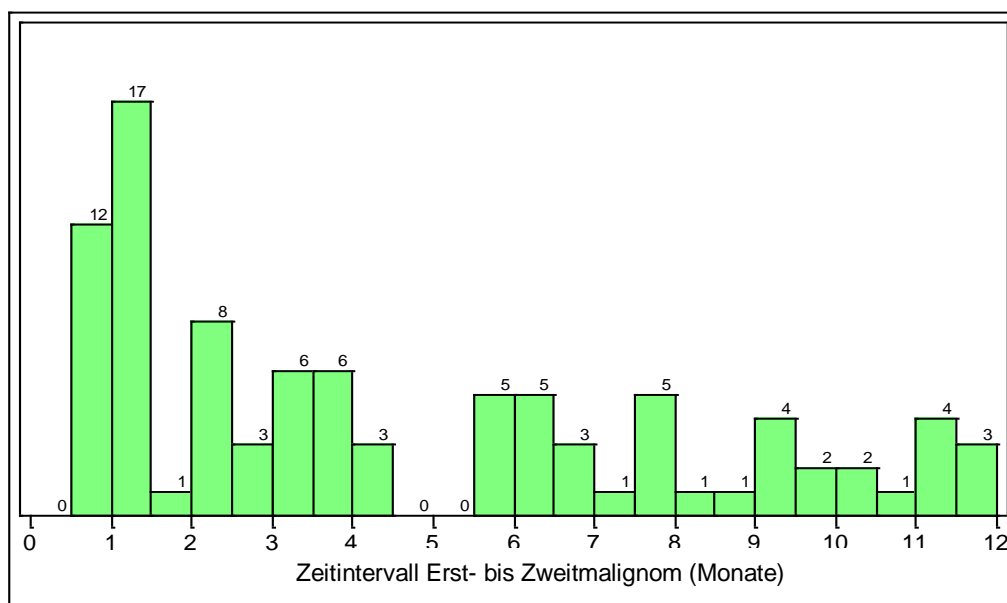
Der folgende Graph (Abb.8) zeigt die Verteilung der Zeitintervalle zwischen dem Erst- und dem Zweitmalignom mit den entsprechenden absoluten Patientenzahlen.

**Abb. 8** – Verteilung der Zeitintervalle (mit angegebenen absoluten Fallzahlen für jedes Zeitintervall) zwischen der Diagnosestellung des Erst- und des Zweitmalignoms (Zeitangaben in Jahren)



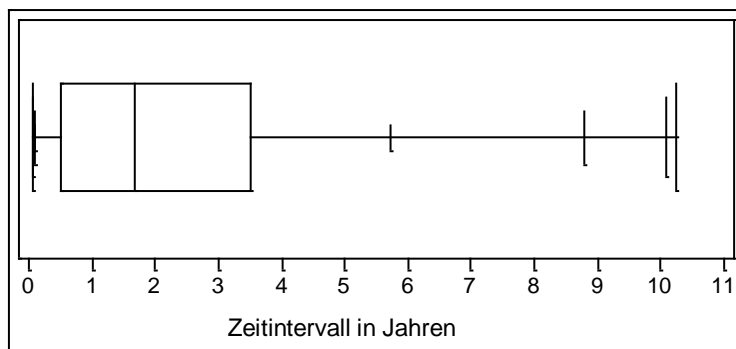
Die folgende Abbildung (Abb. 9) veranschaulicht die Verteilung der Zeitintervalle zwischen dem Erst- und dem Zweitmalignom in den ersten 12 Monaten bei den entsprechenden 93 Patienten.

**Abb. 9** – Verteilung (absolute Fallzahlen angegeben) der Erst- bis Zweitmalignomintervalle (Monate) in den ersten 12 Monaten nach Erstdiagnose



Der Median des Zeitintervalls bis zur Diagnose des Zweitmalignoms betrug 1,7 Jahre (Q1 0,5 Jahre; Q3 3,5 Jahre). (Vgl. Abb. 10)

**Abb. 10** – Box- und Whiskerdiagramm der Zeitintervalle zwischen Erst- und Zweitmalignomen

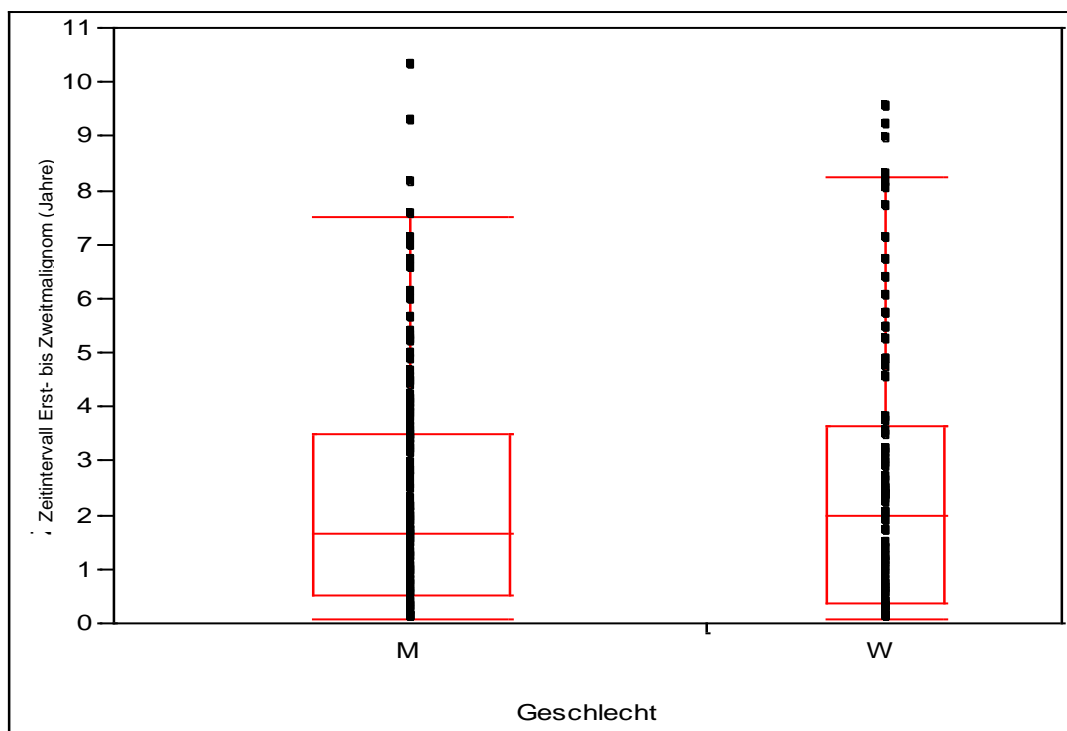


In der Gruppe der 247 Patienten fanden sich 155 Männer und 92 Frauen. Bei 38,7% der männlichen Patienten (60 Fälle) wurde ein Zweitmalignom innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose des Indextumors gefunden, im Vergleich zu 35,9% (33 Fälle) der weiblichen Patienten. Davon traten bei den Männern 30,0% (18 Fälle) innerhalb der ersten 1,5 Monate und in 60,0% (36 Fälle) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Diagnose des Indextumors auf. Im Vergleich dazu wurden bei den Frauen Zweitmalignome in 33,3% (11 Fälle) innerhalb der ersten 1,5 Monate und in 75,8% (25 Fälle) innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose des Indextumors gefunden. Tabelle 30 vergleicht die beiden Geschlechter mittels beschreibender Statistik und zeigt, dass das Zeitintervall bis zum Auftreten des Zweitmalignoms bei Männern etwas kürzer zu sein scheint.

**Tabelle 30** – Zeitintervall (Jahre) zwischen Erst- und Zweitmalignomen nach Geschlecht (Q1=erste Quartil; Q3=dritte Quartil)

	Männer (Jahre) n=155	Frauen (Jahre) n=92
Median	1,7	2,0
Q1	0,5	0,4
Q3	3,5	3,6

**Abb. 11** – Box- und Whiskerdiagramm der Zeitintervalle (Jahre) nach Geschlecht (M=männlich, W=weiblich)

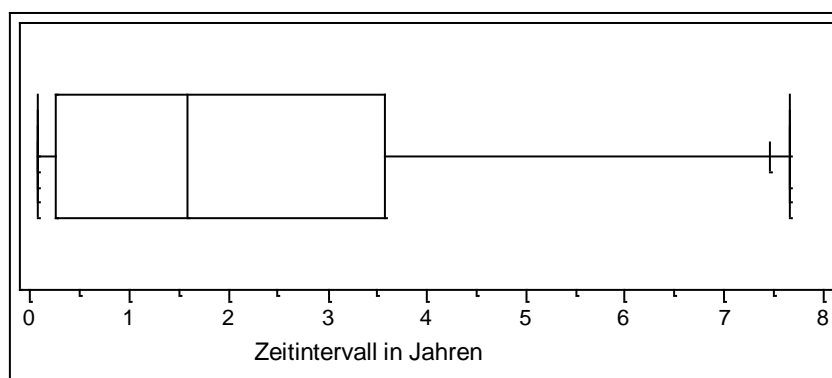


Sechs (40,0%) der 15 Patienten mit einem Drittmalignom, entwickelten dieses innerhalb eines Jahres nach der Diagnose des Zweitmalignoms. Davon wurde in 3 Fällen (50,0%) der Drittmalignom innerhalb der ersten 1,5 Monate diagnostiziert und in 5 Fällen (83,3%) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Diagnose des Zweitmalignoms.

Der Median für das Zeitintervall zwischen dem zweiten und dritten Malignom betrug 1,6 Jahre (Q1 0,25 Jahre; Q3 3,6 Jahre).

Die folgende Abbildung (Abb. 12) veranschaulicht die Verteilung der Zeitintervalle.

**Abb. 12** – Box- und Whiskerdiagramm der Zeitintervalle (Jahre) zwischen Zweit- und Drittmalignom-Diagnosestellung



Unter den 15 Patienten mit einem Drittmalignom fanden sich 3 Frauen und 12 Männer. Die folgende Tabelle vergleicht die statistischen Zahlen für das Zeitintervall zwischen dem zweiten und dem dritten Malignom für beide Geschlechter.

**Tabelle 31** – Die Zeitintervalle (Jahre) zwischen Zweit- und Drittmalignomen nach Geschlecht (Q1=erste Quartil; Q3=dritte Quartil)

	Männer (Jahre) n=12	Frauen (Jahre) n=3
Median	1,6	1,5
Q1	0,1	0,4
Q3	3,6	4,3

Es fanden sich in der beschriebenen Gruppe 3 Patienten mit einem vierten Malignom. In allen 3 Fällen wurde dieses innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose des Drittmalignoms diagnostiziert. In zwei der Fälle (67,0%) wurde das Viertmalignom innerhalb der ersten 6 Monate gefunden. Alle Patienten dieser Gruppe waren männlichen Geschlechts.

In dem einzigen Fall eines fünften Malignoms trat dieses 25 Monate nach der Viertmalignomdiagnose auf.



Tabelle 32 fasst zusammen und vergleicht den Median und das erste und dritte Quartil der Zeitintervalle zwischen den jeweiligen Malignomen. Betrachtet man das Zeitintervall zwischen dem 1.- und 2.-Malignom im Vergleich zu dem Zeitintervall zwischen dem 2.- und 3.-Malignom, wird sowohl der Median (1,7Jahre vs. 1,6 Jahre), als auch das erste Quartil (0,5 Jahre vs. 0,25 Jahre) kleiner, das Intervall also tendenziell kürzer.

**Tabelle 32** – Vergleich der Zeitintervalle (Jahre) zwischen den entsprechenden Malignomen (Q1=erste Quartil; Q3=dritte Quartil)

	Zeitintervall 1.-2. Malignom (Jahre) n=247	Zeitintervall 2.-3. Malignom (Jahre) n=15	Zeitintervall 3.-4. Malignom (Jahre) n=3
Median	1,7	1,6	0,5
Q1	0,5	0,25	0,1
Q3	3,5	3,6	0,7

Betrachtet man das Zeitintervall zwischen den ersten zwei Malignomen im Bezug auf die Gesamtzahl der Malignome bei einem Patient (vgl. Tab. 33), scheint das Intervall bei Patienten mit drei Malignomen etwas kürzer zu sein als bei Patienten mit nur zwei Malignomen.

**Tabelle 33** – Vergleich der Zeitintervalle (Jahre) nach Malignomanzahl (Q1=erste Quartil; Q3=dritte Quartil)

	Doppel malignome n=232	Dreifach malignome n=12	Vierfach malignome n=2
Median (Jahre)	1,7	1,0	4,0
Q1 (Jahre)	0,5	0,1	2,0
Q3 (Jahre)	3,6	3,0	6,1

### **3.6 Berufsanamnesen**

Die Berufsanamnese wurde bei 56 Patienten gefunden. Dabei waren 42 Patienten männlich und 14 weiblich. Die am häufigsten vertretenen Berufsbereiche in dieser Patientenuntergruppe waren die Dienstleistungs- und

die Fertigungsberufe. Tabelle 34 zeigt die entsprechenden absoluten Zahlen und Prozente der vertretenen Berufsbereiche.

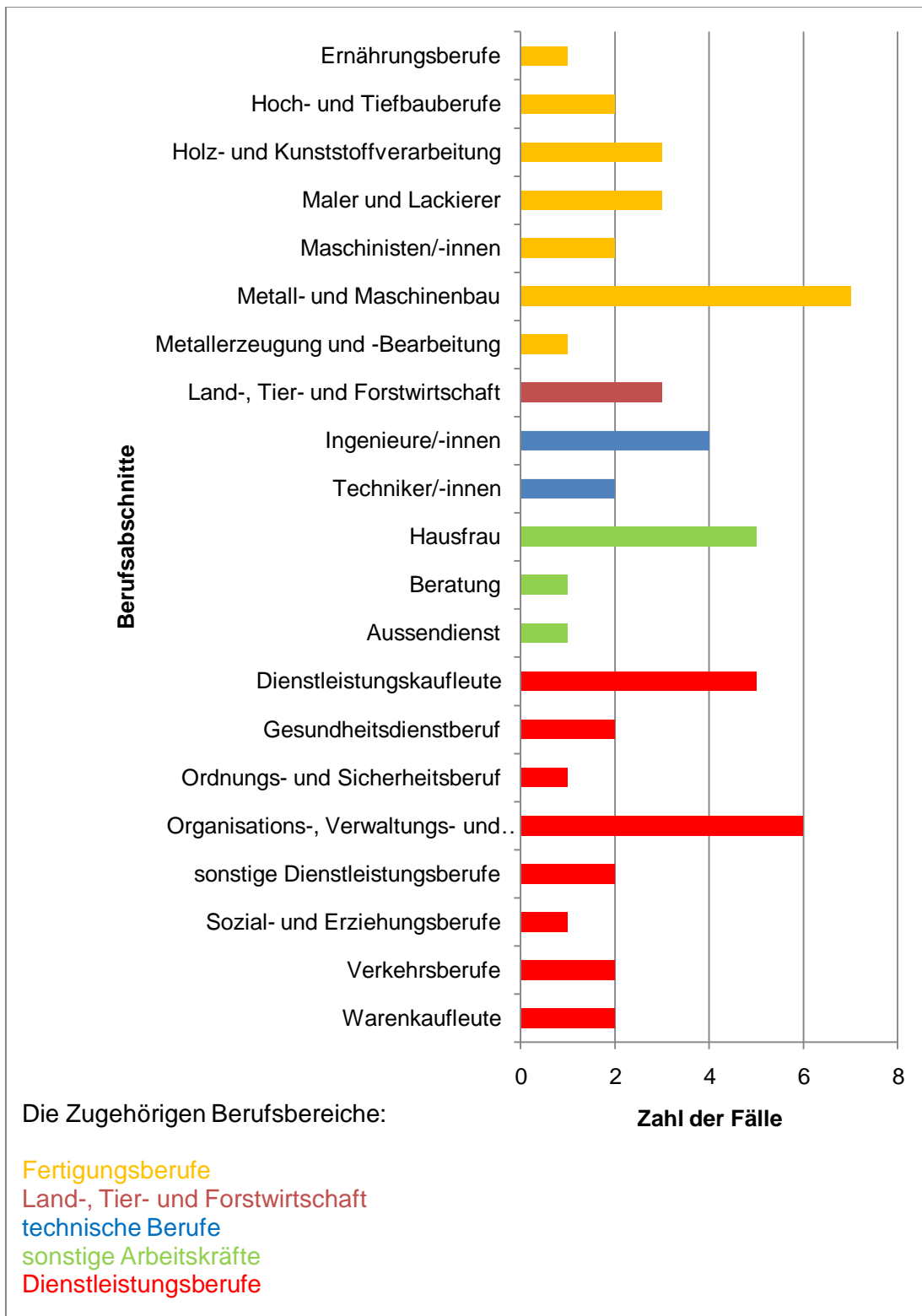
**Tabelle 34** – Fallzahlen und prozentualer Anteil der vertretenen Berufsbereiche in der Patientenuntergruppe

Berufsbereich	Gesamtzahl (n=56)	%
Dienstleistungsberufe	21	37,5
Fertigungsberufe	19	33,9
Sonstige Arbeitskräfte	7	12,5
Technische Berufe	6	10,7
Land-, Tier- und Forstwirtschaft	3	5,4

Abb. 13 zeigt die Häufigkeit der vertretenen Berufsabschnitte in der Patientenuntergruppe mit den entsprechenden Fallzahlen. Am häufigsten waren die Organisations-, Verwaltungs- und Büroberufe (8 Fälle), die Dienstleistungskaufleute (8 Fälle) und die Metall- und Maschinenbauberufe (7 Fälle) vertreten.

Bei den männlichen Patienten waren Berufe in Metall- und Maschinenbau (7 Fälle) am häufigsten vertreten, bei den weiblichen Patienten die Gruppe der Hausfrauen (5 Fälle).

**Abb. 13** – Gesamtzahl der Fälle der vertretenen Berufsabschnitte in den zugehörigen Berufsbereichen in der Patientenuntergruppe



### **3.7 Familienanamnesen**

Bei 60 Patienten konnte eine Familienanamnese gefunden werden. Dabei war sie in 32 Fällen (53,3%) bezüglich maligner Erkrankungen positiv und in 28 Fällen (46,7%) negativ. Die positiven Familienanamnesen betrafen in 21 Fällen (65,6%) männliche und in 11 Fällen (34,4%) weibliche Patienten.

Tabelle 35 zeigt, wie viele Familienmitglieder insgesamt von einer malignen Erkrankung bei den jeweiligen Patienten betroffen waren.

**Tabelle 35** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit positiver Familienanamnese nach entsprechender Zahl von Malignomkerkrankungsbetroffener Familienmitglieder und Geschlecht

Zahl betroffener Familienmitglieder	Gesamtzahl der Patienten n=32 (%)	Männer n=21 (%)	Frauen n=11 (%)
1	21 (65,6)	16 (76,2)	5 (45,5)
2	6 (18,8)	2 (9,5)	4 (36,4)
3	1 (3,1)	1 (4,8)	0
4	4 (12,5)	2 (9,5)	2 (18,2)

Bei 11 Patienten (34,0%) mit positiver Familienanamnese gab es mindestens ein Familienmitglied mit einer malignen Erkrankung derselben Lokalisation wie bei einem der Mehrfachmalignome des Patienten. Davon waren 5 Patienten männlichen und 6 weiblichen Geschlechts. In 9 der 11 Fälle waren Verwandte ersten Grades betroffen. Es fanden sich 2 Patienten mit einem Doppelmalignom und positiver Familienanamnese für beide Malignom-Lokalisationen. (Vgl. Tabelle 36)

**Tabelle 36** – Übereinstimmende Malignomlokalisierungen in Familienanamnese

Lokalisation	Zahl der Fälle (n=13 Lokalisationen bei 11 Patienten)	%
Darm	5	38
Mamma	4	30
Ösophagus	1	8
Magen	1	8
Gastrointestinaltrakt	1	8
Lunge	1	8

### **3.8 Raucheranamnesen**

Bei 133 Patienten konnte eine Raucheranamnese gefunden werden. Dabei fanden sich 61 (45,9%) Raucher und 72 (54,1%) Nichtraucher. In der Gruppe der Raucher befanden sich 52 (85,2%) männliche und 9 (14,8%) weibliche Patienten.

Die folgende Tabelle zeigt die von einem Malignom betroffenen Lokalisationen bei Patienten der Raucher-Untergruppe. Am häufigsten waren Pharynx (20,9%), Ösophagus (16,4%) und Rektum (11,2%) vertreten.

**Tabelle 37** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Malignomlokalisierungen bei Patientenuntergruppe der Raucher

Lokalisation	Anzahl der Fälle von n=134 Diagnosen bei 61 Patienten	%
Pharynx	28	20,9
Ösophagus	22	16,4
Rektum	15	11,2
Kolon	14	10,5
Haut	8	6,0
Lunge	8	6,0
Prostata	8	6,0
Hämatopoetische System	6	4,5
Leber	6	4,5
Magen	3	2,2
Pankreas	3	2,2
Zökum	3	2,2
unbekannt	3	2,2
Harnblase	2	1,5
Mamma	2	1,5
Extrahepatische Gallenwege	1	0,8
Niere	1	0,8
Uterus	1	0,8

Im Vergleich dazu waren bei der Nichtraucher-Untergruppe am häufigsten Kolon (20,8%), Rektum (18,8%) und Mamma (9,4%) betroffen.

**Tabelle 38** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der Malignomlokalisationen bei Patientenuntergruppe der Nichtraucher

Lokalisation	Anzahl der Fälle von n=149 Diagnosen bei 72 Patienten	%
Kolon	31	20,8
Rektum	28	18,8
Mamma	14	9,4
Magen	11	7,4
Ösophagus	11	7,4
Prostata	11	7,4
Haut	8	5,4
Leber	5	3,4
Extrahepatische Gallenwege	4	2,7
Hämatopoetisches System	3	2,0
Harnblase	3	2,0
Lunge	3	2,0
Niere	3	2,0
Pankreas	3	2,0
Pharynx	3	2,0
Uterus	2	1,3
Weichteile	2	1,3
Gehirn	1	0,7
Konjunktiva	1	0,7
Thymus	1	0,7
Zökum	1	0,7

### **3.9 Stadien der Malignomerkrankungen**

#### **3.9.1 T-Stadien**

Das Tumorstadium konnte beim Indextumor in 180 Fällen, beim Zweitmalignom in 174 Fällen und beim Drittmalignom in 10 Fällen gefunden werden. Beim Vergleich der T-Stadien traten sowohl bei Erstmalignomen (T2=30,0%, T3=37,2%) als auch bei Zweitmalignomen (T2=23,0%, T3=40,8%) am häufigsten die T2- und T3-Stadien auf. Im Vergleich zu Erstmalignomen traten bei Zweitmalignomen die Stadien T3 und T4 häufiger auf (40,8% vs. 37,2% und 18,4% vs.12,8%). Bei Drittmalignomen trat am häufigsten das Stadium T1 auf (60,0%). Die folgende Tabelle vergleicht die T-Stadien bei Erst-, Zweit- und Drittmalignomen.

**Tabelle 39** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden T-Stadien nach dem zeitlichen Auftreten der Malignome

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
T-Stadium	Zahl der Fälle n=180 (%)	Zahl der Fälle n=174 (%)	Zahl der Fälle n=10 (%)
Tis	6 (3,3)	1 (0,6)	0
1	30 (16,7)	30 (17,2)	6 (60,0)
2	54 (30,0)	40 (23,0)	3 (30,0)
3	67 (37,2)	71 (40,8)	0
4	23 (12,8)	32 (18,4)	1 (10,0)

Bei beiden Geschlechtern kam sowohl beim Erstmalignom als auch beim Zweitmalignom am häufigsten das Stadium T3 vor. Im Vergleich zu den Männern kam bei Frauen Stadium T1 (Erstmalignome: F=25,0% vs. M=11,6% und Zweitmalignome: F=20,9% vs. M=15,0%) und T4 (Erstmalignome: F=16,2% vs. M=10,7% und Zweitmalignome: F=19,4% vs. M=17,8%) etwas häufiger vor. Das Stadium T3 trat häufiger bei männlichen Patienten als bei den weiblichen auf (Erstmalignome: M=42,0% vs. F=29,4% und Zweitmalignome: M=45,8% vs. F=32,8%). Tabelle 40 vergleicht die Tumorstadien nach Geschlecht bei Erst- und Zweitmalignomen.

**Tabelle 40** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden T-Stadien bei Erst- und Zweitmalignomen nach Geschlecht

T-Stadium	Erstmalignom		Zweitmalignom	
	Männer n=112 (%)	Frauen n=68 (%)	Männer n= 107 (%)	Frauen n=67 (%)
Tis	3 (2,7)	3 (4,4)	0	1 (1,5)
1	13 (11,6)	17 (25,0)	16 (15,0)	14 (20,9)
2	37 (33,0)	17 (25,0)	23 (21,5)	17 (25,4)
3	47 (42,0)	20 (29,4)	49 (45,8)	22 (32,8)
4	12 (10,7)	11 (16,2)	19 (17,8)	13 (19,4)

### 3.9.2 N-Stadien

Die N-Stadien wurden beim Erstmalignom in 170, beim Zweitmalignom in 156 und beim Drittmalignom in 7 Fällen gefunden. In allen drei Untergruppen kam

am häufigsten das Stadium N0 vor (61,2%, 49,4%, 85,7%). Im Vergleich zu Erstmalignomen kamen bei Zweitmalignomen die Stadien N1, N2 und N3 häufiger vor. (Vgl. Tabelle 41)

**Tabelle 41** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden N-Stadien bei Erst-, Zweit- und Drittmalignomen

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
N-Stadium	Zahl der Fälle n=170 (%)	Zahl der Fälle n=156 (%)	Zahl der Fälle n=7 (%)
0	104 (61,2)	77 (49,4)	6 (85,7)
1	44 (25,9)	47 (30,1)	0
2	20 (11,8)	28 (17,9)	1 (14,3)
3	2 (1,2)	4 (2,6)	0

Sowohl bei Erst- als auch bei Zweitmalignomen trat bei beiden Geschlechtern das Stadium N0 am häufigsten auf. Bei weiblichen Patienten trat das Stadium N3 etwas häufiger auf als bei den männlichen Patienten (Erstmalignome: F=1,6% vs. M=0,9% und Zweitmalignome: F=5,2% vs. M=1,0%). Bei beiden Geschlechtern stieg der prozentuale Anteil der Patienten mit Stadium N2 und N3 von Erstmalignom zum Zweitmalignom etwas an. (Vgl. Tabelle 42)

**Tabelle 42** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden N-Stadien bei Erst- und Zweitmalignomen nach Geschlecht

N-Stadium	Erstmalignom		Zweitmalignom	
	Männer n=107 (%)	Frauen n=63 (%)	Männer n=98 (%)	Frauen n=58 (%)
0	69 (64,5)	35 (55,6)	43 (43,9)	34 (58,6)
1	24 (22,4)	20 (31,7)	34 (34,7)	13 (22,4)
2	13 (12,1)	7 (11,1)	20 (20,4)	8 (13,8)
3	1 (0,9)	1 (1,6)	1 (1,0)	3 (5,2)

### 3.9.3 M-Stadien

Das M-Stadium wurde bei Erstmalignomen in 177, bei Zweitmalignomen in 174 und bei Drittmalignomen in 10 Fällen gefunden. In allen drei Untergruppen kam am häufigsten Stadium M0 vor. Der prozentuale Anteil der Patienten mit



Stadium M1 stieg vom Erstmalignom zum Zweitmalignom und zum Drittmalignom an (5,1% vs. 23,0% vs. 30,0%). (Vgl. Tabelle 43)

**Tabelle 43** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden M-Stadien nach dem zeitlichen Auftreten der Malignome

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
M-Stadium	Zahl der Fälle n=177 (%)	Zahl der Fälle n=174 (%)	Zahl der Fälle n=10 (%)
0	168 (94,9)	134 (77,0)	7 (70,0)
1	9 (5,1)	40 (23,0)	3 (30,0)

Sowohl bei Erstmalignomen als auch bei Zweitmalignomen überwiegt bei beiden Geschlechtern das Stadium M0. Im Vergleich zu den Frauen trat bei Männern in beiden Untergruppen Stadium M1 etwas häufiger auf (Erstmalignome: M=5,4% vs. F=4,5% und Zweitmalignome: M= 25,9% vs. F=18,2%). Bei beiden Geschlechtern ist der prozentuale Anteil der Patienten mit M1 Stadium bei Zweitmalignomen etwas höher als bei Erstmalignomen. (Vgl. Tabelle 44)

**Tabelle 44** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden M-Stadien bei Erst- und Zweitmalignomen nach Geschlecht

M-Stadium	Erstmalignom		Zweitmalignom	
	Männer n=111 (%)	Frauen n=66 (%)	Männer n=108 (%)	Frauen n=66 (%)
0	105 (94,6)	63 (95,5)	80 (74,1)	54 (81,8)
1	6 (5,4)	3 (4,5)	28 (25,9)	12 (18,2)

### 3.9.4 Grading

Das Grading konnte bei Erstmalignomen in 73 Fällen, bei Zweitmalignomen in 72 Fällen und bei Drittmalignomen in 6 Fällen gefunden werden. In allen drei Untergruppen kam am häufigsten G2 vor (Erstmalignome: 78,1%, Zweitmalignome: 66,7%, Drittmalignome: 83,3%). Im Vergleich zu Erstmalignomen und Drittmalignomen kam bei Zweitmalignomen sowohl G1

(12,5%) als auch G3 (20,8%) häufiger vor. Tabelle 45 vergleicht die absoluten und relativen Zahlen.

**Tabelle 45** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden Gradings nach dem zeitlichen Auftreten der Malignome

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
Grading	Zahl der Fälle n=73 (%)	Zahl der Fälle n=72 (%)	Zahl der Fälle n=6 (%)
1	4 (5,5)	9 (12,5)	0
2	57 (78,1)	48 (66,7)	5 (83,3)
3	12 (16,4)	15 (20,8)	1 (16,7)

Bei beiden Geschlechtern trat bei Erst- und Zweitmalignomen am häufigsten G2 auf. Im Vergleich zu den Männern trat bei Erstmalignomen G3 häufiger bei Frauen auf (F=32,0% vs. M=8,2%). Dagegen war dies bei Zweitmalignomen häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten (M=27,7% vs. F=8,0%).

**Tabelle 46** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden Gradings bei Erst- und Zweitmalignomen nach Geschlecht

	Erstmalignom		Zweitmalignom	
Grading	Männer n=49 (%)	Frauen n=25 (%)	Männer n=47 (%)	Frauen n=25 (%)
1	4 (8,2)	0	5 (10,6)	4 (16,0)
2	41 (83,7)	17 (68,0)	29 (61,7)	19 (76,0)
3	4 (8,2)	8 (32,0)	13 (27,7)	2 (8,0)

### **3.10 Todesfälle**

#### **3.10.1 Allgemeine Fallzahlen**

143 (41,0%) Patienten der gesamten Patientengruppe verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 1995-2005.

Unter den verstorbenen Patienten befanden sich 102 (71,0%) männliche und 41 (29,0%) weibliche Patienten. Dies entspricht 44,0% aller männlichen Patienten und 35,3% aller weiblichen Patienten der gesamten Patientengruppe.

Von den verstorbenen Patienten hatten 88,8% ein Doppelmalignom. (Vgl. Tabelle 47). Betrachtet man die Untergruppe der Patienten mit nur zwei Malignomerkrankungen, beträgt der prozentuale Anteil der davon verstorbenen Patienten 40,7%. (Vgl. Tabelle 48)

**Tabelle 47** – Vergleich der Fallzahlen der verstorbenen Patienten nach Malignomanzahl

Zahl der Malignome	Zahl der verstorbenen Patienten n=143 (%)
zwei	127 (88,8)
drei	11 (7,7)
vier	4 (2,8)
fünf	1 (0,7)

**Tabelle 48** – Vergleich der prozentualen Anteile der verstorbenen Patienten in unterschiedlichen Patientenuntergruppen

Zahl der Malignome	%-Anteil der verstorbenen Patienten von der gesamten Patientengruppe n=348	%-Anteil der verstorbenen Patienten an der Patienten-Untergruppe mit entsprechender Malignomanzahl (n)
zwei	36,5	40,7 (312)
drei	3,2	39,3 (28)
vier	1,1	57,1 (7)
fünf	0,3	100,0 (1)

Beim Vergleich der Fallzahlen der Todesfälle nach jeweiliger Malignomanzahl scheint der prozentuale Anteil der verstorbenen Patienten in der männlichen Patientenpopulation bei steigender Malignomanzahl eine ansteigende Tendenz zu haben. (Vgl. Tabelle 49)

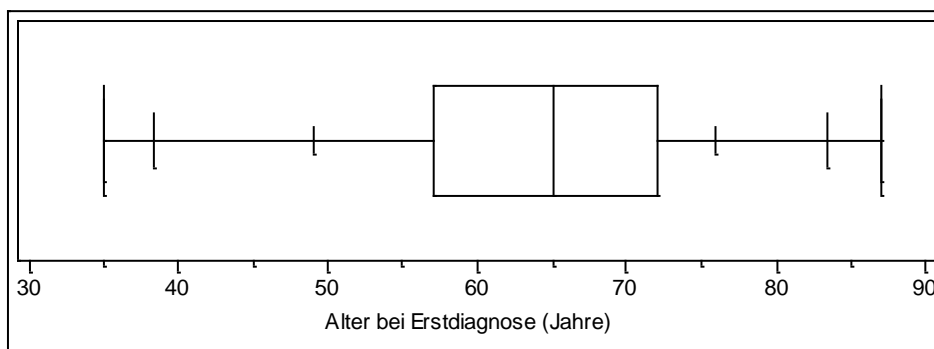
**Tabelle 49** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der verstorbenen Patienten nach Geschlecht und Malignomanzahl

Zahl der Malignome	Gesamtzahl der Todesfälle n=143	Männer n=102 (%)	Frauen n=41 (%)
zwei	127	88 (42,9)	39 (36,4)
drei	11	9 (47,4)	2 (22,2)
vier	4	4 (57,1)	0
fünf	1	1 (100,0)	0

### 3.10.2 Alter

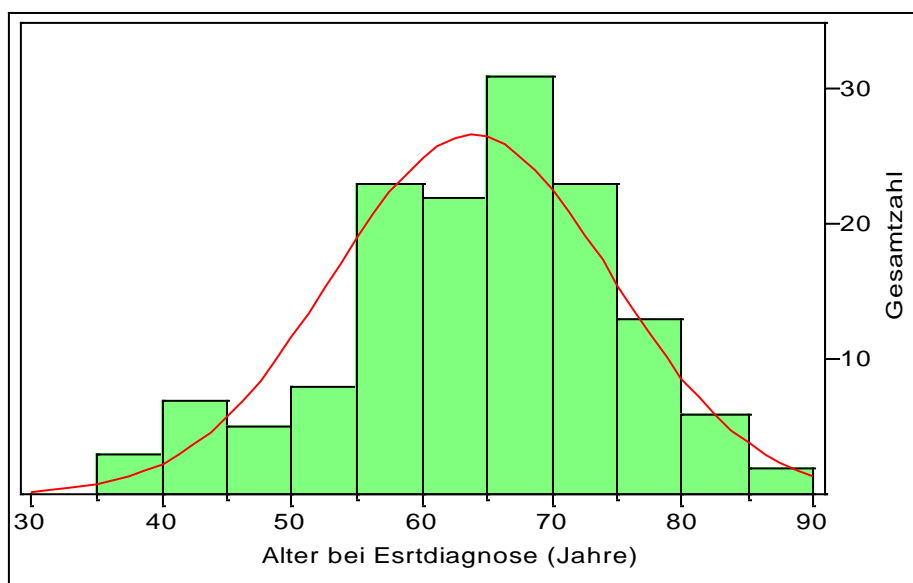
Das Durchschnittsalter (arithmetisches Mittel) der verstorbenen Patienten betrug 63,8 Jahre (Standardabweichung 10,7 Jahre) mit einer Spannweite von 35 bis 87 Jahren (range 52 Jahre). Der Median betrug 65 Jahre und der Quartilsabstand 15 Jahre (erste Quartil 57 Jahre; dritte Quartil 72 Jahre).

**Abb. 14** – Box- und Whiskerdiagramm des Patientenalters (Jahre) bei Erstdiagnose in der Patientenuntergruppe der Todesfälle



Die folgende Abbildung veranschaulicht die Altersverteilung der bekanntlich verstorbenen Patienten.

**Abb. 15** – Altersverteilung (Jahre) in der Patientenuntergruppe der Todesfälle bei Erstdiagnose



### 3.10.3 Stadien der Malignomerkrankungen

Das T-Stadium konnte in der Untergruppe der bekanntlich verstorbenen Patienten bei Erstmalignom in 73 Fällen, bei Zweitmalignom in 59 Fällen und bei Drittmalignom in 5 Fällen gefunden werden. Sowohl beim Erst- als auch beim Zweitmalignom kam am häufigsten T3 vor (Erstmalignom: 40,0%, Zweitmalignom 39,0%). Beim Drittmalignom kam in 3 der 5 Fälle Stadium T1 vor. Im Vergleich zu Erstmalignomen trat bei Zweitmalignomen T1 und T2 weniger häufig, dafür T4 (Erstmalignom 18,6% vs. Zweitmalignom 28,8%) etwas häufiger auf. Im Vergleich zu der gesamten Patientengruppe trat bei den verstorbenen Patienten das Stadium T4 etwas häufiger auf (Erstmalignom: 18,6% vs. 12,8%; Zweitmalignom: 28,8% vs. 18,4%; Drittmalignom: 20,0% vs. 10,0%).

**Tabelle 50** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden T-Stadien nach dem zeitlichen Auftreten der Malignome in der Untergruppe der verstorbenen Patienten

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
T-Stadium	Zahl der Fälle n=73 (%)	Zahl der Fälle n=59 (%)	Zahl der Fälle n=5 (%)
Tis	3 (4,3)	0	0
1	11 (15,7)	6 (10,2)	3 (60,0)
2	18 (25,7)	13 (22,0)	1 (20,0)
3	28 (40,0)	23 (39,0)	0
4	13 (18,6)	17 (28,8)	1 (20,0)

Bei beiden Geschlechtern kam am häufigsten das Stadium T3 vor. Beim Erstmalignom trat T4 häufiger bei weiblichen Patienten auf (F=24,0% vs. M=14,6%), dagegen trat T4 bei Zweitmalignomen etwas häufiger bei männlichen Patienten auf (M=31,0% vs. F=23,5%). (Vgl. Tabelle 51)

**Tabelle 51** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden T-Stadien bei Erst- und Zweitmalignomen in der Untergruppe der verstorbenen Patienten nach Geschlecht

T-Stadium	Erstmalignom		Zweitmalignom	
	Männer n=48 (%)	Frauen n=25 (%)	Männer n= 42 (%)	Frauen n=17 (%)
Tis	1 (2,1)	2 (8,0)	0	0
1	5 (10,4)	6 (24,0)	3 (7,1)	3 (17,6)
2	15 (31,3)	3 (12,0)	9 (21,4)	4 (23,5)
3	20 (41,7)	8 (32,0)	17 (40,5)	6 (35,3)
4	7 (14,6)	6 (24,0)	13 (31,0)	4 (23,5)

Das N-Stadium wurde in dieser Patientenuntergruppe bei Erstmalignomen in 71 Fällen, bei Zweitmalignomen in 54 Fällen und bei Drittmalignomen in 3 Fällen gefunden. Bei Erstmalignomen kam am häufigsten das Stadium N0 (54,9%) vor. Bei Zweitmalignomen kam dagegen das Stadium N1 (46,3%) am häufigsten vor. In allen drei Fällen der Drittmalignome war das N-Stadium N0.

Im Vergleich zu der gesamten Patientengruppe kam bei den verstorbenen Patienten das Stadium N3 etwas weniger häufig vor.

**Tabelle 52** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden N-Stadien nach dem zeitlichen Auftreten der Malignome in der Untergruppe der verstorbenen Patienten

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
N-Stadium	Zahl der Fälle n=71 (%)	Zahl der Fälle n=54 (%)	Zahl der Fälle n=3 (%)
0	39 (54,9)	16 (29,6)	3 (100,0)
1	17 (23,9)	25 (46,3)	0
2	13 (18,3)	11 (20,4)	0
3	2 (2,8)	2 (3,7)	0

Wie in der ganzen Untergruppe der Todesfälle kam bei beiden Geschlechtern bei Erstmalignomen das Stadium N0 (M=52,1%; F=60,9%) am häufigsten vor und bei Zweitmalignomen das Stadium N1 (M=48,7%; F=40,0%). Bei den Erstmalignomen trat N0 und N1 etwas häufiger bei den Frauen auf (N0: F=60,9% vs. M=52,1% und N1: F=26,1% vs. M=22,9%). Bei den Zweitmalignomen trat dagegen N1 etwas häufiger bei den Männern auf (M=48,7% vs. F=40,0%).

**Tabelle 53** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden N-Stadien bei Erst- und Zweitmalignomen in der Untergruppe der verstorbenen Patienten nach Geschlecht

N-Stadium	Erstmalignom		Zweitmalignom	
	Männer n=48 (%)	Frauen n=23 (%)	Männer n=39 (%)	Frauen n=15 (%)
0	25 (52,1)	14 (60,9)	11 (28,2)	5 (33,3)
1	11 (22,9)	6 (26,1)	19 (48,7)	6 (40,0)
2	11 (22,9)	2 (8,7)	8 (20,5)	3 (20,0)
3	1 (2,1)	1 (4,3)	1 (2,6)	1 (6,7)

Das M-Stadium wurde in der Untergruppe der bekanntlich verstorbenen Patienten bei Erstmalignomen in 71, bei Zweitmalignomen in 60 und bei

Dritt malignomen in 5 der Fälle gefunden. In allen drei Untergruppen kam am häufigsten das Stadium M0 vor. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Stadium M1 steigt vom Erst- zum Zweit- und zum Dritt malignom an (5,6% vs. 35,0% vs. 40,0%). Im Vergleich zu der gesamten Patientengruppe ist der prozentuale Anteil der M1-Stadien bei Zweit- und Dritt malignomen etwas höher bei den verstorbenen Patienten (Zweit malignome: 35,0% vs. 23,0% und Dritt malignome: 40,0% vs. 30,0%).

**Tabelle 54** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden M-Stadien nach dem zeitlichen Auftreten der Malignome in der Untergruppe der verstorbenen Patienten

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
M-Stadium	Zahl der Fälle n=71 (%)	Zahl der Fälle n=60 (%)	Zahl der Fälle n=5 (%)
0	67 (94,4)	39 (65,0)	3 (60,0)
1	4 (5,6)	21 (35,0)	2 (40,0)

Wie in der ganzen Untergruppe der Todesfälle kam bei beiden Geschlechtern am häufigsten das Stadium M0 vor. Bei den Zweit malignomen kam Stadium M1 bei den männlichen Patienten etwas häufiger vor als bei den weiblichen (M=38,1% vs. F=27,8%).

**Tabelle 55** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil der vorkommenden M-Stadien bei Erst- und Zweit malignomen in der Untergruppe der verstorbenen Patienten nach Geschlecht

M-Stadium	Erstmalignom		Zweitmalignom	
	Männer n=47 (%)	Frauen n=24 (%)	Männer n=42 (%)	Frauen n=18 (%)
0	45 (95,7)	22 (91,7)	26 (61,9)	13 (72,2)
1	2 (4,3)	2 (8,3)	16 (38,1)	5 (27,8)

Das Grading konnte in der Untergruppe der bekanntlich verstorbenen Patienten bei Erst malignomen in 32 Fällen, bei Zweit malignomen in 33 Fällen und bei Dritt malignomen in 3 Fällen gefunden werden. In allen drei Untergruppen kam



am häufigsten G2 vor. Im Vergleich zu Erstmalignomen nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit G3 bei Zweitmalignomen etwas zu (Erstmalignome: 15,6%; Zweitmalignome: 27,3%). Im Vergleich zu der gesamten Patientengruppe kam bei den verstorbenen Patienten bei Erstmalignomen G2 (81,3% vs. 78,1) und bei Zweitmalignomen G3 (27,3% vs. 20,8%) etwas häufiger vor.

**Tabelle 56** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil des vorkommenden Gradings nach dem zeitlichen Auftreten der Malignome in der Untergruppe der verstorbenen Patienten

	Erstmalignom	Zweitmalignom	Drittmalignom
Grading	Zahl der Fälle n=32 (%)	Zahl der Fälle n=33 (%)	Zahl der Fälle n=3 (%)
1	1 (3,1)	5 (15,2)	0
2	26 (81,3)	19 (57,6)	3 (100,0)
3	5 (15,6)	9 (27,3)	0

Wie in der ganzen Untergruppe der Todesfälle, kam bei beiden Geschlechtern am häufigsten G2 vor. Bei den Zweitmalignomen kam G3 häufiger bei den männlichen Patienten als bei den weiblichen vor (M=30,8%; F=14,3%).

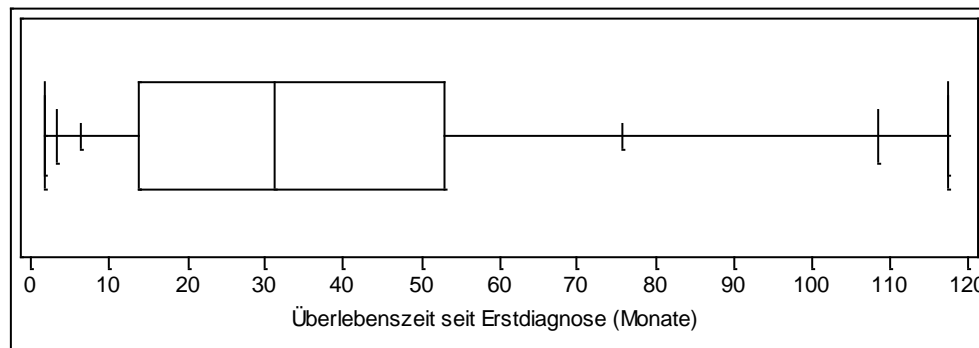
**Tabelle 57** – Gesamtzahl und prozentualer Anteil des vorkommenden Gradings bei Erst- und Zweitmalignomen in der Untergruppe der verstorbenen Patienten nach Geschlecht

Grading	Erstmalignom		Zweitmalignom	
	Männer n=24 (%)	Frauen n=8 (%)	Männer n=26 (%)	Frauen n=7 (%)
1	1 (4,2)	0	3 (11,5)	2 (28,6)
2	20 (83,3)	6 (75,0)	15 (57,7)	4 (57,1)
3	3 (12,5)	2 (25,0)	8 (30,8)	1 (14,3)

### 3.11 Überlebenszeiten

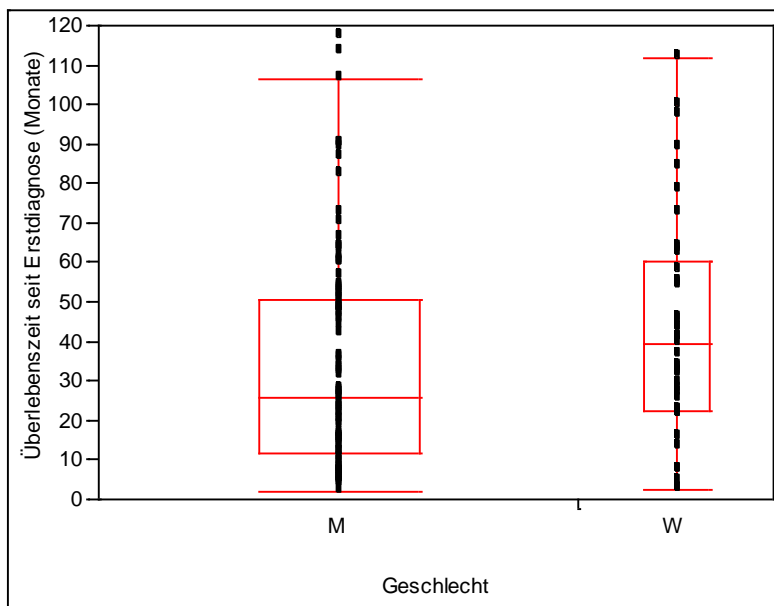
Im Median betrug die Zeit vom Diagnosezeitpunkt des Inxextumors bis zum Tod des Patienten 31,2 Monate mit einer Spannweite von 115,4 Monaten. Der Quartilsabstand betrug 39,3 Monate (Q1 13,7 Monate; Q3 53,0 Monate). Die folgende Abbildung (Abb. 16) veranschaulicht die Angaben zu der Überlebenszeit in der Untergruppe der Todesfälle.

**Abb. 16** – Box- und Whiskerdiagramm der Überlebenszeiten (Monate) der bekanntlich verstorbenen Patienten



Die mediane Überlebenszeit bei männlichen Patienten betrug 25,7 Monate mit einer Spannweite von 115,4 Monaten (Q1 11,6 Monate; Q3 50,8 Monate). Im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit bei weiblichen Patienten 39,4 Monate mit einer Spannweite von 109,2 Monaten (Q1 22,3 Monate; Q3 60,1 Monate). Die folgende Abbildung (Abb. 17) veranschaulicht die statistischen Angaben und zeigt die tendenziell bessere Überlebenszeit der weiblichen Patienten.

**Abb. 17** – Box- und Whiskerdiagramme der Überlebenszeiten (Monate) der bekanntlich verstorbenen Patienten nach Geschlecht (M=männlich; W=weiblich)



Die folgende Tabelle zeigt die statistischen Angaben für die Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Malignomanzahl bei den jeweiligen Patienten. In der Untergruppe der verstorbenen Patienten ist die mediane Überlebenszeit größer bei Patienten mit Dreifachmalignomen als bei Doppelmalignomen (50,5 Monate vs. 27,7 Monate).

**Tabelle 58** – Median, Quartile und die Spannweite der Überlebenszeiten (Monate) nach Malignomanzahl in der Untergruppe der verstorbenen Patienten

	Doppel- Malignome n=127	Dreifach- Malignome n=11	Vierfach- Malignome n=4
Median (Monate)	27,7	50,5	41,1
Q1 (Monate)	12,9	13,5	20,0
Q3 (Monate)	52,5	60,2	77,0
Spannweite (Monate)	115,4	106,7	71,4

Bei dem einzigen Patienten mit fünf Malignomen ergab sich eine Überlebenszeit von 50,2 Monaten.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Mehrfachmalignome im Tübinger Patientengut**

In der gegebenen Patientengruppe waren doppelt so viele Männer von Mehrfachmalignomen betroffen als Frauen. Übereinstimmend mit Angaben in der Literatur ergab sich, dass metachrone Malignome etwas häufiger bei Frauen vorkommen<sup>51,2,45</sup>, simultane dagegen bei Männern. Erschwerend für weitergehende Interpretationen sind allerdings heterogene Definitionen der metachronen, simultanen und synchronen Malignome in der Literatur. Obwohl bei allen Mehrfachmalignomen das zeitliche Auftreten entscheidend ist, unterscheiden sich die Zeitgrenzen für die Einordnung zum Teil erheblich.

Überwiegend traten die Mehrfachmalignome als Zweifachmalignome auf. Mit zunehmender Zahl der Malignomerkrankungen wurden die Fallzahlen geringer. Dies ist sicherlich zum Teil bedingt durch das allgemein zunehmende Mortalitätsrisiko und in dieser Arbeit durch die relativ kurze Beobachtungszeit.

Über die Häufigkeit der Mehrfachmalignome in der untersuchten Patientengruppe lassen sich letztendlich keine endgültigen Aussagen machen. Die Zahl der Erstdiagnosen der Mehrfachmalignome in der gesamten Gruppe hat eine abnehmende Tendenz über den Zeitraum von 1995 – 2005 gezeigt. Dies dürfte damit begründet sein, dass die Entwicklung der Malignome umso wahrscheinlicher ist, je länger der Beobachtungszeitraum ist. Da in unserem Fall die Beobachtungszeit auf zehn Jahre begrenzt war, nimmt das Risiko für die Entwicklung eines weiteren Malignoms ab je näher die Erstdiagnose am Jahr 2005 liegt und damit sinkt auch die Zahl der mit Mehrfachmalignomen betroffenen Patienten im Verlauf. Diese Tatsache muß bei der Dateninterpretation berücksichtigt werden.

Die Altersverteilung in unserer Patientengruppe ergab annähernd eine Normalverteilung mit einem Höhepunkt bei der Altersgruppe der 60-69-

Jährigen. Die am häufigsten von Mehrfachmalignomen betroffene Altersgruppe stimmt mit Angaben aus verschiedenen Querschnittstudien überein.<sup>23,27,60</sup>

Nimmt man an, dass die Zahl der Mehrfachmalignome mit steigender Überlebenszeit nach dem Erstmalignom zunimmt<sup>36</sup>, könnte man eher eine jüngere Altersgruppe als die Häufigste erwarten. Dies war in unserer Patientengruppe nicht der Fall.

Setzt man voraus, dass die Inzidenz der Mehrfachmalignome mit zunehmendem Alter ansteigt, erwartet man die älteste Patientengruppe als am häufigsten vertreten. Auch dies war in der gegebenen Patientengruppe nicht der Fall. In einer finnischen Studie zum Beispiel zeigte sich interessanterweise, dass das relative Risiko für ein weiteres Malignom mit zunehmendem Alter des Patienten bei der Erstdiagnose abnimmt.<sup>56</sup>

Die mediane Überlebenszeit betrug 31,2 Monate nach der Diagnose des Index Tumors. Es ergab sich ein Unterschied zwischen beiden Geschlechtern. Bei Männern betrug die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod im Median 25,7 Monate, bei den Frauen 39,4 Monate. Diese etwas bessere Überlebenszeit der Frauen könnte mit den längeren Latenzzeiten zwischen den Mehrfachmalignomen zusammenhängen, sowie mit teilweise etwas niedrigerem Grading der Zweitmalignome im Vergleich zu Männern und dem kleineren prozentualen Anteil an M1 Stadien bei der Diagnose des zweiten Malignoms.

In unserer Patientengruppe wurden die meisten Erst- und Zweitmalignome im Stadium T2 und T3 diagnostiziert. Im Vergleich dazu fanden Cheng et al. in ihrer Studie an einer ähnlich definierten Patientengruppe in Taiwan, dass die meisten Malignome in den Stadien T3 und T4 diagnostiziert wurden. Sie zeigten, dass die Stadien der Malignome mit der Prognose der Patienten korrelierten.<sup>13</sup>

Im Vergleich zu den Erstmalignomen stieg in unserer Patientengruppe der prozentuale Anteil der Patienten mit Stadium T3, T4, N1, N2, N3, M1 und G3 bei der Diagnose des Zweitmalignoms etwas an. Diese Tendenz zugunsten höherer Stadien der Zweitmalignome im Vergleich zu den Erstmalignomen

könnte auch auf eine größere Aggressivität und schnellere Metastasierung der Zweitmalignome hindeuten.

In der Literatur wurde häufig über die Wichtigkeit einer intensivierten Überwachung von Patienten mit bekannter Malignomerkrankung berichtet, unter anderem aufgrund der teilweise sehr langen Latenzzeiten zwischen den Malignomerkrankungen. Cheng et al. fanden in ihrer Studie eine Latenzzeit von 0,5 - 28 Jahren zwischen dem ersten und dem zweiten Malignom.<sup>13</sup> Weitere chinesische Studien beschrieben eine Spannweite von 2-20 Jahren für das Intervall zwischen dem ersten und dem zweiten Malignom.<sup>34,27</sup> Schulz-Wendtland et al. fanden bei der Heidelberger Patientengruppe mit metachronen Mehrfachmalignomen ein Zeitintervall zwischen dem Erst- und Zweitmalignom von 7,8 Jahren bei Männern und 9,3 Jahren bei Frauen.<sup>51</sup> In einer Studie aus Connecticut wurden Patienten mit einer mehr als 20-jährigen Überlebenszeit seit Erstdiagnose als die mit dem höchstem Risiko für die Entwicklung eines weiteren Malignoms beschrieben.<sup>18</sup> Dagegen gibt eine andere Studie aus den USA den Zeitraum 5 -10 Jahre nach Erstdiagnose als die wahrscheinlichste Zeit für die Entwicklung eines weiteren Malignoms an.<sup>38</sup>

In unserer Patientengruppe entwickelten fast 40% der Patienten mit synchronen oder metachronen Malignomen ihr zweites Malignom innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose des Index Tumors. Fast ein Drittel von diesen entwickelten den Zweittumor innerhalb der ersten 1,5 Monate nach der Erstdiagnose und fast zwei Drittel innerhalb der ersten 6 Monate. Auch bei Drittmalignomen entwickelten die meisten Patienten dieses innerhalb kurzer Zeit nach der Diagnose des zweiten Malignoms. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, daß trotz einer kurz zurückliegenden Diagnose eines Malignoms bei neuen Symptomen nicht automatisch von Problemen des diagnostizierten Malignoms oder dessen möglichen Metastasen ausgegangen werden kann. Auch in der Phase der Therapie bei Patienten mit einem bekanntem Malignom sollte an die Möglichkeit der Entwicklung eines Zweit- bzw. Drittmalignoms gedacht werden.

Einschränkend für die Interpretation der Zeitintervalle ist die zeitliche Begrenzung des Beobachtungszeitraumes dieser Studie (1995-2005). Hierdurch wurden Patienten mit eher kürzeren Intervallen zwischen ihren Mehrfachmalignomen präferentiell erfaßt, dies sollte bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

#### **4.2 Lokalisationen der Mehrfachmalignome**

Die häufigsten Lokalisationen der Malignome des Gastrointestinaltraktes in der untersuchten Patientengruppe waren Rektum (16,9%), Kolon (16,5%) und Pharynx (10,7%). Bei einer taiwanesischen Studie mit einer vergleichbar definierten Patientengruppe ergaben sich Kolon, Rektum, Magen und Leber als die häufigsten Malignomlokalisierungen.<sup>13</sup> Im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie traten in unserer Patientengruppe relativ wenige Fälle von Magenmalignomen (5,4% vs. 23,2%<sup>47</sup>), Malignomen der Leber (2,7% vs. 15,2%<sup>47</sup>) und der Lunge auf (3,1% vs. 11,5%<sup>47</sup>). Die unterschiedliche Häufigkeit betreffend der Magen- und Lebermalignome kann mit Unterschieden in der Inzidenz von singulären Magen- und Lebermalignomen zwischen Europa und Asien erklärt werden, welche unter anderem mit Risikofaktoren der Lebensstile in diesen Kontinenten verbunden sind. Der Unterschied in der Häufigkeit von Lungenmalignomen kann hiermit allerdings nicht erklärt werden, da sich die erwartete Inzidenz der singulären Lungenkarzinome in Europa und Asien nur wenig unterscheidet. Laut den neuesten Daten der „International Agency for Research on Cancer“ der WHO-Organisation (welche sich auf die Inzidenzen und Prävalenzen der Jahre 2000-2002 beziehen) gehören Karzinome des Magens und der Leber in Japan und China zu den häufigsten vier Malignomen in diesen Ländern.<sup>17</sup> In Europa dagegen stehen sie nur an der sechsten (Magenmalignome) und zwölften Stelle (Lebermalignome).<sup>17</sup> Im Vergleich dazu sind Malignome der Lunge in China die häufigsten Malignome überhaupt und sowohl in Japan, als auch in Europa stellen sie die zweithäufigsten singulären Malignome dar.<sup>17</sup>

Als die häufigste Lokalisation außerhalb des GI-Traktes ergaben sich in der Tübinger Patientengruppe Haut (5,5%), Mamma (5,3%), Prostata (5,1%) und das hämatopoetische System (3,2%). Im Vergleich dazu traten in der taiwanesischen Patientengruppe am häufigsten Malignome der Zervix, der Lunge und der Mamma auf.<sup>13</sup> Auch in diesem Fall können Häufigkeiten der Lokalisationen mit denen der singulären Malignome in Asien und Europa verglichen werden. So stellen den Daten der WHO nach die Malignome der Mamma die häufigsten Malignome der Frau sowohl in Asien, als auch in Europa dar.<sup>17</sup> Allerdings ist die Inzidenz dieser Malignome in Asien im Vergleich zu Europa etwas niedriger.<sup>17</sup> Malignome der Prostata stellen dagegen nur in Europa die häufigsten Malignome des Mannes dar, in China und Japan befinden sie sich erst an der siebten und sechsten Stelle der Malignome bei männlichen Patienten.<sup>17</sup>

Bei Doppel malignomen trat in unserer Patientengruppe am häufigsten die Lokalisationskombination Ösophagus-Pharynx (36 Fälle, 11,5%) und Rektum-Kolon (27 Fälle, 8,7%) auf. Auch in der taiwanesischen Gruppe trat die Kombination Rektum-Kolon (8 Fälle) als die Häufigste auf, bei Betrachtung von Kombinationen mit beiden Malignomen innerhalb des GI-Traktes.<sup>13</sup> Betrachtet man die häufigsten Lokalisationskombinationen mit einem nicht im Gastrointestinaltrakt liegenden Malignom, ergab sich in unserer Patientengruppe als die häufigste Kombination Rektum-Prostata (13 Fälle, 4,2%), gefolgt von Rektum-Haut (11 Fälle, 3,5%) und Rektum-Mamma (11 Fälle, 3,5%) im Vergleich zu Magen-Zervix (4 Fälle), Leber-Zervix (4 Fälle) und Kolon-Ovar (4 Fälle) bei der taiwanesischen Patientengruppe.<sup>13</sup> Die Unterschiede zwischen den Patienten aus Tübingen und Taiwan in der Häufigkeit dieser Kombinationen könnten einschränkend aufgrund der kleinen Fallzahlen auch zufallsbedingt sein.

In einigen Studien werden spezifisch Patienten mit einem Kolorektalkarzinom und Mehrfachmalignomen beobachtet.<sup>12,27,64,66</sup> In unserer Patientengruppe befanden sich 171 Patienten mit mindestens einem Malignom des Kolons und/oder Rektums. In 49 Fällen (28,7%) traten zweifache Malignome des



Kolons und/oder Rektums auf. Als die häufigsten weiteren Malignomlokalisationen in dieser Patientenuntergruppe fanden sich Mamma (23 Fälle; 13,5%), Prostata (19 Fälle; 11,1%); Haut (15 Fälle; 8,8%), Uterus (13 Fälle; 7,6%) und das hämatopoetische System (12 Fälle; 7,0%). Im Gegensatz dazu zeigte sich in mehreren der asiatischen Studien Magen als die erst-<sup>27,64,66</sup> oder zweithäufigste<sup>12</sup> Mehrfachmalignom-Lokalisation bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom. Auch in diesem Fall könnte das häufige Vorkommen der Magenkarzinome in asiatischen Patientengruppen mit der bekannt gehäuften Prävalenz der singulären Magenkarzinome in diesen Ländern im Vergleich zu Europa erklärt werden. Im Vergleich mit unserer Tübinger Gruppe traten auch in den asiatischen Patientengruppen Malignome der Mamma<sup>12,27,64</sup>, der Prostata<sup>64,12</sup> und des Uterus<sup>64</sup> als häufige Mehrfachmalignom-Lokalisationen bei Patienten mit einem Kolorektalkarzinom auf. Diese in verschiedenen Ländern häufiger vorkommenden Kombinationen der Mehrfachmalignome deuten auf gemeinsame ätiologische oder Risiko-Faktoren der jeweiligen geographischen Region hin.

### **4.3 Rauchen als Risikofaktor**

Liu et al<sup>35</sup> beschrieben Rauchen als einen Risikofaktor für die Entwicklung von Mehrfachmalignomen. Sie fanden Malignome des oberen aerodigestiven Traktes, des Kolorektums und der Zervix als die häufigsten Kombinationen mit einem Lungenkarzinom.

In einer chinesischen Studie fand sich ein kumulatives Risiko für die Entwicklung eines mit Rauchen als Risikofaktor assoziierten Zweitmalignoms von 5% innerhalb 5 Jahren und 11% innerhalb 10 Jahren nach der Diagnose eines Lungenkarzinoms.<sup>33</sup> Dabei traten Malignome der Mundhöhle, des Pharynx, des Ösophagus, des Larynx, Pankreas, Lunge, Harnblase und der Niere auf.<sup>33</sup>

In unserer Patientengruppe traten bei Patienten mit bekannter Raucheranamnese Malignome des Pharynx, des Ösophagus und der Lunge

häufiger als bei nicht rauchenden Patienten auf. Obwohl 85% dieser Untergruppe Männer waren, stimmen die prozentualen Häufigkeiten mit denen aller Männer in der gesamten Patientengruppe nicht überein. Es besteht ein häufigeres Vorkommen für Malignome des Pharynx (Raucher = 20,9%, Männer gesamt = 14,6%, Nichtraucher = 2,0%), des Ösophagus (Raucher = 16,4%, Männer gesamt = 13,0%, Nichtraucher = 7,4%) und der Lunge (Raucher = 6,0%, Männer gesamt = 3,2%, Nichtraucher = 2,0%). Dagegen traten bei der Nichtrauchergruppe Malignome des Kolons, Rektums, Magens und der Mamma häufiger als bei der Gruppe der Raucher auf. Trotz des Geschlechterverhältnisses von 38,0% Frauen zu 62,0% Männer in der Nichtrauchergruppe ähneln die prozentualen Häufigkeiten der Malignomlokalisationen denen der Frauen in der gesamten Patientengruppe (Kolons: Nichtraucher = 20,8%, Frauen gesamt = 21,2%, Raucher = 10,5%; Rektum: Nichtraucher = 18,8%, Frauen gesamt = 18,3%, Raucher = 11,2%; Magen: Nichtraucher = 7,4% Frauen gesamt = 7,1%, Raucher = 2,2%). Dies deutet auf einen Unterschied in der Malignomlokalisation zwischen Rauchern und Nichtrauchern, welcher nicht geschlechtsbedingt zu sein scheint hin. Die häufigsten Malignomlokalisationen sowohl bei der Gruppe der Raucher als auch bei der Gruppe der Nichtraucher scheinen den häufigen Lokalisationen bei Rauchern bzw. Nichtrauchern mit singulären Malignomen vergleichbar zu sein.

Die am häufigsten vorkommenden Lokalisationskombinationen mit Lungenkarzinom in der gesamten Patientengruppe waren die Kombinationen Lunge-Ösophagus (7 Fälle) und Lunge-Rektum (6 Fälle). Das Ergebnis ist mit zwei Studien aus Asien vergleichbar, welche auch am häufigsten Kombinationen von Lungenkarzinom mit einer Lokalisation im oberen GI-Trakt und/oder Kolorektum beschrieben haben.<sup>34,35</sup>

In einer japanischen Studie von Patienten mit einem Lungenkarzinom wurden die Kombinationen mit Magen-, Lungen- (zweites Primärmalignom) und Kolonmalignomen als die häufigsten bei Männern gefunden, sowie Kombinationen mit Mamma- und Uterusmalignomen bei Frauen.<sup>25</sup>

Zusammenfassend muß das unterschiedliche Muster der Mehrfachmalignome bei diesen Patienten in der klinischen Betreuung berücksichtigt werden.

#### **4.4 Schlußfolgerung und klinische Bedeutung**

In der Literatur finden sich Angaben zur Inzidenz von Mehrfachmalignomen zwischen 2-10% in der Patientenpopulation mit einem Erstmalignom.<sup>22,32,38,46,51,52,58,61,66</sup> Trotz geringen Unterschieden in den Zahlenangaben ist eindeutig, dass Mehrfachmalignome ein relevantes Risiko für Patienten darstellen, die von einer Tumorerkrankung betroffen sind. Eine Studie aus Connecticut zeigte z.B. ein um 31% erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines weiteren Malignoms bei Krebspatienten im Vergleich zu der Normalpopulation.<sup>18</sup> Es wird erwartet, dass durch verbesserte diagnostische und auch kurative Möglichkeiten die Zahl der Patienten mit Mehrfachmalignomen in der Zukunft weiterhin zunehmen wird.<sup>38</sup>

Es ist beschrieben worden, daß eine frühe Diagnosestellung von Mehrfachmalignomen die Prognose der betroffenen Patienten verbessern kann<sup>27,13,34</sup> und dass das Stadium der Malignomerkrankung mit der Prognose der Patienten korreliert<sup>13</sup>. Eine konsequente Überwachung der Patienten mit einer bekannten Malignomerkrankung ist daher von großer Bedeutung. In der gegebenen Patientengruppe wurden Zweitmalignome etwas häufiger in höheren Stadien diagnostiziert als die Erstmalignome, was auf die Notwendigkeit einer Verbesserung der Überwachungsstrategien für die betroffenen Patienten hinweist. In einigen Publikationen wurde auf die Wichtigkeit der Langzeitüberwachung von Krebspatienten hingewiesen aufgrund der variierenden Zeitintervalle zwischen den Diagnosestellungen der Mehrfachmalignome, wobei die konkreten diagnostischen Maßnahmen und entsprechende Zeitintervalle unklar sind. In unserer Patientengruppe traten häufig die Folgemalignome innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnosestellung des vorhergehenden Malignoms auf. Dies weist darauf hin, dass auch innerhalb einer Therapiephase eines bekannten Malignoms an die

Möglichkeit der Entwicklung eines weiteren Malignoms bei neu aufgetretenen Symptomen gedacht werden sollte.

Bekannterweise sind auch präventive Maßnahmen gegen Risikofaktoren wie Rauchen und Alkoholkonsum von Bedeutung in Bezug auf die Reduktion der Inzidenz von singulären und multiplen primären Malignomen.<sup>48</sup> Es wird in der Literatur auch auf die Wichtigkeit das Rauchen aufzugeben nach Diagnosestellung eines Lungenkarzinoms hingewiesen, um die Entwicklung weiterer Malignome zu reduzieren.<sup>33,34</sup> In der gegebenen Patientengruppe traten bei Patienten mit bekannter positiver Raucheranamnese bestimmte Malignomlokalisationen häufiger auf als in den Kontrollgruppen.

Zusammenfassend stellt das Auftreten von Mehrfachmalignomen ein relevantes klinisches Problem dar, welches mit einer weiteren Verbesserung der aktuellen Therapiestrategien bei Tumorerkrankungen an Bedeutung zunehmen wird.

## **5. Zusammenfassung**

Mehrfachmalignome, allgemein definiert als multiple, autonom und voneinander unabhängig auftretende Tumoren im Körper eines individuellen Patienten, werden als eine relative Seltenheit angesehen. Durch sich ständig verbessernde diagnostische Methoden und neue Therapieansätze, welche dazu verhelfen, dass zunehmende Zahlen an Patienten die bedrohliche Erkrankung eines Malignoms durch eine kurative Therapie überleben, ist zu erwarten, dass die Inzidenzzahlen und die klinische Relevanz der Mehrfachmalignome an Wichtigkeit zunimmt.

Aus der Datenbank des Tumorzentrums (Comprehensive Cancer Center) Tübingen wurden 348 Patienten identifiziert, bei denen innerhalb des Zeitraumes 1995-2005 Mehrfachmalignome diagnostiziert wurden und mindestens ein Malignom im Gastrointestinaltrakt lokalisiert war. Für die Definition der Mehrfachmalignome wurden die Kriterien von Waren und Gates<sup>60</sup> angewandt. Aus der Datenbank und den Akten des Archivs der Universitätsklinik Tübingen wurden Daten zu Patientengeschlecht, -Alter, Malignomanzahl, Malignomlokalisierung, Zeitintervalle zwischen den Diagnosestellungen der Mehrfachmalignome, Erkrankungsstadien, Familien-, Berufs- und Raucheranamnesen, sowie Überlebenszeiten der Patienten erhoben. Mit Hilfe des statistischen Programmes JMP wurde die statistische Analyse des Datenmaterials vorgenommen. Das Patientenprofil der gegebenen Gruppe und die klinischen Eigenschaften der Mehrfachmalignome in diesem Patientengut wurden beschrieben.

In der gesamten Patientengruppe von 348 Mehrfachmalignomträgern wurden in 312 (89,7%) Fällen Doppelmalignome, in 28 (8,0%) Fällen Dreifachmalignome, in 7 (2,0%) Fällen Vierfachmalignome und in einem Fall (0,3%) ein Fünffachmalignom gefunden. 232 (66,7%) Patienten waren männlichen Geschlechts, 116 (33,3%) weiblichen Geschlechts. Es fanden sich 190 (54,6%) metachrone, 93 (26,7%) simultane und 65 (18,7%) synchrone Malignome in der gesamten Patientengruppe. Bei Frauen traten überwiegend metachrone Malignome auf (58,6% der Frauen). Simultane Malignome traten häufiger bei

Männern auf (30,6 der Männer vs. 19,0% der Frauen). Die Altersverteilung der Patientengruppe ergab annähernd eine Normalverteilung mit Höhepunkt bei der Altersgruppe der 60-69-Jährigen. Im arithmetischen Mittel betrug das Patientenalter bei Erstdiagnose 63,4 Jahre (Spannweite 33 bis 87 Jahre; range 54 Jahre, Standardabweichung 10,2 Jahre; Median 64 Jahre). Die häufigsten Malignomlokalisationen der gesamten Patientengruppe waren Rektum (11,5%), Kolon (10,3%) und Pharynx (7,2%). Bei Frauen traten Malignome des Kolons (F=21,2% vs. M=14,2%), Rektums (F=18,3% vs. M=16,2%) und des Magens (F=7,1% vs. M=4,6%) etwas häufiger als bei den Männern auf. Bei Männern traten dagegen Malignome des Pharynx (M=14,6% vs. F=2,5%), Ösophagus (M=13,0% vs. F=3,7%) und der Leber (M=3,6% vs. F=0,8%) häufiger auf. Im Vergleich zu Erstmalignomen nahm bei Zweitmalignomen die Häufigkeit der Ösophagus- (4,0% vs. 11,3%), Magen- (3,5% vs. 8,9%) und Pankreasmalignome (0 vs. 4,5%) tendenziell zu. Die häufigste Lokalisationskombination bei Doppelmalignomen der gesamten Patientengruppe waren Ösophagus-Pharynx (11,5%) und Kolon-Rektum (8,7%). Bei Patienten der Raucher-Untergruppe waren am häufigsten Malignome des Pharynx (20,9%), Ösophagus (16,4%) und Rektums (11,2%) vertreten. Im Vergleich dazu waren bei der Nichtraucher-Untergruppe am häufigsten Kolon (20,8%), Rektum (18,8%) und Mamma (9,4%) betroffen. Dieser Unterschied der Malignomlokalisationen schien nicht geschlechtsbedingt zu sein. Bei 93 (37,7%) der Patienten mit synchronen und metachronen Malignomen wurde das Zweitmalignom innerhalb des ersten Jahres nach dem Indextumor diagnostiziert. Bei 31,2% dieser Fälle wurde das Zweitmalignom schon innerhalb der ersten 1,5 Monate nach dem Indextumor diagnostiziert. Das Zeitintervall zwischen Erst- und Zweitmalignomdiagnose betrug im Median 1,7 Jahre (Q1 0,5 Jahre; Q3 3,5 Jahre) bei den Männern und 2,0 Jahre (Q1 0,4 Jahre; Q3 3,6 Jahre) bei den Frauen. Die Mediane Überlebenszeit der Männer betrug 25,7 Monate (Spannweite 115,4 Monate; Q1 11,6 Monate; Q3 50,8 Monate) im Vergleich zu 39,4 Monaten (Spannweite 109,2 Monate; Q1 22,3 Monate; Q3 60,1 Monate) bei den Frauen. In unserer Patientengruppe wurden die meisten Erst- und Zweitmalignome in den Stadien T1 oder T2, N0 oder N1,

M0 und G2 diagnostiziert. Es zeigte sich eine Tendenz zugunsten höherer Stadien der Zweit- im Vergleich zu Erstmalignomen.

Das Auftreten von Mehrfachmalignomen stellt ein relevantes klinisches Problem dar. Kenntnisse über das Vorkommen und die klinischen Eigenschaften der Mehrfachmalignome werden zunehmend wichtiger für die richtige Diagnosestellung, sowie die Gewährleistung einer adäquaten Nachsorge krebserkrankter Patienten und die Prävention. Bei Betreuung von Mehrfachmalignom-Patienten sollten unter anderem deren anamnestisch bekannte Risikofaktoren sowie Geschlecht und möglicherweise die geographische Region in Betracht gezogen werden. Auch bei einer kurz zurückliegenden Diagnose eines Malignoms sollte bei neuen Symptomen nicht automatisch von Problemen des diagnostizierten Malignoms oder dessen möglichen Metastasen ausgegangen werden, sondern auch an die Möglichkeit der Entwicklung eines Zweit- bzw. Drittmalignoms gedacht werden.

## **6. Literaturverzeichnis**

- 1: Adami, H.O.; Bergkvist, L.; Krusemo, U.; Persson I. (1984) Breast cancer as a risk factor for other primary malignant diseases. A nationwide cohort study. J Natl Cancer Inst 73, 1049-1055
- 2: Aydiner, A.; Karadeniz, A.; Uygun, K.; Tas, S.; Tas, F.; Disci, R.; Topuz, E. (2000) Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. Am J Clin Oncol 23, 364-370
- 3: Becker, H. (1970) Clinical picture and pathology of multiple neoplasms. Med Klin 65, 1775-1781
- 4: Begg, C.B.; Zhang, Z.F.; Sun, M.; Herr, H.W.; Schantz, S.P. (1995) Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers with application to smoking-related cancers from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. Am J Epidemiol 142, 653-665
- 5: Beisland, C.; Talleraas, O.; Bakke, A.; Norstein, J. (2006) Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study. BJU Int 97, 698-702.
- 6: Belohradsky, B.H.; Brandis, M.; Gärtner, J.; Harms, E.; Harnack von, G.-A.; Hausdorf, G.; Heimann, G.; Koletzko, B.; Koletzko, S.; Kramer, H.-H.; Kries von, R.; Kruse, K.; Leichsenring, M.; Murken, J.; Niemeyer, C.; Niethard, F. U.; Nützenadel, W.; Ranke, M. B.; Reinhardt, D.; Schmidt, M. H.; Schwarz, H. P.; Speer, C. P.; Stauffer, U. G.; Voss von, H.; Wahn, U.; Wolff, H. H.; Zimmerhackl, L. B. (2003) Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 12. Auflage. B. Koletzko, Springer-Verlag, München, 344
- 7: Bernstein, J. L., Thompson, W. D.; Risch, N., Holford, T. R. (1992) Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. Am J Epidemiol 136, 925-936
- 8: Bernstein, J. L.; Thompson, W. D.; Risch, N.; Holford, T. R. (1992) The genetic epidemiology of second primary breast cancer. Am J Epidemiol 136, 937-948
- 9: Billroth, C. A. T. (1889) Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie, 14. Auflage. G. Reimer, Berlin , 908-918
- 10: Cabano, F.; Cebrelli, C.; Barbiggia, C.; Cebrelli, C. F.; Sfondrini, P. (1990) Primary malignant tumors of the small intestine. A clinical report. Minerva Chir 45, 821-826



- 11: Callies, R.; Gerlach, H.; Zeller, G. X.; Ludwig, H.; Metzger, H. (1982) Zur Problematik des bilateralen Mammacarcinoms. *Med Welt* 33, 502-508
- 12: Chen, Y. R.; Wang, H. M.; Chen, S. S.; Liou, T. Y., Hwang, Y. F.; Chen, J. B. (1995) A clinical study of colorectal cancer accompanied by cancer of other organs. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 55, 381-385
- 13: Cheng, H. Y.; Chu, C. H., Chang, W. H.; Hsu, T. C., Lin, S. C.; Liu, C. C.; Yang, A. M.; Shih, S. C. (2005) Clinical analysis of multiple primary malignancies in the digestive system: a hospital-based study. *World J Gastroenterol* 11, 4215-4219
- 14: Coleman, M. P. (1986) Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. *Yale J Biol Med* 59, 517-531
- 15: Craig, S. L.; Feinstein, A. R. (1999) Antecedent therapy versus detection bias as causes of neoplastic multimorbidity. *Am J Clin Oncol* 22, 51-56
- 16: Crocetti, E.; Buiatti, E.; Falini, P. (2001) Italian Multiple Primary Cancer Working Group. Multiple primary cancer incidence in Italy. *Eur J Cancer* 37, 2449-2456
- 17: Curado, M. P.; Edwards, B.; Shin, H. R.; Storm, H.; Ferlay, J.; Heanue, M.; Boyle, P. (2007) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX*. IARC Scientific Publications, Lyon, 160
- 18: Curtis, R. E.; Boice, J. D. Jr.; Kleinerman, R. A.; Flannery, J. T.; Fraumeni, J. F. Jr. (1985) Summary: multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82 *Natl Cancer Inst Monogr* 68, 219-242
- 19: Delin, J. B.; Miller, D. S.; Coleman, R. L. (2004) Other primary malignancies in patients with uterine corpus malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 190, 1429-1431
- 20: Evans, H. S.; Lewis, C. M.; Robinson, D.; Bell, C. M.; Müller, H.; Hodgson, S. V. (2001) Incidence of multiple primary cancers in a cohort of women diagnosed with breast cancer in southeast England. *Br J Cancer* 84, 435-440
- 21: Fendrich, V.; Waldmann, J.; Bartsch, D. K.; Schlosser, K.; Rothmund, M.; Gerdes, B. (2008) Multiple primary malignancies in patients with sporadic pancreatic endocrine tumors. *J Surg Oncol* 97, 592-595
- 22: Flannery, J. T.; Boice, J. D. Jr.; Devesa, S. S.; Kleinerman, R. A.; Curtis, R. E.; Fraumeni, J. F. Jr. (1985) Cancer registration in Connecticut and the study of multiple primary cancers, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr* 68, 13-24
- 23: Hajdu, S. I.; Hajdu, E. O. (1968) Multiple primary malignant tumors. *J Am Geriatr Soc* 16, 16-26

- 24: Haraguchi, S.; Koizumi, K.; Hioki, M.; Hisayoshi, T.; Hirata, T.; Shimizu, K. (2007) Hereditary factors in multiple primary malignancies associated with lung cancer. *Surg Today* 37, 375-378
- 25: Haraguchi, S.; Hioki, M.; Koizumi, K.; Hisayoshi, T.; Hirata, T.; Akiyama, H.; Hirai, K.; Mikami, I.; Kubokura, H.; Shimizu, K. (2007) Characteristics of multiple primary malignancies associated with lung cancer by gender. *Respiration* 74, 192-195
- 26: Ikeda, Y.; Saku, M.; Kawanaka, H.; Muranaka, T.; Takeshita, M.; Watanabe, J.; Yoshida, K.; Sugimachi, K. (2004) Distribution of synchronous and metachronous multiple colorectal cancers. *Hepatogastroenterology* 51, 443-446
- 27: Kan, J. Y.; Hsieh, J. S.; Pan, Y. S.; Wang, W. M.; Chen, F. M.; Jan, C. M.; Huang, Y. S.; Huang, T. J.; Wang, J. Y. (2006) Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs. *Kaohsiung J Med Sci* 22, 547-553
- 28: Kantor, A. F.; McLaughlin, J. K.; Curtis, R. E.; Flannery, J. T.; Fraumeni, J. F. Jr. (1986) Risk of second malignancy after cancers of the renal parenchyma, renal pelvis and ureter. *Cancer* 58, 1158-1161
- 29: Kohmura, T.; Hasegawa, Y.; Matsuura, H.; Terada, A.; Takahashi, M.; Nakashima, T. (2001) Clinical analysis of multiple primary malignancies of the hypopharynx and esophagus. *Am J Otolaryngol* 22, 107-110
- 30: Kony, S. J.; Vathaire de F.; Chompret, A.; Shamsaldim, A.; Grimaud, E.; Raquin, M. A.; Oberlin, O.; Brugières, L.; Feunteun, J.; Eschwège, F.; Chavaudra, J.; Lemerle, J.; Bonaïti-Pellié, C. (1997) Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet* 350, 91-95
- 31: Koppenfels von R.; Thiede, G. (1973) Multiple malignant growth. *Strahlentherapie* 146, 619-632
- 32: Levi, F.; Randimbison, L.; Te, V. C.; Rolland-Portal, I.; Franceschi, S.; La Vecchia, C. (1993) Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. *Br J Cancer* 67, 391-395
- 33: Levi, F.; Randimbison, L.; Te, V. C.; La Vecchia, C. (1999) Second primary cancers in patients with lung carcinoma. *Cancer* 86, 186-190
- 34: Li, H.; Zhang, Z.; Shang, L.; Li, X.; Wang, T. (2000) Carcinoma of the lung and multiple primary tumors. *Chin Med J* 113, 799-801
- 35: Liu, Y. Y.; Chen, Y. M.; Yen, S. H.; Tsai, C. M.; Perng, R. P. (2002) Multiple primary malignancies involving lung cancer-clinical characteristics and prognosis. *Lung Cancer* 35, 189-194

- 36: Luciani, A.; Balducci, L. (2004) Multiple primary malignancies. *Semin Oncol* 31, 264-273
- 37: Lundgren, J.; Olofsson, J. (1986) Multiple primary malignancies in patients treated for laryngeal carcinoma. *J Otolaryngol* 15, 145-150
- 38: Mariotto, A. B.; Rowland, J. H.; Ries, L. A.; Scoppa, S.; Feuer, E. J. (2007) Multiple cancer prevalence: a growing challenge in long-term survivorship. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16, 566-571
- 39: Masaki, N.; Hashimoto, T.; Ikeda, H.; Inoue, T.; Kozuka, T. (1987) Multiple primary malignancies in patients with head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 17, 303-307
- 40: Miyaguchi, M.; Sakai, S.; Mori, N.; Kitaoku, S. (1990) Multiple primary malignancies in patients with malignant tumours of the nasal cavities and paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 104, 696-698
- 41: Miyahara, H.; Yoshino, K.; Umatani, K.; Sato, T. (1985) Multiple primary tumours in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 99, 999-1004
- 42: Moertel, C. G.; Dockerty, M. B.; Baggenstoss, A. H. (1961) Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer* 14, 221-248
- 43: Mydlo, J. H.; Agins, J. A.; Donohoe, J.; Grob, B. M. (2001) A review of urologic cancer patients with multiple primary malignancies. *World J Urol* 19, 240-243
- 44: Mydlo, J. H.; Gerstein, M. (2001) Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: analysis of a sample and review of the literature. *Urology* 58, 864-869
- 45: Nagasawa, S.; Onda, M.; Sasajima, K.; Takubo, K.; Miyashita, M. (2000) Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 13, 226-230
- 46: Okamoto, N.; Morio, S.; Inoue, R.; Akiyama, K. (1987) The risk of a second primary cancer occurring in five-year survivors of an initial cancer *Jpn J Clin Oncol* 17, 205-213
- 47: Rabbani, F.; Grimaldi, G.; Russo, P. (1998) Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *J Urol* 160, 1255-1259
- 48: Robinson, E.; Neugut, A. I. (1989) Clinical aspects of multiple primary neoplasms *Cancer Detect Prev* 13, 287-292

- 49: Sato, S.; Shinohara, N.; Suzuki, S.; Harabayashi, T.; Koyanagi, T. (2004) Multiple primary malignancies in Japanese patients with renal cell carcinoma. *Int J Urol* 11, 269-275
- 50: Schenker, J. G.; Levinsky, R.; Ohel, G. (1984) Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel. *Cancer* 54, 145-150
- 51: Schulz-Wendtland, R.; Bauer, M.; Wilhelm, K.-R. (1988) Mehrfachmalignome. *Therapiewoche* 38, 3514-3519
- 52: Shikhani, A. H.; Matanoski, G. M.; Jones, M. M.; Kashima, H. K.; Johns, M. E. (1986) Multiple primary malignancies in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112, 1172-1179
- 53: Stein, M.; Lachter, J.; Bartal, A.; Rennert, G.; Kuten, A. (1991) Thyroid cancer and multiple primary malignancies in Israel. *J Surg Oncol* 47, 221-224
- 54: Suzuki, T.; Takahashi, H.; Yao, K.; Inagi, K.; Nakayama, M.; Makoshi, T.; Nagai, H.; Okamoto, M. (2002) Multiple primary malignancies in the head and neck: a clinical review of 121 patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 547, 88-92
- 55: Takeda, T.; Sagae, S.; Koizumi, M.; Terasawa, K.; Ishioka, S.; Takashima, S.; Kudo, R. (1995) Multiple primary malignancies in patients with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer* 5, 34-39
- 56: Teppo, L.; Pukkala, E.; Saxén, E. (1985) Multiple cancer-an epidemiologic exercise in Finland. *J Natl Cancer Inst* 75, 207-217
- 57: Tihan, T.; Filippa, D. A. (1996) Coexistence of renal cell carcinoma and malignant lymphoma. A causal relationship or coincidental occurrence? *Cancer* 77, 2325-2331
- 58: Tsukuma, H.; Fujimoto, I.; Hanai, A.; Hiyama, T.; Kitagawa, T.; Kinoshita, N. (1994) Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. *Jpn J Cancer Res* 85, 339-345
- 59: Vries de, N.; Snow, G. B. (1986) Multiple primary tumours in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 100, 915-918
- 60: Warren, S.; Gates, O. (1932) Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16, 1358-1414
- 61: Warren, S.; Ehrenreich, T. (1944) Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. *Cancer Res* 4, 554-570
- 62: Wegner, H. E. (1992) Multiple primary cancers in urologic patients. Audit of 19-year experience in Berlin and review of the literature. *Urology* 39, 231-236

63: Wynder, E. L.; Dodo, H.; Bloch, D. A.; Gantt, R. C.; Moore, O. S. (1969) Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts. I. A retrospective study. *Cancer* 24, 730-739

64: Yamamoto, S.; Yoshimura, K.; Ri, S.; Fujita, S.; Akasu, T.; Moriya, Y. (2006) The risk of multiple primary malignancies with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 49, 30-36

65: Yantiss, R. K.; Odze, R. D.; Farraye, F. A.; Rosenberg, A. E. (2003) Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J Surg Pathol* 27, 811-817

66: Zhang, C. H.; He, Y. L.; Zhan, W. H.; Cai, S. R.; Huang, M. J.; Wang, J. P.; Peng, J. J. (2005) Clinical analysis of multiple primary carcinomas in colorectal cancer patients. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 8, 38-40

## **7. Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	-	Abbildung
AP	-	Alkalische Phosphatase
Cis	-	Carcinoma in situ
CI	-	Confidence Intervall
CRP	-	C-reaktives Protein
F	-	Frauen
GGT	-	Gammaglutamyltransferase
GI	-	Gastrointestinal
GOT	-	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	-	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	-	Hämoglobin
Hk	-	Hämatokrit
LDH	-	Laktat-Dehydrogenase
M	-	männlich / männliche Patienten / Männer
n	-	absolute Zahl der Fälle/Patienten/Lokalisationen
NZK	-	Nierenzellkarzinom
p	-	p-Wert
Q1	-	erste Quartil
Q3	-	dritte Quartil
RR	-	relatives Risiko

sog.	-	Sogenannt/-e/-r/-s
Tab.	-	Tabelle
TNM	-	Tumor, Nodus, Metastase
Vgl.	-	Vergleiche
Vs.	-	Versus
W	-	weiblich / weibliche Patienten

## **Danksagung**

Ich danke

meinen Doktorvätern Herrn Prof. Dr. med. Michael Bitzer und Herrn Dr. med. Christof Burkart für die gute Betreuung und Hinweise, die zum Entstehen der Arbeit beigetragen haben,

meiner Familie für ihre Unterstützung, insbesondere meinem Bruder Jan Feyereisl für die Hilfe bei Computerangelegenheiten,

und meinen Freundinnen Sabine Waldmann-Brun, Katharina Lochbühler und Christiane Brettschneider für die Nachhilfe in den Tücken der deutschen Grammatik.

Weiterhin danke ich Frau Berger aus dem Zentrum für Gastrointestinale Onkologie Tübingen und den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Universitätsarchivs und der Universitätsbibliothek Tübingen.



## Lebenslauf

27. 03.1981	Geboren in Prag, Tschechische Republik
Bis 1996	Erste Prager Sprachschule, Tschechische Republik (Äquivalent zum deutschen Gymnasium)
1996-1998	British International School of Prague, Tschechische Republik; Abschluss mit International Certificate of Education with Distinction und International General Certificate of Secondary Education
1998-2001	Manchester High School for Girls, Manchester, England; Abschluss mit A-Levels (= Abitur)
2001-2003	Vorklinisches Studium der Humanmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
2003	Ärztliche Vorprüfung
2003-2007	Klinisches Studium der Humanmedizin Eberhard-Karls-Universität Tübingen
13.11.2007	Ärztliche Prüfung, Studiumabschluß