

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H.- P. Bruch

---

**Multiple Karzinome:  
Prognosefaktoren bei Patienten mit  
kolorektalem Karzinom?**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

**-Aus der Medizinischen Fakultät-**

vorgelegt von  
Janina Humke  
aus Kiel

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Hildebrand

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Kramer

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 02.02.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Meiner Familie

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis.....	3
1 Abkürzungsverzeichnis.....	6
2 Einleitung.....	9
2.1 Kolorektales Karzinom.....	9
2.2 Multiple Karzinome.....	10
2.3 Synchrone Karzinome.....	12
2.4 Metachrone Karzinome.....	12
2.5 Ziel der Arbeit.....	13
3 Patienten und Methoden.....	13
3.1 Datenbank.....	13
3.2 Das Patientenkollektiv.....	15
3.3 Definition der multiplen Karzinome.....	16
3.4 Gruppen.....	17
3.5 Statistik.....	17
3.5.1 Dokumentation des Überlebens.....	17
3.5.2 Ausschlußkriterien.....	18
3.5.3 Statistische Analyse.....	18
4. Ergebnisse .....	19
4.1 Die multiplen Karzinome.....	19
4.1.0 Patienten mit kurativer Indexoperation ohne multiples Karzinom.....	21
4.1.1 Die multiplen Karzinome der prämetachronen Gruppe (Gruppe 1).....	21
4.1.2 Die multiplen Karzinome der synchronen Gruppe (Gruppe 2).....	22
4.1.3 Die multiplen Karzinome der prämetachronen und synchronen Gruppe (Gruppe 3).....	23
4.1.4 Die multiplen Karzinome der postmetachronen Gruppe (Gruppe 4).....	23

4.2 Postmetachrone Karzinome, Metastasen und Rezidive im Verlauf.....	28
4.2.1 Diagnose der postoperativen Neoplasien.....	28
4.2.2 Tumorprogression.....	28
4.2.3 Adjuvante Therapie.....	31
4.3 Variablen und Überlebenszeitberechnungen.....	31
4.3.1 Alter.....	32
4.3.2 Geschlecht.....	36
4.3.3 Lokalisation des Indexkarzioms: Kolon vs. Rektum.....	40
4.3.4 Lokalisation des multiplen Karzinoms: Kolorektal vs. anderes Organ.....	44
4.3.5 Zeitpunkt des Auftretens der prämetachronen Karzinome unter 4, 4-10, über 10 Jahre.....	48
4.3.6 Zeitliches Auftreten der multiplen Karzinome (prämetachron/ synchron/ postmetachron).....	50
4.3.7 Drittkarzinome.....	51
5 Diskussion .....	53
5.1 Alter.....	53
5.2 Geschlecht.....	54
5.3 Lokalisation des Indexkarzinoms: Kolon vs.Rektum.....	55
5.4 Lokalisation des multiplen Karzinoms: Kolorektal vs. anderes Organ...	56
5.4.1 Therapie der multiplen Karzinome.....	59
5.5 Zeitpunkt des Auftretens des prämetachronen Karzinoms.....	59
5.6 Zeitliches Auftreten der multiplen Karzinome (prämetachron/ synchron/ postmetachron).....	60
5.7 Drittkarzinome.....	61
5.8 Prognosefaktoren.....	61
5.9 Gesamtprogress nach adjuvanter Therapie.....	62
5.10 Gesamtprogress, Rezidive und Metastasen.....	63
5.11 Nachsorge und Ausblick.....	65
6 Zusammenfassung.....	66

7 Literaturverzeichnis.....	68
8 Anhang .....	90
9 Danksagung.....	126
10 Lebenslauf .....	127

## **1 Abkürzungsverzeichnis**

CEA: karzinoembryonales Antigen

FAP: Familiäre Adenomatöse Polyposis

G: histopathologisches Grading:

Gx: Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1: gut differenziert

G2: mäßig differenziert

G3: schlecht differenziert

G4: undifferenziert

HNPCC: engl: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

dt: hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis

JÜR: Jahres-Überlebensrate

MK: multiple Karzinome

MW: Mittelwert

N: Anzahl

R-Klassifikation:

R0: kein Resttumor (kurative Resektion)

R1: mikroskopisch Tumorreste

R2: makroskopisch Tumorreste

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

### TNM-Klassifikation:

Von der UICC vorgeschlagene klinische Stadieneinteilung von malignen Tumoren

T: Primärtumor

N: regionäre Lymphknoten

M: Fernmetastasen

### TNM-Klassifikation für kolorektale Karzinome:

T: Primärtumor

Tx: Primärtumor kann nicht beurteilt werden

T0: kein Anhalt für Primärtumor

Tis: Carcinoma in situ

T1: Tumor infiltriert Submukosa

T2: Tumor infiltriert Muscularis propria

T3: Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe

T4: Tumor perforiert das viszerale Peritoneum oder infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

N: regionäre Lymphknoten

NX: regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Metastasen in 1-3 perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten

N2: Metastasen in 4 oder mehr perikolischen bzw. perirektalen Lymphknoten

M: Fernmetastasen

MX: das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

M0: keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

### ÜLK: Überlebenskurve

UICC: Unio internationalis contra cancrum (internationale Union gegen den Krebs)

Einteilung der kolorektalen Karzinome nach den Richtlinien der UICC von 1997

(117)

UICC Stadien:

Stadium 0: Tis, N0, M0

Stadium I a: T1, N0, M0 (Dukes A)

Stadium I b: T2, N0, M0 (Dukes A)

Stadium II: T3-T4, N0, M0 (Dukes B)

Stadium III: jedes T, N1-2, M0 (Dukes C)

Stadium IV: jedes T, jedes N, M1 (Dukes D)

## **2 Einleitung**

### **2.1 Kolorektales Karzinom**

Das kolorektale Karzinom ist das zweithäufigste diagnostizierte Karzinom (16) in der westlichen Welt.

Die Inzidenzrate betrug in den Jahren 2001-2005 50,6 pro 100.000 Personen pro Jahr in den USA (146), in Deutschland erkrankten 2004 über 37 000 Männer und ca. 36 000 Frauen (10). Die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms und anderer Krebsarten nimmt mit steigender wirtschaftlicher Entwicklung zu, sie ist in entwickelten Ländern ca. 10mal höher (46, 103, 122).

Diese Tumorart ist die zweithäufigste Ursache der Krebssterblichkeit in der westlichen Welt (16, 104, 113, 150). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt im UICC Stadium I über 85%, im Stadium II 70-80%, im Stadium III 35-65% und im Stadium IV (Fernmetastasen) 5% (104). Die Mortalität liegt in Deutschland jährlich bei 30 000 Patienten (76).

Die Ätiologie ist noch nicht komplett verstanden. Bekannt ist, dass der Entwicklung eines Malignoms die Mutation mehrerer Gene, vor allem der Protoonkogene/Onkogene und der Tumorsuppressorgene, welche das Zellwachstum regulieren, vorangehen.

Die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms folgt der Adenom-Karzinom Sequenz. Bei dieser handelt es sich um einen mehrstufigen Prozess, der von normaler Kolonschleimhaut über das Adenom und Dysplasien zu einer manifesten Krebserkrankung führen kann. Es wurden zahlreiche molekulare Veränderungen der DNS beschrieben.

Als Risikofaktoren werden eine Ernährung reich an tierischen Fetten (46, 72, 104, 138), eine Insulinresistenz und/oder Hyperinsulinismus (72, 104), hereditäre Tumorsyndrome (46, 72, 87, 103, 104, 119, 123, 124, 125), chronisch entzündliche Darmerkrankungen (45, 62, 68, 103, 104, 119), Streptokokkus-bovis-Bakteriämie (104), Uretersigmoidostomie (68, 103, 104), positive Familienanamnese (63, 68, 103, 115, 119, 138), positive Eigenanamnese bezüglich Adenomen und kolorektalen Karzinomen (46, 68, 87, 103, 119, 138, 141, 153, 155) bzw. extrakolischen Tumoren (30, 68) Tabakkonsum (27, 103, 138), erhöhtem Alkoholkonsum (50, 103, 119), sitzende Lebensweise (68, 119),

Adipositas (43, 68, 119, 122) und eine frühere Beckenbestrahlung (30, 103) beschrieben.

Die Prognose hängt von mehreren Faktoren ab. Wichtige Faktoren sind die Tumorausbreitung in regionäre Lymphknoten (3, 9, 13, 33, 35, 36, 68, 104, 133, 157), Anzahl der befallenen Lymphknoten (104), bzw. das Staging nach TNM (35, 58, 68, 108, 133, 156), die Qualität des chirurgischen Eingriffes (58, 68, 98, 106) die Tumorpenetration der Darmwand (104, 133), die histologische Differenzierung (58, 68, 78, 104), ein residueller Tumor nach Resektion in kurativer Absicht (35, 109, 133, 157), eine Tumorperforation (104), die Adhärenz des Tumors an benachbarte Organe (104, 133), die Tumorerinfiltration venöser Gefäße (3, 13, 68, 98, 104), ein präoperativ erhöhter CEA-Wert im Serum (>5 ng/ml) (35, 104, 172), die Aneuploidie der Tumorzellen (13, 104) und spezifische chromosomale Deletionen (z.B. Allelverlust auf Chromosom 18q) (104). Weiterhin werden Adipositas (43), die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen (65), das Alter (42, 87, 103) und perioperative Transfusionen bei älteren Patienten (133, 156) genannt.

## **2.2 Multiple Karzinome**

Das Auftreten multipler Karzinome wurde erstmals anhand eines Fallberichtes von Kraske 1884 beschrieben (143). Billroth formulierte 1889 erstmalig eine Definition (143). Zunächst ging man davon aus, dass es sich um Raritäten handelte, bis 1932 die ausführliche Studie von Warren und Gates mit 1.259 Fallbeschreibungen veröffentlicht wurde (174). Seither sind Mehrfachtumore Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

Multiple primäre Karzinome sind definiert als zweites Malignom, welches eine andere Histologie hat und an einer anderen Stelle als das erste auftritt und welches weder eine Metastase noch ein Rezidiv des Ersttumors ist (1, 38, 96, 120, 171).

Nach dem zeitlichen Auftreten lassen sich synchrone und metachrone Tumoren unterscheiden. Bislang werden Tumore, die bis 2 Monate nach dem Ersttumor auftreten, als synchron, solche, die später diagnostiziert werden als metachron bezeichnet. Eine Änderung der Einteilung (z.B. 4 Monate oder 1 Jahr) wird

allerdings aktuell aufgrund entsprechender epidemiologischer Daten von Experten gefordert (96).

Bezüglich der Prävalenz zeigen die SEER Daten von 1973-1999 bei ca.10% der Patienten (von 2,7 Millionen Personen) ein Auftreten von Zweittumoren nach einem vorangehenden nicht näher definierten Karzinom (146) auf.

Die Prävalenz von Zweitkarzinomen bei primärem kolorektalem Karzinom wird mit 4,3-10% (88, 135, 143) angegeben.

Es ist bekannt, dass die Inzidenz (30, 167, 168, 171, 175) und das relative Risiko für die Entwicklung (40) von multiplen Karzinomen zunehmen. Als Gründe hierfür werden eine erhöhte Lebenserwartung (38, 42, 164, 171), die zunehmende Anzahl von kurativ therapierten Patienten (164), verbesserte diagnostische Methoden (164) und Reduktion anderer Todesursachen angenommen.

Verschiedene Theorien zum Entstehen machen genetische (139), diätetische, hormonelle, iatrogene, umweltbedingte und immunologische Faktoren verantwortlich (17, 20, 39, 42, 82, 96, 97, 175). Auffallend ist eine genetische Instabilität mit häufigen Replikationsfehlern bei Patienten mit multiplen Karzinomen (17). Auch behandlungsbedingte Faktoren, wie die Auswirkung von Radiatio und Chemotherapie scheinen eine pathogenetische Rolle zu spielen (20, 96). In Dänemark findet sich in der Studie von Ueno et al. keine erhöhte Anfälligkeit für multiple Karzinome, so dass auch die Herkunft eine Rolle zu spielen scheint (168).

Man geht davon aus, dass die pathogenetischen Faktoren nicht effektiv ausgeschaltet werden, und so der Entstehung weiterer Tumore Vorschub geleistet wird (42). Die genauen Ursachen konnten bisher jedoch noch nicht geklärt werden.

Auch für die Entwicklung von multiplen Tumoren werden Risikofaktoren beschrieben, z.B. besteht für Patienten mit hereditären kolorektalen Karzinomen ein erhöhtes Risiko für extrakolische und kolorektale Zweitneoplasien (15, 51, 53, 72, 104, 119, 123, 124, 125, 163, 173), aber auch nach sporadischem (kolorektalem oder extrakolischem) Karzinom (4, 12, 30, 38, 39, 40, 47, 51, 53, 82, 83, 116, 136, 141, 153, 155, 162, 167, 168, 178), bei einer positiven Familienanamnese bezüglich kolorektaler (81) oder multipler (44, 81, 82, 141, 164, 165, 168, 179) Karzinome, bei erhöhtem Nikotin- (39, 41, 175) und/oder

Alkoholabusus (39, 41, 97) sowie nach einer vorangegangenen Radio/Chemotherapie (20, 165, 175).

Für das Auftreten von metachronen kolorektalen Karzinomen ist außerdem das Vorhandensein von kolorektalen Adenomen, Polypen und synchronen Karzinomen ein Risikofaktor (7, 53, 82, 136, 162, 178, 179). Das Risiko für ein metachrones kolorektales Karzinom ist höher, wenn der Index tumor im proximalen Kolon lokalisiert ist (29, 61, 91), bei extrakolischen Tumoren kann kein Zusammenhang mit der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen werden (61).

### **2.3 Synchrone Karzinome**

Die Prävalenz von synchronen kolorektalen oder extrakolischen Karzinomen beträgt 1,5-8,4% (56, 64, 97, 100, 102, 114). Die 5 JÜR wird zwischen 18-100% (12, 77, 100, 169, 170, 171), die 10 JÜR mit 63% (171) beschrieben.

Die Mehrheit der Studien zeigt, dass synchrone Karzinome des gleichen Stadiums die Prognose nicht beeinflussen, wenn sie rechtzeitig erkannt und behandelt werden und die Resektion kurativ ist (55, 64, 132, 171). Nur Kimura et al. beschreiben eine schlechtere Prognose bei Patienten mit synchronem Doppelkarzinom (82).

### **2.4 Metachrone Karzinome**

Die jährliche Inzidenz von metachronen Karzinomen wird zwischen 0,18-8% (4, 22, 26, 55, 86, 95, 170) angegeben, die kumulative Inzidenz nach 5 Jahren mit 1,5% (66), nach 18 Jahren mit 6,3% (22), die Prävalenz mit 1,5-10,8% (19, 52, 53, 55, 178). Die Zeitabstände zwischen den Diagnosen betragen ca. 10-11 Jahre (52, 95) bzw. 71 Monate (86). Die 5 JÜR werden mit 71-83,3% beschrieben (12, 77, 170, 171).

In einer Studie von Lan et al. werden keine signifikanten vorhersagenden Faktoren, die das Auftreten eines metachronen kolorektalen Karzinoms bestimmen, gefunden (86).

## **2.5 Ziel der Arbeit**

Prognosefaktoren beim kolorektalen Karzinom wurden vielfältig untersucht.

Da im chirurgischen Patientenkollektiv der Universitätsklinik Lübeck eine hohe Prävalenz bezüglich des Auftretens multipler Karzinome auffiel, soll eine Untersuchung mit der Frage nach dem Einfluss der multiplen Karzinome auf die Prognose durchgeführt werden.

Zu diesem Zweck wird das Überleben bezüglich verschiedener Faktoren (Alter, Geschlecht, Lokalisation des Indextumors in Kolon oder Rektum, Lokalisation des Doppeltumors in Kolon oder anderem Organ, zeitlicher Abstand des prämetachronen Tumors zum Indexkarzinom, Anzahl der Neoplasien, zeitliches Auftreten: prämetachron/synchron/postmetachron) geprüft. Die Variablen Alter, Geschlecht und Lokalisation des Indextumors werden einer univariaten Analyse unterzogen, um auszuschließen, dass das Überleben von diesen Faktoren beeinflusst wird. Die restlichen Faktoren (Lokalisation des Doppeltumors in Kolon oder anderem Organ, zeitlicher Abstand des prämetachronen Tumors zum Indexkarzinom, Anzahl der Neoplasien, zeitliches Auftreten) werden zur Beantwortung der spezifischen Fragestellung herangezogen.

Außerdem soll die Frage beantwortet werden, ob eine adjuvante Therapie Einfluß auf die Entstehung eines Zweitkarzinoms im Verlauf hat und ob das Vorhandensein von multiplen Karzinomen das Auftreten von Rezidiven und Metastasen beeinflusst.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Datenbank**

Seit 1979 wurde an der chirurgischen Abteilung der Universität zu Lübeck eine Tumordatenbank für kolorektale Karzinome erstellt.

Für jeden Patienten, der wegen eines kolorektalen Karzinoms operiert wurde, wurden folgende Variablen auf dem Bogen der Ersterhebung (s. Anhang) dokumentiert:

Alter  
Geschlecht  
prätherapeutische Symptome  
präoperative CEA-Werte  
TNM-Klassifikation, Histologie, Grading und Lokalisation  
Karnofsky-Index  
Begleiterkrankungen/Risikofaktoren  
präoperative Zusatztherapie  
OP-Grund (elektiv/Noteingriff)  
Operationsart  
Operationsdatum  
Operateur  
Wertigkeit der Operation (kurativ/palliativ)  
Komplikationen  
weitere postoperative Therapie  
Auftreten von synchronen und metachronen Karzinomen mit Datum, Lokalisation und Wertigkeit.

Die Stadieneinteilung erfolgte nach dem TNM-System gemäß den Richtlinien der UICC von 1997.

Die Variable „weitere postoperative Therapie“ bezieht sich auf eine adjuvante Chemotherapie, Radiatio oder Immuntherapie. Bei Rektumkarzinomen wurde ab UICC-Stadium II eine Radiochemotherapie empfohlen, eine Chemotherapie bei Kolonkarzinomen ab dem UICC-Stadium III.

Die Datenerhebung wird seit 1981 prospektiv durchgeführt, die Daten zwischen 1979 und 1981 wurden retrospektiv erhoben.

Seit 1981 wird Patienten nach kurativer Resektion die Teilnahme an der Nachsorge angeboten.

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchungen wurden in Verlaufsbögen dokumentiert (s. Anhang). Festgehalten wurden die Regelmäßigkeit der Teilnahme, die durchführende Institution (Klinik oder hausärztliche Praxis), Symptome, Komplikationen und die apparativen und laborchemischen Untersuchungen sowie deren Ergebnisse mit anschließender Gesamtbeurteilung.

Die Therapie der Tumorprogression wurde am Ende des Bogens dokumentiert, bei erneuter chirurgischer Behandlung in der Klinik für Chirurgie wurde eine Folgerhebung angelegt (s. Anhang). Bei letalem Verlauf wurde das Sterbedatum über Anfragen (Hausärzte, Einwohnermeldeämter) ermittelt.

Die Daten und die Ergebnisse der Nachuntersuchungen wurden von den standardisierten Bögen in die elektronische Datenbank der Chirurgie übertragen.

### **3.2 Das Patientenkollektiv**

Für das Kollektiv wurde der Behandlungszeitraum von 1990 bis 2002 ausgewählt. Während dieser Zeit wurden 1500 Patienten wegen eines kolorektalen Karzinoms operiert. Dieses wird im folgenden Indextumor genannt, die Operation Indexeingriff bzw. Indexoperation. Der Beobachtungszeitraum endete im September 2004. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 56 Monate.

Bei 1118 (74,5%) Patienten wurde der Indexeingriff in kurativer, bei 382 (25,5%) in palliativer Zielsetzung durchgeführt. Die kurative Resektion war definiert als komplette Entfernung aller Tumore mit mikroskopisch tumorzellfreiem Resektionsrand (R 0).

54% (152 von 282) der Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium II und III erhielten nach kurativer Indexoperation eine adjuvante Radiochemotherapie, 45% (86 von 190) der Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III eine adjuvante Chemotherapie. Genauere Angaben sind im Anhang in den Tabellen 3.2.0, 4.2.2.4-6 und 4.2.2.8-9 aufgeführt.

Von den 1500 Patienten waren 734 (48,9%) Frauen und 766 (51,1%) Männer. Das Alter aller operierten Patienten lag zwischen 21 und 98 Jahren bei einem Mittelwert von 68,01 Jahren.

Der Indextumor fand sich bei 825 (55%) Patienten im Kolon, bei 650 (43,3%) im Rektum, bei 24 (1,6 %) im Kolon und Rektum und bei einem war die Lokalisation unbekannt. Eine Übersicht über das UICC-Stadium des Indextumors gibt Tabelle 3.2.1.

Tabelle 3.2.1 Übersicht über das UICC-Stadium des Indexkarzinoms aller Patienten

	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Stadium nicht definierbar	Gesamt
Anzahl	29	335	382	369	341	44	1500
Prozent	1,9	22,3	25,5	24,6	22,7	2,9	100

Bei 85% der Patienten (n=1277) wurde der Indextumor durch kontinenzershaltende Resektion entfernt, bei 6,5 % (n= 98) durch Extirpation, bei 0,5 % (n=7) wurde eine pelvine Exenteration durchgeführt, in 2,4% der Fälle (n=36) eine lokale Tumorektomie. Eine Kryo- oder Laserbehandlung im Sinne einer chirurgischen Intervention bekamen 1.4% (n=21), 2.8 % (n=42) erhielten eine Stomaanlage, bei 1.3% (n=19) wurde eine palliative Umgehungsanastomose angelegt.

### **3.3 Definiton der multiplen Karzinome**

Multiple primäre Karzinome sind definiert als mindestens ein zweites Malignom, welches eine andere Histologie und Lokalisation als das erste hat (38).

In diesen Fällen wurden die diagnostischen Kriterien, die von Warren und Gates definiert wurden, benutzt (174): 1. jeder Tumor muss ein eindeutig malignes Bild zeigen, 2. jeder Tumor muss eigenständig und klar abgrenzbar sein, 3. die Wahrscheinlichkeit, dass der Tumor Metastase des anderen ist, muss ausgeschlossen sein.

Multiple primäre kolorektale Karzinome sind definiert als zwei oder mehr primär kolorektal lokalisierte Malignome bei einem Individuum (171).

Hierfür wurden die diagnostischen Kriterien von Kaibara et al. benutzt (77):

1. jeder Tumor war eindeutig maligne
2. jeder Tumor war von intaktem Gewebe umgeben
3. der Tumor ist keine Metastase des anderen.

Alle Karzinome, die sich nicht im Kolon oder Rektum befinden, werden als extrakolisch bezeichnet.

Wird im Folgenden der Begriff `multiple Karzinome` verwendet, ist jegliche Lokalisation (kolorektal oder extrakolisch) möglich.

### **3.4 Gruppen**

Die Gruppeneinteilung erfolgte nach dem zeitlichen Auftreten der multiplen Karzinome.

Der Tumor wurde als prämetachron definiert, wenn er sich mindestens 6 Monate vor Auftreten des Indexkarzinoms entwickelte, bei den synchronen sind es 6 Monate zuvor oder 3 Monate danach. Postmetachrone Karzinome sind definiert als frühestens 3 Monate nach dem Indextumor auftretend. Überschneidungen in den Gruppen kommen durch das Auftreten von Drittneoplasien zustande. Bildlich dargestellt findet sich die Einteilung der Gruppen im Organigramm 4.

Gruppe 1: prämetachrone Karzinome n=68 (6,1%) (4 Patienten mit 3 Malignomen)

Gruppe 2: synchrone Karzinome n=76 (6,8%) (4 Patienten mit 3 Karzinomen)

Gruppe 3: prämetachrone und synchrone Karzinome n=5 (0,4%) (alle Patienten mit 3 Malignomen)

Gruppe 4: Gesamtzahl der postmetachronen Karzinome n=83 (7,6%)

Gruppe 5: post- und prämetachrone Karzinome n=9 (0,8%) (alle Patienten mit 3 Malignomen)

Gruppe 6: post- und synchrone Karzinome n=10 (0,9%) (alle Patienten mit 3 Malignomen)

Gruppe 7: nur postmetachrone Karzinome n=64 (5,9%) (7 Patienten mit 3 Malignomen)

### **3.5 Statistik**

#### 3.5.1 Dokumentation des Überlebens

Bei Nachsorgepatienten wurde das Datum des letzten Kontakts zur Überlebenszeitberechnung benutzt. Bei Patienten, die nicht zur Nachsorge

kamen, wurde das Überleben jährlich beim betreuenden Hausarzt erfragt. War keine Information erhältlich, wurde bei dem Einwohnermeldeamt Auskunft eingeholt. Es wurde die Zeit von der Operation des Indexkarzinoms bis zum Tode bzw. zum letzten Kontakt berechnet.

### 3.5.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die die Kriterien für ein HNPPC nach den Bethesda- bzw. Amsterdam-Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen (s. Anhang). Auch die FAP (Familiäre Adenomatöse Polyposis) und andere Erkrankungen mit multiplen Polypen im Magen-Darm-Trakt waren Ausschlußkriterien.

### 3.5.3 Statistische Analyse

Im Vorfeld der Arbeit fand eine statistische Beratung bezüglich des Studiendesigns im Institut für Medizinische Biometrie und Statistik statt, auf dessen Grundlage die Gruppeneinteilung sowie die statistischen Berechnungen und Analysen erfolgten.

Die Daten aus der Access-Datenbank wurden zur weiteren Auswertung in das Statistikprogramm SPSS (Versionsnummer 13.0) überführt.

Ausführliche deskriptive Analysen mit Häufigkeitstabellen sowie der Berechnung eines Mittelwertes wurden durchgeführt.

Für den Vergleich zweier Gruppen (z.B. Männer/Frauen) wurden Kreuztabellen erstellt. Eine Überprüfung der Häufigkeitsverteilung erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test.

Nur die R0 (kurativ) indexoperierten Patienten wurden einer statistischen Überlebenszeitanalyse unterzogen. Patienten, die innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage verstorben sind, wurden ausgeschlossen.

Für die kurativ indexoperierten Patienten ohne multiples Karzinom, mit prämetachronen (Gruppe 1), synchronen (Gruppe 2) und postmetachronen Karzinomen (Gruppe 4) wurden unter Berücksichtigung verschiedener Variablen (Alter, Geschlecht, Lokalisation des Index Tumors, Lokalisation des Doppeltumors, zeitliches Auftreten der Zweitneoplasie und Anzahl der zusätzliche Neoplasien) Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier (1958) errechnet. Die statistische

Signifikanz wurde mit dem Log-Rank-Test überprüft. Anschließend wurden diese Analysen in Überlebenskurven graphisch dargestellt.

P-Werte  $< 0,05$  werden als signifikant, p-Werte  $< 0,01$  als hochsignifikant bezeichnet.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Die multiplen Karzinome**

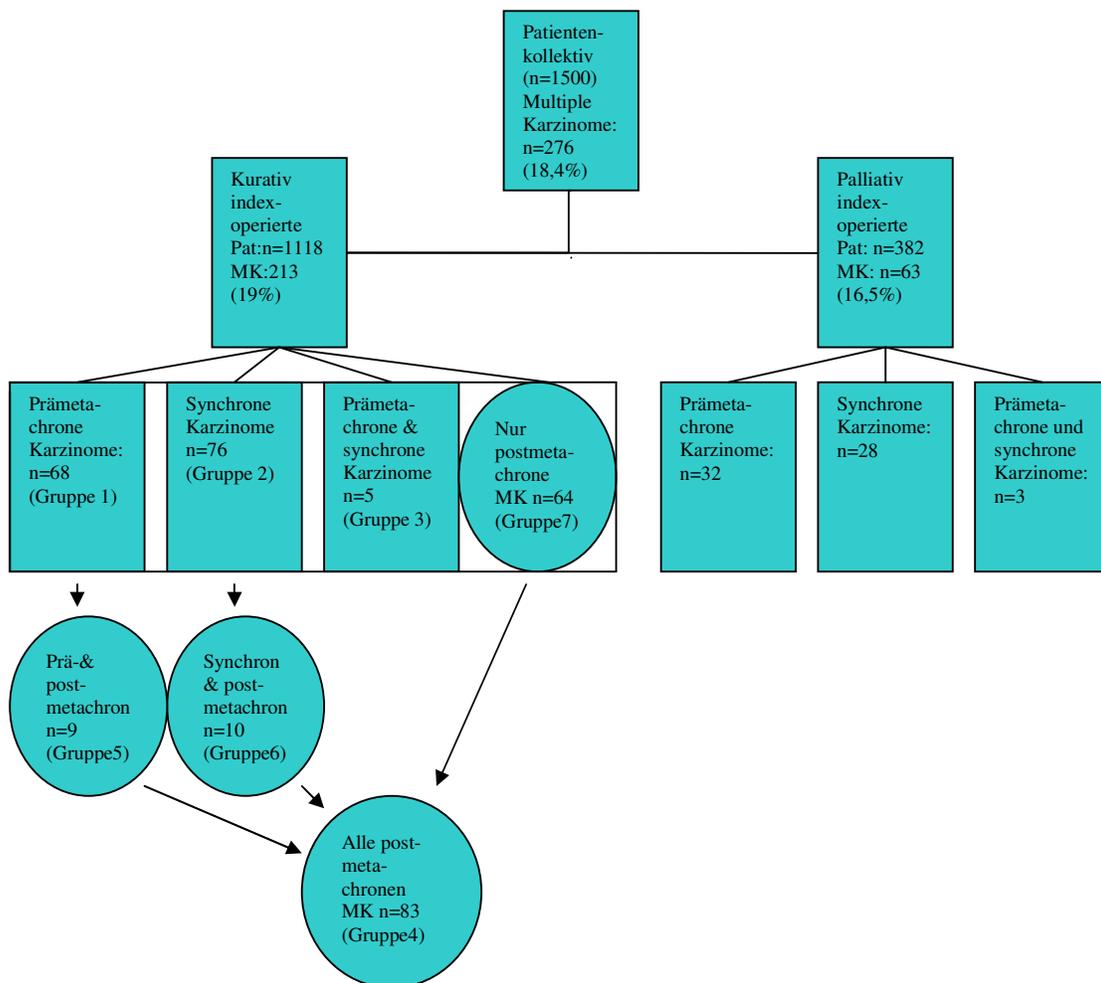
Von 1500 operierten Patienten wiesen insgesamt 276 (18,4%) ein Mehrfachkarzinom auf. Von diesen war in 194 (12,9% von 1500 bzw. 70,2% von 276) Fällen mindestens ein Karzinom außerhalb des Kolons/Rektums lokalisiert.

Von den 1118 kurativ operierten Patienten entwickelten insgesamt 213 (19%) Patienten multiple Karzinome.

Davon waren 149 Patienten (13,3%) von einem prämetachronen und/oder synchronen Zweittumor betroffen (Gruppe 1,2, und 3).

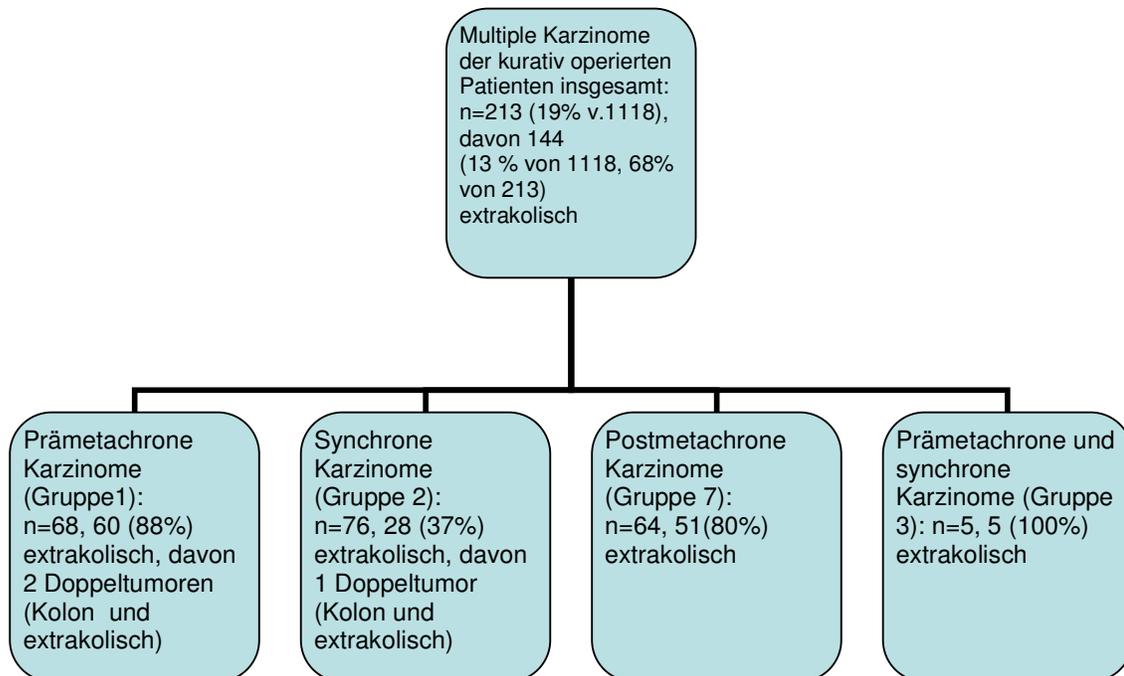
Nach Abzug der Kliniksletalität verblieben 1078 Patienten mit kurativer Indexoperation (s. Tab. 4). Diese 1078 Patienten bildeten die Grundlage für weitere Berechnungen bezüglich der postmetachronen Karzinome. 83 (7,7% von 1078) dieser Patienten entwickelten im Verlauf ein postmetachrones Karzinom.

Die Verteilung der Patienten auf die oben genannten Gruppen zeigt das nachfolgende Organigramm. Die Gruppen mit kurativer Indexoperation werden im Text genauer beschrieben.



Organigramm 4: Übersicht Gruppeneinteilung kurativ indexoperierte Patienten (Gruppe 1-7)

68% (144 von 213) Malignome fanden sich außerhalb des Kolorektums, 32% (69 von 213) waren kolorektale Doppelkarzinome. In der prämetachronen Gruppe lagen 88% extrakolisch, in der synchronen Gruppe 37% und 80% in der postmetachronen Gruppe (s. Tab. 4.1).



Organigramm 4.1: Lokalisation des multiplen Karzinoms (kolorektal vs. extrakolisch) in den Gruppen 1, 2, 3 und 7, kurativ indexoperierte Patienten

#### 4.1.0 Patienten mit kurativer Indexoperation ohne multiples Karzinom (n=969)

Von den Patienten ohne Zweitkarzinom waren 478 (49,3%) weiblich, 491 (50,7%) männlich (s. Säulendiagramm 4.1.2), das Alter bei Auftreten des Karzinoms lag zwischen 24 und 97 Jahren (Mittelwert 67,64) (s. Säulendiagramm 4.1.1).

Das Indexkarzinom befand sich in 514 (53%) Fällen im Kolon, bei 455 (47%) im Rektum (s. Säulendiagramm 4.1.3). Eine Übersicht über das UICC-Stadium und die o.g. Daten gibt Tabelle 4.1.0 im Anhang.

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Indexoperation starben 32 (3,3%) Patienten.

#### 4.1.1 Die multiplen Karzinome der prämetachronen Gruppe (Gruppe 1)

Zur Gruppe der prämetachronen Karzinome gehörten 68 (6,1%) Patienten (s. Säulendiagramm 4.1.4). Das Alter der Patienten mit prämetachronem Karzinom lag bei Auftreten des Indexkarzinoms zwischen 45 und 89 Jahren (MW 69,7) (s. Säulendiagramm 4.1.1).

43 (63%) waren Frauen, 25 (37%) Männer (s. Säulendiagramm 4.1.2).

Das Indexkarzinom befand sich bei 49 (72%) im Kolon, bei 19 (27,9%) im Rektum (s. Tabelle 4.1.1.1 und Säulendiagramm 4.1.3).

Die Lokalisation des Zweitkarzinoms war in 8 (11,8%) Fällen im Darm, in 58 Fällen (85,3%) in einem anderen Organ, in 2 Fällen fanden sie sich im Darm und in einem anderen Organ.

Die extrakolische Lokalisation war überwiegend am Genitale (n=19, 27,9%), gefolgt von der Mamma (n=18, 26,5%), bei den anderen an Niere (n=3), Blase (n=3), Leber (n=1), Lunge (n=1) und sonstigen Organen (n=11). Bezüglich der sonstigen Organe waren hauptsächlich die Haut und Schleimhaut (n=7) betroffen, die übrigen waren Malignome der Schilddrüse (n=1), des Knochens (n=1), und des lymphatischen Systems (n=2).

Es gab 4 Patienten mit zwei prämetachronen Karzinomen (Genitale und Kolorektum, Magen und Mamma, Genitale und Haut, Sigma und Osteosarkom).

Eine Übersicht bietet Tabelle 4.1.1.2 im Anhang.

Das prämetachrone Karzinom trat in einem zeitlichen Abstand zwischen einem und 31 Jahren präoperativ auf (MW 8,88 Jahre), und zwar bei 29 (44%) Patienten innerhalb von 4 Jahren vor dem Indexkarzinom, bei 15 (22,7%) innerhalb von 4-10 Jahren, bei 22 (33%) Patienten betrug die Zeitspanne über 10 Jahre (s. Tab.4.1.1.3). Alle prämetachronen Karzinome wurden kurativ behandelt.

#### 4.1.2 Die multiplen Karzinome der synchronen Gruppe (Gruppe 2)

Bei 76 (6,8%) Patienten fanden sich zeitgleich zum Indexkarzinom weitere Karzinome (s. Säulendiagramm 4.1.4). Das Alter der Patienten mit synchronem Karzinom lag zwischen 37 und 88 Jahren (MW 67,3) (s. Säulendiagramm 4.1.1).

23 (30%) Patienten dieser Gruppe waren weiblich, 53 (70%) männlich (s. Säulendiagramm 4.1.2).

Das Indexkarzinom war bei 47 (61,8%) Patienten im Kolon, bei 12 (15,8%) im Rektum lokalisiert, 17 (22,4%) Patienten hatten Doppeltumore in Kolon und Rektum (s. Säulendiagramm 4.1.3 und Tab. 4.1.2.1).

Die Lokalisation des synchronen Doppelkarzinoms war bei 63,2% (48 Patienten) das Kolorektum, bei 27 Patienten (35,5%) waren andere Organe befallen. Ein Patient (1,3%) hatte ein Doppelkarzinom im Darm und ein neuroendokrines Magenkarzinom.

Extrakolische Lokalisationen waren das Urogenitalsystem (Genitale n=3, Niere n=3, Blase n=3, Mamma n=1), der Gastrointestinaltrakt (Pankreas n=3, Magen n=2, Dünndarm n=1, Ösophagus n=1), Lunge (n=2), und sonstige Organe (n=7). Unter sonstige Organe wurden Tumore der Schilddrüse (n=1), der Nebenniere (n=1), des Knochenmarkes und der Lymphknoten (n=4) sowie des neuroendokrinen Systems (n=1) zusammengefasst (s. Tab. 4.1.2.2).

Die Therapie des synchronen Zweitkarzinoms war in 95% kurativ (n=72), in 5% (n=4) palliativ.

#### 4.1.3 Die multiplen Karzinome der prämetachronen und synchronen Gruppe

##### (Gruppe 3)

5 (0,4%) Patienten wiesen zusätzlich zum kolorektalen Karzinom ein prämetachrones und synchrones Karzinom (3 Malignome) auf.

Das Alter lag zwischen 50 und 88 Jahren (MW 70,6). Es handelte sich um 2 Frauen (40%), und 3 Männer (60%). Der Index tumor fand sich bei 3 (60%) Patienten im Kolon, 2 (40%) hatten einen Doppeltumor in Kolon und Rektum (s. Tab. 4.1.3.1).

In einem Fall befanden sich das prämetachrone und synchrone Karzinom extrakolisch, bei 4 Patienten waren Darm und ein weiteres Organ betroffen.

Die genauen Lokalisationen sind in Tabelle 4.1.3.2 dargestellt.

Das prämetachrone Karzinom trat in einem Abstand von 2-12 Jahren präoperativ (MW 6,25) auf. Alle multiplen Tumore dieser Gruppe wurden in kurativer Zielsetzung behandelt.

#### 4.1.4 Die multiplen Karzinome der postmetachronen Gruppe (Gruppe 4)

Insgesamt wurden bei 83 (7,7% von 1078) Patienten postmetachrone Doppeltumore nachgewiesen, davon bei 64 (6%) ohne zusätzliches prämetachrones oder synchrones multiples Karzinom (Gruppe 7) (s. Säulendiagramm 4.1.4).

19 Patienten wiesen zusätzlich ein Drittmalignom im präoperativen Zeitraum (Gruppe 5, n=9) sowie synchron zum Indexkarzinom (Gruppe 6, n=10) auf.

Die Diagnosestellung erfolgte zwischen 3 und 159 Monaten (MW=38,9 Monate) postoperativ. Das Alter der Patienten lag zwischen 43 und 86 Jahren (MW 67.7 Jahre) (s. Säulendiagramm 4.1.1). 37 Patienten (44.6%) waren weiblich, 46 (55.4 %) männlich (s. Tabelle 4.1.4.1. und Säulendiagramm 4.1.2).

Bei 55 Patienten (66.3%) lag der Index tumor im Kolon, bei 26 (31.3 %) im Rektum, 2 Patienten (2.4%) wiesen einen Index tumor als Doppeltumor in Kolon und Rektum auf (s. Säulendiagramm 4.1.3 und Tab. 4.1.4.1).

Das Doppelkarzinom lag in 16 (19,2%) Fällen im Kolorektum, in 66 (79,5%) Fällen in anderen Organen, bei einem Patienten (1,2%) im Kolon und anderem Organ.

Die extrakolischen Karzinome betrafen das Genitale (n=10), die Lunge (n=10), gefolgt von Mamma (n=9), Harnwegen (Blase n=5, Niere n=3), sonstiger Gastrointestinaltrakt (Magen n=4, Leber n=3, Ösophagus n=1, Pankreas n=1), Gehirn (n=2) und sonstige (n=13). Die Tumore der sonstigen Organe betrafen Knochenmark und Lymphknoten (n=4), Muskeln (n=1), Schild- und Speicheldrüse (n=2), Haut und Schleimhaut (n=2), Gallenwege (n=2) und Nebennieren (n=2) (Zahlen für Gruppe 4).

7 Patienten hatten zusätzlich zum postmetachronen Zweitkarzinom postmetachrone Drittmalignome: es traten Doppeltumore an Lunge, Genitaltrakt, Magen, Darm und sonstigen Organen auf. Die Lokalisationen sind in den Tabellen 4.1.4.2-5 dargestellt.

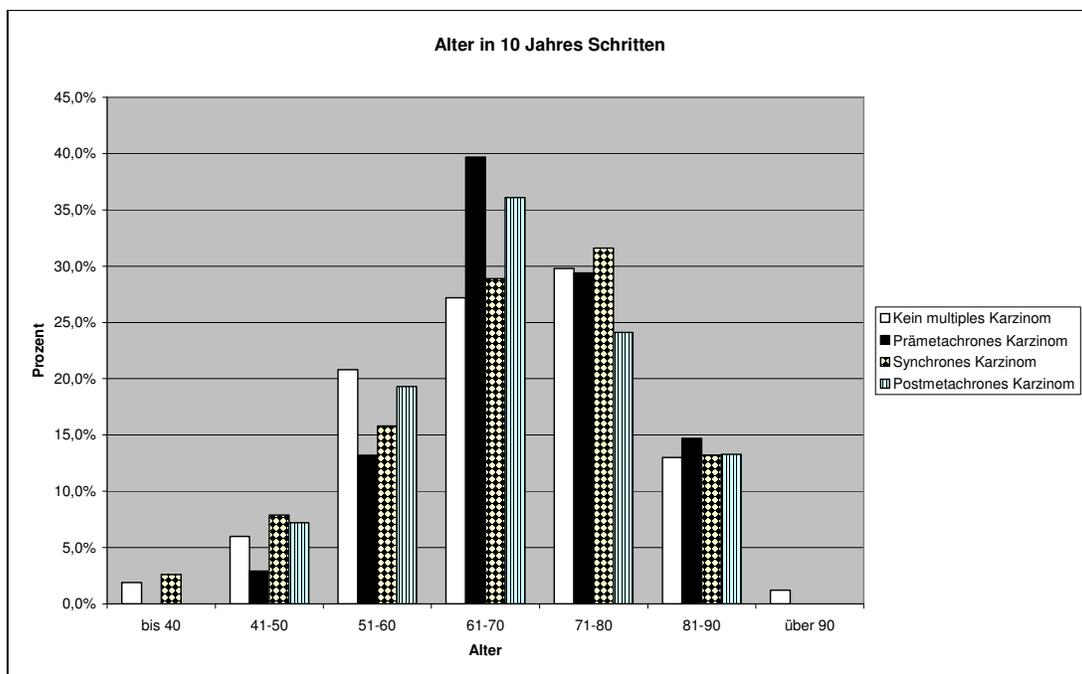
Die postmetachronen Karzinome wurden in 41 Fällen (49.4% von 83) kurativ durch erneute R0 Resektion behandelt, bei 15 (18% von 83) Patienten erfolgte eine palliativ chirurgische Therapie, 12 (15% von 83) Patienten erhielten eine palliative Radiatio/Chemotherapie, bei 11 Patienten wurde eine symptomatische Therapie durchgeführt, in 4 Fällen war dies unbekannt.

Bezogen auf die Tumorentitäten der postmetachronen Zweitkarzinome ergibt sich folgende Behandlung:

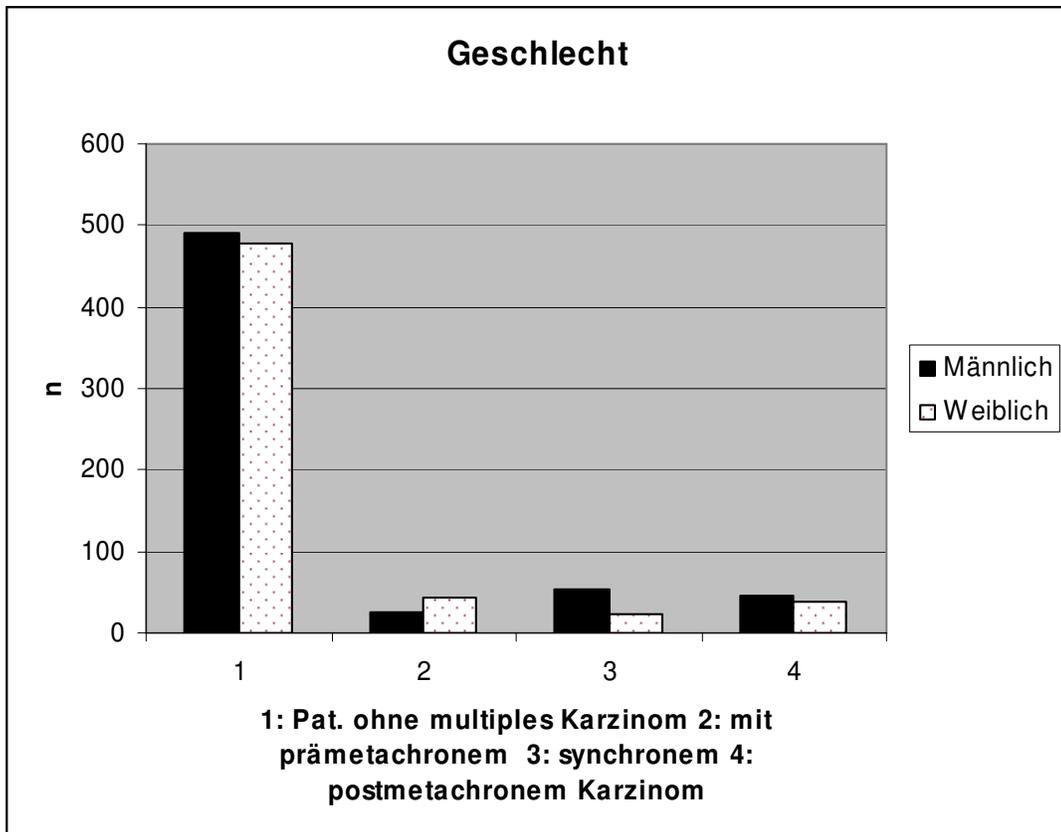
bei Tumoren im Kolorektum (n=17) wurde bei 14 Patienten (82%) eine kurative und bei 3 Patienten (18%) eine palliative Therapie durchgeführt. War der sonstige Gastrointestinaltrakt betroffen (n=11) wurde eine kurative Therapie bei 4 (36%) Patienten, bei 1 (9,1%) Patienten eine palliativ-chirurgische, bei 3 (27,3%) eine palliative Radiatio/Chemo, bei 2 (18,2%) eine symptomatische Therapie durchgeführt, bei einem (9,1%) war die Therapie unbekannt. War der Genitaltrakt befallen (n=11), wurde in 4 Fällen (36%) eine kurative, bei 5 (45%) eine palliative,

bei 2 (18%) eine symptomatische Therapie eingeleitet. Die Therapie der 9 Mammakarzinompatientinnen war bei 7 (78%) kurativ, bei 2 (22%) palliativ. Die Harnwegskarzinome (n=8) wurden bei 3 (38,5%) Patienten kurativ, bei 5 (61,5%) palliativ therapiert. Bei pulmonaler Lokalisation (n=11) war die Therapie in 4 (36%) Fällen kurativ, in 2 (18%) Fällen palliativ, in 4 (36%) Fällen symptomatisch, in einem Fall (9%) blieb die weitere Therapie unbekannt. Gehirntumore (n=2) wurden in einem (50%) Fall palliativ, in einem anderen (50%) symptomatisch therapiert. Bei sonstigen Lokalisationen (n=14) wurde in 5 (35,7%) eine kurative, in 5 (35,7%) eine palliative und in 2 (14%) Fällen eine symptomatische Therapie durchgeführt, in 2 (14%) Fällen blieb die Therapie unbekannt.

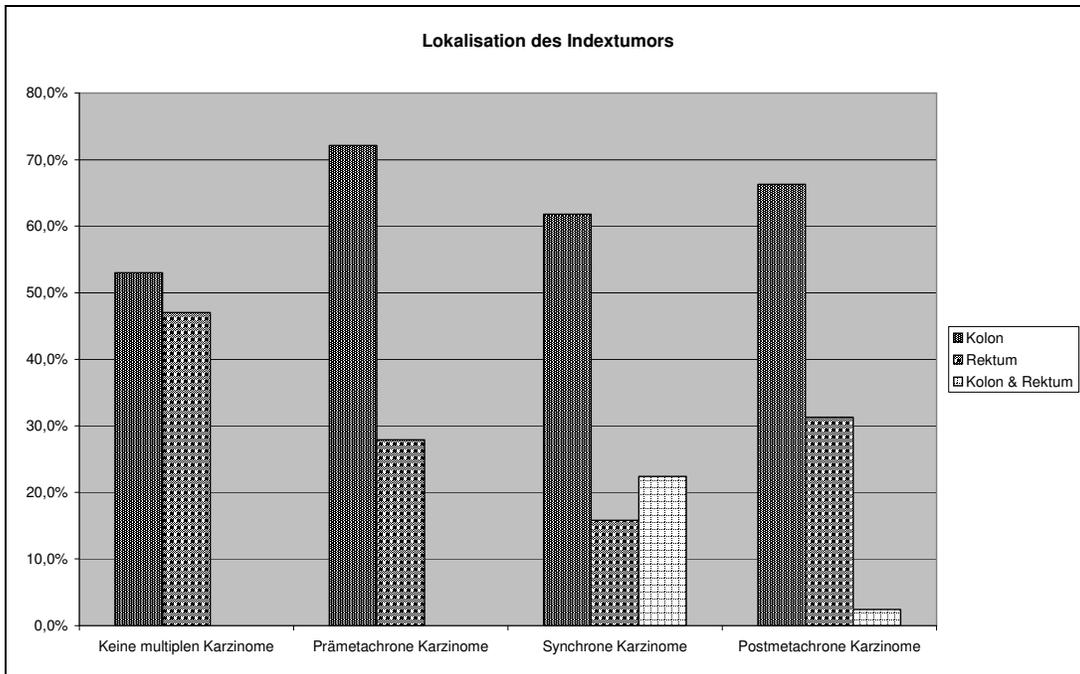
Eine genaue tabellarische Auflistung findet sich im Anhang unter Tabelle 4.1.4.6, ebenso eine Übersicht über die Operationsart (s. Tab. 4.1.4.7).



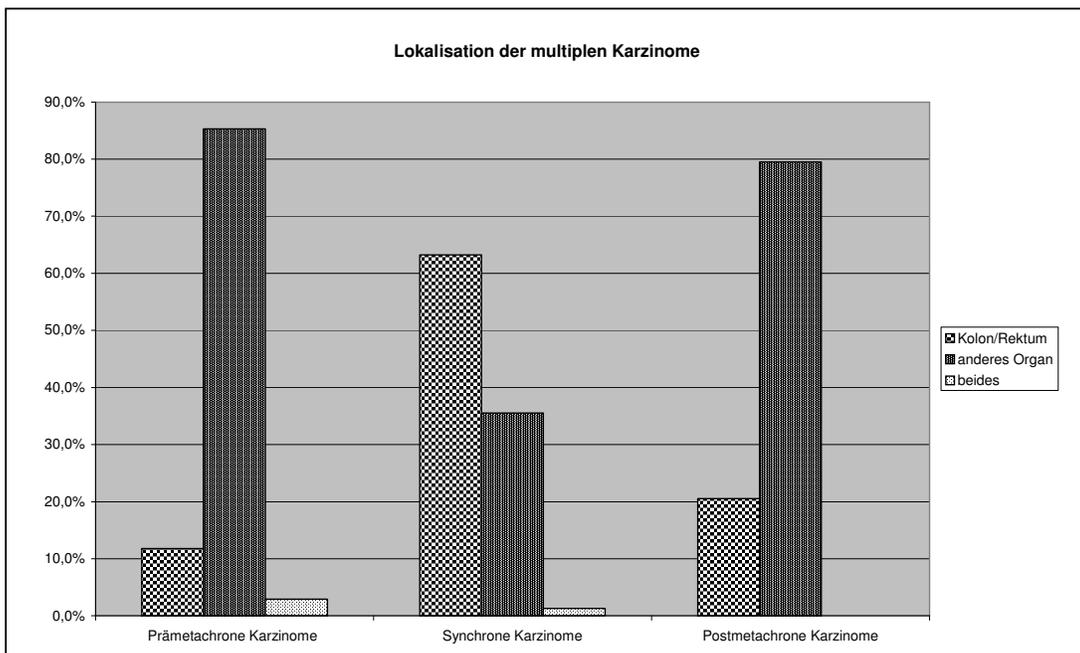
Säulendiagramm 4.1.1: Vergleich des Alters der Patienten ohne Zweitkarzinom und der Patienten in Gruppe 1, 2 und 4



Säulendiagramm 4.1.2: Vergleich des Geschlechts der Patienten ohne Zweitkarzinom und der Patienten in Gruppe 1, 2 und 4



Säulendiagramm 4.1.3: Vergleich der Lokalisation des Indextumors der Patienten ohne Zweitkarzinom und der Patienten in Gruppe 1, 2 und 4



Säulendiagramm 4.1.4: Vergleich der Lokalisation der multiplen Karzinome der Patienten in Gruppe 1, 2 und 4

## **4.2 Postmetachrone Karzinome, Metastasen und Rezidive im Verlauf**

### 4.2.1 Diagnose der postoperativen Neoplasien

Kurativ indexoperierte Patienten wurden in das Nachsorgeprogramm aufgenommen. Die Compliance betrug im beschriebenen Zeitraum 80%. Hauptgrund für Nichtteilnahme war der schlechte Allgemeinzustand bzw. das hohe Lebensalter.

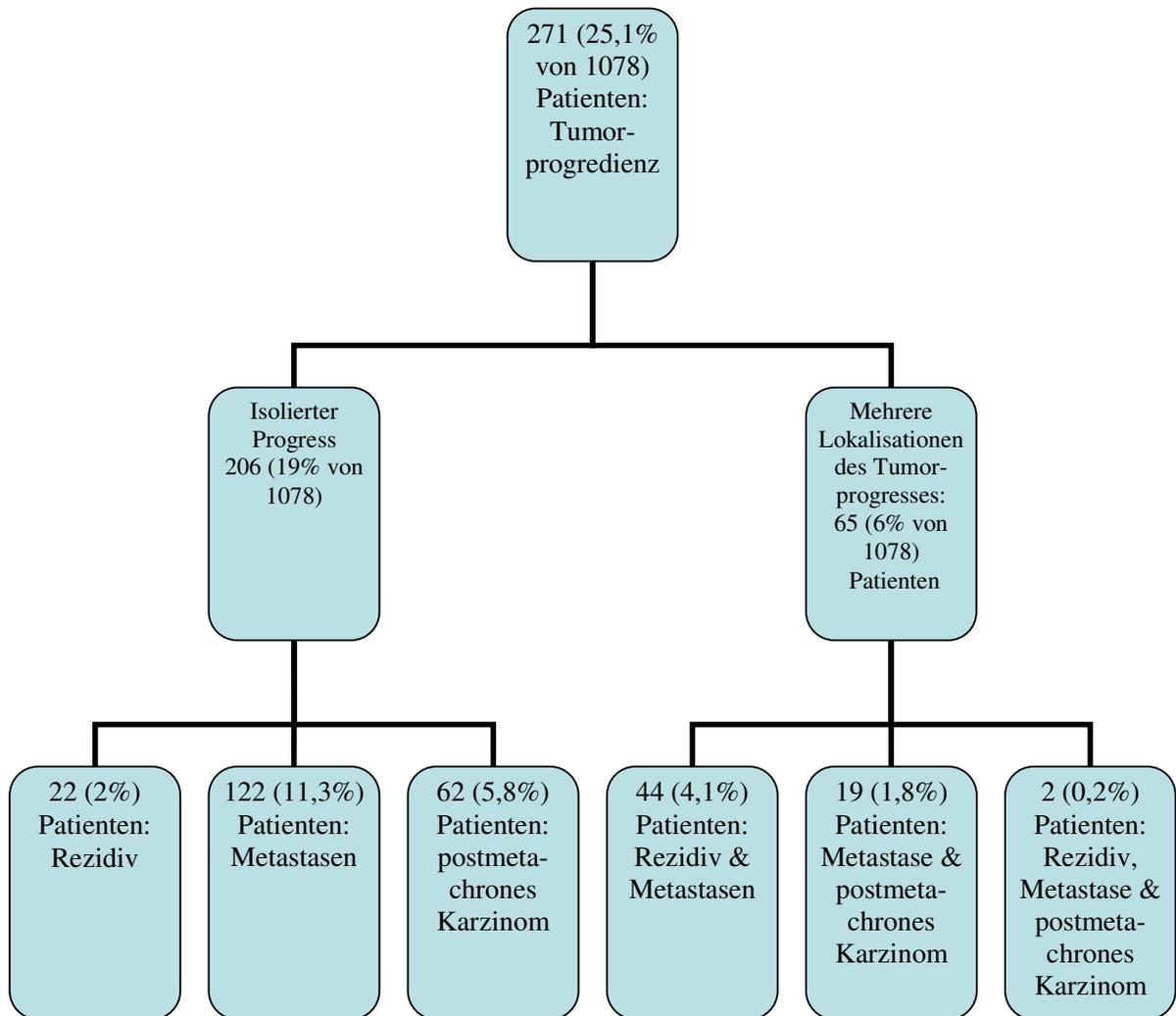
Das Nachsorgeschema beinhaltet ein risikoadaptiertes Programm (s. Tabelle 4.2.1). Obligat an jedem Termin waren Anamnese, klinische Untersuchung, Tumormarker (CEA), Sonographie, fakultativ waren Endoskopie und Röntgen-Thorax.

Das Nachsorgeprogramm war abgeschlossen bei folgenden Ereignissen:

- zehn Jahre postoperative Rezidivfreiheit
- deutliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Karnofsky-Index < 70%)
- inkurables Tumorwachstum
- Ablehnung durch Patient oder Hausarzt.

### 4.2.2 Tumorprogression

Von den 1078 kurativ operierten Patienten entwickelten 271 (25%) im Verlauf eine Tumorprogression im Sinne von lokoregionären Rezidiven, Fernmetastasen oder postmetachronen Zweitkarzinomen. Die Verteilung stellt das Organigramm 4.2.2 dar (s.Tab. 4.2.2.1).



Organigramm 4.2.2: Progress bei kurativ indexoperierten Patienten (n=1078) im Verlauf (Rezidiv, Metastase und/oder Zweitkarzinom)

Nach den im Vordergrund stehenden Befunden wurden Gruppen gebildet. Am häufigsten traten isoliert Metastasen (n=122; 11,3%) auf, 62 Patienten (5,8%) entwickelten ausschließlich ein Zweitkarzinom, 22 Patienten (2%) ein lokoregionäres Rezidiv.

Bei 65 Patienten (6,1%) waren mehrere Tumorlokalisationen nachweisbar (lokoregionäres Rezidiv und Metastasen bei 44 Patienten (4,1%);

Zweitkarzinom und Metastasen bei 19 Patienten (1,8%);

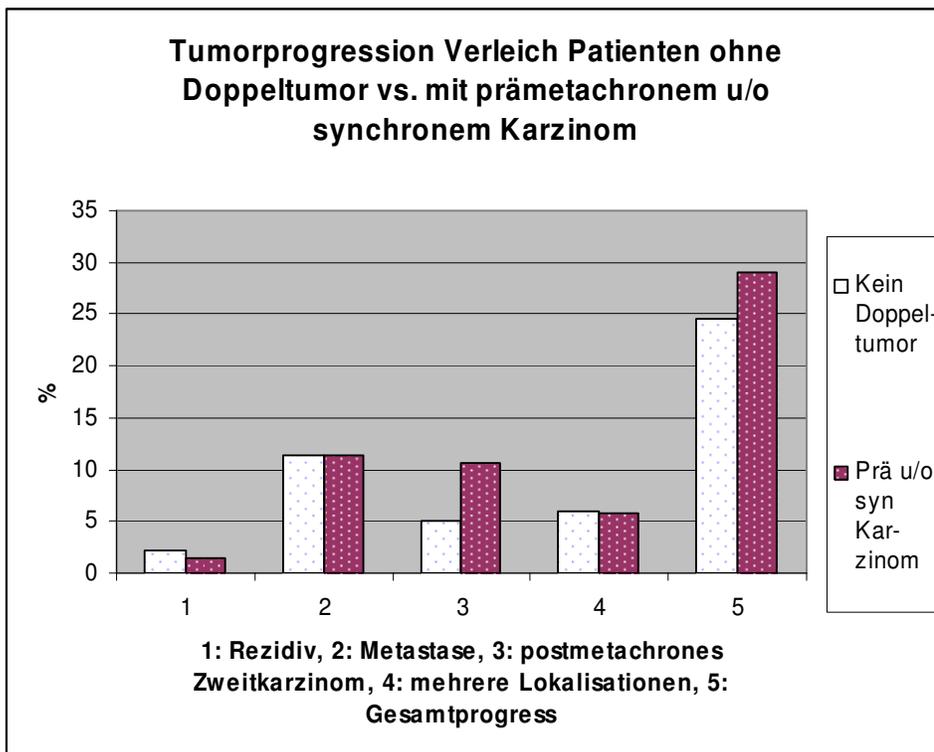
Rezidiv, Zweitkarzinom und Metastasen bei 2 Patienten (0,2%)).

Verglichen wurden Patienten mit und ohne Doppelkarzinom: In der Gruppe ohne präoperatives oder synchrones Karzinom lag die Gesamtprogressionsrate bei

25% (n=230 von 937), davon hatten 106 Patienten (11%) Metastasen, 20 Patienten Rezidive (2.1%) und 47 Patienten (5%) Zweitkarzinome, in 57 (6%) lag ein Tumorprogress an mehreren Lokalisationen vor (Rezidiv und Metastase n=40, Zweitkarzinom und Metastase n=15, Rezidiv, Metastase und Zweitkarzinom n=2) (s. Tab. 4.2.2.2).

Patienten mit Doppelkarziom (prämetachron und/oder synchron, n=141) hatten eine Gesamtprogressionsrate von 29,4 % (41 Patienten). Davon hatten 16 Patienten isoliert Metastasen (11%), 2 ein lokoregionäres Rezidiv (1.4 %), 15 ein postmetachrones Karzinom (10.6 %), 8 (5.7%) einen Progress an mehreren Lokalisationen (Rezidiv und Metastase n=4, Metastase und Zweitkarzinom n=4) (s. Tab. 4.2.2.3).

In einer univariaten Analyse mittels Chi-Quadrat Test war der Unterschied im Progress zwischen Patienten ohne vs. mit Doppelkarzinom nicht signifikant (p=0,408).



Säulendiagramm 4.2.2: Progress im Verlauf (Rezidiv, Metastase und/oder postmetachrones Zweitkarzinom): Vergleich von Patienten ohne und Patienten mit prämetachronem und/oder synchronem Zweitkarzinom

### 4.2.3 Adjuvante Therapie

Von 190 Patienten mit einem Kolonkarzinom im UICC Stadium III erhielten 86 (45% von 190) eine adjuvante Chemotherapie, 104 (55% von 190) aus unterschiedlichen Gründen (Verweigerung, schlechter Allgemeinzustand, Komplikationen) keine bzw. eine nicht im therapeutischen Bereich liegende Therapie.

In der Gruppe mit vollständiger Chemotherapie entwickelten 33% (28 von 86) einen Progress im Sinne von Metastasen, Rezidiven oder Zweitkarzinomen. Die Rate der Zweitkarzinome lag bei 12% (10 von 86).

In der Gruppe ohne adjuvante Therapie (n=104) wurde bei 34% (35 von 104) im Verlauf ein Progress nachgewiesen, bei 6% (6 von 104) handelte es sich dabei um ein Zweitkarzinom (s. Tab. 4.2.2.5-7). Der Unterschied im Vergleich zur Progressionsrate von 12 % war nicht signifikant (p=0,148).

Von 282 Patienten mit Rektumkarzinom im UICC Stadium II und III erhielten 152 Patienten (54% von 282) eine vollständige adjuvante Radio/Chemotherapie. 130 Patienten (46% von 282) blieben ohne adjuvante Therapie.

Die Progressionsrate lag in der Gruppe mit adjuvanter Therapie bei 32% (n=48). Dies war in 7 Fällen (4,6%) ein Zweitkarzinom.

In der Gruppe ohne adjuvante Therapie wurde im Verlauf bei 32 % der Patienten (41 von 130) ein Progress nachgewiesen, bei 7% (9 von 130) war dies ein Zweitkarzinom (s. Tab. 4.2.2.8-10).

Bei der Gesamtheit der Kolon-und Rektumkarzinome (stadienadaptiert) trat in der Gruppe mit adjuvanter Therapie in 7% (17 von 238) der Fälle ein postmetachrones Karzinom auf, bei Patienten ohne Zusatztherapie in 6,4% (15 von 234) (s. Tab. 4.2.2.11).

### **4.3 Variablen und Überlebenszeitberechnungen**

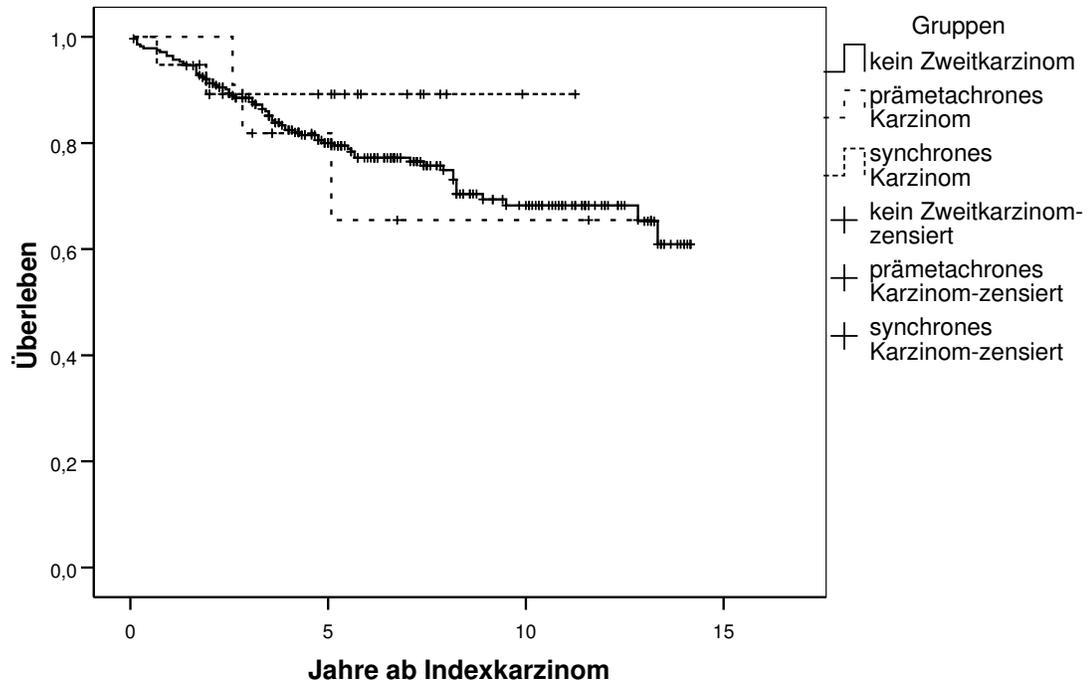
Zur Berechnung der Überlebenszeit wurde die 30-Tages-Letalität abgezogen. 3% (2 von 68) der Patienten mit prämetachronem und 8% (6 von 76) Patienten mit synchronem Karzinom starben innerhalb von 30 Tagen postoperativ.

#### 4.3.1 Alter

Zunächst wurden Patienten ohne Zweitkarzinom, mit prämetachronem und synchronem Zweitkarzinom bis zum Alter von 60 Jahren bezüglich der Überlebensraten in univariaten Überlebenszeitberechnungen miteinander verglichen und Überlebenskurven erstellt.

Bis 60 Jahre	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Ohne Zweitkarzinom	277	80%	68%	-
Prämetachrones Karzinom	11	66 %	66%	-
Synchrones Karzinom	19	89%	89%	-

Tabelle 4.3.1.1 Überleben bezüglich des Alters: Patienten bis 60 Jahre (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)



### Überlebenskurve 4.3.1.1

Alter: bis 60 Jahre (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)

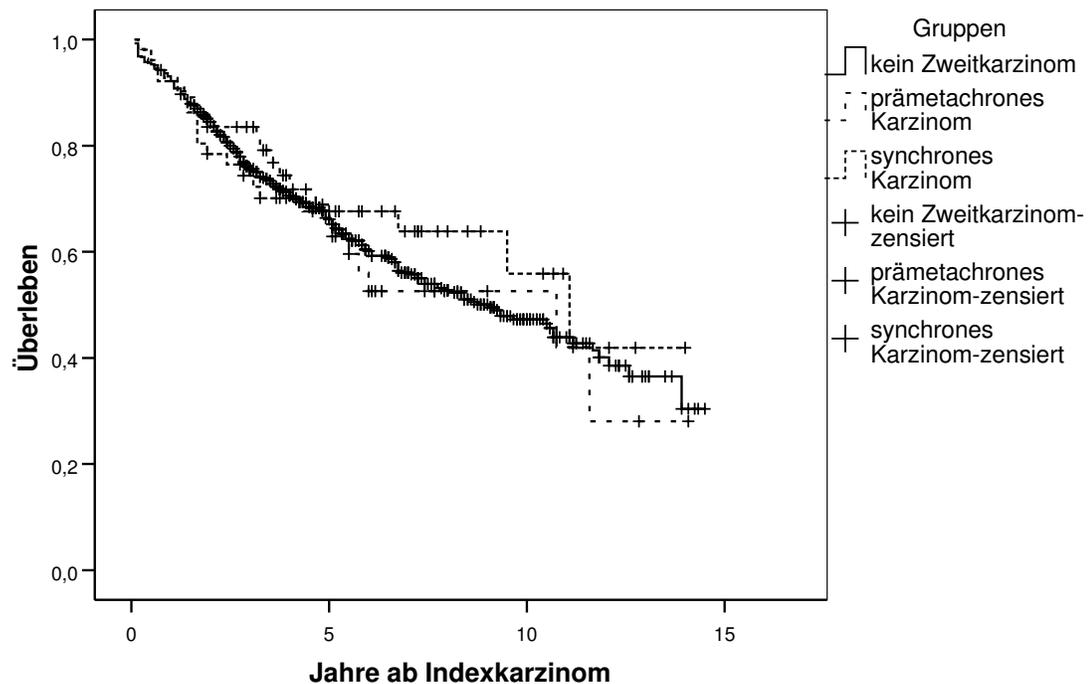
*(p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. prämetachron: 0,822;*

*p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. synchron: 0,322; p-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,331)*

Ebenso wurden die Überlebenszeiten für die Patientengruppen über 60 Jahre berechnet.

Über 60 Jahre	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Ohne Zweitkarzinom	660	66%	47%	109 Monate
Prämetachrones Zweitkarzinom	55	66%	53%	129 Monate
Synchrones Zweitkarzinom	51	68%	56%	133 Monate

Tabelle 4.3.1.2 Überleben bezüglich des Alters: Patienten über 60 Jahre (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)



### Überlebenskurve 4.3.1.2

Alter: über 60 Jahre (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)

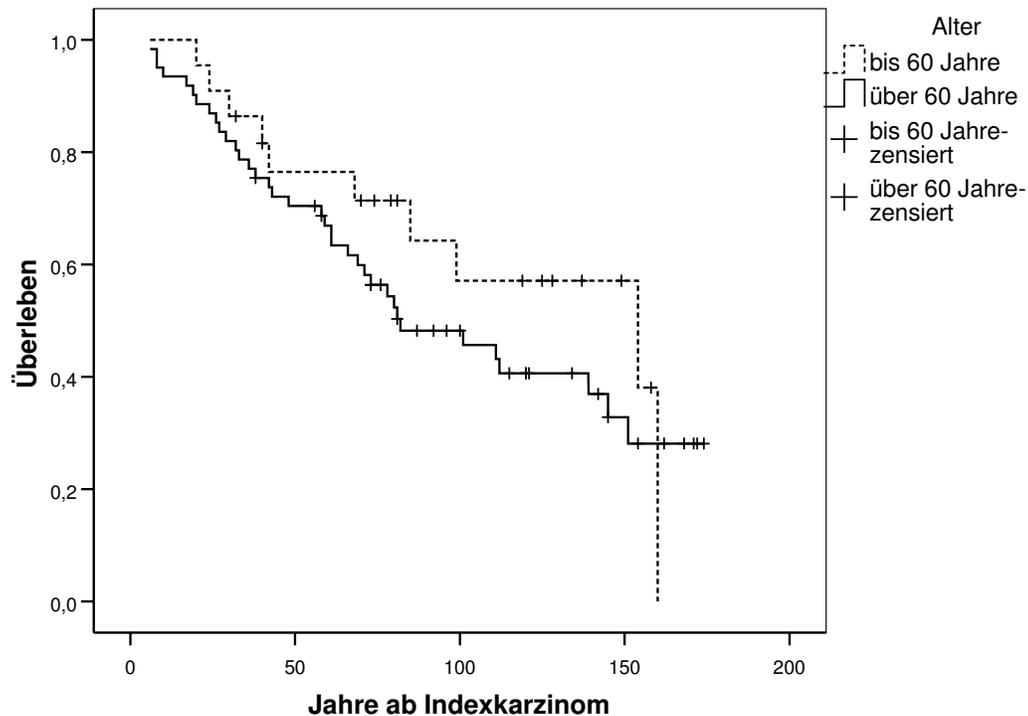
*(p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. prämetachron: 0,951;*

*p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. synchron: 0,527; p-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,655)*

Weiterhin wurde bei den Patienten mit postmetachronem Karzinom das Überleben der unter und über 60-jährigen innerhalb der Gruppe untersucht.

Alter postmetachron	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Bis 60 Jahre	22 (26,5%)	77%	57%	154 Monate
Über 60 Jahre	61 (73,4%)	67%	41%	82 Monate

Tabelle 4.3.1.3 Überleben bezüglich des Alters: bis 60/über 60 Jahre: Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)



Überlebenskurve 4.3.1.3

Alter: bis 60/über 60 Jahre: Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)

(p-Wert:  $p=0,332$ )

In einer zusätzlichen Berechnung wurden innerhalb der Gruppen (1. Patienten ohne Zweitkarzinom, 2. mit synchronem und 3. mit prämetachronem

Doppelkarzinom) jeweils die unter vs. über 60-jährigen bezüglich des Überlebens verglichen.

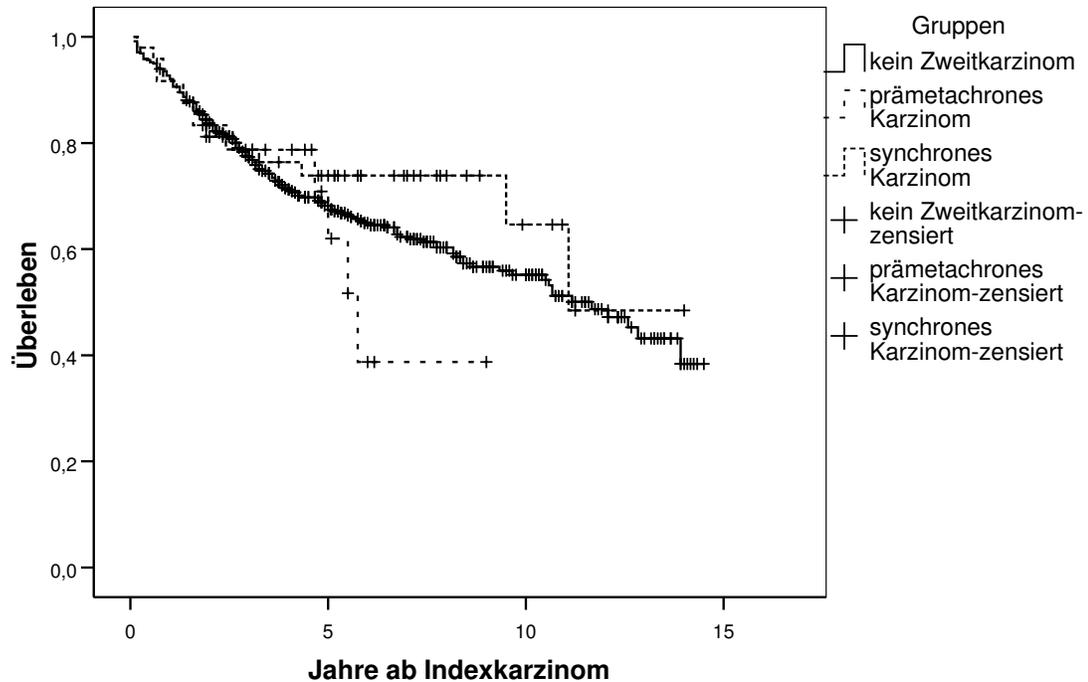
Es konnte bei den Gruppen mit Doppeltumor kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich bei Patienten ohne Doppelkarzinom konnte ein Überlebensvorteil für Patienten unter 60 Jahre nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3.2 Geschlecht

In einer ersten Berechnung wurden die männlichen Patienten der Gruppe ohne Zweitkarzinom, mit prämetachronem und synchronem Karzinom bezüglich der Überlebensraten verglichen.

Männer	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Ohne Zweitkarzinom	477	68%	55%	140 Monate
Prämetachrones Zweitkarzinom	24	62%	-	69 Monate
Synchrones Zweitkarzinom	48	74%	65%	133 Monate

Tabelle 4.3.2.1 Überleben bezüglich des Geschlechts: Männer (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)



### Überlebenskurve 4.3.2.1

#### Geschlecht: Männer (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)

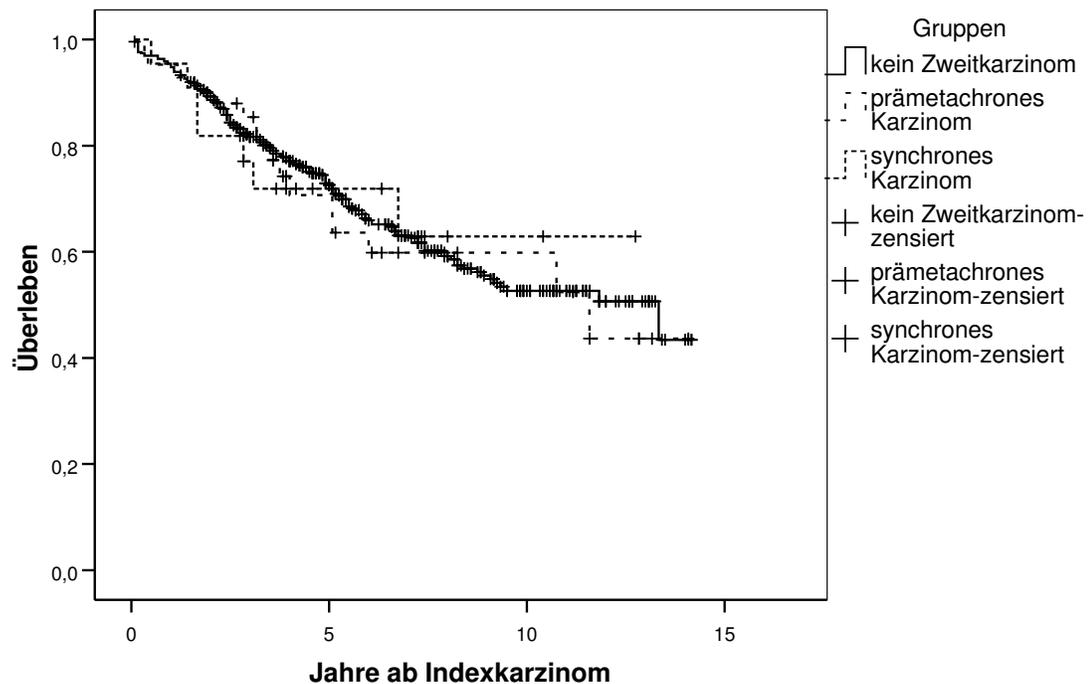
(*p*-Wert für kein Zweitkarzinom vs. prämetachron: 0,500;

*p*-Wert für kein Zweitkarzinom vs. synchron: 0,350; *p*-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,223)

Anschließend wurde das Überleben aller weiblichen Patienten ohne, mit synchronem und prämetachronem Karzinom errechnet.

Frauen	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Ohne Zweitkarzinom	460	73%	53%	160 Monate
Prämetachrones Zweitkarzinom	42	71%	60%	139 Monate
Synchrones Zweitkarzinom	22	72%	63%	-

Tabelle 4.3.2.2 Überleben bezüglich des Geschlechts: Frauen (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)



Überlebenskurve 4.3.2.2

Geschlecht: Frauen (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)

(p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. prämetachron: 0,763;

p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. synchron: 0,962; p-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,870)

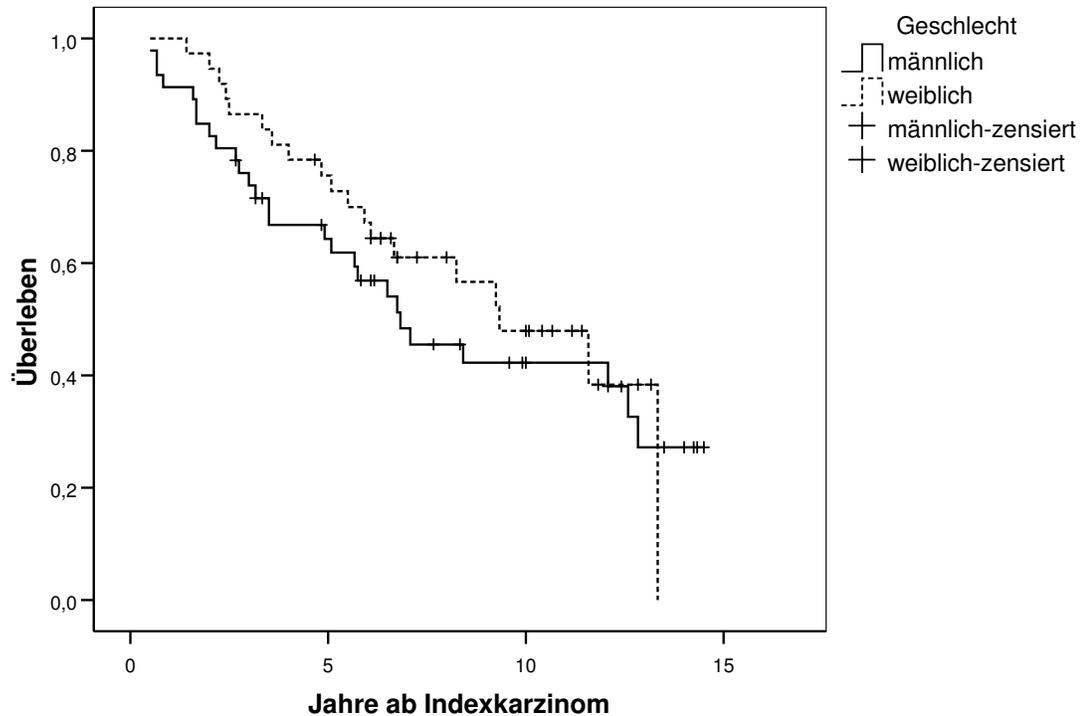
Männer vs. Frauen wurden zusätzlich innerhalb der Gruppen, also ohne Zweitkarzinom (p-Wert=0,314), mit prämetachronem (p-Wert=0,432) und synchronem Karzinom (p-Wert=0,782) verglichen. Signifikanzen ergaben sich nicht.

Ebenso wurde das Überleben von Patienten mit postmetachronem Karzinom bezüglich des Geschlechtes ermittelt.

Geschlecht	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
postmetachron				
Weiblich	37 (44,5%)	76%	48%	112 Monate
Männlich	46 (55,4%)	64%	42%	82 Monate

Tabelle 4.3.2.3 Überleben bezüglich des Geschlechts: Männer vs. Frauen:

Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)



### Überlebenskurve 4.3.2.3

Geschlecht: Männer vs. Frauen: Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)

(p-Wert: 0,476)

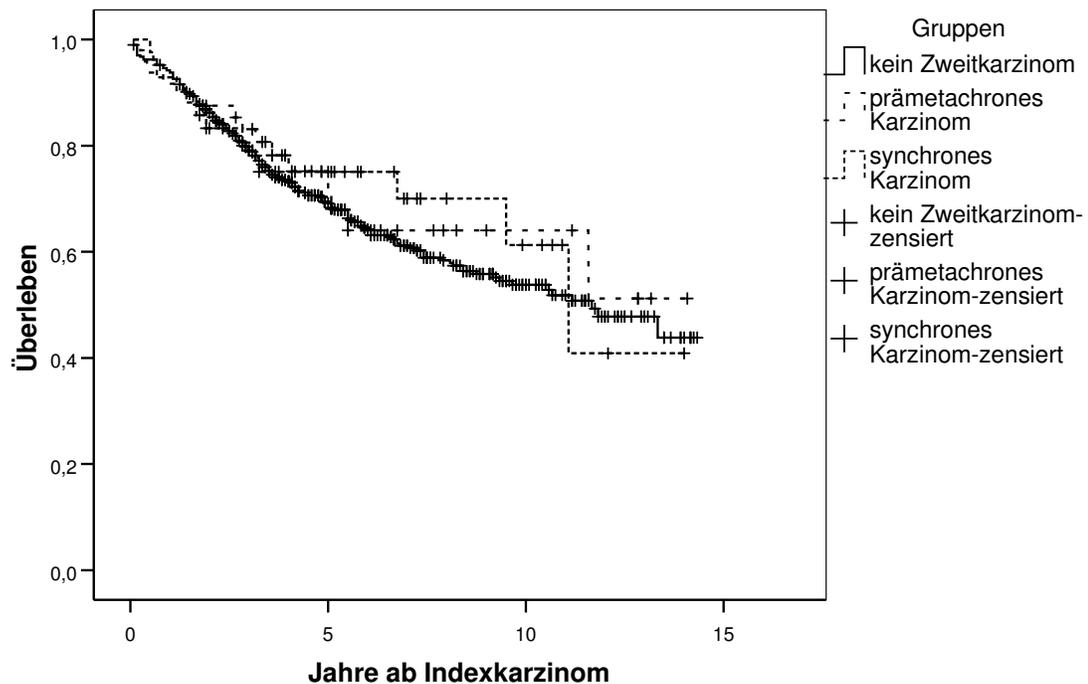
Die p-Werte bezüglich des Überlebens waren in allen Berechnungen nicht signifikant.

### 4.3.3 Lokalisation des Indextumors: Kolon vs. Rektum

Es wurde außerdem die Überlebenszeit bezüglich der Lokalisation des Indexkarzinoms im Kolon oder Rektum in den einzelnen Gruppen (kein Zweitkarzinom, prämetachrones und synchrones Karzinom) berechnet.

Kolon	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Ohne Zweitkarzinom	498	69%	54%	140 Monate
Prämetachrones Zweitkarzinom	48	72%	64%	-
Synchrones Zweitkarzinom	42	75%	61%	140 Monate

Tabelle 4.3.3.1 Überleben bezüglich der Lokalisation des Index Tumors: Kolon (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)



Überlebenskurve 4.3.3.1

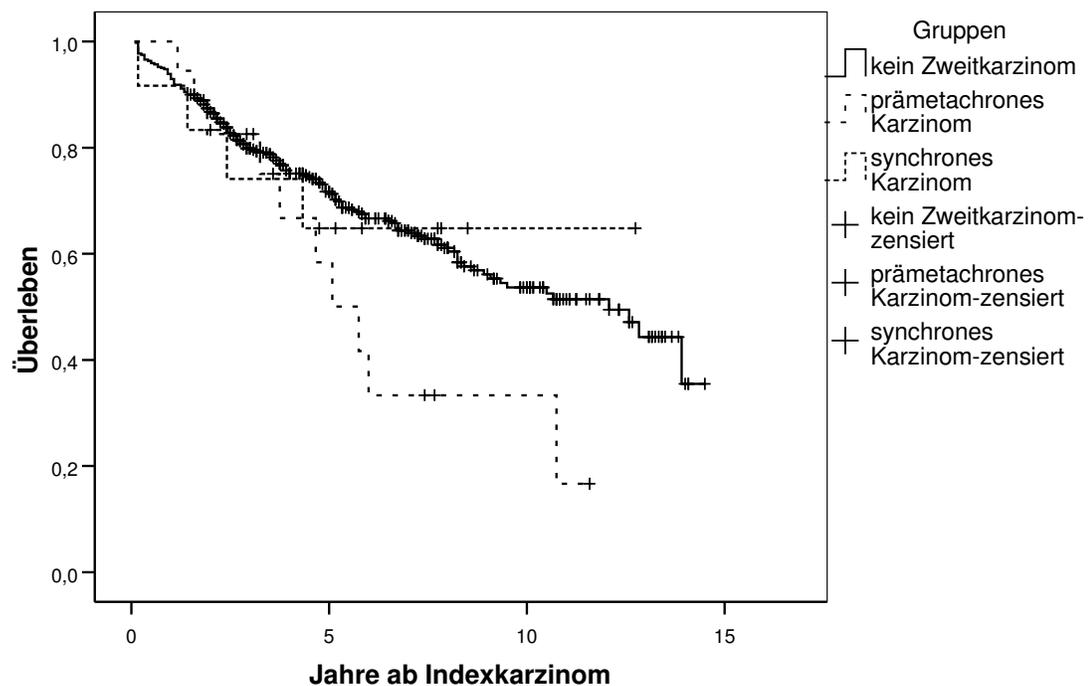
Lokalisation des Index Tumors: Kolon (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)

*(p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. prämetachron: 0,606;*

*p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. synchron: 0,562; p-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,997)*

Rektum	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Ohne Zweitkarzinom	439	72%	54%	145 Monate
Prämetachrones Zweitkarzinom	18	58%	33%	69 Monate
Synchrones Zweitkarzinom	12	65%	65%	-

Tabelle 4.3.3.2 Überleben bezüglich der Lokalisation des Index Tumors: Rektum (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)



Überlebenskurve 4.3.3.2

Lokalisation des Index Tumors: Rektum (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1 und 2)

*(p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. prämetachron: 0,058;*

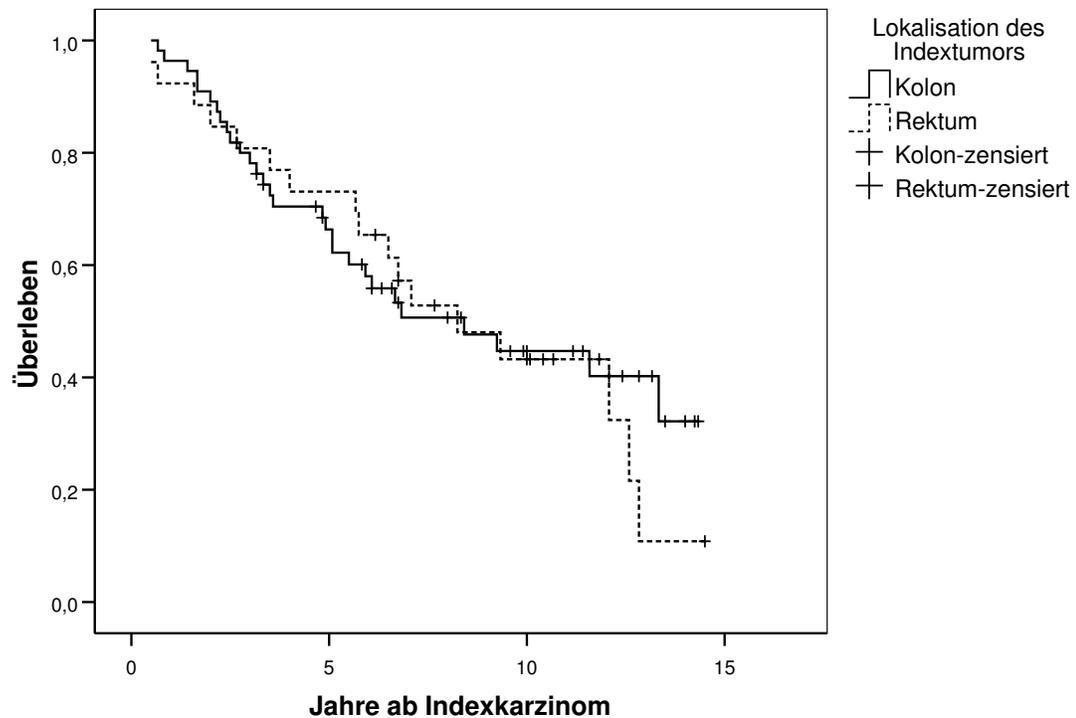
*p-Wert für kein Zweitkarzinom vs. synchron: 0,983; p-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,297)*

Ebenso wie bei Alter und Geschlecht wurde die Prognose für die Lokalisation des Indextumors im Kolon vs. Rektum innerhalb der Gruppen errechnet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (p-Wert: 0,644 bei Patienten ohne Zweitkarzinom, 0,103 bei prämetachronen Karzinomen und 0,840 bei synchronen Karzinomen).

Weiterhin wurden die Prognose von Patienten mit postmetachronem Karzinom hinsichtlich dieser Variable analysiert.

Lokalisation Indextumor postmetachron	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Kolon	55 (66,3%)	66%	45%	140 Monate
Rektum	26 (33,7%)	73%	43%	129 Monate

Tabelle 4.3.3.3 Überleben bezüglich der Lokalisation des Indextumors: Kolon vs. Rektum: Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)



#### Überlebenskurve 4.3.3.3

Lokalisation des Indextumors: Kolon vs. Rektum: Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)

(*p*-Wert: 0,511)

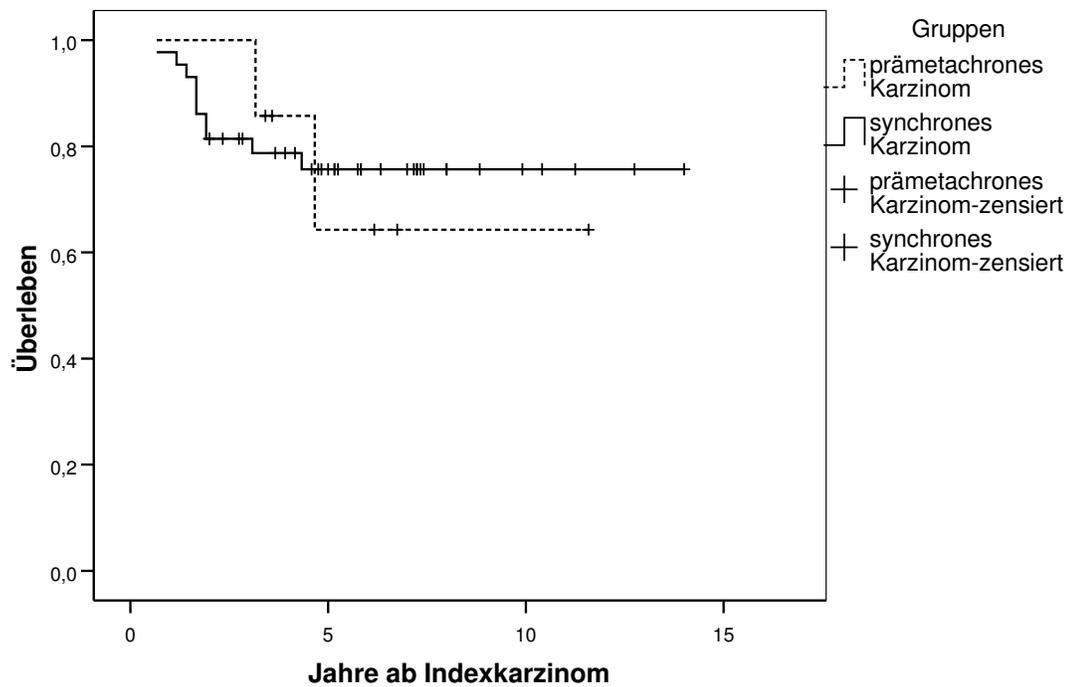
Auch in der postmetachronen Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Lokalisation des Primärtumors.

#### 4.3.4 Lokalisation des multiplen Karzinoms: Kolorektal vs. anderes Organ

Verglichen wurden weiterhin die Überlebenszeiten der Patienten mit kolorektalem Zweitkarzinom mit Patienten, deren Doppelkarzinom in anderen Organsystemen lokalisiert war. Dies geschah zunächst im Vergleich von prämetachronen und synchronen kolorektalen Karzinomen, dann von prämetachronen und synchronen extrakolischen Karzinomen.

Kolon/Rektum	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Prämetachrones Zweitkarzinom	7	64%	64%	-
Synchrones Zweitkarzinom	43	76%	76%	-

Tabelle 4.3.4.1 Überleben bezüglich der Lokalisation des Zweitkarzinoms:  
Kolon/Rektum (Gruppe 1 und 2)



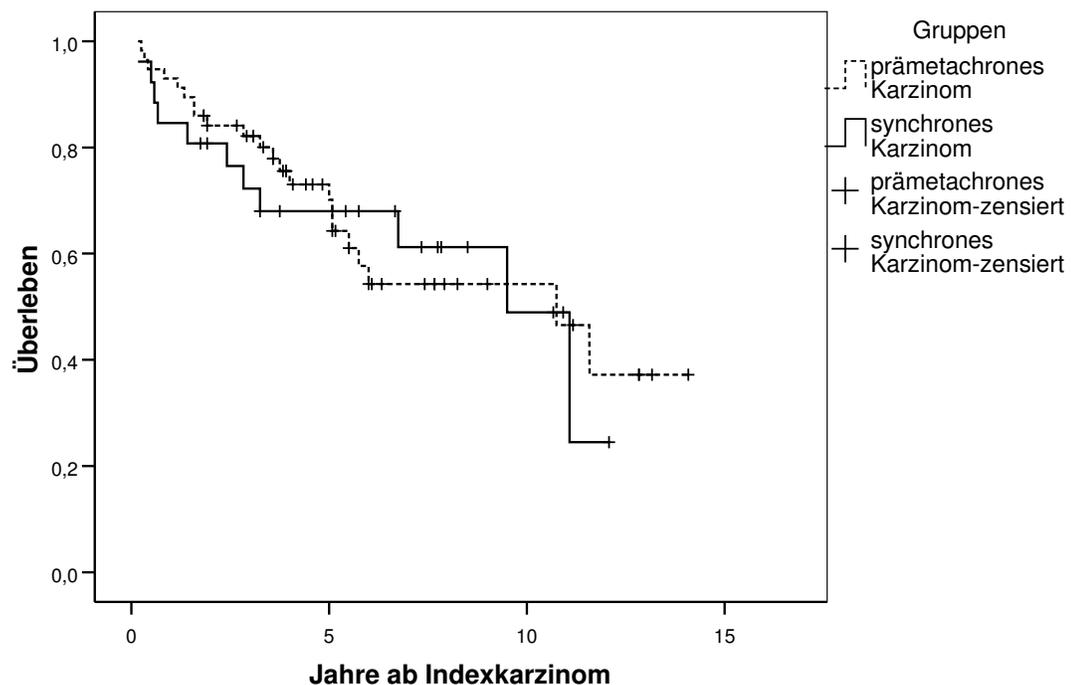
Überlebenskurve 4.3.4.1

Lokalisation des multiplen Karzinoms: Kolon/Rektum (Gruppe 1 und 2)

(p-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,906)

Anderes Organ (extrakolisch)	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Prämetachrones Zweitkarzinom	57	70%	54%	129 Monate
Synchrones Zweitkarzinom	26	68%	49%	114 Monate

Tabelle 4.3.4.2 Überleben bezüglich der Lokalisation des multiplen Karzinoms: anderes Organ (Gruppe 1 und 2)



#### Überlebenskurve 4.3.4.2

#### Lokalisation des multiplen Karzinoms: anderes Organ (Gruppe 1 und 2)

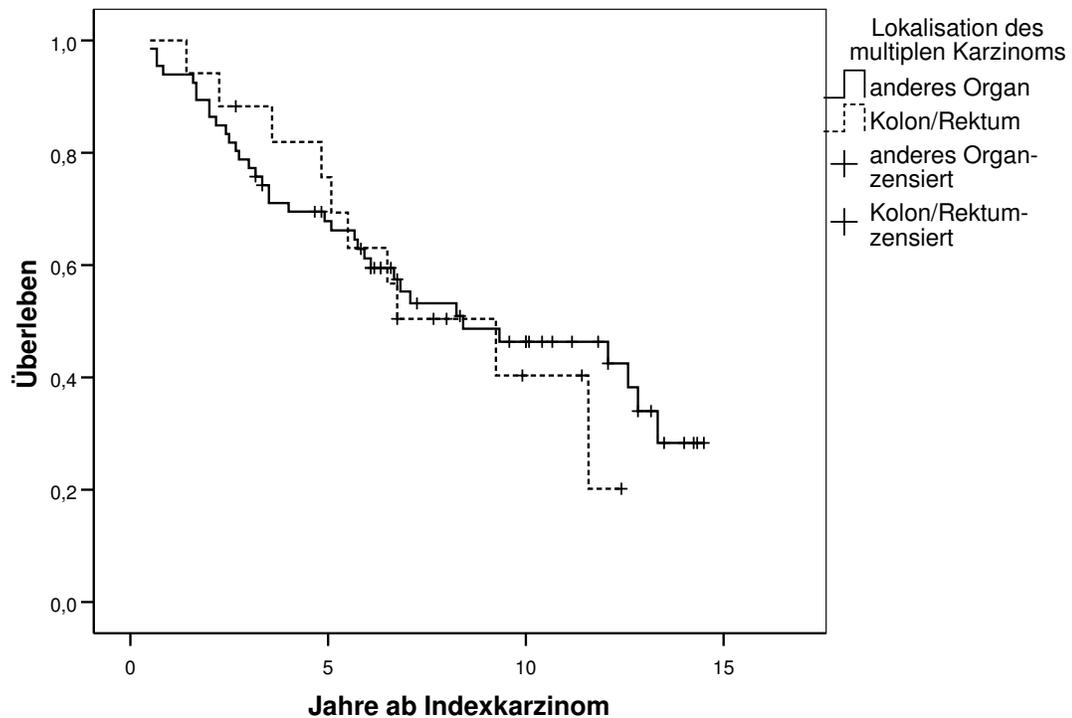
(p-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,843)

Nun wurde das Überleben bezüglich der Variable Kolorektum vs. anderes Organ für die Patienten mit prämetachronem Karzinom (p-Wert=0,535) und synchronem Karzinom (p-Wert=0,134) verglichen.

Bei Patienten mit postmetachronen Zweitkarzinomen wurden ebenfalls Überlebenszeitberechnungen bezüglich der Lokalisation des Tumors durchgeführt, es ergaben sich keine Signifikanzen.

Lokalisation des multiplen Karzinoms postmetachron	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Kolon/Rektum	17	76%	40%	111 Monate
Anderes Organ	66	68%	46%	101 Monate

Tabelle 4.3.4.3 Überleben bezüglich der Lokalisation des multiplen Karzinoms: Kolorektal vs. anderes Organ: Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)



#### Überlebenskurve 4.3.4.3

Lokalisation des multiplen Karzinoms: Kolorektal vs. anderes Organ: Patienten mit postmetachronem Karzinom (Gruppe 4)

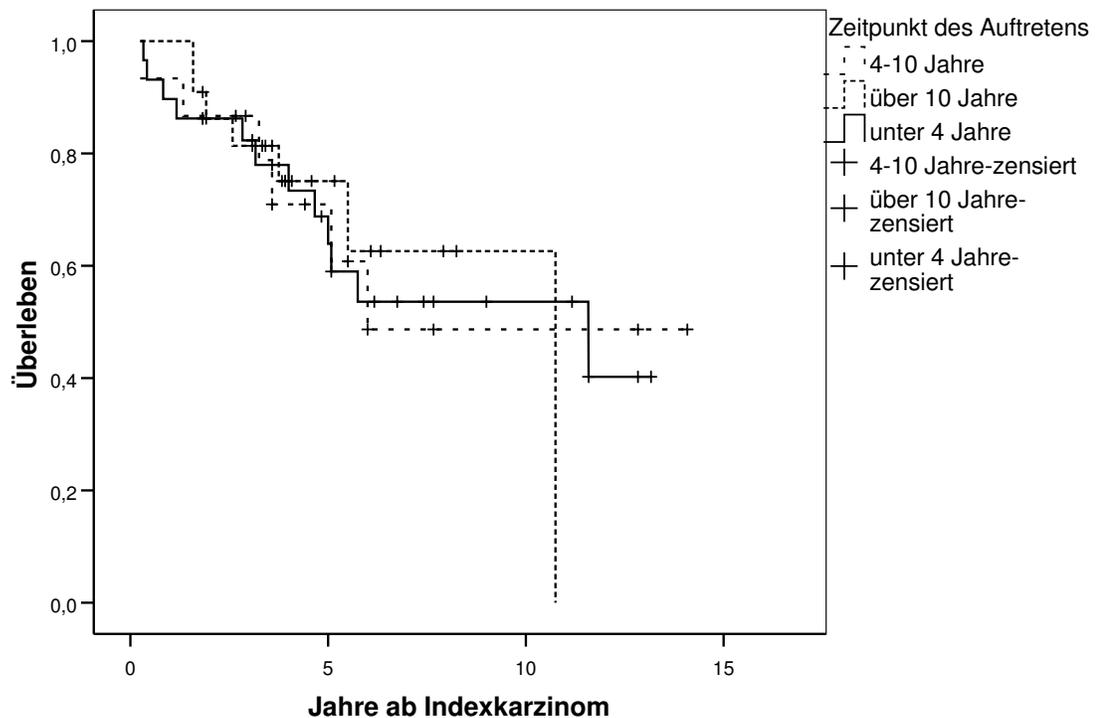
(p-Wert: 0,702)

#### 4.3.5 Zeitpunkt des Auftretens der prämetachronen Karzinome unter 4, 4-10, über 10 Jahre

In der Gruppe 1 wurde das Überleben hinsichtlich des zeitlichen Abstandes zum Indexkarzinom verglichen. Zu diesem Zweck wurden 3 Gruppen gebildet: tumorfreies Intervall länger als 10 Jahre, zwischen 4 und 10 Jahren, unter 4 Jahren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Zeitpunkt prämetachrones Karzinom	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
< 4 Jahre	29	64%	54%	139 Monate
4-10 Jahre	15	71%	49%	72 Monate
> 10 Jahre	22	75%	63%	129 Monate

Tabelle 4.3.5 Überleben bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens des prämetachronen Karzinoms (<4 Jahre, 4-10 Jahre, >10 Jahre, Gruppe 1)



### Überlebenskurve 4.3.5

#### Zeitpunkt des Auftretens des prämetachronen Karzinoms unter 4 Jahre/4-10 Jahre/ über 10 Jahre (Gruppe 1)

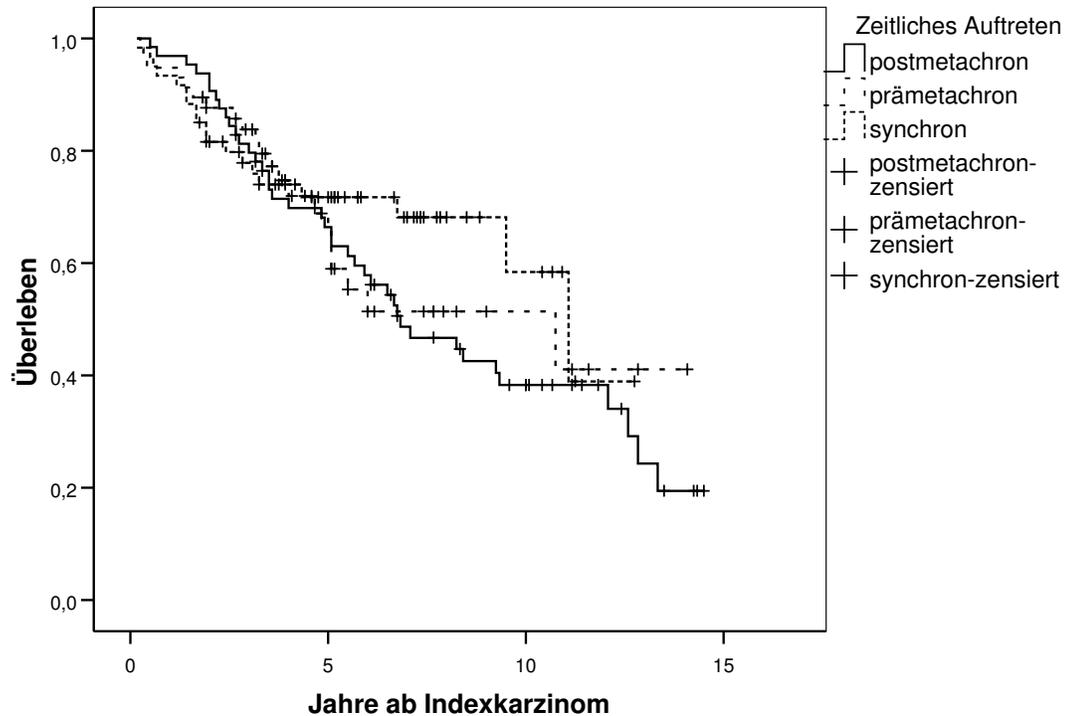
(*p*-Wert für unter 4 vs. 4-10 Jahre: 0,943, *p*-Wert für 4-10 vs. über 10 Jahre: 0,880, *p*-Wert für unter 4 vs. über 10 Jahre: 0,957)

4.3.6 Zeitliches Auftreten der multiplen Karzinome (prämetachron/ synchron/ postmetachron)

Für den Vergleich der Gruppen mit prämetachronem, synchronem und postmetachronem Karzinom wurden alle Patienten mit Drittkarzinomen ausgeschlossen (Gruppen 3,5 und 6). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Überlebenskurven.

Zeitliches Auftreten	Anzahl	5 JÜR	10 JÜR	Median
Kein multiples Karzinom	937	70%	54%	142 Monate
Prämetachron	57	66%	51%	129 Monate
Synchron	60	72%	58%	133 Monate
Postmetachron (Gruppe 7)	64	66%	38%	82 Monate

Tabelle 4.3.6 Überleben bezüglich des zeitlichen Auftretens der multiplen Karzinome (Patienten ohne Zweitkarzinom, Gruppe 1, 2 und 7)



### Überlebenskurve 4.3.6

#### Zeitliches Auftreten der Zweitkarzinome (prämetachron/synchron/postmetachron) (Gruppe 1, 2 und 7)

(*p*-Wert für prämetachron vs. synchron: 0,526; *p*-Wert für prämetachron vs. postmetachron: 0,668; *p*-Wert für synchron vs. postmetachron: 0,221)

### 4.3.7 Drittkarzinome

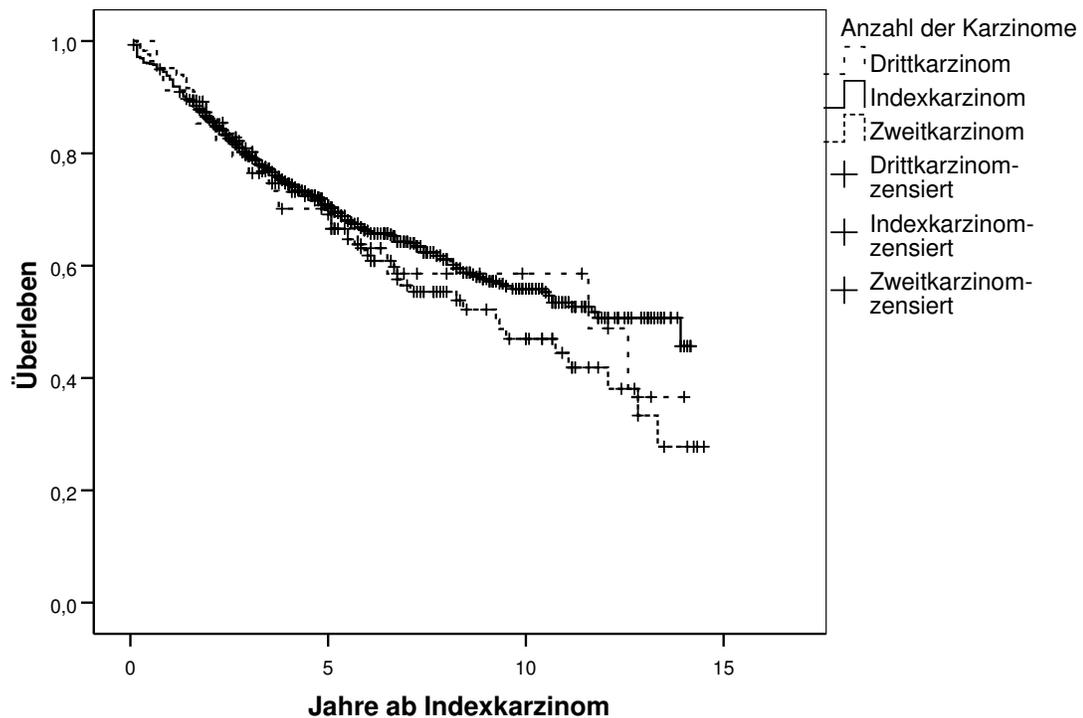
39 (3,6%) Patienten wiesen insgesamt drei Malignome auf.

Die Anzahl der Karzinome in den verschiedenen Gruppen ist in Tabelle 4.3.7.1 im Anhang dargestellt.

Im Vergleich der Überlebensraten der Patienten mit einem (dem Indexkarzinom), zwei und drei Malignomen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Zahl der Karzinome	Anzahl Patienten	5 JÜR	10 JÜR	Median
Solitärkarzinom	873 (81%)	71%	56%	167 Monate
Zweitkarzinom	166 (15,4%)	69%	47%	112 Monate
Drittkarzinom	39 (3,6%)	74%	62%	151 Monate

Tabelle 4.3.7 Überleben bezüglich der Anzahl der Karzinome (Drittkarzinome)



### Überlebenskurve 4.3.7

#### Anzahl der Karzinome (Drittkarzinome)

(*p*-Wert für Indexkarzinom vs. Zweitkarzinom 0,172, *p*-Wert für Zweitkarzinom vs. Drittkarzinom 0,483, *p*-Wert für Indexkarzinom vs. Drittkarzinom 0,947)

## **5 Diskussion**

Es wurde von mehreren Autoren berichtet, dass multiple Karzinome eine zunehmende Inzidenz zeigen. Auch in dem an der Universitätsklinik für Chirurgie in Lübeck zwischen 1990 und 2002 operierten Patientengut fiel ein hoher Anteil an Patienten auf, die neben dem kolorektalen Karzinom an einem oder mehreren weiteren Tumoren erkrankten.

Die Prävalenz wurde für kolorektale und andere Organsysteme betreffende multiple Karzinome in der Literatur zwischen 0,83 (48) und 10% (135) (4, 12, 19, 38, 55, 96, 171) vorbeschrieben.

Die Angaben für Patienten mit kolorektalem Indexkarzinom, die ein multiples Karzinom in einem anderen Organsystem entwickelten, lagen bei einer Prävalenz von 1,26-1,65% (31, 79).

In dem Krankengut der chirurgischen Universitätsklinik war die Prävalenz von multiplen Karzinomen insgesamt mit 19% höher als in den oben genannten Untersuchungen.

Auch die Prävalenz von multiplen Zweitkarzinomen in anderen Organsystemen als dem Kolorektum war mit 13% (144 von 1118) höher als in den Literaturangaben.

Für die synchronen Doppelkarzinome wurden Raten zwischen 1-11% beschrieben (2, 55, 69, 84, 102, 132, 155), diese Rate betrug in Lübeck 6,6%.

Bei metachronen Doppelkarzinomen gibt es Literaturangaben zwischen 0,2 und 10,6% (22, 26, 53, 55, 86, 95, 178), die Prävalenz für diese Gruppe wurde im untersuchten Krankengut mit 12% ermittelt und liegt damit über dem Durchschnitt der anderen Arbeiten. Die Prävalenz von Drittkarzinomen wird in der Literatur mit 0,1-2% angegeben (14, 79, 88, 102, 171).

In dieser Arbeit soll die Frage beantwortet werden, ob multiple Karzinome die Prognose bei Patienten mit kolorektalem Karzinom beeinflussen.

Im Folgenden werden die verschiedenen berechneten Variablen genauer beschrieben.

### **5.1 Alter**

Es ist bekannt, dass die Inzidenz (30, 167, 168, 171, 175) multipler Karzinome zunimmt. Gründe für diese Zunahme sind eine steigende Lebenserwartung (38,

42, 171, 164), verbesserte diagnostische Methoden (164) und therapeutische Fortschritte in der Malignombehandlung (164). Das relative Risiko für die Entwicklung von Mehrfachtumoren steigt mit dem Alter (40).

Das Durchschnittsalter liegt bei der Diagnose von multiplen kolorektalen Karzinomen zwischen 50-70 Jahren (12, 38, 48, 71, 93), bei kolorektalen Karzinomen begleitet von Tumoren anderer Organsysteme bei 60-70 Jahren (79). Bei dem untersuchten Krankengut betrug das Durchschnittsalter der Patienten mit kolorektalem Karzinom 68 Jahre und entspricht damit in etwa den Literaturangaben (10, 104).

Patienten mit multiplem Karzinom hatten einen etwas höheren Altersdurchschnitt (69 Jahre) in allen Gruppen als in der Literatur beschrieben (12, 38, 48, 71, 79, 93).

Die Aussage, dass die Inzidenz von multiplen Karzinomen mit zunehmendem Alter steige, ließ sich bis zu einem Alter von 60-80 Jahren bestätigen, hiernach zeigte sich ein Abfall der Inzidenz.

In den durchgeführten Berechnungen ergab sich nur bei Patienten ohne multiples Karzinom eine signifikante Überlebenszeitverlängerung ( $p < 0,001$ ) für jüngere Patienten unter 60 Jahre. Auch Mitry et al. (110) konnten bessere Überlebensraten bei Patienten unter 45 Jahren als bei älteren feststellen. Zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen Cai et al. (21) und Marble et al. (99), deren Untersuchung eine schlechtere Prognose für jüngere Patienten ergab, während Lee et al. (90), Chung et al. (32) und Makela et al. (98) keinen relevanten Unterschied in den Altersgruppen fanden.

Für die Patienten mit multiplem Karzinom blieb das Alter im dem Lübecker Patientengut jedoch ohne prognostischen Wert (Tab. 4.3.1.1-3, ÜLK 4.3.1.1-3).

## **5.2 Geschlecht**

Die Inzidenzrate für das kolorektale Karzinom liegt in Deutschland bei über 37.000 bei Männern, bei Frauen etwa 36.000 (10).

Die Zahl der jährlich auftretenden Neuerkrankungen an Krebs insgesamt wird auf ca. 230.500 Erkrankungen bei Männern und auf ca. 206.000 bei Frauen geschätzt (10).

Die Inzidenzraten für Karzinome insgesamt zeigen ab 1980 einen zunehmenden Verlauf. Bei Männern dürfte der Anstieg auf die häufiger und früher diagnostizierten Prostatakarzinome zurückzuführen sein (10). Bei Frauen ist ein steigender Anteil von Karzinomen der Mamma, Schilddrüse und Lunge zu beobachten (10).

In der Literatur wird die Geschlechtsverteilung bei Patienten mit multiplem Karzinom unterschiedlich beschrieben (6, 12, 38, 48, 64, 79, 93, 134, 145, 164, 179). Ein höherer Männeranteil wurde in der Studie von Demandante et al. durch einen hohen Anteil von Prostatakarzinomen erklärt (42). Bei Frauen wurde ein häufiger Befall der Mamma (8,5-35,2% (30, 47, 79)) und des Uterus sowie der Ovarien (30, 38, 47, 51) beobachtet.

In dem Patientengut der Universität zu Lübeck war die Geschlechtsverteilung bei Patienten mit singulärem und postmetachronen Karzinom annähernd ausgeglichen.

Bei den prämetachronen Doppelkarzinomen (Gruppe 1) war der Frauenanteil mit 63% etwas höher. Insgesamt waren in dieser Gruppe 48% Patientinnen, die an Malignomen der Mamma oder dem Genitalbereich erkrankt waren. In der Gruppe 2 (synchrone Karzinome) waren 70 % Männer. Die multiplen Karzinome waren zum größten Teil kolorektal lokalisiert, es bestand kein erhöhter Anteil an Prostatakarzinomen.

Die Geschlechtsverteilung hatte keinen Einfluss auf die Prognose (s. Tab. 4.3.2.1-3, ÜLK 4.3.2.1-3).

### **5.3 Lokalisation des Indexkarzinoms: Kolon vs. Rektum**

Kolorektale Karzinome sind zu ca. 65-70 % im Kolon und zu 30-35 % im Rektum einschließlich des Rektosigmoids lokalisiert (68, 103, 118).

In dem Krankengut der Universität zu Lübeck hatten 54% der Patienten ein Kolon-, 47% ein Rektumkarzinom. Es bestand somit ein höherer Anteil an Rektumkarzinomen als in der Literatur angegeben.

Die Lokalisation des Indexkarzinoms wird für das Risiko, ein Zweitkarzinom zu entwickeln, je nach Studie unterschiedlich bewertet (20, 61, 88, 101, 164, 171). So beobachteten Gervaz et al., dass ein höheres Risiko für die Entwicklung eines

kolorektalen Zweitkarzinoms bestand, wenn die Indexläsion im proximalen Kolon lokalisiert war (61). Toth et al. (164) und Maruyama et al. (101) fanden dagegen häufiger multiple Karzinome bei Patienten mit Rektumkarzinomen.

In dem Krankengut der Universität zu Lübeck wiesen Patienten mit Kolonkarzinom häufiger (62-72%) ein Zweitkarzinom auf als Patienten mit Rektumkarzinom (15-31%) (s. Tab. 4.1.0, 4.1.1.1, 4.1.2.1, 4.1.4.1).

Innerhalb der einzelnen Gruppen lag bei 72% der Patienten mit prämetachronen Karzinomen der Primärtumor im Kolon, bei den postmetachronen (Gruppe 4) bei 66% und bei den synchronen Doppelkarzinomen (Gruppe 2) bei 62%.

Eine signifikante Überlebenszeitverlängerung beim Vergleich Primärtumor im Kolon vs. Rektum konnte nicht nachgewiesen werden (s. Tab. 4.3.3.1-3, ÜLK 4.3.3.1-3). Auffällig war einzig ein grenzwertig signifikanter p-Wert von 0,058 bei Patienten mit Lokalisation des Indextumors im Rektum. Dies bezieht sich auf den Vergleich von Patienten ohne Zweitkarzinom und prämetachronem Karzinom mit einem tendenziell besseren Überleben von Patienten ohne Zweitkarzinom (s. Tab. 4.3.3.2, ÜLK 4.3.3.2).

In der Literatur wurde in keiner der aufgeführten Studien (20, 61, 88, 101, 164, 171) die Lokalisation des Primärtumors als Prognosefaktor untersucht.

#### **5.4 Lokalisation des multiplen Karzinoms: Kolorektal vs. anderes Organ**

Die Lokalisationen der multiplen Karzinome bei kolorektalem Indexkarzinom wird in den Studien von Lee et al., Maruyama et al. und Zhang et al. mit 43-57% im Kolorektum angegeben (88, 101, 179).

Bekannt ist das erhöhte Risiko bei Patienten mit HNPCC (15, 51, 53, 72, 103, 104, 119, 123, 124, 125, 163, 173), diese Patientengruppe wurde für diese Arbeit ausgeschlossen.

Bei Frauen ist das Mammakarzinom mit 8,5-35,2% (30, 47, 79) die häufigste Tumorentität, gefolgt von gynäkologischen Tumoren (Uterus 16,6% (30, 38, 51), Endometrium (47), Ovar (51)). In der Studie von Chen et al. waren Karzinome an der Cervix uteri führend (n=8), gefolgt von Karzinomen der Mamma (n=4) (30).

Bei Männern traten mit 10,4-35,5% häufig Prostatakarzinome bzw. Tumore des urogenitalen Traktes (30, 31) auf. Außerdem wurden bei Männern ein großer Teil

(45%) der extrakolischen Tumore im restlichen Magen-Darm Trakt, im Wesentlichen im Magen, gefunden (30).

Die Lunge war mit 10,4-11 % (30, 31) betroffen, wobei eine Differenzierung zwischen Männern und Frauen nicht vorgenommen wurde.

Beim Magenkarzinom liegen die Prävalenzangaben ohne weitere Beschreibung des Geschlechts bei 2-35,2% (31, 79, 92, 179), für die Leber bei 17% (31).

In Studien, in denen multiple Karzinome ohne spezifisches Indexkarzinom untersucht wurden, wurden am häufigsten kombiniert auftretend Mamma- und Lungentumore gefunden (6). Weiterhin wurde ein gehäuftes Auftreten von Malignomen im Magen mit 10-66,7% (4, 20, 28, 60, 101, 130, 145, 168) und Doppeltumore im Kolorektum (20, 28, 40) beobachtet.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2005 beschreibt neben Magen und Kolorektum einen gehäuften Befall der Leber (28).

Bei Männern war meist die Prostata (28, 60), bei Frauen Uterus (28, 60), Ovar (28) und Mamma (28, 60, 79) betroffen.

Die Entwicklung einer Zweitneoplasie in anderen Organsystemen entsteht nach Ueno et al. am häufigsten dann, wenn der Ersttumor im Ösophagus oder kolorektal liegt (168). Die häufigsten Folgekarziome nach kolorektaler Läsion sind in dieser Studie neben den kolorektalen Doppeltumoren die Magenkarzinome (168).

Es scheint eine Tendenz vorzuliegen, Doppelkarzinome im gleichen Organsystem zu entwickeln, wie Ueno et al. (168) und Slaughter et al. (154) beobachteten. Dies gilt vor allem für das Mammakarzinom und die kolorektalen Tumore (154, 168) und zwar deutlich häufiger bei synchronen als bei metachronen Neoplasien (168).

Außerdem werden bestimmte Kombinationen von Tumoren häufiger beobachtet, insbesondere von Kolon/Rektum mit Mammakarzinomen (20, 60) oder Kolon und gynäkologischen Karzinomen (39, 51). Die Assoziation von Tumoren im Kolon mit Mamma-, Uterus- und ovariellen Karzinomen (39) impliziert mögliche hormonelle, genetische oder diätetische Einflüsse (39, 60).

Bezüglich der Fälle von drei oder mehr Malignomen gibt es in der Literatur viele Einzelfallberichte, in denen über eine Häufung von kolorektalen-, Mamma-, Magen- und Lungenkarzinomen berichtet wird (11, 102, 128, 137, 160, 166).

Kan et al. beschrieben in einer Arbeit aus dem Jahre 2006 Doppelkarzinome im Kolon ascendens und Kolon sigmoideum (synchron), gefolgt von einem Magen-

und Mammatumor (beide metachron) (79). In einer Studie von Wang et al. waren alle Tumore im Kolon oder Rektum lokalisiert (171). Bittorf et al. studierten ausschließlich Patienten mit mehr als zwei Karzinomen, auch sie stellten einen häufigen Befall von Kolon und Rektum (13.1%) fest (14). Am zweithäufigsten traten Blasen Tumore auf, gefolgt von Prostata-, oralen- und Magentumoren (14). In dieser Arbeit wurde bei 57 Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 28% errechnet.

In dem Krankengut der Universität zu Lübeck wurde bei vergleichbaren Fallzahlen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74% ermittelt.

Auch in den Ergebnissen aus dem Patientengut der Universität zu Lübeck fand sich vor allem in der Gruppe der synchronen Doppelkarzinome ein hoher Anteil kolorektaler Zweitkarzinome. Der Anteil der synchronen kolorektalen Doppelkarzinome betrug 64.5% aller synchronen Karzinome. Dies entspricht 4,3% des gesamten kurativ indexoperierten Krankengutes.

Bei den prämetachronen Doppelkarzinomen betrug der Anteil kolorektaler Zweitmalignome 15%. 85% der Tumore waren extrakolisch lokalisiert, entsprechend 5% des Gesamtkrankengutes. Dies ist ein höherer Prozentsatz als in der Literatur mit 1.2-1.6 % vorbeschrieben.

Auch bei den postmetachronen Karzinomen lag das Zweitmalignom überwiegend außerhalb des Kolorektums. Dies betraf 80% der postmetachronen Tumore, entsprechend 6% des Gesamtpatientengutes. Diese Zahlen stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren überein, nach denen metachrone Tumore mehrheitlich in anderen Organsystemen auftreten (166).

Die beobachteten gehäuft auftretenden Lokalisationen der Folgekarzinome im Magen, Mamma und reproduktivem System konnten in unseren Daten bestätigt werden, allerdings befindet sich der Anteil der Magenkarzinome eher im unteren Bereich.

Der mit 17 % vorbeschriebene Anteil an Leberkarzinomen trat in der Ausprägung nicht auf. Die Lunge war in unserem Patientengut nur bei den postmetachronen Patienten häufig (12%) betroffen.

#### 5.4.1 Therapie der multiplen Karzinome

Definitiongemäß wurden alle Zweitmalignome im präoperativen Zeitraum kurativ behandelt.

Auch die synchronen Tumore wurden zu 95% kurativ therapiert.

Die Therapie der postmetachronen multiplen Tumore konnte in fast der Hälfte der Fälle (49%) in kurativer Intention durchgeführt werden. Bei kolorektalen Zweitmalignomen betrug die kurative Therapierate 82%, bei Mammakarzinomen 77% und 64% bei Tumoren des sonstigen Gastrointestinaltraktes.

Palliation überwog bei Karzinomen des Genitaltraktes, der Harnwege und der Lunge (s. Tab. 4.1.4.6-7).

Die 10-Jahres-Überlebensraten lagen bei Patienten mit kolorektalem Zweitkarzinom bei 40 % (postmetachron), 64% (prämetachron) und 76% (synchron). Waren die Malignome extrakolisch lokalisiert betrugen die Raten 46% (postmetachron), 49% (synchron) und 54% (prämetachron).

Trotz der höheren Kurationsraten bei postmetachronen kolorektalen Zweitkarzinomen konnten keine signifikanten Überlebenszeitverlängerungen für die Variable `Lokalisation des Zweitmalignoms kolorektal vs. andere Organe` nachgewiesen werden.

#### **5.5 Zeitpunkt des Auftretens des prämetachronen Karzinoms**

Das Zeitintervall zwischen Indextumor und metachronem kolorektalen Tumor wird zwischen 1 und 39 Jahren (12, 52, 71, 86, 95, 136, 171) vorbeschrieben, bei Tumoren in allen Organsystemen zwischen 2 und 27 Jahren (20, 77, 145, 168).

Bei Ueno et al. wurde die Mehrheit der Malignome nach 3 Jahren diagnostiziert, ein metachrones Karzinom trat über 25 Jahre nach dem Indexkarzinom auf (168).

Bekdash et al. fanden bei Patienten mit multiplen postmetachronen kolorektalen Karzinomen ein Intervall von unter 5 Jahren bei 10 von 22 Patienten, zwischen 5 und 10 Jahren bei 5 von 22 Fällen und ein Intervall von mehr als 10 Jahren bei 7 von 22 Patienten (12).

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen bei einem Mittelwert von 8,9 Jahren für prämetachrone und 3,2 Jahren für postmetachronen Doppelkarzinome mit denen der Literatur überein.

Die Einteilung nach Auftreten des prämetachronen Karzinoms unter 4 Jahren (n=29), 4-10 Jahren (n=15) und über 10 Jahren (n=22) wurde bisher in der Literatur auf diese Weise nicht vorgenommen.

In den Überlebenszeitvergleichen ergaben sich keine Vorteile bei längerem oder kürzerem Zeitintervall zum Indexkarzinom (ÜLK 4.3.5, Tab. 4.3.5).

## **5.6 Zeitliches Auftreten der multiplen Karzinome (prämetachron/synchron/postmetachron)**

### Synchrone Karzinome

Die Überlebensraten von Patienten mit singulärem kolorektalem und multiplem synchronem Doppelkarzinom werden kontrovers beschrieben. Einige Autoren berichten über eine ähnlich gute Prognose bei singulärem kolorektalem und synchronem Karzinom (2, 29, 55, 64, 132, 155, 171, 177), insbesondere bei gleichem Staging und kurativer Resektion (132), andere über eine schlechtere Prognose bei Patienten mit synchronem Karzinom (82, 169). Im Krankengut der Universität zu Lübeck überlebten 72% der Patienten mit synchronem Zweitkarzinom 5 Jahre, 58% 10 Jahre. Dies deckt sich mit der Mehrzahl der Literaturangaben.

### Metachrone Karzinome

In der Literatur gibt es unterschiedliche Aussagen bezüglich der Prognose im Vergleich zwischen metachronem und synchronem Auftreten. Einige Autoren beschrieben ein besseres Outcome bei metachronen Tumoren (17, 155), einige fanden schlechtere (12, 171), andere ähnliche Überlebensraten (77).

Patienten mit prä- und postmetachronen Doppelkarzinomen wiesen in dem Patientengut der Universität zu Lübeck ähnliche Überlebensraten auf (ÜLK 4.3.6, Tab. 4.3.6), die Prognose unterscheidet sich nicht von den Patienten mit singulärem kolorektalem oder synchronem Zweitkarzinom.

## 5.7 Drittkarzinome

Etwa 6,9-13,6% der Patienten mit multiplem Karzinom entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ein Drittkarzinom (20, 28). In dem Patientenkollektiv der Universität zu Lübeck wiesen 19% (39 von 205) der Patienten mit multiplem Karzinom ein Drittmalignom auf, so dass die Prävalenz deutlich höher war als bisher in der Literatur beschrieben.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 74% bei einer medianen Überlebenszeit von 151 Monaten und ist damit vergleichbar mit der Prognose beim solitären kolorektalen Karzinom (71%, 167 Monate) bzw. der bei Patienten mit zwei Malignomen (69%, 112 Monate). Ein Einfluss von Drittkarzinomen auf die Prognose konnte somit nicht nachgewiesen werden.

## 5.8 Prognosefaktoren

Die Lokalisation des multiplen Karzinoms, das Zeitintervall und die Anzahl der Karzinome wird in vielen Studien beschrieben, nur wenige untersuchten diese Variablen hinsichtlich des Überlebens. Außerdem war oft kein spezifisches Indexkarzinom gewählt.

Eine spanische Studie untersuchte die Prognose von Patienten mit multiplen Karzinomen, von denen mindestens eines kolorektal lokalisiert war, hinsichtlich der Anzahl der Karzinome und des Intervalles zwischen den Diagnosen. Diese Variablen stellten sich als prognostisch nicht relevant heraus (60).

Pan et al., Bekdash et al. und Soravia et. al beschrieben eine längere Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Malignome als einen positiven Prognosefaktor (12, 134, 155).

In einer britischen Arbeit wurde die Reihenfolge der Karzinome untersucht, so hatten Patienten mit kolorektalem Indexkarzinom und metachronem Mammakarzinom eine günstigere Prognose als umgekehrt (129).

Bei Bittorf et al. war das Überleben bezüglich der Lokalisation des multiplen Karzinoms am besten bei Karzinomen des Corpus uteri (5 JÜR 88%), gefolgt von Prostata, Harnblase, das schlechteste Überleben bestand bei Magentumoren (5 JÜR 34%) (14).

Rennert et al. beschrieben eine schlechtere Prognose bei einem Zweittumor im Rektum im Vergleich zur Lokalisation im Kolon (145).

Bezüglich der Anzahl der Karzinome (14, 20, 75, 179) herrschen widersprüchliche Ergebnisse.

In dem untersuchten Krankengut der Universität zu Lübeck hatten weder Lokalisation des multiplen Karzinoms kolorektal/extrakolisch, Zeitpunkt des Auftretens des prämetachronen Karzinoms, zeitliches Auftreten des multiplen Karzinoms prämetachron/synchron/postmetachron noch Anzahl der Karzinome in allen Gruppen einen Einfluss auf die Prognose (ÜLK 4.3.4-7).

Multiple Karzinome verschlechterten somit im Lübecker Krankengut die Prognose des kolorektalen Karzinomes nicht.

Die 10 Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 47% (Zweitkarzinome) und 62% (Drittkarzinome), im Vergleich dazu beträgt die 10 JÜR bei allen Patienten ohne Zweitkarzinom 56%. Dies war statistisch nicht signifikant.

## **5.9 Gesamtprogress nach adjuvanter Therapie**

Seit 1985 wird bei Kolonkarzinomen im Stadium III (nodal-positiv) eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (111), wodurch in der Studie von Moertel et al. eine Senkung des Rezidivrisikos von 40% und der Sterberate von 33% erreicht werden konnte (111). Während die Rezidiv- und Metastasenrate nach Chemotherapie untersucht wurde (104), ist wenig über die Inzidenz eines Zweitmalignoms bekannt.

Green et al. (66) untersuchten die Entwicklung eines zweiten kolorektalen Karzinoms nach adjuvanter Chemotherapie. Sie entdeckten bei 42 von 3278 (1,28%) Patienten ein Zweitkarzinom, die kumulative Inzidenz betrug 1,5 % in 5 Jahren. Diese Rate war höher als in der Normalbevölkerung und als bei Patienten mit Adenomanamnese. Die Zeitspanne, in welcher das Zweitkarzinom sich entwickelte, war mit durchschnittlich 18,4 Monaten relativ kurz.

Im untersuchten Lübecker Patientengut lag die Gesamtprogressionsrate (Metastasen, Rezidive oder Zweitkarzinome) beim Kolonkarzinom im Stadium III nach adjuvanter Chemotherapie bei 33%, bei Patienten ohne Zusatztherapie bei 34% (s. Tab. 4.2.2.6).

Bei 16 Patienten (8,4% von 190) wurde ein metachrones Karzinom jeglicher Lokalisation diagnostiziert, bei Patienten mit vollständiger Chemotherapie in 12% (10 von 86) und damit bei doppelt so vielen Patienten als ohne Zusatztherapie, bei denen die Rate 6% (6 von 104) beträgt (s. Tab. 4.2.2.7).

Die Fallzahlen sind allerdings sehr klein, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 56 Monate.

Beim Rektumkarzinom im Stadium II und III wird seit 1990 eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen (68, 85, 121), seit 1993 wurden Studien über eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt, die deren Nutzen belegten (23, 34, 59, 78, 117, 148, 149).

Die Gesamtprogressionsrate der Patienten mit Rektumkarzinomen im Stadium II und III betrug 32% (89 von 282) (Tab.4.2.2.9). In 5,6% (16 von 282) handelte es sich um Zweitkarzinome. Bei Patienten mit adjuvanter Therapie lag die Rate bei 4,6% (7 von 152), in der Gruppe ohne Zusatztherapie bei 7% (9 von 130) (s. Tab. 4.2.2.10). Auch hier betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 56 Monate.

Die von Green et al. beobachtete Tendenz, dass Zweitkarzinome zu einem höheren Maße nach adjuvanter Therapie auftreten, zeigte sich in dem Patientengut der Universität zu Lübeck also nur bei Patienten mit Kolonkarzinomen.

### **5.10 Gesamtprogress, Rezidive und Metastasen**

Das Risiko, ein lokoregionäres Rezidiv bzw. Fernmetastasen zu entwickeln ist in den ersten 3-5 Jahren nach kurativer Resektion eines kolorektalen Karzinoms – abhängig von genetischer Disposition (72), Tumorstadium (140, 152) und Qualität und Art des gewählten Operationsverfahren (18, 73) - am höchsten (8, 18, 19, 22, 47, 66, 67, 72, 73, 105, 107, 131, 142, 155, 178). Es werden jedoch zunehmend auch Spätrezidive beschrieben (107).

Metachrone Zweittumore treten durchschnittlich später auf als Rezidive oder Metastasen. Park et al. beobachteten, dass 33,3% der metachronen Tumore nach 5 Jahren auftraten (136).

Betrachtet man den Gesamtprogress im Lübecker Patientengut ohne Berücksichtigung einer adjuvanten Therapie oder des Stadiums, fand sich bei Patienten mit Doppelkarzinom (prämetachron und/oder synchron) eine

Gesamtprogressionsrate von 29,4 % (41 von 141 Patienten) (s. Tab. 4.2.2.3), in der Gruppe ohne prämetachrones oder synchrones Karzinom lag die Gesamtprogressionsrate bei 25% (230 von 937) (s. Tab. 4.2.2.2). Der Unterschied war nicht signifikant.

Distante Metastasen wurden im Verlauf bei 17% der Patienten ohne Zweitkarzinom diagnostiziert, bei Patienten mit prämetachronem und/oder synchronem Karzinom waren es ebenfalls 17%.

Diese Raten sind niedriger als die in der Literatur mit 25% bei Patienten ohne Zweitkarzinom beschriebenen (151).

Die Lokalrezidivrate betrug 6,6% bei Patienten ohne Zweitkarzinom und 4,3% bei Patienten mit multiplem Tumor. Die Rate entspricht der in der Literatur mit 2-32% vorbeschriebenen (8, 18, 68, 107, 120, 142).

Postmetachrone Zweitkarzinome traten häufiger bei Patienten mit vorbestehendem synchronem und/oder prämetachronem Tumor auf (13,5%). Bei Patienten mit singulärem kolorektalem Karzinom entwickelte sich bei 7% ein postmetachrones Zweitkarzinom. Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur (20, 22, 26, 28, 53, 55, 57, 77, 86, 95, 135, 155, 161, 178).

Ein prämetachrones oder synchrones Karzinom ist also auch nach unserer Datenlage ein Risikofaktor für die Entwicklung eines weiteren metachronen Karzinoms.

Der Grund für die Zunahme von multiplen Karzinomen (40) ist noch nicht abschließend geklärt. Es werden verschiedene Theorien zur Entstehung multipler Karzinome wie genetische, hormonelle, iatrogene, umweltbedingte und immunologische Faktoren diskutiert (17, 20, 30, 39, 42, 82, 96, 97, 175).

Auch behandlungsbedingte Faktoren, wie die Auswirkung von Chemo- und Strahlentherapie, müssen weiter beobachtet werden (20, 30, 96, 165, 175).

Risikofaktoren wie familiär-genetische Dispositionen (FAP, HNPCC) (46, 72, 87, 103, 104, 119, 123, 124, 125), Nikotin (27, 103, 138), Alkoholabusus (50, 103, 119) Adipositas (24, 43, 68, 119, 122, 144) sowie hohes Lebensalter (42) sind bekannte Risikofaktoren der Karzinomgenese.

Sowohl das in dem Patientengut der Universität zu Lübeck beobachtete vermehrte Auftreten von Drittkarzinomen als auch die Häufung der multiplen Karzinome in

bestimmten Organen sprechen für ein Fortwirken von prädisponierenden Risikofaktoren (47).

Insbesondere sind hier die Assoziationen von Kolon-, Mamma-, Lungen-, Magentumoren und Karzinomen im reproduktiven System zu nennen. Dieses bevorzugte Befallsmuster wurde in der Literatur beschrieben und ließ sich auch in unseren Daten nachweisen.

Die Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung in der westlichen Welt durch verbesserte medizinische Versorgung spielt ebenfalls eine Rolle für die Entstehung multipler Karzinome (38, 42).

Eine steigende Inzidenz von multiplen Karzinomen im höheren Lebensalter wird beschrieben, auch in dem untersuchten Kollektiv der Universität zu Lübeck zeigte sich dieses Phänomen bis zu einem Alter von 60-80 Jahren.

Die Beobachtung, dass eine vorangegangene Beckenbestrahlung beim Rektumkarzinom die Entstehung eines Zweitkarzinoms zu fördern scheint (20, 30, 175), ließ sich in unseren Untersuchungen nicht reproduzieren. Es entwickelten 4,6% (7 von 152) der Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie ein postmetachrones Karzinom, während 7% (9 von 130) ohne adjuvante Therapie betroffen waren (s. Tab. 4.2.2.10).

### **5.11 Nachsorge und Ausblick**

Basierend auf der Erkenntnis, dass multiple Karzinome in den letzten Jahren immer häufiger auftreten, außerdem zum Teil später als Rezidive und distante Metastasen, sollte die Nachsorge diagnostik modifiziert werden.

Koloskopien sollten bei Risikopatienten über die 5-Jahresgrenze hinaus empfohlen werden. Die Therapie kolorektaler Zweitkarzinome kann bei rechtzeitiger Diagnostik, die zumeist durch die Endoskopie erfolgt, meistens in kurativer Intention durchgeführt werden.

Bei häufig auftretender Kombination kolorektaler mit gynäkologischen bzw. urologischen Zweitmalignomen sollten Patienten mit gynäkologischen/urologischen Malignomen in der Anamnese auf ein kolorektales Karzinom gescreent werden (145).

Die Effizienz eines solchen erweiterten Nachsorgeschemas sollte in klinischen Studien überprüft werden.

Auswertungen der Nachsorge des Krankengutes der chirurgischen Klinik aus 13 Jahren ergaben hochsignifikante Überlebenszeitverlängerungen für 1. regelmäßig nachgesorgte Patienten, 2. asymptomatische Patienten, 3. Patienten mit normalen CEA-Werten zum Zeitpunkt des Rückfalls, 4. kurativ reoperierte Patienten, 5. palliativ chirurgische vs. andere palliative Therapieformen (127).

Das et al. beobachteten in einer Analyse von Patientengut zwischen 1973 und 1992, dass die Zweitkarzinome in einem immer früheren Stadium diagnostiziert werden (40). Weitere Studien unterstützten diese Beobachtung (114). Dies kann bereits als Hinweis für suffiziente Nachsorgeschemata bzw. gründlicher Basisuntersuchungen gewertet werden.

Obwohl sich bereits viele Autoren und Forschungsprojekte mit den Charakteristika von multiplen Tumoren auseinandergesetzt haben und es Hinweise für die Genese gibt, bleiben viele Fragen offen. Es sollten neben weiteren epidemiologischen und klinischen Studien auch molekulargenetische Untersuchungen getätigt werden, die das Verständnis der Genese von multiplen Karzinomen erweitern. Wünschenswert wäre durch dieses Verständnis neue Optionen für Vorsorge, Therapie und Nachsorge mit einer relevanten Überlebenszeitverlängerung bzw. Verbesserung der Lebensqualität.

## **6 Zusammenfassung**

Das kolorektale Karzinom ist eines der häufigsten Karzinome in der westlichen Welt. Eine Vielzahl von Prognosefaktoren für kolorektale Karzinome wurde bereits untersucht und in der Literatur beschrieben. Inwieweit jedoch das Auftreten von multiplen Karzinomen (lokal oder extrakolisch) die Prognose des Patienten beeinflusst wurde in der Literatur bisher kaum adressiert.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob das Auftreten von Zweit- bzw. multiplen Karzinomen einen Einfluss auf die Prognose des Patienten mit kolorektalem Karzinom hat und inwieweit das zeitliche Auftreten (synchron oder metachron) hierbei eine Rolle spielt. Zusätzlich sollte die Frage beantwortet werden, ob Patienten nach einer adjuvanten Radiatio/Chemotherapie vermehrt Zweittumore entwickeln.

In einem Behandlungszeitraum von 1990 bis 2002 wurden an der medizinischen Universität zu Lübeck 1500 Patienten wegen eines kolorektalen Karzinoms

operiert. Von diesen wiesen insgesamt 276 (19%) multiple Malignome auf. Aufgrund des hohen Anteils multipler Karzinome wurde das Patientenkollektiv auf eine prognostische Bedeutung der Mehrfachtumore untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte ausschließlich an kurativ indexoperierten Patienten, um begleitende prognostische Faktoren zu minimieren. Das Kollektiv wurde nach zeitlichem Auftreten des Mehrfachtumors in Gruppen unterteilt (prämetachrone, synchrone und postmetachrone) und hinsichtlich unterschiedlicher Variablen wie Alter bis/über 60 Jahre, Geschlecht, Lokalisation des Index Tumors Kolon/Rektum, Lokalisation des Doppeltumors Kolon/anderes Organ, Zeitfaktor des Auftretens bei prämetachronen Tumoren, Anzahl zusätzlicher Neoplasien und zeitlichem Auftreten analysiert.

Bei den statistischen Auswertungen konnten keine signifikanten Unterschiede im Überleben der einzelnen Gruppen nachgewiesen werden und auch das Überleben der Patienten ohne multiples Malignom (5 JÜR 70%, 10 JÜR 54%) unterschied sich nicht wesentlich von dem der Patienten mit Mehrfachtumoren. Das Auftreten multipler Karzinome war somit im untersuchten Krankengut kein Prognosefaktor bei Patienten mit kolorektalem Indexkarzinom. Dies zeigt, dass eine mehrfache Tumorerkrankung nicht zwingend mit einer schlechteren Prognose des Patienten einhergehen muss und spricht für die Notwendigkeit einer suffizienten Nachbetreuung.

Darüber hinaus konnte keine Signifikanz für das Auftreten von Zweitkarzinomen nach durchgeführter Chemotherapie und/oder Radiatio nachgewiesen werden, so dass die adjuvante Radiatio/Chemotherapie keinen relevanten Einfluss auf das Entstehen von multiplen Karzinomen zu haben scheint.

## **7 Literaturverzeichnis**

-1- Abe J, Andrews P, Bedard A, Boone J, Douglas L, Gebhard K, Jackson N, Koo M, McKeen K, Morrell D, O`Connor L, Percy C, Potts M, Seiffert J, Sullivan N, Young J; Editors: Fritz A, Ries L: The SEER Program Code Manual. Third Edition, January 1998. <http://seer.cancer.gov/manuals/codeman.pdf> Gefunden am: 05.10.2008.

-2- Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M: Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. Am J Surg. 1989 Mar;157(3):299-302.

-3- Andreola S, Leo E, Belli F, Gallino G, Sirizzotti G, Sampietro G: Adenocarcinoma of the lower third of the rectum: metastases in lymph nodes smaller than 5 mm and occult micrometastases; preliminary results on early tumor recurrence. Ann Surg Oncol. 2001 Jun;8(5):413-7.

-4- Arai T, Sawabe M, Takubo K, Kanazawa K, Esaki Y: Multiple colorectal cancers in the elderly: a retrospective study of both surgical and autopsy cases. J Gastroenterol. 2001 Nov;36(11):748-52.

-5- Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, Michelassi F: Incidence and therapeutic implications of synchronous colonic pathology in colorectal adenocarcinoma. Surgery. 1997 Oct;122(4):706-9; discussion 709-10.

-6- Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K, Tas S, Tas F, Disci R, Topuz E: Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. Am J Clin Oncol. 2000 Aug;23(4):364-70.

-7- Ballesté B, Bessa X, Piñol V, Castellví-Bel S, Castells A, Alenda C, Paya A, Jover R, Xicola RM, Pons E, Llor X, Cordero C, Fernandez-Bañares F, de Castro L, Reñé JM, Andreu M: Detection of metachronous neoplasms in colorectal cancer patients: identification of risk factors. Dis Colon Rectum. 2007 Jul;50(7):971-80.

- 8- Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, Bovino A, Sammartino P, Stipa V: Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum*. 1996 Apr;39(4):388-93.
- 9- Barozzi C, Ravaioli M, D'Errico A, Grazi GL, Poggioli G, Cavrini G, Mazziotti A, Grigioni WF: Relevance of biologic markers in colorectal carcinoma: a comparative study of a broad panel. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):647-57.
- 10- Batzler WU, Giersiepen K, Hentschel S, Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Kierschke J, Kraywinkel K, Meyer M, Stabenow R, Stegmaier C, Bertz J, Haberland J, Wolf U; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.): *Krebs in Deutschland 2003-2004*, 6. überarbeitete Auflage, S. 11, 14, 18, Robert Koch-Institut, Berlin, 2008.
- 11- Baykal C, Baykal Y, Taskiran C, Esinler I, Demiroglu A, Dogan R, Ayhan A: An extraordinary case of four primary tumors in the same patient, involving the uterine cervix, lung, skin, and rectum. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(5):451-2.
- 12- Bekdash B, Harris S, Broughton CI, Caffarey SM, Marks CG: Outcome after multiple colorectal tumors. *Br J Surg*. 1997 Oct;84(10):1442-4.
- 13- Bilchik AJ, Perez CA, Tollenar RW, Morton DL, Velde CJ van de: Multivariate analysis of 18 prognostic factors in early colon cancer: a prospective, multi-center trial. Meeting: 2002 ASCO Annual Meeting, Category: Gastrointestinal cancer, Sub-category: Lower GI Cancer, Abstract No: 686. [www.asco.org](http://www.asco.org) Gefunden am 08.06.2008.
- 14- Bittorf B, Kessler H, Merkel S, Brückl W, Wein A, Ballhausen WG, Hohenberger W, Günther K: Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumors. *Eur J Surg Oncol*. 2001 Apr;27(3):302-13.

- 15- Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ: Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1999 Jun;42(6):717-21.
- 16- Boyle P, Ferlay J: Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):481-8.
- 17- Brown SR, Finan PJ, Hall NR, Bishop DT: Incidence of DNA replication errors in patients with multiple primary cancers. *Dis Colon Rectum*. 1998 Jun;41(6):765-9.
- 18- Bülow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ, Danish TME Study Group, RANX05 Colorectal Cancer Study Group: Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2003 Aug;90(8):974-80.
- 19- Bulow S, Svendsen LB, Mellempgaard A: Metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1990 May;77(5):502-5.
- 20- Cai C, Wang M: A clinicopathological analysis of 22 cases of multiple malignant tumors. *Chin Med Sci J*. 2002 Jun;17(2):124-6.
- 21- Cai SR, Zheng S, Zhang SZ: Multivariate analysis of prognostic factors in colorectal cancer patients with different ages. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005 Aug;27(8):483-5.
- 22- Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ, Christensen MA: Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1993 Apr;36(4):388-93.
- 23- Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M: Preoperative radiotherapy for resectable cancer: A meta-analysis. *Jama*. 2000 Aug 23-30;284(8):1008-15.

- 24- Calle EE: Obesity and cancer. *BMJ*. 2007 Dec 1;335(7630):1107-8. Epub 2007 Nov 6.
- 25- Capra F, Scintu F, Zorcolo L, Marongiu L, Casula G: Synchronous colorectal and renal carcinomas. Is it a definite clinical entity? *Chir Ital*. 2003 Nov-Dec;55(6):903-6.
- 26- Cerdan J, Torres-Melero J, Diez M, Balsa T, Balibrea JL: Colorectal metachronous tumors. *Rev Esp Enferm Dig*. 1996 Oct;88(10):655-9.
- 27- Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE: Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Dec 6;92(23):1888-96.
- 28- Cheng HY, Chu CH, Chang WH, Hsu TC, Lin SC, Liu CC, Yang AM, Shih SC: Clinical analysis of multiple primary malignancies in the digestive system: a hospital-based study. *World J Gastroenterol*. 2005 Jul 21;11(27):4215-9.
- 29- Chen HS, Sheen-Chen SM: Synchronous and `early` metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum*. 2000 Aug;43(8):1093-9.
- 30- Chen YR, Wang HM, Chen SS, Liou TY, Hwang YF, Chen JB: A clinical study of colorectal cancer accompanied by cancer of other organs. *Chin Med J (Taipei)*. 1995;55:381-5.
- 31- Chiang JM, Yeh CY, Changehien CR, Chen JS, Tang R, Tsai WS, Fan CW: Clinical features of second other-site primary cancers among sporadic colorectal cancer patients--a hospital-based study of 3,722 cases. *Hepatogastroenterology*. 2004 Sep-Oct;51(59):1341-4.
- 32- Chung YF, Eu KW, Machin D, Ho JM, Nyam DC, Leong AF, Ho YH, Seow-Choen F: Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1998 Sep;85(9):1255-9.

- 33- Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, Bechi P, Cortesini C: Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg.* 2002 Mar;26(3):384-9.
- 34- Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet.* 2001 Oct 20;358(9290):1291-304.
- 35- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C: Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):979-94.
- 36- Coufal O, Zaloudik J, Svobodnik A, Sefr R, Penka I, Kaplan Z, Tomasek J, Fait V: Do we comply with the standard classification of staging in colorectal carcinoma after curative resection? *Rozhl Chir.* 2003 Jan;82(1):17-24.
- 37- Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, Schofield PF: Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1984 Dec;71(12):941-3.
- 38- Cury Mde S, Forones NM: Multiple primary neoplasms in colorectal cancer patients. *Arq Gastroenterol.* 2000 Apr-Jun;37(2):89-92.
- 39- Curtis RE, Boice JD Jr, Kleinerman RA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr : Summary : multiple primary cancers in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985 Dec;68:219-42.
- 40- Das A, Chak A, Cooper GS: Temporal trend in relative risk of second primary colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jun;101(6):1342-7.

- 41- Day GL, Blot WJ : Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer*. 1992 Jul 1;70(1):14-9.
- 42- Demandante CG, Troyer DA, Miles TP: Multiple Primary Malignant Neoplasms: Case Report and a Comprehensive Review of the Literature. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):79-83.
- 43- Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, Raich P, Colangelo L, O`Connell MJ, Wolmark N: Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 15;98(22):1647-54.
- 44- Dong C, Hemminki K: Multiple primary cancers of the colon, breast and skin (melanoma) as models for polygenic cancers. *Int J Cancer*. 2001 Jun 15;92(6):883-7.
- 45- Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990 Nov 1;323(18):1228-33.
- 46- Emmrich P, Holzer H: Tumor genesis and prognostic factors in colorectal carcinoma with special consideration of tumor localization. *Zentralbl Chir*. 1999;124(12):1079-86.
- 47- Enblad P, Adami HO, Glimelius B, Krusemo U, Pahlman L: The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer*. 1990 May 1;65(9):2091-100.
- 48- Engin K: Cancers in multiple primary sites. *Int Surg*. 1994 Jan-Mar;79(1):33-7.
- 49- Enker WE, Dragacevic S: Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experience in etiology and pathogenesis. *Ann Surg*. 1978 Jan;187(1):8-11.
- 50- Enstrom JE: Colorectal cancer and beer drinking. *Br J Cancer*. 1977 May;35(5):674-83.

- 51- Evans HS, Moller H, Robinson D, Lewis CM, Bell CM, Hodgson SV: The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut*. 2002 May;50(5):647-52.
- 52- Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, Broghamer WL, Polk HC Jr.: Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. An analysis of incidences and current trends. *Dis Colon Rectum*. 1988 Jul;31(7):518-22.
- 53- Fajobi O, Yiu CY, Sen-Gupta SB, Boulos PB: Metachronous colorectal cancers. *Br J Surg*. 1998 Jul;85(7):987-901.
- 54- Fang P, Qian F, Wu JZ: Clinicopathological analysis of 39 patients with multiple primary synchronous colorectal carcinoma. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2007 Nov;10(6):535-539.
- 55- Fante R, Roncucci L, Di Gregorio C, Tamassia MG, Losi L, Benatti P, Pedroni M, Percesepe A, De Pietri S, Ponz de Leon M: Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer*. 1996 May 15;77(10):2013-21.
- 56- Fegiz G, Ramacciato G, Indinnimeo M, Gozzo P, Valabrega S, De Angelis R, Barillari P: Synchronous large bowel cancer: a series of 47 cases. *Ital J Surg Sci*. 1989;19(1):23-8.
- 57- Filograna MA, Ugenti I, Lattarulo S, Pezzolla A, Ferrarese F, Fabiano G: Large bowel multiple tumors. *Chir Ital*. 2007 Mar-Apr;59(2):207-16.
- 58- Franchi F, Rossi L, Izzo L, Binda B, Pastore C, Falconi C, Amoroso A, Cammarata A, Cicconetti F, Seminara P: The surgeon's decision as a prognostic factor in a pool of patients with colorectal cancer coming from different institutions. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003 Sep;22(3):385-8.
- 59- Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L: Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a

randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*. 1993 Jun;36(6):564-72.

-60- Garcia-Anguiano F, Marchena Gomez J, Aguiar Morales JA, Gomez Guerra G, Conde Martel A, Cruz Benavides F: Colorectal cancer in the context of multiple primary malignant neoplasms. *Rev Esp Enferm Dig*. 1995 May;87(5):369-74.

-61- Gervaz P, Bucher P, Neyroud-Caspar I, Soravia C, Morel P: Proximal location of colon cancer is a risk factor for development of metachronous colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum*. 2005 Feb;48(2):227-32.

-62- Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN: Ulcerative colitis and Crohn`s disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994 Nov;35(11):1590-2.

-63- Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH: Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Nov 2;86(21):1600-8.

-64- Gomez Iglesias S, Cunat Albert E, Torregrosa Puerta S, Lozano Requena JA, Tovar Gomez O, Del Pino Porres J: Synchronous multiple carcinomas of the colon and rectum. Presentation of 18 cases and review of the literature. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1989 Oct;76(4):316-20.

-65- Govindarajan R, Shah RV, Erkman LG, Hutchins LF: Racial differences in the outcome of patients with colorectal carcinoma. *Cancer*. 2003 Jan 15;97(2):493-8.

-66- Green RJ, Metlay JP, Propert K, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ, Haller DG: Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med*. 2002 Feb; 136(4):261-9.

- 67- Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, Fazio VW: Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2002 Aug;45(8):1029-34.
- 68- Hauser H, Berger A, Herbst F, Heuberger G, Klimpfinger M, Lechner P, Pfeifer H, Karner-Hanusch J, Mischinger HJ, Teleky B, Stanek C, Tschmelitsch J, Tuchmann A: Kolorektales Karzinom, ACO Manual der chirurgischen Krebstherapie, Mai 2006. [www.aco-asso.at/ag/kolorekt/index.html](http://www.aco-asso.at/ag/kolorekt/index.html) Gefunden am 10.06.2008.
- 69- Heald RJ, Bussey HJ: Clinical experiences at St. Mark`s Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 1975 Jan-Feb;18(1):6-10.
- 70- Heinavaara S, Hakulinen T: Parametric mixture model for analysing relative survival of patients with multiple cancers. *J Cancer Epidemiol Prev*. 2002;7(3):147-53.
- 71- He JJ: Meta analysis of 2025 cases with multiple primary colorectal carcinoma. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2006 May;9(3):225-9.
- 72- Hemminki K, Li X, Dong C: Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Jul;10(7):793-8.
- 73- Hermanek P Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P: Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg*. 1994 Apr;65(4):287-97.
- 74- Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, Muranaka T, Tekeshita M, Watanabe J, Yoshida K, Sugimachi K: Distribution of synchronous and metachronous multiple colorectal cancers. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar-Apr;51(56):443-6.

- 75- Ikeda Y, Saku M, Kawanaka H, Nonaka M, Yoshida K: Features of second primary cancer in patients with gastric cancer. *Oncology*. 2003;65(2):113-7.
- 76- Jacobasch G, Jacobasch KH: Molecular etiology of colorectal carcinogenesis, clinical manifestations and therapy. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 1997 Mar;91(2):125-33.
- 77- Kaibara N, Koga S, Jinnai D: Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a coexisting early cancer. *Cancer*. 1984 Nov 1;54(9):1870-4.
- 78- Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Shimizu Y, Kodera Y, Yamamura Y: Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum*. 2003 Feb;46(2):160-7.
- 79- Kan JY, Hsieh JS, Pan YS, Wang WM, Chen FM, Jan CM, Huang YS, Huang TJ, Wang JY: Clinical characteristics of patients with sporadic colorectal cancer and primary cancers of other organs. *Kaohsiung J Med Sci*. 2006 Nov;22(11):547-53.
- 80- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):638-46.
- 81- Kato I, Ogawa H, Tominaga S: Multiple primary cancer and its risk factors in the Aichi Cancer Registry. *Jpn J Clin Oncol*. 1985 Apr;15 Suppl 1:255-64.
- 82- Kimura T, Iwagaki H, Fuchimoto S, Hizuta A, Orita K: Synchronous colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 1994 Oct;41(5):409-12.
- 83- Knast W, Strutyńska-Karpińska M, Rabczyński J: Surgical treatment of patients with multiple carcinomas. *Med Sci Monit*. 2001 Nov-Dec;7(6):1256-62.

- 84- Koness RJ, King TC, Schechter S, McLean SF, Lodowsky C, Wanebo HJ: Synchronous colon carcinomas: molecular-genetic evidence for multicentricity. *Ann Surg Oncol*. 1996 Mar;3(2):136-43.
- 85- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Mar 14;324(11):709-15.
- 86- Lan YT, Lin JK, Li AF, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Wang HS, Chang SC: Metachronous colorectal cancer: necessity of post-operative colonoscopic surveillance. *Int J Colorectal Dis*. 2005 Mar;20(2):121-5. Epub 2004 Sep 2.
- 87- Lawrence SP, Ahnen DJ: Approach to the patient with colonic polyps. [www.utdol.com](http://www.utdol.com) UpToDate, Version 17.1, February 2009. Gefunden am 05.03.2009.
- 88- Lee TK, Barringer M, Myers RT, Sterchi JM: Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumors. *Ann Surg*. 1982 Apr;195(4):501-7.
- 89- Lee TK, Myers RT, Scharyj M, Marshall RB: Multiple primary malignant tumors (MPMT): study of 68 autopsy cases (1963-1980). *J Am Geriatr Soc*. 1982 Dec;30(12):744-53.
- 90- Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT: Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Am Surg*. 1994 Aug;60(8):607-12.
- 91- Leggett BA, Cornwell M, Thomas LR, Buttenshaw RL, Searle J, Young J, Ward M: Characteristics of metachronous colorectal carcinoma occurring despite colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum*. 1997 May;40(5):603-8.
- 92- Lim SB, Jeong SY, Choi HS, Sohn DK, Hong CW, Jung KH, Chang HJ, Park JG, Choi IJ, Kim CG: Synchronous gastric cancer in primary sporadic colorectal

cancer patients in Korea. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Jan;23(1):61-65. Epub 2007 Aug 28.

-93- Li W, Zhan Y, Li G: Double cancers: a clinical analysis of 156 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 1996 Jul;18(4):296-8.

-94- Lockhard-Mummery HE, Heald RJ: Metachronous cancer of the large intestine. *Dis Colon Rectum.* 1972 Jul-Aug;15(4):261-4.

-95- Luchtefeld MA, Ross DS, Zander JD, Folse JR: Late development of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1987 Mar;30(3):180-4.

-96- Lynch C: Section I: Biology, History, Clinical Significance-  
The Biology of Multiple Primary Cancers  
[www.naaccr.org/filesystem/pdf/PDF%20Multiple%20Primary%20Review%20FINAL%2005-13-03.pdf](http://www.naaccr.org/filesystem/pdf/PDF%20Multiple%20Primary%20Review%20FINAL%2005-13-03.pdf) Gefunden am 04.05.2008.

-97- Maekawa SJ, Aoyama N, Shirasaka D, Kuroda K, Tamura T, Kuroda Y, Kasuga M: Excessive alcohol intake enhances the development of synchronous cancerous lesion in colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Mar;19(2):171-5. Epub 2003 Jun 21.

-98- Makela J, Kiviniemi H, Laitinen S: Prognostic factors after surgery in patients younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2002 Jul-Aug;49(46):971-5.

-99- Marble K, Banerjee S, Greenwald L: Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol.* 1992 Nov;51(3):179-82.

-100- Martin Perez E, Serrano Sanchez PA, Larranaga Barrera E: Synchronous carcinoma of the colon and the rectum (21 cases). *Rev Esp Enferm Dig.* 1992 Jun;81(6):393-7.

- 101- Maruyama H, Hasuike Y, Furukawa J, Naoi M, Takata N, Yayoi E, Okamura J, Okamoto S: Multiple colorectal carcinomas and colorectal carcinoma associated with extracolonic malignancies. Surg Today. Jpn J Surg. 1992;22(2):99-104.
- 102- Masvidal Calpe R, Codina Cazador A, Farres Coll R, Alcobilla Ferrara E, Gomez Castella F, Girones Vila J: Synchronous colonic and rectal carcinomas. Rev Esp Enferm Dig. 1993 Oct;84(4):231-4.
- 103- Matzakos T, Lawrence SP, Ahnen DJ: Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. [www.utdol.com](http://www.utdol.com) UpToDate, Version 17.1, January 2009. Gefunden am 05.03.2009.
- 104- Mayer RJ, Scherübl H: Maligne Tumoren des Gastrointestinaltraktes. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.): Harrisons Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin. Band 1, 16. Auflage, 2005;554-571.
- 105- McFall MR, Woods WG, Miles WF: Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: results of an empirical surveillance programme. Colorectal Dis. 2003 May;5(3):233-40.
- 106- Meagher AP: Colorectal cancer: is the surgeon a prognostic factor? A systematic review. Med J Aust. 1999 Sep 20;171(6):308-10.
- 107- Merkel S, Meyer T, Göhl J, Hohenberger W: Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2002 Nov;28(7):716-22.
- 108- Meyerhardt JA, Mayer RJ: Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005 Feb 3;352(5):476-87.
- 109- Micev M, Cosic-Micev M, Todorovic V: Postoperative pathological examination of colorectal cancer. Acta Chir Iugosl. 2000;47(4 Suppl 1):67-76.
- 110- Mitry E, Benhamiche AM, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J: Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with

older patients in a well-defined French population. Dis Colon Rectum. 2001 Mar;44(3):380-7.

-111- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, Veeder MH, Mailliard JA: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Ann Intern Med. 1995 Mar 1;122(5):321-6.

-112- Neugut AI, Meadows AT, Robinson E: Multiple Primary Cancers. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins. 1999;484.

-113- Neuhaus H: Vorsorge zur Prävention: oder Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. Dtsch Arztebl 1998;95(10):A-530/B-445/C-420.

-114- Nikoloudis N, Saliangas K, Economou A, Andreadis E, Siminou S, Manna I, Georgakis K, Chrissidis T: Synchronous colorectal cancer. Tech Coloproctol. 2004 Nov;8 Suppl 1:s177-9.

-115- No authors listed: Clinical and pathological analyses of patients with a family history of colorectal cancer. Registry Committee, Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. Jpn J Clin Oncol. 1993 Dec;23(6):342-9.

-116- No authors listed: Gastrointestinal: synchronous and metachronous colorectal cancers. J Gastroenterol Hepatol. 2003 Apr;18(4):457.

-117- No authors listed: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997 Apr 3;336(14):980-7.

-118- No authors listed: Krebsregister Schleswig-Holstein <http://www.kebsregister-sh.de/datenbank/index.php> Gefunden am 27.9.2008.

-119- No authors listed: Leitlinie `Kolorektales Karzinom, Screening und Prävention` des Wissensnetzwerkes evidence.de. Ergebnisse einer

interdisziplinären Konsensuskonferenz, Bochum, Januar 1999.  
[http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/KR-Karzinom\\_Start/KR-KarzinomText/kr-karzinomtext.html](http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/KR-Karzinom_Start/KR-KarzinomText/kr-karzinomtext.html) Gefunden am 05.10.2008.

-120- No authors listed: Multiple Primary Neoplasms.  
[http://training.seer.cancer.gov/module\\_coding\\_primary/unit05\\_multi\\_primary01.html](http://training.seer.cancer.gov/module_coding_primary/unit05_multi_primary01.html) Gefunden am 05.10.2008.

-121- No authors listed: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. N Engl J Med. 1985 Jun 6;312(23):1465-72.

-122- No authors listed: Recommendations for preventing cancer.  
[http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao\\_cancer.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao_cancer.pdf)  
Gefunden am 21.06.2008.

-123- No authors listed: What is Familial Adenomatous Polyposis (FAP)? The David G. Jagelman Inherited Colorectal Cancer Registries.  
<http://www.clevelandclinic.org/registries/inherited/fap.htm> Gefunden am 05.10.2008.

-124- No authors listed: What is Hereditary Non-polyposis Colorectal cancer? The David G. Jagelman Inherited Colorectal Cancer Registries.  
<http://clevelandclinic.org/registries/inherited/hnpcc.htm> Gefunden am 05.10.2008.

-125- No authors listed: What is the Peutz-Jegher`s syndrome? The David G. Jagelman Inherited Colorectal Cancer Registries.  
<http://www.clevelandclinic.org/registries/inherited/pjs.htm> Gefunden am 05.10.2008.

-126- Oancea TG, Horvat T, Singer D: Therapeutic possibilities and limits in multiple primary carcinomas: consideration of 38 cases. Eur J Surg Oncol. 1993 Feb;19(1):1-9.

- 127- Oevermann E, Herold A, Schiedeck T, Killaitis C, Bruch HP: Follow-up for Colorectal Carcinomas. A Critical Balance of 14-Years Follow-up. *Colonproctology*. 1992;21(2):84-92.
- 128- Oncel M, Kurt N, Altuntas YE, Ozturk S, Ozdemir N, Bahadir I: A patient with metachronous gastric, colonic, and thyroid cancers: a case report. *Int Surg*. 2003 Jan-Mar;88(1):1-5.
- 129- Oskooei B, Putcha V: Period analysis of survival in patients with multiple primary cancers. 2002. <http://www.ukacr.org.uk> Gefunden am 05.07.2005.
- 130- Ouchi A, Sakuma A, Sugawara T, Kawakami K, Shiiba K, Ebina N, Sato T: Clinico-pathological studies on multiple colorectal cancer. *Gan No Rinsho*. 1983 Oct;29(12):1424-32.
- 131- Ovaska J, Järvinen H, Kujari H, Perttilä I, Mecklin JP: Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg*. 1990 Jun;159(6):593-6.
- 132- Oya M, Takahashi S, Okuyama T, Yamaguchi M, Ueda Y: Synchronous colorectal carcinoma: clinico-pathological features and prognosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Jan;333(1):38-43.
- 133- Pandey R: Prognostic factors predicting outcome in colorectal cancers. On-line seminars and tutorials. Department of Pathology, SGPGIMS, Lucknow, India. <http://www.sgpgi.ac.in/path/seminars/ccaproq.html> Gefunden am 05.10.2008.
- 134- Pan Y, Wang J, Liang H: 116 multiple primary cancers in the digestive system. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2002 Mar;24(2):191-3.
- 135- Papadopoulos V, Michalopoulos A, Basdanis G, Papapolychroniadis K, Paramythiotis D, Fotiadis P, Berovalis P, Harlaftis N: Synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol*. 2004 Nov;8 Suppl 1:s97-s100.

- 136- Park IJ, Yu CS, Kim HC, Jung YH, Han KR, Kim JC: Metachronous colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2006 May;8(4):323-7.
- 137- Patel S, Alfonso AE, Landis J, Suarez J: Three synchronous multiorgan primary cancers. All stage I. *Arch Surg.* 1985 Oct;120(10):1182-4.
- 138- PDQ Cancer Genetics Editorial Board: National Cancer Institute: Genetics of Colorectal Cancer  
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/genetics/colorectal/HealthProfessional/page2> Gefunden am 05.10.2008.
- 139- Pfeiffer J, Ridder GJ, Maier W, Birkenhäger R: Genetische Ursachen von multiplen Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.  
[www.egms.de/pdf/journals/cpo/2008-4/cpo000378.pdf](http://www.egms.de/pdf/journals/cpo/2008-4/cpo000378.pdf) Gefunden am 06.06.2008.
- 140- Pietra N, Sarli L, Thenasseril BJ, Costi R, Sansebastiano G, Peracchia A: Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology.* 1998 Sep-Oct; 45(23):1573-8.
- 141- Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R: Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors. *Dis Colon Rectum.* 2004 Jul;47(7):1192-200.
- 142- Poulin EC, Schlachta CM, Gregoire R, Seshadri P, Cadeddu MO, Mamazza J: Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2002 Jun;16(6):989-95. Epub 2002 Feb 28.
- 143- Raab R, Werner U, Lohlein D: Multiple colorectal cancers: properties and long-term prognosis. *Chirurg.* 1988 Feb;59(2):96-100.
- 144- Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007 Dec 1;335(7630):1134. Epub 2007 Nov 6.

- 145- Rennert G, Robinson E, Rennert HS, Neugut AI: Clinical characteristics of metachronous colorectal tumors. *Int J Cancer*. 1995 Mar 16;60(6):743-7.
- 146- Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (Hrsg.): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008. Gefunden am 04.05.2008.
- 147- Robinson E, Neugut AI: Clinical aspects of multiple primary neoplasms. *Cancer Detect Prev*. 1989;13(5-6):287-92.
- 148- Rödel C, Sauer R: Radiotherapy and concurrent radiochemotherapy for rectal cancer. *Surg Oncol*. 2004 Aug-Nov;13(2-3):93-101.
- 149- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R; German Rectal Cancer Study Group: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
- 150- Schmiegel W, Adler G, Frühmorgen P, Fölsch U, Graeven U, Layer P, Petrasch S, Porschen R, Pox C, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M: Colorectal carcinoma: prevention and early detection in an asymptomatic population--prevention in patients at risk--endoscopic diagnosis, therapy and after-care of polyps and carcinomas. German Society of Digestive and Metabolic Diseases/Study Group for Gastrointestinal Oncology. *Z Gastroenterol*. 2000 Jan;38(1):49-75.
- 151- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rödel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C: Update S3-guideline `colorectal cancer` 2008. *Z Gastroenterol*. 2008 Aug;46(8):799-840.

- 152- Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Campora E: Factors influencing incidence and extension of metachronous liver metastases of colorectal adenocarcinoma. A multivariate analysis. *Hepatogastroenterology*. 1997 Jul-Aug;44(16):1057-62.
- 153- Shureiqi I, Cooksley CD, Morris J, Soliman AS, Levin B, Lippmann SM: Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Aug 15;93(16):1264-6.
- 154- Slaughter PD: The multiplicity of origin of malignant tumors: Collective review. *Internat Ast Surg*. 1944;79-89.
- 155- Soravia C, Egeli RA, Obradovic M, Ambrosetti P, Marti MC, Raymond L, Rohner A: Multiple tumors of the colon and rectum. *Helv Chir Acta*. 1993 Mar;59(4):613-6.
- 156- Staudacher C, Chiappa A, Zbar AP, Bertani E, Biella F: Curative resection for colorectal cancer in the elderly. Prognostic factors and five-year follow-up. *Ann Ital Chir*. 2000 Jul-Aug;71(4):491-6; discussion 496-7.
- 157- Stief CG, Jonas U, Raab R: Long-term follow-up after surgery for advanced colorectal carcinoma involving the urogenital tract. *Eur Urol*. 2002 May;41(5):546-50.
- 158- Svendsen LB, Bülow S, Mellempgaard A: Metachronous colorectal cancer in young patients: expression of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome? *Dis Colon Rectum*. 1991 Sep;34(9):790-3.
- 159- Takeuchi H, Toda T, Nagasaki S, Kawano T, Minamisono Y, Maehara Y, Sugimachi K: Synchronous multiple colorectal adenocarcinomas. *Surg Oncol*. 1997 Apr;64(4):304-7.

- 160- Tamura M, Shinagawa M, Funaki Y: Synchronous triple early cancers occurring in the stomach, colon and gallbladder. *Asian J Surg.* 2003 Jan;26(1):46-8; discussion 49.
- 161- Törnqvist A, Ekelund G, Leandoer L: Early diagnosis of metachronous colorectal carcinoma. *Aust N Z J Surg.* 1981 Oct;51(5):442-5.
- 162- Togashi K, Konishi F, Ozawa A, Sato T, Shito K, Kashiwagi H, Okada M, Nagai H: Predictive factors for detecting colorectal carcinomas in surveillance colonoscopy after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2000 Oct;43(10 Suppl):S47-53.
- 163- Tomoda H, Baba H, Taketomi A, Kohnoe S, Seo Y, Saito T: Second primary extracolonic cancers in Japanese hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncol Rep.* 1998 Jan-Feb;5(1):143-5.
- 164- Toth A, Harsanyi L, Szecseny A: Multiple primary malignant tumors of patients treated for colorectal carcinoma (clinical analysis of 61 cases). *Acta Chir Hung.* 1989;30(2):163-9.
- 165- Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty E, Van Leeuwen FE, Lynch CF, Adami J, Gospodarowicz M, Wacholder S, Inskip P, et al : Second cancers among long-term survivors of non-Hodgkin`s lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Dec 1;85(23):1932-7.
- 166- Tsantilas D, Ntinas A, Petras P, Zambas N, Al Mogrambi S, Frangandreas G, Spyridis C, Gerasimidis T: Metachronous colorectal adenocarcinomas. *Tech Colonproctol.* 2004 Nov;8 Suppl 1:202-4.
- 167- Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, Hiyama T, Kitagawa T, Kinoshita N: Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. *Jpn J Cancer Res.* 1994 Apr;85(4):339-45.

- 168- Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T: Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2003 Jun;8(3):162-7.
- 169- Wagner HE, Barbier PA, Luder PJ, Niederhauser U: Prognosis in synchronous colorectal carcinomas. *Z Gastroenterol*. 1988 Feb;26(2):117-20.
- 170- Wang H, Huang X, Wang Y: Multi-primary colorectal carcinoma. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1995 Dec;33(12):765-7.
- 171- Wang HZ, Huang XF, Wang Y, Ji JF, Gu J: Clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of multiple primary colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004 Jul 15;10(14):2136-9.
- 172- Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, Lin TC, Jiang JK, Yang SH, Wang HS, Chen PM: CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2002 Jan-Feb;49(43):160-4.
- 173- Wang Z, Zhao B, Xu Y, Wan Y, Bu D, Huang Y: Genealogical research of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2002 Jun;40(6):411-3.
- 174- Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-1414.
- 175- Watanabe S: Epidemiology of multiple primary cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1990 May;17(5):967-73.
- 176- Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F; UICC International Union Against Cancer (Hrsg.): *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. Springer, Heidelberg. 5. Auflage, S.66, 1997.

-177- Xu LB, Shao YF, Zhao DB, Wu TC, Wang HP, Zhao P: Therapeutic options and prognosis of synchronous multiple primary colorectal carcinomas. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005 Jul;27(7):435-7.

-178- Yamazaki T, Tekii Y, Okamoto H, Sakai Y, Hatakeyama K: What is the risk factor for metachronous colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum*. 1997 Aug;40(8):935-8.

-179- Zhang CH, He YL, Zhan WH, Cai SR, Huang MJ, Wang JP, Peng JJ: Clinical analysis of multiple primary carcinomas in colorectal cancer patients. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2005 Jan;8(1):38-40.

## **8 Anhang**

### **Tabellen 3.2**

#### Tabellen 3.2.0

#### Adjuvante Therapie der Index Tumoren Rektum/Kolon bei kurativer Indexoperation (alle Stadien)

##### Indexkarzinom: Kolon

	Radiatio		Gesamt
	Nein	Ja	
Chemotherapie Nein	506	0	506
Ja	106	1	107
Gesamt	612	1	613

##### Indexkarzinom: Rektum

	Radiatio			Gesamt
	Nein	Ja	Unbekannt	
Chemotherapie Nein	323	25	0	348
Ja	21	116	0	137
Unbekannt	0	0	1	1
Gesamt	344	141	1	486

##### Indexkarzinom: Kolon+Rektum

	Radiatio		Gesamt
	Nein	Ja	
Chemotherapie Nein	14	0	14
Ja	1	4	5
Gesamt	15	4	19

Tabelle 3.2.1

siehe Text

**Tabellen 4.1**

Tabelle 4

30-Tages-Letalität nach Indexoperation

Gruppe	30-Tages- Letalität Ja/Nein	Anzahl	Prozent
Kein multiples Karzinom	Nein	937	96,7
	Ja	32	3,3
	Gesamt	969	100
Prämetachrones Karzinom	Nein	66	97,1
	Ja	2	2,9
	Gesamt	68	100
Prämetachron und synchron	Nein	5	100
Synchrones Karzinom	Nein	70	92,1
	Ja	6	7,9
	Gesamt	76	100

Tabelle 4.1

Lokalisation des multiplen Karzinoms Kolon/Rektum vs. extrakolisch

	Kolon/Rektum	Extrakolisch	Kolon/Rektum und extrakolisch	Gesamt
Prämetachron	8	58	2	68
Synchron	48	27	1	76
Prämetachron und synchron	-	1	4	5
Postmetachron (Gruppe 4)	16	66	1	83
Postmetachron (Gruppe 7)	13	51		64

Anm: da in den Überlebenskurven nach Abzug der 30-Tages-Letalität gerechnet wurde, ändern sich die Zahlen geringfügig. Für die Berechnung der extrakolischen Tumore (n=144) wurde Gruppe 7 verwendet.

Tabellen 4.1.0

Allgemeine Daten der Patienten ohne multiples Karzinom

Geschlecht	Weiblich	Männlich	Gesamt
N	478	491	969
Prozent	49,3	50,7	100

Alter	Bis 40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Über 90	Gesamt
N	18	58	202	264	289	126	12	969
Prozent	1,9	6	20,8	27,2	29,8	13	1,2	100

Lokalisation Indextumor	Kolon	Rektum	Gesamt
N	514	455	969
Prozent	53	47	100

UICC Stadium	0	I	II	III	IV	Nicht definiert	Gesamt
N	24	294	320	298	26	7	969
Kein Zweitkarzinom Prozent	2,5%	30,3%	33%	30,8%	2,7%	0,7%	100

Risikofaktoren	Risikofaktoren	Keine Risikofaktoren	Gesamt
N	529	440	969
Prozent	54,6	45,4	100

30-Tages-Letalität	30-Tages -Letalität	Nicht verstorben	Gesamt
N	32	937	969
Prozent	3,3	96,7	100

Zusatztherapie	Zusatztherapie	Keine Zusatztherapie	Unbekannt	Gesamt
N	365	603	1	969
Prozent	37,7	62,2	0,1	100

#### Tabellen 4.1.1

#### Prämetachrone Karzinome

##### Tabelle 4.1.1.1

#### Allgemeine Daten der prämetachronen Gruppe

Geschlecht	Weiblich	Männlich	Gesamt
N	43	25	68
Prozent	63,2%	36,8%	100%

Alter	Bis 40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Ge- samt
N	-	2	9	27	20	10	68
Prozent	-	2,9%	13,2%	39,7%	29,4%	14,7%	100

Lokalisation Indextumor	Kolon	Rektum	Kolon und Rektum	Gesamt
N	49	19	-	68
Prozent	72,1%	27,9%	-	100%

UICC Stadium Indextumor	0	I	II	III	IV	Nicht definier bar	Gesamt
N	1	19	24	22	2	0	68
Prozent	1,5%	27,9%	35,3%	32,4%	2,9%	0	100 %

Risiko- faktoren	Risikofaktoren	Keine Risikofaktoren	Gesamt
N	40	28	68
Prozent	58,8%	41,2%	100%

30-Tages- Letalität	30-Tages-Letaliät	Nicht verstorben	Gesamt
N	2	66	68
Prozent	2,9%	97,1%	100%

Zusatz- therapie	Zusatz- therapie	Keine Zusatz- therapie	Unbekannt	Gesamt
N	19	48	1	68
Prozent	27,9%	70,6%	1,5%	100%

Tabelle 4.1.1.2

Prämetachrone (n=68) Gruppe 1:

Lokalisation des multiplen Karzinoms

Prämetachrone kurativ (Gruppe 1)		
Organ	Anzahl	Prozent
Kolorektal	8	11,8%
Genitale	19 Weiblich: 12 Männlich: 7	27,9%
Mamma	18	26,5%
Niere	3	4,4%
Blase	3	4,4%
Lunge	1	1,5%
Leber	1	1,5%
Sonstige	11	16,2%
Mehrere:	4	5,9%
Genitale (w) und Kolorektum	1	
Magen und Mamma	1	
Genitale (w) und Haut	1	
Sigma und Osteosarkom	1	
Gesamt	68	100%

Tabelle 4.1.1.3

Zeitpunkt des Auftretens des prämetachronen Karzinoms unter 4 Jahre/4-10

Jahre/ über 10 Jahre

	Unter 4 Jahre	4-10 Jahre	Über 10 Jahre
Prämetachrones Karzinom	29 (44%)	15 (23%)	22 (33%)

## Tabellen 4.1.2

### Synchrone Karzinome

#### Tabelle 4.1.2.1

##### Allgemeine Daten der synchronen Gruppe (Gruppe 2)

Geschlecht	Weiblich	Männlich	Gesamt
N	23	53	76
Prozent	30,3%	69,7%	100%

Alter (Jahre)	Bis 40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Gesamt
N	2	6	12	22	24	10	76
Prozent	2,6%	7,9%	15,8%	28,9%	31,6%	13,2%	100%

Lokalisation Indextumor	Kolon	Rektum	Kolon und Rektum	Gesamt
N	47	12	17	76
Prozent	61,8%	15,8%	22,4%	100%

UICC Stadium Indextumor	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Ge- samt
N	1	19	32	22	2	76
Prozent	1,3%	25%	42,1%	28,9%	2,6%	100 %

Risiko- faktoren	Risikofaktoren	Keine Risikofaktoren	Gesamt
N	46	30	76
Prozent	60,5%	39,5%	100%

30-Tages- Letalität	30-Tages-Letaliät	Nicht verstorben	Gesamt
N	6	70	76
Prozent	7,9%	92,1%	100%

Zusatz- therapie	Zusatz- therapie	Keine Zusatz- therapie	Unbekannt	Gesamt
N	32	44	-	76
Prozent	42,1%	57,9%		100%

Tabelle 4.1.2.2

Synchrone (n=76), Gruppe 2:

Lokalisation des multiplen Karzinoms

Organ	Anzahl	Prozent
Kolorektal	48	63,2%
Genitale	3	3,9%
Niere	3	3,9%
Blase	3	3,9%
Pankreas	3	3,9%
Magen	2	2,6%
Lunge	2	2,6%
Dünndarm	1	1,3%
Ösophagus	1	1,3%
Mamma	1	1,3%
Sonstige	7	9,2%
Mehrere:	2	2,6%
Prostata und Blase	1	
Darm und sonstiges	1	
Gesamt	76	100%

Tabellen 4.1.3

Synchrone und prämetachrone Karzinome

Tabelle 4.1.3.1

Allgemeine Daten der synchronen und prämetachronen Gruppe (Gruppe 3)

Geschlecht	Weiblich	Männlich	Gesamt
N	2	3	5
Prozent	40%	60%	100%

Alter	Bis 40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Ge- samt
N							
Prozent	-	1 20%	-	1 20%	2 40%	1 20%	5 100%

Lokalisation	Kolon	Rektum	Kolon und Rektum	Gesamt
Indextumor				
N	3	-	2	5
Prozent	60%		40%	100%

UICC- Stadium	Sta- dium 0	Sta- dium I	Sta- dium II	Sta- dium III	Sta- dium IV	Nicht definier- bar	Gesamt
Indextumor							
N	1	1	1	2	0	0	5
Prozent	20%	20%	20%	40%	0 0	0 0	100

Risiko- faktoren	Risikofaktoren	Keine Risikofaktoren	Gesamt
N	2	3	5
Prozent	40%	60%	100%

30-Tages- Letalität	30-Tages-Letaliät	Nicht verstorben	Gesamt
N	-	5	5
Prozent		100%	100%

Zusatz- therapie	Zusatz- therapie	Keine Zusatz- therapie	Unbekannt	Gesamt
N	1	4	-	5
Prozent	20%	80%		100%

Tabelle 4.1.3.2

Synchrone und prämetachrone (n=5) Gruppe 3: Lokalisation des multiplen Karzinoms

Organ prämetachron	Organ synchron	Anzahl	Prozent
Schilddrüse	Kolorektal	1	20%
Mamma	Lunge	1	20%
Lunge	Kolorektal	1	20%
Genitale	Kolorektal	2	40%
Gesamt		5	100%

Tabellen 4.1.4

Postmetachrone Karzinome

Tabelle 4.1.4.1

Allgemeine Daten der postmetachronen Gruppe (Gruppe 4)

Geschlecht	Weiblich	Männlich	Gesamt
N	37	46	83
Prozent	44,6%	55,4%	100%

Alter	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Gesamt
N	6	16	30	20	11	83
Prozent	7,2%	19,3%	36,1%	24,1%	13,3%	100%

Lokalisation Indextumor	Kolon	Rektum	Kolon und Rektum	Gesamt
N	55	26	2	83
Prozent	66,3%	31,3%	2,4%	100%

UICC Stadium	Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Gesamt
Index	1	25	32	23	2	83
N	1,2%	30,1%	38,6%	27,7%	2,4%	100%

Risiko- faktoren	Risikofaktoren	Keine Risikofaktoren	Gesamt
N	42	41	83
Prozent	50,6%	49,4%	100%

Zusatz- therapie	Zusatztherapie	Keine Zusatztherapie	Gesamt
N	29	54	83
Prozent	34,9%	65,1%	100%

Tabelle 4.1.4.2

Postmetachrone Karzinome (Gruppe 4, n=83):

Lokalisation des multiplen Karzinoms

Kolorektal	17 (1 Pat. mit 2 post. Darmtumoren, 1 Pat. mit Darm und sonstiges)	20,5%
Genitale	11 (1 Pat. mit 2 Genitaltumoren )	13,3%
Lunge	11 (1 Pat. mit 2 Lungentumoren)	13,3%
Mamma	9	10,8%
Magen	6 (1 Pat. mit 2 Magentumoren, 1 Pat mit Magen und Genitale)	7,2%
Blase	5	6%
Niere	3	3,6%
Leber	3	3,6%
Gehirn	2	2,4%
Ösophagus	1	1,2%
Pankreas	1	1,2%
Sonstige	14 ( 1 Pat. mit sonstige und Magen)	16,9%
Gesamt	83	100%

Anm: bei Patienten mit postmetachronen Drittkarzinomen wurde der Patient unter das zuerst aufgetretene Karzinom gruppiert.

Tabelle 4.1.4.3

Lokalisation des multiplen Karzinoms bei Patienten mit einzelner postmetachronen Karzinom (Gruppe 7, n=64)

Kolorektal	13	20,3%
Genitale	9	14,1%
Lunge	9	14,1%
Mamma	6	9,4%
Magen	6	9,4%
Blase	3	4,7%
Niere	2	3,1%
Leber	2	3,1%
Gehirn	2	3,1%
Pankreas	1	1,6%
Sonstiges	11	17,2%
Gesamt	64	100%

Tabelle 4.1.4.4

Lokalisation des postmetachronen Karzinoms bei Patienten mit prämetachronem Karzinom (Gruppe 5, n=9)

Kolorektal	2	22,2%
Genitale	1	11,1%
Mamma	1	11,1%
Blase	1	11,1%
Ösophagus	1	11,1%
Sonstiges	3	33,3%
Gesamt	9	100%

Tabelle 4.1.4.5

Lokalisation des postmetachronen Karzinoms bei Patienten mit synchronem Karzinom (Gruppe 6, n=10)

Kolorektal	2	20%
Mamma	2	20%
Lunge	2	20%
Genitale	1	10%
Niere	1	10%
Blase	1	10%
Leber	1	10%
Gesamt	10	100%

Tabelle 4.1.4.6

Therapie der postmetachronen Karzinome nach Tumorentitäten

	Symptomatisch	Kurativ	Palliativ chirurgisch	Palliativ sonstiges	Unbekannt	Gesamt
Kolo- rektum	0	14	2	1	0	17
Sonstiger GIT	2	4	1	3	1	11
Genitale	2	4	3	2	0	11
Harnwege	0	3	4	1	0	8
Lunge	4	4	0	2	1	11
Mamma	0	7	1	1	0	9
Gehirn	1	0	1	0	0	2
Sonstiges	2	5	3	2	2	14
Gesamt	11	41	15	12	4	83

Anm: `palliativ sonstiges` steht für eine Radio/Chemotherapie.

Tabelle 4.1.4.7

Operationsart der postmetachronen Karzinome nach Tumorentitäten

	Kei- ne	Re- sek- tion	Er- weiterte Re- sektion	Kolo- sto- mie	Lokale Tumor- ektomie	Ex- plorative Lapa- roskopie	Uro- log. OP	Un- be- kannt	Ge- samt
Kolo- rektum	0	13	0	1	2	1	0	0	17
Son- stiger GIT	5	5	0	0	0	0	0	1	11
Geni- tale	4	6	1	0	0	0	0	0	11
Harn- wege	1	6	0	0	0	0	1	0	8
Lunge	5	5	0	0	0	1	0	0	11
Mam- ma	0	6	0	0	3	0	0	0	9
Gehirn	1	0	0	0	1	0	0	0	2
Son- stiges	4	5	0	0	4	0	0	1	14
Ge- samt	20	46	1	1	10	2	1	2	83

## Tabellen 4.2

Tabelle 4.2.1

Nachsorgeprogramm ab 1997 am Beispiel eines High-risk-Patienten

Monate post-operativ	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36-60	Ab 5 Jahre 2 jährl. Intervall
Anamnese/ Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Labor/CEA	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sonographie		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Röntgen- Thorax		x		x		x		x		x	x
Endoskopie	x			x		x		x		x	x

Tabelle 4.2.2.1

Tumorprogress bei kurativ indexoperierten Patienten (Überblick)

Progress	Häufigkeit	Prozent	Tumorprogress an mehreren Lokalisationen
Rezidiv	22	2 %	
Metastase	122	11.3 %	
Postmetachrones Karzinom	62	5.8 %	
Rezidiv und Metastase	44	4.1%	65 Patienten (6.1%)
Postmetachrones Karzinom und Metastase	19	1.8%	
Postmetachrones Karzinom, Rezidiv und Metastase	2	0.2%	
Progress gesamt	271	25.1%	
Von	1078	100%	

Tabelle 4.2.2.2

Tumorprogress bei Patienten ohne prämetachrones/synchrones Karzinom  
(alle Stadien)

Anmerkung: Patienten mit einem Tumorprogress an mehreren Lokalisationen wurden wie folgt zusammengefasst:

- Rezidiv und Metastasen unter Patienten mit Rezidiv
- Zweitkarzinom und Metastasen unter Patienten mit Zweitkarzinom
- Zweitkarzinom, Metastasen und Rezidiv unter Patienten mit Zweitkarzinom

Progress	Häufigkeit (Prozent)	Zusammenfassung	Progress an mehreren Lokalisationen
Rezidiv	20 (2.1%)	60 (6.4%)	57 Patienten (6%)
Rezidiv und Metastase	40 (4.3%)		
Metastase	106 (11.3 %)	106 (11.3)	
Postmetachrones Zweitkarzinom	47 (5%)	64 (6.8%)	
Zweitkarzinom und Metastase	15 (1.6%)		
Zweitkarzinom, Metastase und Rezidiv	2 (0.2%)		
Progress gesamt	230 (25%)		
Von	937 (100%)		

Metastasen gesamt: 163 (17,3% von 937)

Rezidive gesamt: 62 (6,6% von 937)

Tabelle 4.2.2.3

Tumorprogress bei Patienten mit prämetachronem und/oder synchronem Karzinom (alle Stadien)

Progress	Häufigkeit (Prozent)	Zusammenfassung	Progress an mehreren Lokalisationen
Rezidiv	2 (1.4%)	6 (4.3%)	8 (5.7%)
Rezidiv und Metastase	4 (2.8%)		
Metastase	16 (11.3%)	16 (11.3%)	
Postmetachrones Zweitkarzinom	15 (10.6%)	19 (13.5%)	
Zweitkarzinom und Metastase	4 (2.8%)		
Zweitkarzinom, Metastase und Rezidiv	0		
Gesamt	41 (29,4%)		
Von	141 (100%)		

Metastasen gesamt: 24 (17% von 141)

Rezidive gesamt: 6 (4,3% von 141)

Tabelle 4.2.2.4

Adjuvante Radiochemotherapie und Zweitkarzinome bei kurativ indexoperierten Patienten (alle Stadien)

	Ja	Nein	Gesamt
Adjuvante Therapie	255 (23%)	863 (77%)	1118
Zweitkarzinom	29 (11,3% v. 255)	54 (6,2% v. 863)	83

Tabelle 4.2.2.5

UICC Stadium Kolonkarzinom

Stadium	Chemotherapie		Anzahl
	Nein	Ja	
0	11	0	11 (1,8%)
I	158	0	158 (25,7%)
II	221	16	237 (38,6%)
III	104	86	190 (30,9%)
IV	10	5	15 (2,4%)
Unbekannt	2	0	2 (0,3%)
Gesamt	506 (83%)	107 (17,4%)	613 (100%)

Tabelle 4.2.2.6

Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC Stadium III

	Kein Progress	Progress	Gesamt
Keine Chemo	69 (6,4%)	35 (3,2%) (34% v. 104)	104 (9,6%) (55% v. 190)
Chemo	58 (5,4%)	28 (2,6%) (33% v. 86)	86 (8%) (45% v. 190)
Gesamt	127 (11,8%)	63 (5,8%) (33 % v. 190)	190 (17,6%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf 1078 kurativ Indexoperierte.

Tabelle 4.2.2.7

Adjuvante Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom UICC Stadium III/  
Progress nach Rezidiv/Metastasen/Zweitkarzinom

	Rezidiv	Metas- tase	Zweit- karzinom	Rez.+Met.	Zca+ Met.	Zca ges	Gesamt
Keine Chemo	1 (0,1%)	23 (2,1%)	6 (0,6%)	5 (0,5%)	0	6 (3,1% v. 190) (6% v. 104)	35 (3,2%) (34% v. 104)
Chemo	0	14 (1,3%)	6 (0,6%)	4 (0,4%)	4 (0,4%)	10 (5% v.190) (12% v. 86)	28 (2,6%) (33% v. 86)
Gesamt	1 (0,1%)	37 (3,4%)	12 (1,1%)	9 (0,8%)	4 (0,4%)	16 (8,4% v. 190)	63 (5,8%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf 1078 kurativ Indexoperierte.

Tabelle 4.2.2.8

UICC-Stadium Rektumkarzinom

Stadium	Radiatio			Anzahl
	Nein	Ja	Unbekannt	
0	14	0	0	14 (2,9%)
I	162	8	1	171 (35,2%)
II	74	59	0	133 (27,4%)
III	56	93	0	149 (30,7%)
II und III	130	152	0	282 (58%)
IV	2	12	0	14 (2,9%)
Unbekannt	5	0	0	5 (1%)
Gesamt	313 (64,4%)	172 (35,4%)	1 (0,2%)	486 (100%)

Tabelle 4.2.2.9

Adjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC Stadium II und III

	Kein Progress	Progress	Gesamt
Keine Radiochemo	89 (8,2%)	41 (3,8%) (31,5% v. 130)	130 (12%) (46% v. 282)
Radiochemo	104 (9,6%)	48 (4,5%) (31,5% v. 152)	152 (14,1%) (54% v. 282)
Gesamt	193 (18,2%)	89 (8,3%) (32% v. 282)	282 (26,2%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf 1078 kurativ Indexoperierte.

Tabelle 4.2.2.10

Adjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit Rektumkarzinom UICC Stadium II und III/

Progress nach Rezidiv/Metastasen/Zweitkarzinom

	Rezidiv	Metas-tase	Zweitca	Rez+ Met	Zca+ Met	Rez+ Met+ Zca	Zca ges	Ge-samt
Keine Radiochemo	7 (0,6%)	11 (1%)	6 (0,6%)	14 (1,3%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	9 (7% v.130)	41 (3,8%)
Radiochemo	4 (0,4%)	29 (2,7%)	5 (0,5%)	8 (0,7%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	7 (4,6% v.152)	48 (4,5%)
Ge-samt	11 (1%)	40 (3,7%)	11 (1%)	22 (2%)	3 (0,3%)	2 (0,2%)	16 (5,6% v.282)	89 (8,3%)

Die Prozentangaben beziehen sich auf 1078 kurativ Indexoperierte.

Tabelle 4.2.2.11

Kolonkarzinome UICC Stadium III und Rektumkarzinomen Stadium II und III/adjuvante Therapie und Zweitkarzinome

	Adjuvante Therapie	Keine adjuvante Therapie	Gesamt
Kolon/ Rektumkarzinom	238	234	472
Zweitkarzinom	17 (7,1% v. 238)	15 (6,4% v. 234)	32

## **Tabellen 4.3**

Tabelle 4.3.7.1

Anzahl der Karzinome (incl.postmetachrone)

(nach Abzug der 30-Tages-Letalität)

	Anzahl der Karzinome	Häufigkeit
Ohne Zweitkarzinom	1	873
Post-metachron (Gruppe 7)	2	57
	3	7
Prämetachron (Gruppe 1)	2	53
	3	4
Prä-und post (Gruppe 5)	3	9
Prä-und syn (Gruppe 3)	3	5
Synchron (Gruppe 2)	2	56
	3	4
Synchron und post (Gruppe 6)	3	10
Gesamt	1	873
	2	166
	3	39

Amsterdam-1-Kriterien: nur für kolorektale Karzinome

Alle Kriterien müssen erfüllt sein

1. mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom
2. einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
3. Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
4. mindestens ein Patient mit der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
5. Ausschluss einer Familiären Adenomatösen Polyposis (FAP)

Amsterdam-2-Kriterien: schließen auch extrakolische Tumore ein

Alle Kriterien müssen erfüllt sein

1. mindestens drei Familienangehörige mit HNPCC-assoziiertem Karzinom (Kolon/ Rektum, Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/ Urether)
2. einer davon Verwandter ersten Grades der beiden anderen
3. Erkrankungen in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen
4. mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr
5. Ausschluss einer FAP

Bethesda-Kriterien: erweiterter Kriterienkatalog

Mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein

1. positive Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien
2. synchrone/ metachrone Kolon-/ Rektumkarzinome oder HNPCC-assoziierte Karzinomerkrankungen (Endometrium, Nierenbecken/ Urether, Dünndarm, Magen, Ovar, hepatobiliäres System)
3. zwei erstgradig verwandte betroffene Familienmitglieder mit Kolon-/ Rektumkarzinom und/ oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung (einer < 45 Jahre) und/ oder Adenom des Kolons oder Rektums vor dem 40. Lebensjahr
4. Kolon-/ Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
5. undifferenzierte rechtsseitige Kolonkarzinome (solid/ cribriform) vor dem 45. Lebensjahr
6. siegelringzelliges Kolonkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
7. Adenom des Kolons oder des Rektums vor dem 40. Lebensjahr

Risikofaktoren: Als Risikofaktoren wurden berücksichtigt: allgemeine Begleiterkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, M.Crohn), Polyposis/Pseudomelanosis coli, positive Familienanamnese, exogene Faktoren (Nikotin, Alkohol), sonstiges.

**Bogen der Erst- und Folgeerhebung:**

---

---

**MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT LÜBECK**  
**Klinik für Chirurgie**

**COLORECTALE CARCINOME**

**ERST- UND FOLGEERHEBUNG**

**PATIENT** \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_ Geschlecht:  männlich  weiblich

Anschrift: \_\_\_\_\_

---

**HAUSARZT** \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

**Aufnahmedatum** \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_  Ersterhebung  Folge Nummer \_\_\_\_\_  
 auswärts

**Anlass**

1  Primärtumor / Folgeop      2  Zweitca. / erneut.Tumor      3  Notfall  
4  Nebenbefund / Resttumor      5  sonstiges      9  Anlaß unbekannt

**Prätherapeutische Symptome** 0  nein      1  ja      9  unb.  
 Anämie       Diarrhoe       gyn. Symptome



**Karnofsky-Index** \_\_\_\_\_ %

**Begleiterkr. / Risikofaktoren** 0  nein 1  ja 9  unb.  
0  allg. Begleiterkrankungen 0  Colitis ulcerosa / M.Crohn 0  Polyposis /  
Pseudomelan. coli  
0  Familienanamnese positiv 0  exogene Risikofaktoren 0  sonstiges

**Präop. Zusatztherapie** 0  nein 1  ja 9  unb.  
0  Chemotherapie 0  Hyperthermie 0  Polypektomie  
0  Radiatio 0  Kryochirurgie 0  symptomatische Therapie  
0  Immuntherapie 0  Lasertherapie 0  sonstige Therapie

**Op-Grund** 3  Not-Op bei Ileus 7  Not-Op and. Ursache  
1  elektiv 4  Not-Op bei Perforation 6  sonstiges  
2  Not-Op bei Blutung 5  Not-Op bei Peritonitis 9  unbekannt

**Op**

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

0  Handnaht \_\_\_\_\_ cm Resektionsrand

**Operateur** \_\_\_\_\_

**Eingriffswertigkeit** 2  palliativ mit Tumorres. 4  probatorisch  
1  radikal 3  palliativ ohne Tumorres. 5  sonstiges

0 O R 0	1 O R 1	2 O R 2	<b>gesamt</b>
0 O R 0	1 O R 1	2 O R 2	<b>Tumor</b>

2

**Histologie** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_      **T C N C M C**

**Grading** \_\_\_\_\_      **Lymphknotenbefall** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ **L** \_\_\_\_\_

**UICC-Stadium** \_\_\_\_\_      **Stadium Lebermetas.** \_\_\_\_\_

**Fernmetastasen**

- |                                     |                                      |                                    |
|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Leber      | <input type="checkbox"/> Pleura      | <input type="checkbox"/> Lunge     |
| <input type="checkbox"/> Ovar       | <input type="checkbox"/> Lymphknoten | <input type="checkbox"/> Dünndarm  |
| <input type="checkbox"/> Peritoneum | <input type="checkbox"/> Knochen     | <input type="checkbox"/> Gehirn    |
|                                     |                                      | <input type="checkbox"/> sonstiges |

**Komplikationen**

- |  |   |                                    |                                   |                                 |                                   |
|--|---|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Abszeß                | <input type="checkbox"/> Apoplex        | <input type="checkbox"/> MOV       | <input type="checkbox"/> 0 O nein | <input type="checkbox"/> 1 O ja | <input type="checkbox"/> 9 O unb. |
| <input type="checkbox"/> Anastom.insuffizienz  | <input type="checkbox"/> Fieber         | <input type="checkbox"/> sonstiges |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> AP-Komplikationen     | <input type="checkbox"/> hepatisch      |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Blutung               | <input type="checkbox"/> Herzinfarkt    |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Fistel                | <input type="checkbox"/> kardial        |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Ileus/Subileus        | <input type="checkbox"/> Embolie        |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Pankreatitis          | <input type="checkbox"/> neurol./psych. |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Peritonitis           | <input type="checkbox"/> Pneumonie      |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Platzbauch            | <input type="checkbox"/> pulmonal       |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Sepsis                | <input type="checkbox"/> renal          |                                    |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> Wundheilungsstörungen |   | <input type="checkbox"/> Thrombose |                                   |                                 |                                   |
| <input type="checkbox"/> sonst. lokale Kompl.  | <input type="checkbox"/> urologisch     | <input type="checkbox"/> Exitus    |                                   |                                 |                                   |

Reeingriff     0 O nein     1 O ja     9 O unb.

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

---

**Entlassungsform**

1  entlassen                      2  verlegt                      3  verstorben

**Entlassungsdatum** \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

**Weitere postop. Therapie** 0  nein                      1  ja                      9  unb.

Chemotherapie     Kryochirurgie     AP-/Ileostoma-Rückverlag.

Radiatio                       Lasertherapie am

Immuntherapie     symptomat. Therapie \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Hyperthermie     sonstige Therapie                       sonstige OP

**Studie** -----

**Nachsorgetermin** \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_



**Verlaufsbogen:**

---

---

**MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT LÜBECK**  
**Klinik für Chirurgie**

**COLORECTALE CARCINOME**

VERLAUF NR. \_\_\_\_\_

**PATIENT** \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

---

---

**HAUSARZT** \_\_\_\_\_

falls neu \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

---

**NACHSORGE / UNTERSUCHUNG**

1  Hausarzt

2  Klinik

3  Hausarzt und Klinik

1  regelmäßig

2  unregelmäßig

3  keine wegen \_\_\_\_\_

Alle obligaten

Untersuchungen?                      0  nein    1  ja    9  unbekannt

---

---

BEFUND vom \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

**Symptome**

0  nein

1  ja

9  unb.





and. maligner Befund

sonstiges

-----

2

**CT kleines** 0  nein

1  o.B.

9  unbekannt

**Becken**

2  pathol.  V.a. Rezidiv

Rezidiv gesichert

retroperitoneale Lk

and. maligner Befund

sonstiges

-----

**sonstige** 0  nein

1  o.B.

9  unbekannt

**Untersuchung**

2  pathol.  Rezidiv

Metastasen

Zweitcarcinom  sonstiges

-----

welche:

\_\_\_\_\_ 1=Röntgen/CT, 2=endosk./zytolog., 3=MRT, 4=Nuklearmed.,  
5=fachärztl.Konsil, 6=sonstiges

**sonstige** 0  nein

1  o.B.

9  unbekannt

**Untersuchung**

2  pathol.  Rezidiv

Metastasen

Zweitcarcinom

sonstiges

-----

welche:

\_\_\_\_\_ 1=Röntgen/CT, 2=endosk./zytolog., 3=MRT, 4=Nuklearmed.,  
5=fachärztl.Konsil, 6=sonstiges

---

### GESAMTBURTEILUNG

- 0  kein Hinweis auf Tumorwachstum
- 1  unklarer Tumormarkeranstieg
- 2  V.a. Tumorwachstum
- 3  Tumorwachstum
  
- 4  unveränderter Befund nach pall. Therapie
- 5  Progredienz nach palliativer Therapie
- 6  Remission nach palliativer Therapie
  
- 9  keine Beurteilung möglich

3

**Rezidiv**      0  nein              1  Verd.              2  neu              3  bekannt

Lokalisation \_\_\_\_\_

**Metastase(n)** 0  nein              1  Verd.              2  neu              3  bekannt

Lokalisation       Leber               Lymphknoten       Gehirn  
                          Ovar               Knochen               sonstiges  
                          Peritoneum       Lunge  
                          Pleura               Dünndarm

**Zweitcarcinom** 0  nein      1  Verd.      2  neu      3  bekannt

**Lokalisation**    1  selbes Organ    2  and. Organ    1  synchron    2  metachron

- |                                  |                                    |                                     |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1 <input type="radio"/> Dünndarm | 6 <input type="radio"/> Magen      | 11 <input type="radio"/> Weichteile |
| 2 <input type="radio"/> Genitale | 7 <input type="radio"/> Lunge      | 12 <input type="radio"/> Pankreas   |
| 3 <input type="radio"/> Leber    | 8 <input type="radio"/> Oesophagus | 13 <input type="radio"/> mehrere    |
| 4 <input type="radio"/> Niere    | 9 <input type="radio"/> Mamma      | 14 <input type="radio"/> sonstiges  |
| 5 <input type="radio"/> Blase    | 10 <input type="radio"/> Gehirn    |                                     |
- 
- 

**THERAPIE**    0  keine      1  ja      9  unbekannt

- |                                    |                             |   |
|------------------------------------|-----------------------------|---|
| <input type="radio"/> Chemo        | <input type="radio"/> Kryo  | <input type="radio"/> AP-/Ileostoma-Rückverlagerung |
| <input type="radio"/> Radiatio     | <input type="radio"/> Laser | <input type="radio"/> andere Operation              |
| <input type="radio"/> Immun        |                             | <input type="radio"/> symptomatisch                 |
| <input type="radio"/> Hyperthermie |                             | <input type="radio"/> sonstige                      |

**Behandlung**    1  ambulant      2  stationär

**Ort**      1  MUL      2  außerhalb      9  unbekannt

---

**OP AUßERHALB DER MUL**

-----  
-----  
-----

**Eingriffswertigkeit**     kurativ       palliativ       probatorisch

**Histologie** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**T   N   M**

**Grading** \_\_\_\_\_

**Dukes** \_\_\_\_\_

---

## WEITERER VERLAUF

- 1  Pat. bleibt in der Nachsorge, Termin  
\_\_\_\_\_.
- 2  Pat. scheidet aus der Nachsorge aus
- 3  Nachsorge ist abgeschlossen
- 4  sonstiges

4

---

---

## 9 Danksagung

Danke...

...meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Hildebrand und

...meiner Betreuerin Frau Dr. Oevermann für die Überlassung der Arbeit, die zügigen Korrekturen und die hilfreichen Ratschläge.

...Frau Killaitis, unserer Sekretärin der Abteilung für Chirurgie, für die Hilfe bei dem Erstellen der Tabellen und Überlebenszeitkurven, die geduldigen Erläuterungen und die Struktur im Zahlenlabyrinth.

...Frau König aus dem Institut für Statistik für die Beratung zu Struktur und Aufbau der Arbeit.

...meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung, meinem Vater und Amely für das orientierende Korrekturlesen, Michael und Niklas für die tatkräftige und geduldige Unterstützung bei Computerfragen.

## **10 Lebenslauf**

### Persönliche Daten

Name	Janina Humke
Anschrift	Rosenstrasse 3 23552 Lübeck
Geburtstag	27. April 1976
Geburtsort	Kiel

### Schule

1982-1986	Grundschule in Gremersdorf/Holstein
1986-1995	Freiherr-von-Stein-Gymnasium in Oldenburg/Holstein
1995	Abitur

### Außerberufliche Tätigkeit

1996-1997	Reise durch Asien, Australien und Neuseeland
-----------	--

### Studium

1998	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Universität zu Lübeck
2001	Ärztliche Vorprüfung
2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Seit 2005 Dissertation in der Klinik für Allgemeine Chirurgie der Universität zu Lübeck

#### Berufliche Tätigkeit

2005-2006 Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Chirurgie,  
Klinik Dr. Guth, Hamburg

Seit 2006 Assistenzärztin in der Kardiologie und Allgemeinen Inneren Medizin,  
Segeberger Kliniken Gruppe, Bad Segeberg