Aus der Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin
Onkologischer Schwerpunkt Frankfurt (Oder)

DISSERTATION

Zum Risiko eines Zweitmalignoms bei Krebskranken anhand der Daten des klinischen Krebsregisters des Tumorzentrums Land Brandenburg

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anett Tillack

aus Sebnitz

Gutachter: 1. Prof. Dr. Volker Budach

2. Prof. Dr. Dieter Hölzel

3. Prof. Dr. Ulrich Keilholz

Datum der Promotion: 06.03.2009

1 EINLEITUNG 6

2 WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN UND ZIELSTELLUNG 10

2.1 Ätiologie von Zweittumoren 10
2.1.1 Die Genese von Zweittumoren 10
2.1.2 Alter als Krebsdisposition 13
2.1.3 Therapiebedingte Zweittumoren 14
2.1.4 Screeningeffekt 17

2.2 Zielstellung 19

2.3 Definitionen des Begriffs „Zweittumor“ 19

2.4 Klassifikation von Zweittumoren 22

3 MATERIAL UND METHODEN 23

3.1 Das klinische Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg 23

3.2 Datenerhebung 25

3.3 Datenbasis zur Evaluation der Zweittumoren 25
3.3.1 Erfasste maligne Neubildungen 1995 bis 2006 25
3.3.2 Altersverteilung und Lebenszeitrisikos, an Krebs zu erkranken 29
3.3.3 Methoden zur Berechnung der Zweittumorrate 32
3.3.4 Personenjahre unter Risiko 34
3.3.5 Prinzip der Risikoberechnung 34

4 ERGEBNISSE 36

4.1 Auswertung der Daten aller erfassten Tumorpatienten (C00 – C80) 36
4.1.1 Charakteristik des ausgewerteten Patientenkollektivs 36
4.1.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 39
4.1.3 Berechnung des Zweittumorrisikos 40

4.2 Tumoren von Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 – C14) 42
4.2.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 - C14) 42
4.2.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 45
4.2.3 Berechnung des Zweittumorrisikos 46

4.3 Tumoren der Verdauungsorgane (C15 – C26) 47
4.3.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Verdauungsorgane (C15 – C26) 47
4.3.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 51

4.3.3 Berechnung des Zweittumorrisikos 51

4.4 Tumoren der Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39) 53
4.4.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39) 53
4.4.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 56
4.4.3 Berechnung des Zweittumorrisikos 57

4.5 Tumoren der weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58) 58
4.5.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58) 58
4.5.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 61
4.5.3 Berechnung des Zweittumorrisikos 62

4.6 Tumoren der männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63) 63
4.6.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63) 63
4.6.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 65
4.6.3 Berechnung des Zweittumorrisikos 66

4.7 Tumoren des Harntraktes (C64 – C68) 67
4.7.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Harntakt (C64 – C68) 67
4.7.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 70
4.7.3 Berechnung des Zweittumorrisikos 71

4.8 Tumoren der Brustdrüse (Mamma) (C50) 72
4.8.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Brust 72
4.8.2 Berechnung des Zweittumorrisikos 76
4.8.3 Durchgeführte Therapien 78
4.8.4 Stadienverteilung Ersttumor – Zweittumor 78
4.8.5 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors 79

5 DISKUSSION 81

5.1 Diskussion der Methode 81

5.2 Diskussion der Ergebnisse 85
5.2.1 Erkrankungsrisiko zum Ersttumor 85
5.2.2 Erkrankungsrisiko für den Zweittumor 86
5.2.3 Zweittumorrate 91
5.2.4 Datenauswertung Mammakarzinom 96
5.2.5 Erste Vorschläge für zu beachtende Grundprinzipien bei der Dokumentation von Zweittumoren in klinischen Krebsregistern 99
5.2.6 Ausblick 103

6 ZUSAMMENFASSUNG 104

7 LITERATURVERZEICHNIS 106

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 112

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 115

1 Einleitung

Die Bevölkerung der Europäischen Union wird immer älter. Im Jahr 2005 hatte ein 65 Jahre alter Mann in Deutschland noch eine Lebenserwartung von 16,87 Jahren. Die Lebenserwartung einer Frau gleichen Alters betrug 20,14 Jahre. Der Anteil der Bevölkerung der 65jährigen Menschen und darüber ist von 15,2 % im Jahr 1994 auf 18,6 % im Jahr 2005 gestiegen [1], was einem Anstieg von 3,4 % entspricht. Nach den Bevölkerungsprognosen des Statistischen Bundesamtes sinken die Bevölkerungszahlen, es wird weniger Kinder und mehr ältere Menschen geben. Die Lebenserwartung eines 65jährigen Menschen wird bis zum Jahr 2050 um weitere 4,5 Jahre steigen [2]. Das mittlere Erkrankungsalter für Krebs liegt für Männer und Frauen insgesamt in Deutschland bei etwa 69 Jahren [3]. Somit ist Krebs eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters und die Zahl der Menschen, die daran leiden, ist steigend.

In den USA lebten im Jahr 2000 zehn Millionen Menschen, die im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose Krebs konfrontiert wurden. Das sind 3,5 % der Bevölkerung. Diese Anzahl wächst seit 1971 kontinuierlich um relativ 2 % pro Jahr [4]. Auf Deutschland übertragen wären das knapp 3 Millionen Krebskranke. Mittlerweile ist in den USA Krebs die häufigste Todesursache bis zum 85. Lebensjahr [5]. In Europa ist die Zahl der Krebserkrankungen (ohne Basaliome und Plattenepithelkarzinome der Haut) von 2004 bis 2006 um 300.000 auf 3.191.600 gestiegen [6].

In den letzten 30 Jahren sind beachtliche Verbesserungen im Überleben von Patienten mit malignen Erkrankungen erreicht worden. Ursachen dafür sind Fortschritte in der Früherkennung, Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen, die Veränderung von Neuerkrankungsraten, die primäre Prävention, aber auch ein verbesserter Umgang mit Komplikationen. Einer Zunahme von prognostisch günstigen Erkrankungen, wie Prostata- und Brustkrebs, steht ein Rückgang der prognostisch ungünstigen Magen- und Lungenkrebserkrankungen gegenüber. Diese Inzidenzdynamik führt insgesamt zu einer Verbesserung des Überlebens. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Krebs ist in den USA von 50 % in den Jahren 1975 bis 1979 auf 66 % in den Jahren 1996 bis 2002 für Erwachsene und von 61 % auf 79 % für Kinder gestiegen [7]. Auch in Deutschland zeigt sich insgesamt seit den 70er Jahren eine Verbesserung der Überlebensraten von Krebspatientinnen und -patienten [3], die abgesehen von Früherkennungseffekten, durchaus mit den USA vergleichbar sind. Aus Daten des Tumorregisters München wurde eine Fünf-Jahres-Überlebensrate für alle Krebserkrankungen von 64,3 % ermittelt [8]. Mit der verbesserten Prognose und dem Älterwerden der Bevölkerung steigt aber auch das Risiko, einen Zweittumor zu entwickeln. Es wird geschätzt, dass bei

den Überlebenden einer Krebserkrankung in den USA bis Januar 2002 bei mindestens 750.000 (ca. 8 %) mehr als eine Tumorerkrankung diagnostiziert wurde [7]. Der Anteil der Mehrfachmalignome wächst mit den verlängerten Überlebenszeiten ständig und beträgt im Jahr 2003 in den USA mittlerweile 16 % aller Tumoren [4]. Daten des Tumorregisters München belegen einen Anteil von Mehrfachmalignomen für das Diagnosejahr 1998 von 17,2 % [8].

Verantwortlich für das vermehrte Auftreten sind die bekannten Krebsursachen, insbesondere das Alter, die unabhängig von einer bereits manifesten Krebserkrankung weiterhin wirksam sind. Ursächliche Einflüsse auf das Entstehen von Zweittumoren werden aber auch im Zusammenhang mit den durchgeführten Therapien gesehen. So stellen die Strahlentherapie sowie die Behandlung mit antineoplastischen Substanzen einen zusätzlichen Risikofaktor dar. Das gestiegene Bewusstsein für die Langzeitfolgen der Tumortherapie wurde u.a. durch eine Vielzahl von Veröffentlichungen zu Patienten mit Hodgkin-Lymphomen erreicht. Aufgrund eines mittleren Erkrankungsalters von 43 Jahren für Männer und 38 Jahren für Frauen sowie Fünf-Jahres-Überlebensraten von 79 % bei Männern und 89 % bei Frauen existieren hier eine große Zahl Langzeitüberlebender [3, 9].

In der Literatur gibt es zahlreiche Veröffentlichungen zur Problematik des Auftretens eines weiteren Tumors nach kurativ behandeltem Ersttumor. Oft handelt es sich dabei um Einzelfallbeschreibungen [10, 11, 12, 13], Auswertungen von Patientenkollektiven einzelner Kliniken (insbesondere Universitätskliniken) oder Auswertungen im Rahmen von Studien [14, 15]. Die in Studien eingeschlossenen Patienten sind meist stark selektiert. Krebsregister hingegen erfassen Daten von allen Patienten einer Region somit ein bevölkerungsbezogenes Bild der Erkrankungs- und Versorgungssituation. Leider existieren Datenanalysen aus klinischen oder epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland zum Thema der Zweittumoren nur vereinzelt. In den USA gibt es dazu zwei umfangreiche Monographien, die anhand von Daten epidemiologischer Krebsregister Risikoberechnungen für Ersttumoren aller Organsysteme enthalten [7, 16]. Aber auch organspezifische Auswertungen, insbesondere basierend auf Daten des Programms Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), liegen vor [17, 18, 19]. Aus anderen internationalen Krebsregistern, beispielsweise dem schwedischen Familienkrebsregister, sind ebenfalls Auswertungen bekannt [20, 21].

Klinische bzw. epidemiologische Krebsregister sind für derartige Analysen wertvolle Datenquellen, da hier große Datenmengen zu allen Tumorentitäten vorliegen. Der Auf- und Ausbau von Krebsregistern ist in Deutschland trotz gesetzlicher Grundlage (Gesetz über Krebsregister, 4. November 1994, BGBl I, S.3351) anfangs hinter den Erwartungen und Möglichkeiten zurückgeblieben. Erst in den letzten Jahren hat die Krebsregistrierung in Deutschland eine positive Entwicklung genommen, besonders durch die zunehmende

Forderung nach Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung. Es bestehen zwei Arten von Krebsregistern nebeneinander, zum einen die epidemiologischen und zum anderen die klinischen Register. Sie sind z. T. integriert oder arbeiten eng zusammen, haben aber unterschiedliche, aus der Sicht des Monitorings, sich ergänzende Aufgaben und Ziele.

Epidemiologische (d.h. bevölkerungsbezogene) Krebsregister vereinen im Idealfall die Daten aller Tumorpatienten eines Bundeslandes. Sie dienen der systematischen, kontinuierlichen und flächendeckenden Erfassung und Beschreibung der Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in einer räumlich definierten Bevölkerung [22]. Auf Grundlage epidemiologischer Daten können Häufigkeiten und zeitliche Trends von Krebserkrankungen erfasst und dargestellt werden. Entscheidungen der Gesundheitspolitik werden zum Teil auf Basis dieser Daten getroffen.

Eine tragende Säule der epidemiologischen Krebsregistrierung sind die klinischen Krebsregister, die ausgewählte, gesetzlich festgelegte Daten systematisch an das zuständige epidemiologische Register übermitteln.

Ein klinisches Krebsregister sollte ebenfalls flächendeckend sein und zusätzlich verlaufsbegleitend die Daten aller Tumorpatienten von der Diagnose über die Therapie bis zur Nachsorge erfassen. Es dient der Qualitätssicherung der onkologischen Versorgung einer bestimmten Region. Ziel ist es, durch eine zeitnahe Analyse und Bewertung der Registerdaten, die Struktur-, Prozess- und vor allem die Ergebnisqualität der Krebsbehandlungen kontinuierlich zu erfassen und zu verbessern, ein in zwei Schritten ablaufender Prozess. Zunächst werden der Arzt oder die Klinik über ihre Ergebnisse im Vergleich zu anderen Leistungserbringern informiert, um dann eventuelle Abweichungen zu hinterfragen. Jeder Arzt vergleicht seine Behandlungsergebnisse im Sinne eines Benchmarkings mit den Ergebnissen seiner Kollegen, aber auch mit internationalen Resultaten aus Studien und der Literatur. Das führt zu einem Lernen voneinander und wenn die Ursache für die Abweichung identifiziert werden kann, letztendlich zur Verbesserung der onkologischen Versorgung.

Wichtige Kriterien zur Einschätzung der Ergebnisqualität der onkologischen Versorgung sind beispielsweise die Lokalrezidivrate, die altersstandardisierte Mortalitätssrate, das Überleben nach prognostischen Gruppen, in der Regel multivariat adjustiert für die wichtigsten Prognosefaktoren, die stark zwischen den Kliniken variieren. Diese sollten regelmäßig aus Daten klinischer Krebsregister ermittelt und veröffentlicht werden.

Von besonderer Bedeutung für die Prognose, aber auch für die interdisziplinäre onkologische Nachsorge der Patienten, ist das Auftreten eines weiteren Tumors nach behandeltem Ersttumor. Bei Auswertungen aus klinischen Krebsregistern wurde dieser Problematik bisher relativ wenig Aufmerksamkeit gewidmet.

Fragen nach der häufigsten Lokalisation des Zweittumors bei unterschiedlichen Tumorentitäten sowie gehäuftes Auftreten von Zweittumoren in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand vom Ersttumor sind von großem Interesse z.B. auch für die Organisation der onkologischen Nachsorge.

Die Forschung nach den Ursachen für das Auftreten eines zweiten Tumors kann nur interdisziplinär sein. Verschiedenste Fachgebiete wie Epidemiologie, Statistik, Molekulargenetik, Onkologie, Strahlenbiologie und andere sollten beteiligt sein und ihre Methodik zur Fragestellung und Beantwortung einbringen. Klinische Krebsregister können in diesem Prozess einen wichtigen Beitrag leisten. Sie ermöglichen, anhand der Daten einer großen Population von Tumorpatienten Häufungen bei bestimmten Tumorlokalisationen zu ermitteln, zeitliche Abhängigkeiten festzustellen und Risikoberechnungen vorzunehmen. Durch klinische Krebsregister können statistische Zusammenhänge gezeigt werden, die dann in Bezug auf Kausalität zu hinterfragen sind. Indem das Augenmerk auf Tumoren gelenkt wird, bei denen eine besonders große Abweichung vom Erwartungswert beobachtet und durch eine Risikoberechnung objektiviert wurde, ist es möglich, eine Basis für weiterführende Forschungen zur Ätiologie von Zweittumoren zu schaffen

2 Wissenschaftliche Grundlagen und Zielstellung

2.1 Ätiologie von Zweittumoren

2.1.1 Die Genese von Zweittumoren

Prinzipiell kann man davon ausgehen, dass die grundsätzlichen Ursachen für die Entstehung von Erst- und Zweittumoren identisch sind. Die morphologische Entwicklung eines malignen Tumors verläuft in mehreren Phasen, die durch die Mehrschritt-Theorie der Krebsentstehung wie folgt definiert sind:

1. Transformation körpereigner Zellen in maligne Tumorzellen (Onkogenese)
2. Klonales Wachstum
3. Invasives Wachstum
4. Metastasierung

Dieser Vorgang läuft über Jahre bzw. Jahrzehnte. In der ersten Phase erfolgt durch Einwirkung von initialen, krebsauslösenden Noxen eine bleibende Veränderung der DNA einer Zelle (Initiation). Diese DNA-Alteration kann später durch Teilung der Ursprungszelle auf alle Tochterzellen des Tumors übertragen werden. Der Prozess ist irreversibel und kann durch Kokarzinogene verstärkt und unterstützt werden (Promotion). Es entsteht eine transformierte Zelle, die den Ausgangspunkt für das klonale Wachstum bildet. In der Folge entsteht ein einzelner Tumorherd, der größer wird und dabei ein invasives, destruierendes Wachstum zeigt und den Ausgangspunkt der Metastasierung darstellt. Die dabei auftretenden geweblichen Veränderungen bezeichnet man als ***formale Karzinogenese***. Mögliche morphologisch fassbare Vor- und Zwischenstufen des Prozesses der Kanzerisierung sind z.B. die Hyperplasie, die Dysplasie, das nicht-invasive Karzinom (Carcinoma in situ), das invasive Karzinom und letztlich das metastasierte Karzinom. Auch einige benigne Tumoren, wie z.B. das Adenom, können Vorläuferläsionen von Karzinomen darstellen (Adenom-Karzinom-Sequenz). An dieser Stelle ist die Bedeutung der sekundären Krebsprävention, der Krebsfrüherkennung, hervorzuheben, die durch Erkennung und Entfernung solcher Frühstadien, z.B. bei Darm-oder Gebärmutterhalskrebs, die Entstehung eines invasiven Tumors verhindert. Menschen, die bereits an einem Tumor erkrankt waren, sollten dieser deshalb einen hohen Stellenwert einräumen, aber auch um ihre Grenzen wissen bzw. darüber von ihrem behandelnden Arzt informiert werden .
Für die Tumorentstehung, also für die ***kausale Karzinogenese,*** werden verschiedene Karzinogene verantwortlich gemacht, die folgend aufgeführt sind:

1. strahlenbedingte Karzinogene
2. chemische Karzinogene
3. virale Karzinogene
4. Onkogene, Tumorsuppressorgene, Mutatorgene.

Bei der Tumorentstehung durch ***chemische Substanzen*** können diese direkt oder nach metabolischer Konversion im Organismus ihre Wirkung entfalten. Die karzinogene Aktivität dieser Verbindungen bzw. ihrer Spalt- und Endprodukte besteht in ihrer Fähigkeit mit den Makromolekülen der DNA bzw. RNA zu reagieren und dort Fehlfunktionen hervorzurufen. Die Vielzahl der möglichen Reaktionsmechanismen und die unterschiedlichen DNA–Reparatursysteme sind für die Organ-und Speziesspezifität chemischer Karzinogene verantwortlich. Beispiele sind aromatische Kohlenwasserstoffe (z.B. 3,4-Benzpyren im Zigarettenrauch), die für u.a. für Hautkarzinome und Bronchialkarzinome verantwortlich gemacht werden. Aromatische Amine werden mit der Entstehung des Harnblasenkarzinoms und Nitrosamine mit der Entstehung von Magen-,Darm- und Leberkarzinomen in Verbindung gebracht.

Bei der Tumorentstehung durch ***Strahlen*** unterscheidet man zwischen ionisierenden Strahlen (z.B. Röntgenstrahlen, χ-Strahlen usw.) und ultravioletten Strahlen. Ionisierende Strahlung führt durch intrazellulär entstehende Sauerstoffradikale zu einer mutagenen Wirkung an der DNA. Ultraviolette Strahlung führt auch zu einer Schädigung der DNA, aber durch Ausbildung von Thymin-Dimeren, was sich im Auftreten von epithelialen Tumoren (Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut) im Bereich, der dem Sonnenlicht ausgesetzten Haut zeigt.

Die Rolle von ***Viren*** in der Karzinogenese ist heute unbestritten, wenn auch die letzten pathogenetischen Schritte noch nicht geklärt sind. DNA-Viren mit onkogener Wirkung für den Menschen sind beispielsweise die Gruppe der humanen Papillomaviren (HPV), die derzeit durch die Impfung junger Frauen gegen das Cervixkarzinom häufig im Gespräch sind. Diese Gruppe von Viren besteht aus mehr als 60 verschiedenen Typen, die zum einen harmlose Hautwarzen verursachen, andererseits in bis zu 80 % der cervikalen intraepithelialen Neoplasien und invasiven Plattenepithelkarzinome der Cervix Uteri nachgewiesen werden. Bei den Herpesviren wird ein Zusammenhang des Epstein-Barr-Virus mit der Entstehung von Lymphomen und Nasopharynxkarzinomen vermutet.

Onkogene und Tumorsuppressorgene bewirken normalerweise die Elimination von transformierten Tumorzellen. Funktionsstörungen führen ebenfalls zum Tumorwachstum. ***Mutatorgene*** kontrollieren die korrekte Vervielfältigung der genetischen Information. Genetische Veränderungen in Mutatorgenen können

zu einem Ausfall der Reparaturmechanismen führen. Die unterschiedlichen Kanzerogene scheinen nur über wenige molekulare Mechanismen in der Zelle zu wirken. Der mehrstufige Prozess der Kanzerogenese beruht auf Veränderungen im Genom der betroffenen Zelle. Die durch verschiedene Ursachen bedingten genetischen Veränderungen bestehen im Prinzip aus zwei Grundvorgängen. Es handelt sich zum einen um die Aktivierung zellulärer Regulatorgene (sog. Protoonkogene) und zum anderen um die Inaktivierung bzw. den Verlust von negativ regulierenden Kontrollgenen (sog. Tumorsuppressorgene). Es kommt somit zum Verlust der Proliferationskontrolle, des Weiteren zu einem gestörten Ablauf von Differenzierungsprogrammen und damit zur Ausbildung von maligenen Tumorzellen [24].

Das Wachstum von Tumoren wird durch verschiedene endogene und exogene Faktoren beeinflusst, wie z.B. hormonelle und immunologische, die auch mit Geschlecht und Alter zusammenhängen. Diese Einflüsse bremsen oder fördern das Tumorwachstum. Ebenso wirken andere exogene Faktoren, wie z.B. die Zusammensetzung der Nahrung. Diese genannten Faktoren gelten für die Entstehung von Ersttumoren, aber auch für die Entstehung von Zweittumoren.
In der Literatur sind zahlreiche Hypothesen zur Ätiologie von Zweittumoren zu finden. Mit Hilfe eines klinischen Krebsregisters kann die Frage nach der Ursache des Auftretens eines unabhängigen Zweittumors nicht ursächlich geklärt werden. Es können aber Zusammenhänge aufgezeigt werden. Zukünftige Studien zur Krebsentstehung und zu Einflüssen von Gendefekten auf die Entstehung von malignen Tumoren können großen Nutzen aus der Analyse des Kollektivs der Patienten ziehen, die an einem Zweittumor erkrankt sind [25]. Bestehende Hypothesen können anhand der großen Datenmengen, die in solchen Registern vorliegen, gestützt werden.

Die Entstehung eines Zweittumors ist, genauso wie die Ersttumorentstehung, ein multifaktorielles Geschehen. Die Abbildung 1 gibt eine Übersicht über mögliche Einflussfaktoren [4]. Mögliche Ursachen für das Auftreten von Zweittumoren können nach verschiedenen Hypothesen untergliedert werden. Da Krebserkrankungen immer durch das Zusammenwirken von unterschiedlichen Faktoren hervorgerufen werden, kann man keine exakte Abgrenzung zwischen den einzelnen Hypothesen vornehmen, sondern muss prinzipiell von einem Zusammenwirken unterschiedlicher Einflussfaktoren ausgehen.

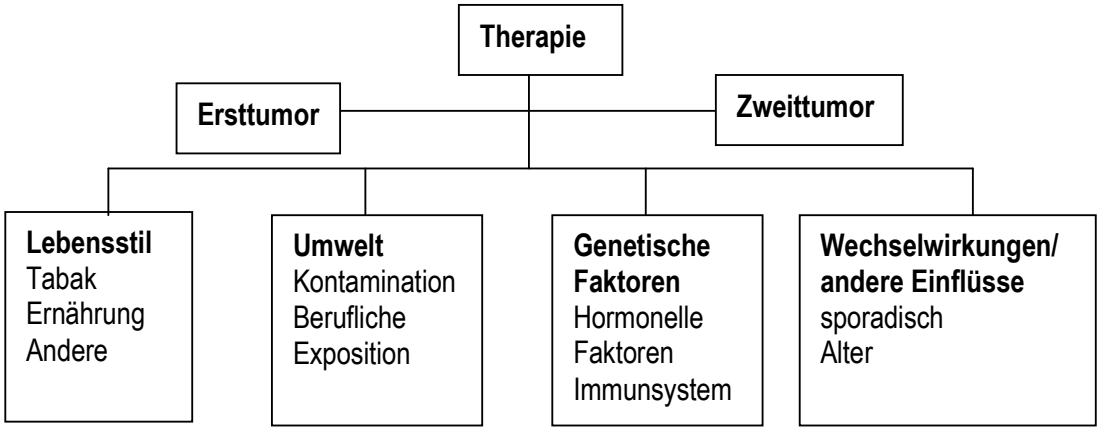


Abbildung 1: Mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten von unabhängigen Zweittumoren [4] (modifiziert)

2.1.2 Alter als Krebsdisposition

Die Inzidenz maligner Erkrankungen zeigt einen deutlichen, altersabhängigen Anstieg. Nach Daten der Dachdokumentation Krebs des Robert Koch-Institutes steigt die Krebsinzidenz nach Altersgruppen in Deutschland von 1.722 pro 100.000 Männer in der Gruppe der 60 - 75jährigen auf 3.036 pro 100.000 in der Gruppe der über 75jährigen an. Bei Frauen ist der Anstieg von 1.002 in der Gruppe 60 - 75jährigen auf 1.759 in der Gruppe der über 75jährigen ähnlich gravierend [3]. Daten des Tumorregisters München zeigen, dass bei Frauen 68,2 % aller Krebsfälle im Alter von über 60 Jahren auftreten. Bei Männern sind es 71,1 % [8]. Alter wird als Hauptrisikofaktor für die Entstehung bösartiger Neubildungen betrachtet. 30 % aller Neuerkrankungen und 43 % aller durch Krebs verursachten Todesfälle treten in einer Bevölkerungsgruppe auf, die nur 7 % der Gesamtbevölkerung Deutschlands ausmacht, den über 75jährigen [25]. Die Zunahme von Krebserkrankungen im Alter ist auf verschiedene Gründe zurückzuführen, die in einer Bestandsaufnahme zum Thema Krebs und Altern von Finkel und seine Kollegen vom National Institut of Health in Bethesda zusammengestellt werden. So führt beispielsweise die Instabilität des Genoms im Alter dazu, dass DNA-Schäden werden nicht mehr richtig erkannt und repariert werden. Aber auch die Störung der zellulären „Müllabfuhr“ (Autophagie) im Alter und damit die Anhäufung von nicht benötigten Stoffen in den Zellen wird diskutiert [26]. Unabhängig von allen Vorerkrankungen haben ältere Menschen immer ein deutlich höheres Krebsrisiko als jüngere. Mit zunehmendem Alter steigt somit auch das Risiko, insbesondere für geheilte Patienten, an einem Zweittumor zu erkranken.

2.1.3 Therapiebedingte Zweittumoren

Die Ursachen für die Entstehung von Ersttumoren und Zweittumoren sind prinzipiell gleich. Bei der Ätiologie von Zweittumoren wird die bekannte Ursachenpalette noch durch die Tumortherapie ergänzt, der, wie in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben, eine kanzerogene Wirkung zugesprochen wird [27, 28, 29, 30, 31].

Die Therapie maligner Tumoren unterliegt einem ständigen Wandel, da seit Jahren versucht wird, einen Kompromiss zwischen der Aggressivität der Tumortherapien und der Reduzierung der damit verbundenen Nebenwirkungen und Spätfolgen zum Wohle des onkologischen Patienten zu finden. Haupttherapieverfahren sind die operative Therapie, die Chemotherapie (zytostatische Therapie), die Strahlentherapie sowie moderne zielgerichtete Therapieverfahren (sog. targeted therapy). In Tierexperimenten wurde die karzinogene und leukämogene Wirkung antineoplastischer Therapien, also der Chemo- und Strahlentherapie bzw. einer Kombination aus beiden Therapieformen, nachgewiesen [32]. Es existieren zahlreiche Studien, die strahlenbedingte Risiken abschätzen. Die wichtigste ist die japanische LIFE SPAN Study (LSS), die anhand der Daten der Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki Spätfolgen ionisierender Strahlung untersucht. Das vermehrte Auftreten von Leukämien wurde dort bereits in den späten 40er Jahren beobachtet, also vier bis fünf Jahre nachdem die Menschen einer erhöhten Strahlendosis ausgesetzt waren. Die Latenzzeit bis zum Auftreten anderer bösartiger Erkrankungen war etwas höher und lag zwischen fünf und zwanzig Jahren. Brust- und Darmkrebsraten sind nach dreißig Jahren noch erhöht. Da man die Strahlung nicht mit Sicherheit als verursachendes Kanzerogen fest machen kann, muss zum einen auf die Beobachtung von Inzidenzerhöhungen in den dort im Jahre 1958 in Hiroshima und Nagasaki etablierten Tumorregistern zurückgegriffen werden. Zum anderen mussten für jeden Exponierten der Standort bei der Atombombenexplosion und damit eine wahrscheinliche Strahlenexposition bestimmt werden. Bei der Auswertung dieser Daten in unterschiedlichen Studien zeigte sich, dass gerade jüngere Menschen sensibler auf karzinogene Bestrahlungseffekte reagieren [32]. Beispielsweise haben Frauen, die beim Atombombenabwurf jünger als zehn Jahre waren, das höchste zusätzliche relative Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken.

Die Heilungsrate aller Patienten mit malignen Erkrankungen beträgt seit 20 Jahren etwa 50 %. Große Fortschritte wurden in der Heilung ausgewählter maligner Erkrankungen erzielt, z.B. bei Leukämien, insbesondere im Kindesalter, bei Lymphomen und Hodenkarzinomen [33]. Aus diesem Grund existiert eine große Zahl von Publikationen zum Thema Zweittumoren, da es in diesen Patientengruppen eine große Zahl Langzeitüberlebende gibt und die Folgen der Tumortherapie bei diesen, bei Ersttumor oft noch jungen

Patienten, gut untersucht werden können [35, 36, 37, 38, 39, 40]. Eine genaue Abgrenzung zwischen den bekannten ätiologischen Faktoren der Tumorentstehung und den Folgen der Tumortherapie kann jedoch nicht gelingen, da Wechselwirkungen nicht auszuschließen sind. Man sollte also nicht von ausschließlich therapiebedingten Zweittumoren sprechen, da man eine mögliche genetische Disposition oder eine Beeinflussung durch Umweltfaktoren nicht sicher ausschließen kann.

Hodgkin-Lymphome machen ca. 40 % aller malignen Lymphome aus, sind eine heterogene Gruppe mehrerer Tumorentitäten [34] und betreffen zu einem hohen Prozentsatz jüngere Patienten. Die Prognose des Morbus Hodgkin ist vergleichsweise günstig. Patienten mit Morbus Hodgkin werden strahlen- und chemotherapiert oder mit einer Kombination aus beiden Therapien, meist mit kurativem Ansatz, behandelt. Aus diesem Grund existiert eine große Zahl von Veröffentlichungen zum Zweittumorrisiko nach Morbus Hodgkin, die auch zeitliche Abhängigkeiten aufzeigen [39]. So wurde das Auftreten von akuten Leukämien und myelodysplastischen Syndromen (MDS) gehäuft zwei bis zehn Jahre nach Therapie des Morbus Hodgkin beschrieben und mit dem Einsatz alkylierender Substanzen im Rahmen der Chemotherapie in Zusammenhang gebracht [42]. Fünf bis zehn Jahre nach Therapie werden häufiger als erwartet Non-Hodgkin-Lymphome und nach zehn Jahren mehr solide Tumoren beobachtet. Hauptrisikofaktoren für das Entstehen solider Zweittumoren sind nach Aussagen der Deutschen Hodgkin Studiengruppe die Primärtherapie und das Alter des Patienten bei Primärtherapie [39].

In der Gruppe der Morbus Hodgkin-Patienten wurden intensive Untersuchungen zum Zweittumorrisiko im Rahmen von Studien, insbesondere durch die Deutsche Hodgkin Studiengruppe in Köln, Dissertationen und Auswertungen aus Krebsregistern durchgeführt, die für Patienten nach Strahlen- bzw. Chemotherapie ein signifikant erhöhtes Zweittumorrisiko ausweisen [27, 42]. In einer Studie, in welcher Daten von 32.591 Hodgkin-Patienten aus 16 nordamerikanischen und europäischen bevölkerungsbezogenen Krebsregistern ausgewertet wurden, errechnete man ein deutlich erhöhtes Zweittumorrisiko für Hodgkin-Patienten aller Altersgruppen, insbesondere traten gehäuft Lungenkarzinome, Karzinome des Verdauungstraktes und Karzinome der weiblichen Brust auf [36]. Eine weitere Tumorentität, bei welcher die Auswirkungen der Tumortherapie relativ gut untersucht sind, sind die Keimzelltumoren des Hodens. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 36 Jahren [3]. Dabei handelt es sich hier um junge Männer mit hoher Heilungsrate. Diese Tumoren werden meist nach Operation mit alleiniger Chemotherapie kurativ behandelt [43].

Der überwiegende Anteil der Tumorerkrankungen hat genetische Veränderungen in Folge unterschiedlicher Noxenwirkungen als Basis. Neben diesen erworbenen („spontan auftretenden“) genetischen

Veränderungen existieren hereditäre genetische Defekte, die mit einem erhöhten Tumorrisiko verbunden sein können.

Moderne molekulargenetische Untersuchungen haben in den letzten Jahren Gendefekte offen gelegt, die auch als Ursache für Tumorerkrankungen gelten. Die Träger dieser Defekte haben ein höheres Zweittumorrisiko, unter anderem auch deshalb, weil der Ersttumor bei ihnen in einem deutlich jüngeren Alter auftritt. Beispiel hierfür ist das Li-Fraumeni-Syndrom, welches die Betroffenen für eine große Zahl Krebserkrankungen prädisponiert, z.B. Brustkrebs, Leukämien, Gehirntumoren. Auch haben Trägerinnen des BRCA1/BRCA2-Gens ein deutlich höheres Risiko als Normalpersonen an einem Mammakarzinom bzw. an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [44]. Dieses erhöhte kumulative Risiko zeigt sich bei Trägerinnen dieses Genmerkmals im Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms. Es wurde in einer Veröffentlichung mit 29,5 % innerhalb von zehn Jahren angegeben [45]. Das Ausmaß des Risikos multipler Ersttumoren sollte nicht unterschätzt werden. Nimmt man fünf Millionen Überlebende von Brust– und Darmkrebs in den USA an, von denen bei nur 5 bis 10 % eine genetische Disposition, welcher Art auch immer, vorliegt, haben eine halbe Millionen ehemaliger Krebspatienten ein hereditär bedingtes erhöhtes Zweittumorrisiko [4]. Statistisch signifikante Risikoerhöhungen durch genetische Faktoren konnten allerdings nur für einige Tumorentitäten nachgewiesen werden. Dazu gehören, neben dem bereits erwähnten Brustkrebs, das Prostatakarzinom und das kolorektale Karzinom. Diese Ergebnisse wurden durch Datenauswertungen aus den skandinavischen Zwillingsregistern erzielt und weil der genetische Einfluss so gering ist, unterstreichen sie den Einfluss des Verhaltens und der Umwelt auf das Auftreten sporadischer Tumorfälle [46]. Alkohol- und Tabakkonsum gehören zu den Hauptursachen der Entstehung von Ersttumoren und können somit auch zu einer großen Zahl von Zweittumoren führen. In Westeuropa wird Nikotin für 30 bis 35 % aller menschlichen Tumoren verantwortlich gemacht. Neben Lungenkarzinomen sind es noch eine weitere Anzahl an Tumoren anderer Lokalisationen, die in diesem Zusammenhang genannt werden müssen. Slaugther hat bereits im Jahr 1953 das Prinzip der „Feldkanzerisierung“ beschrieben [47]. Setzt man das Epithel über längere Zeit intensiv einem karzinogenen Einfluss, z.B. Tabakrauch, aus, kann das zu irreversiblen Veränderungen der Zellen und somit zur Krebsentstehung führen. Das diesem Einfluss ausgesetzte „Epithelfeld“ kann Krebs an unterschiedlichen Stellen entwickeln. Bekannt ist auch der Begriff der so genannten „Raucherstraße“.

Bei der Auswertung der Daten von neun bevölkerungsbezogenen Krebsregistern des SEER Programms, fand man heraus, dass mehr als 11.000 der 25.000 Zweittumoren nach einem Ersttumor, der mit Rauchen und/oder Alkoholkonsum in Zusammenhang gebracht werden kann (z.B. Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus, Lunge) wieder tabak- bzw. alkoholassoziierte Tumoren sind [7]. Mehr als 35 % der in dieser Monographie

betrachteten 185.407 Zweittumoren sind derartige Zweittumoren. Dabei spielt auch die Tatsache eine Rolle, dass trotz der Diagnose eines Ersttumors die Risikofaktoren, wie Tabak oder Alkohol, von den Betroffenen nicht reduziert werden. Das bestätigt wiederum das Prinzip der Feldkanzerisierung [47]. Es gibt eine große Zahl von Veröffentlichungen zu Kopf- Halstumoren sowie Lungenkarzinomen, bei denen festgestellt wird, dass sie zu einem hohen Prozentsatz durch Rauchen und Alkoholkonsum entstehen.
Das Ansteigen der Tumorinzidenz in den westlichen Ländern wird zu ca. 30 % auf eine ungesunde Lebensführung zurückgeführt, wie z.B. körperliche Inaktivität, falsche Ernährung und Übergewicht. Damit verbunden sind steigende Zahlen von kolorektalen Karzinomen, Mammakarzinomen, Ovarialtumoren und Prostatakarzinomen. Obwohl der Einfluss der Lebensweise nicht direkt nachweisbar ist, scheinen die genannten Faktoren auch für die Entstehung von Zweittumoren verantwortlich zu sein [7].
Viren als Ursache für Tumorerkrankungen wurden bereits im Kap. 2.1.1 diskutiert. Im Zusammenhang mit immunologischen Defekten, die bereits vorhanden oder auch durch die Therapie ausgelöst bzw. verstärkt wurden, können Viren auch Ursache von Zweittumoren sein.

2.1.4 Screeningeffekt

Die Etablierung von Screeningmaßnahmen, wie z.B. die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), führte in den USA zu einem steilen Inzidenzanstieg des Prostatakarzinoms. Dieser Inzidenzanstieg ist mittlerweile auch in Deutschland nachweisbar und auf die gleichen Gründe zurückzuführen Die Zahl der jährlich geschätzten Neuerkrankungen beim Prostatakarzinom hat sich deshalb innerhalb von acht Jahren mehr als verdoppelt [48]. Auch beim Mammographiescreening sind ähnliche Effekte zu beobachten. Aus den Daten des amerikanischen SEER-Programms kann man, wie in Abbildung 2 sichtbar, einen deutlichen Anstieg der Inzidenz der In-situ-Karzinome der weiblichen Brust beobachten. Bei den in das Screeningprogramm eingeschlossenen Frauen im Alter von über 50 Jahren, ist ein Anstieg der Inzidenz von mehr als 50 % zu verzeichnen (1990 - alterspezifische Inzidenzrate: 47,2 pro 100.000 Frauen über 50; 2004 – 85,1 pro 100.000 Frauen über 50) [49]. Die Europäische Leitlinie zur Qualitätssicherung des Mammographiescreenings gibt als Qualitätsindikator initial einen 3-fachen Anstieg der Brustkrebsinzidenz an. Nach Beendigung der Einführungsphase des Screenings wird noch mit einem 1,5-fachen Anstieg gerechnet [50]. Einer der oft diskutierten, problematischen Aspekte bei Screeningmaßnahmen ist ein Vorverlegen des Diagnosezeitpunkts eines bisher klinisch asymptomatischen Karzinoms, wobei man im Nachhinein bei der Überlebenszeitanalyse nicht sagen kann, ob es sich um eine echte oder nur scheinbare Lebenszeitverlängerung handelt. Aus diesem Grund ist auch die Überlebenszeit kein geeigneter Parameter

zur Beurteilung des Erfolgs einer Screeningmaßnahme. Dieser kann nur mittels der Mortalität an der jeweiligen Krankheit langfristig beurteilt werden. Ein weiterer problematischer Aspekt des Screenings wird mit dem Begriff „Überdiagnose“ beschrieben und beinhaltet die Identifizierung von Erkrankungsfällen, die ohne Screening niemals in Erscheinung getreten wären, da sie sich nie bis zu einem symptomatischen Stadium entwickelt oder sich sogar zurück gebildet hätten oder zu Lebzeiten des Patienten nicht in Erscheinung getreten wären [51].

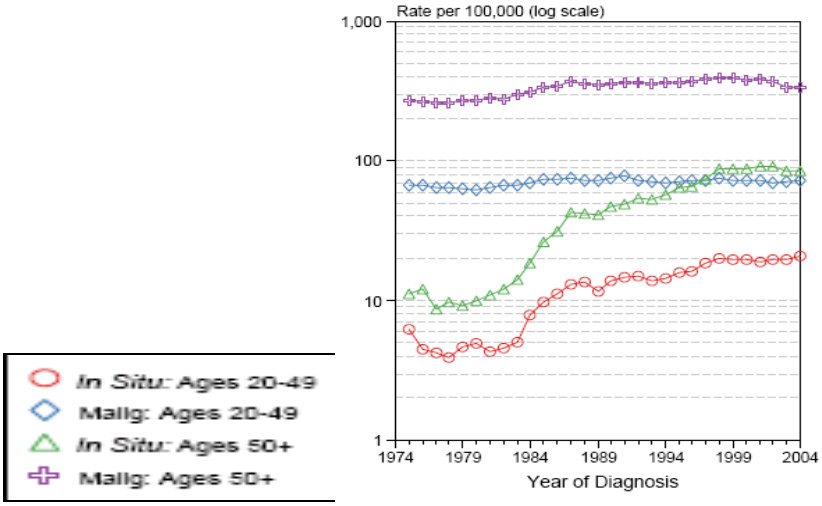


Abbildung 2: Brustkrebsinzidenzraten (SEER) 1975-2004 nach Alter [49]

Ähnliche Effekte werden auch für das Auftreten von unabhängigen Zweittumoren diskutiert. Zum einen werden bei Tumorpatienten durch intensive Ausbreitungsdiagnostik nach Erstdiagnose synchrone Zweittumoren diagnostiziert, die klinisch noch nicht symptomatisch waren. Ihr Diagnosezeitpunkt wird somit vorverlegt. Zum anderen werden bei Patienten, die sich aufgrund ihrer Tumorerkrankung in onkologischer Nachsorge befinden, durch intensivere Nachbetreuung und Diagnostik mehr Tumoren anderer Organe diagnostiziert, die für den Patienten möglicherweise nie von Bedeutung gewesen wären.

Zum Thema der vorliegenden Arbeit existieren zahlreiche Veröffentlichungen, die man zusammenfassend in drei große Gruppen einteilen kann. Die erste Gruppe sind Kasuistiken, die Einzelfälle des Auftretens eines zweiten Tumors nach Ersttumor beschreiben. Diese Untersuchungen ermöglichen keine Aussagen zum Risiko.

In der zweiten Gruppe werden Patientenkollektive von Kliniken betrachtet und Aussagen zum Risiko eines Zweittumors für eine bestimmte Entität des Ersttumors gemacht. In dieser können diverse Risikofaktoren

detailliert erhoben und untersucht werden, wie z.B. Tabak- und Alkoholkonsum, da die betrachteten Fallzahlen überschaubar sind.
Die dritte Gruppe umfasst Auswertungen aus Krebsregistern bzw. großen Kohortenstudien. Hier wird das Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, mit dem der Normalbevölkerung verglichen. Mittels dieser Daten können Aussagen zum Risiko bei einem bestimmten Ersttumor, an einem Zweittumor zu erkranken, in großen Patientenkollektiven auf der Basis altersspezifischer Inzidenzen gemacht werden. Daten zu individuellen Einflussfaktoren werden hier nicht erhoben und gehen somit nicht in die Berechnung ein.

2.2 Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit wird das Datenmaterial des klinischen Krebsregisters des Tumorzentrums Land Brandenburg im Hinblick auf das Auftreten von Zweit- und Mehrfachtumoren untersucht. Sämtliche Analysen werden für alle erfassten Tumoren sowie für Ersttumoren von sechs verschiedenen Organsystemen nach der Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, dritte Revision (ICD-O-3) durchgeführt. Außerdem werden absolute und relative Häufigkeiten der aufgetretenen Zweittumoren ausgewiesen und die Lokalisation der häufigsten Zweittumoren anhand des vorliegenden Datenmaterials ermittelt. Zudem werden Zweittumoren nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens nach Diagnose des Ersttumors betrachtet und die kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors berechnet und dargestellt. Das Risiko für Patienten nach Diagnose eines Ersttumors an einem zweiten Tumor zu erkranken, wird für Krebs insgesamt und sechs Organsysteme berechnet. Am Beispiel des Mammakarzinoms der Frau werden detailliertere Datenauswertungen des Kollektivs der Patientinnen mit Mehrfachmalignomen nach Brustkrebs vorgenommen.

2.3 Definitionen des Begriffs „Zweittumor“

Für den Begriff „Zweittumor“ existiert eine Vielzahl von Synonymen, von denen hier nur einige aus dem deutsch- und englischsprachigem Raum aufgezählt werden sollen: multiple Neoplasie, Zweittumor, Sekundärtumor, Mehrfachmalignom, second malignancy, second cancer, second primary, subsequent cancer, new malignancy. Es existieren aber auch mehrere voneinander abweichende Definitionen für einen zweiten Tumor.
Epidemiologische Krebsregister verwenden andere Definitionen als klinische Krebsregister, um die internationale Vergleichbarkeit der Inzidenzen zu sichern.

Durch eine Arbeitsgruppe der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurden folgende Definitionsempfehlungen für die Erfassung multipler Neoplasien in epidemiologischen Krebsregistern formuliert [52]:

„Die Anerkennung der Existenz zweier oder mehrerer Ersttumoren ist nicht vom Zeitpunkt der Diagnosestellung abhängig.

Ein maligner Ersttumor entsteht an einer definierten Lokalisation in einem bestimmten Gewebe. Ein Infiltrat der Umgebung, ein Rezidiv oder eine Metastase zählen nicht dazu.

Nur eine einzige Neoplasie soll als Ersttumor in einem Organ, Organpaar oder Gewebe akzeptiert werden.

Multifokale Neoplasien, also einzelne Zellhaufen ohne Verbindung zu anderen Ersttumoren, die an gleicher Lokalisation oder im gleichen Gewebe entstehen, wie z.B. in der Blase, werden als einzelne Neoplasie gewertet.

Im Bereich der Haut wird nur die erste Neoplasie eines bestimmten histologischen Typs, egal welcher Lokalisation, als Primärerkrankung gewertet."

In dieser Kodierrichtlinie wird festgestellt, dass in den Registern unterschiedliche Regeln zur Erfassung von multiplen Neoplasien angewendet werden. Jedes Register soll selbst entscheiden, nach welchen Regeln multiple Neoplasien behandelt werden. Die angewendeten Konventionen sollen bei der Darstellung der Daten angegeben werden.

In den USA erfolgt die Definition des zweiten Tumors organspezifisch in einem umfangreichen Regelwerk zur Codierung von Zweittumoren und Histologien [53].

Auf dem Jubiläumssymposium des Deutschen Kinderkrebsregisters in Mainz im Jahr 2005 wurden folgende Kriterien für die Erfassung von Mehrfachtumoren festgelegt:

„Mehrfachtumoren mit unterschiedlichen Histologien werden mehrfach gezählt.

Multifokale Tumoren werden nur dann mehrfach gezählt, wenn sie unterschiedliche Zelltypen betreffen.

Bilaterale Tumoren gleicher Histologie in paarigen Organen werden nur einmal gezählt.

Mehrfachmalignome werden registriert, ungeachtet ob sie zeitgleich (synchron) diagnostiziert wurden" [54].

In der TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC wird für den Fall der Dokumentation multipler simultaner Tumoren in einem Organ festgelegt, dass der Tumor mit der höchsten T-Kategorie klassifiziert wird und die Multiplizität oder die Anzahl der Tumoren in Klammern angegeben werden. Bei simultanen bilateralen Krebserkrankungen paariger Organe soll jeder Tumor für sich klassifiziert werden [55].

In der Basisdokumentation für Tumorkranke werden zum Thema „Multiple Ersttumoren“ folgende Ausführungen gemacht:
„Multiple Ersttumoren können gleichzeitig (synchron, simultan) oder zu verschiedenen Zeitpunkten (metachron) diagnostiziert werden.
Bei metachronen Tumoren sind jeweils getrennte Diagnosedaten zu erfassen, bei simultanen multiplen Ersttumoren nur dann, wenn sie in verschiedenen Organen oder bilateral in paarigen Organen (ausgenommen Ovarial- und Eileitertumoren) vorkommen. Bei simultanen multiplen Ersttumoren in einem Organ oder bilateralen in Ovarien und Eileitern werden für alle diese Tumoren nur einmal Diagnosedaten erfasst und die Multiplizität durch das m-Symbol bzw. bei Tumoren der Schilddrüse, der Leber, der Ovarien und der Eileiter durch die T-/pT-Kategorie des TNM charakterisiert.
Bei getrennter Erfassung der Diagnosedaten multipler Ersttumoren erlaubt die Tumoridentifikationsnummer die jeweilige Zuordnung. In diesen Fällen werden auch die Verlaufs- und Abschlussdaten gesondert erfasst. In der Regel ist eine Zuordnung der Befunde zu einem der multiplen Tumoren möglich. Dies gilt z.B. für Fernmetastasen, bei denen das Stadium des Ersttumors, die zeitliche Beziehung zur Diagnose des Ersttumors, die Lokalisation und ggf. das mikroskopische Bild in der Regel die Zuordnung erlauben. Es wird in Einzelfällen nicht möglich sein, diese Zuordnung mit ausreichender Sicherheit vorzunehmen. In solchen Fällen sollen die Fernmetastasen bei jedem der in Frage kommenden Tumoren dokumentiert werden“ [56].

Es existiert also eine Vielzahl von Definitionen multipler Ersttumoren, die teilweise auch widersprüchlich sind. In den einzelnen Registern werden unterschiedliche Regeln angewendet. Die abweichenden Begrifflichkeiten und Definitionen zeigen deutlich, dass auf dem Gebiet der Zweittumoren noch großer Abstimmungsbedarf besteht. Die Vielzahl belegt zugleich, dass verschiedene Fragestellungen wie Schätzung von Behandlungszahlen, die Beurteilung pathogentischer Prozesse oder ätiologische Fragen auch unterschiedliche Erhebungen benötigen. Wenn in einem Register eine detaillierte Erhebung durchgeführt wird, ist die Umsetzung in vereinfachende Systematik informationstechnisch jederzeit möglich.

Warren und Gates definierten bereits 1932 die Kriterien für Mehrfachtumoren wie folgt:
Die Tumoren müssen mittels histologischer Sicherung als maligne eingestuft sein. Erst- und Zweittumor müssen räumlich voneinander getrennt sein.
Der Zweittumor darf weder Rezidiv noch Metastase des Ersttumors sein [57].

Im klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg wird die Plausibilität der ärztlichen Meldungen von Zweittumoren auf der Basis der Definition von Warren und Gates, der „TNM- Klassifikation maligner Tumoren der UICC“ [55] sowie der „Basisdokumentation für Tumorkranke“ [56] überprüft.

2.4 Klassifikation von Zweittumoren

Wichtig für die Einordnung eines Zweittumors ist der Zeitpunkt seines Auftretens:

Simultane Zweittumoren sind Tumoren, die zeitgleich diagnostiziert werden.
Synchrone Zweittumoren sind Tumoren, die innerhalb eines Zeitraumes von sechs Monaten nach Diagnose des Ersttumors diagnostiziert werden.
Metachrone Zweittumoren sind Tumoren, die in einem Zeitraum von mehr als sechs Monaten nach Diagnose des Ersttumors diagnostiziert werden.
In der vorliegenden Arbeit werden simultane und synchrone Zweittumoren zusammengefasst und als synchrone Zweittumoren bezeichnet. Grund dafür ist die folgende Überlegung: Bei der Dokumentation von Tumorerkrankungen muss der Dokumentar für jeden Tumor ein Diagnosedatum im System erfassen. Bei soliden Tumoren wird das Datum der histologischen Sicherung dokumentiert. Problematischer sieht es aber bei hämatologischen bzw. lymphatischen Systemerkrankungen aus. Die diagnostische Abklärung, einschließlich der Stagingdiagnostik, kann sich über einen längeren Zeitraum hinziehen, wodurch Unschärfen entstehen. Somit scheint die Unterscheidung zwischen synchronen und simultanen Zweittumoren nicht sinnvoll.

3 Material und Methoden

3.1 Das klinische Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg

Das Tumorzentrum Land Brandenburg wurde am 23.10.1993 als Arbeitsgemeinschaft Brandenburgischer Tumorzentren, Onkologischer Schwerpunkte und Arbeitskreise (ABTOSA) gegründet. Es hat sich in den vergangenen Jahren kontinuierlich weiterentwickelt und trägt unmittelbar zur Verbesserung der onkologischen Versorgung in Brandenburg bei.

Ein besonderer Schwerpunkt der Arbeit des Tumorzentrums Land Brandenburg ist das landesweite, flächendeckende, klinische Krebsregister. Die lückenlose Erfassung und Dokumentation des Erkrankungsverlaufes möglichst aller Krebspatienten Brandenburgs wird angestrebt. Die seit über zehn Jahren verlaufsbegleitend erfassten Daten zur Diagnose, Therapie und Nachsorge von inzwischen mehr als 150.000 Tumorpatienten stehen im Bedarfsfall allen behandelnden Ärzten zur Verfügung und sind eine wesentliche Grundlage für die koordinierte und für die Patienten optimierte Behandlung. In verschiedenen Arbeitsgruppen werden von den medizinischen Fachgebieten, die im Krebsregister dokumentierten Behandlungsergebnisse kontinuierlich analysiert und hinsichtlich der von den nationalen Fachgesellschaften aufgestellten Qualitätsindikatoren mit den behandelnden Ärzten und Einrichtungen diskutiert. Beispielgebend ist hier die Arbeit der Arbeitsgruppen „Brustkrebs“ und „Darmkrebs“.

Die Qualitätskonferenz Onkologie des Landes Brandenburg, ein Gremium, in welchem alle an der onkologischen Versorgung beteiligten Institutionen zusammen arbeiten, hatte im Dezember 2005 beschlossen, das klinische Krebsregister Brandenburgs verstärkt für die Qualitätssicherung der Versorgung onkologischer Patienten zu nutzen. Ziel ist es, durch eine zeitnahe Analyse und Bewertung der Registerdaten, die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität der Krebsbehandlung in Brandenburg kontinuierlich zu optimieren.

Im Land Brandenburg arbeiten seit 1994 klinische Krebsregister an den fünf Schwerpunktkrankenhäusern des Landes. Hier werden Daten von Tumorpatienten flächendeckend und mit einer Vollzähligkeit von ca.
80 % erfasst. Die Datenerhebung erfolgt nach der Postleitzahl des Wohnortes des Patienten in einem der fünf Register. Doppelerfassungen werden durch Datenübergabe an das jeweils zuständige Register vermieden. Die Nachsorge der hier erfassten Tumorpatienten wird organisatorisch durch das Krebsregister unterstützt.

Die Grundlage für die Arbeit dieser Register ist die „Vereinbarung zur Regelung der onkologischen Nachsorge im Land Brandenburg“ zwischen den Verbänden der Krankenkassen, dem Ministerium für

Arbeit, Soziales, Gesundheit und Familie des Landes Brandenburg, der Kassenärztlichen Vereinigung des Landes Brandenburg und der Landeskrankenhausgesellschaft [58]. Ziel dieser Vereinbarung ist die Sicherstellung der Behandlung onkologischer Patienten im Land Brandenburg nach den anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft und die Gewährleistung einer qualifizierten onkologischen Nachsorge. Die onkologische Nachsorge im Sinne dieser Vereinbarung dient der Früherkennung von Rezidiven und Metastasen, der Beurteilung der Lebensqualität des Patienten sowie der Erfassung möglicher Therapiefolgen.

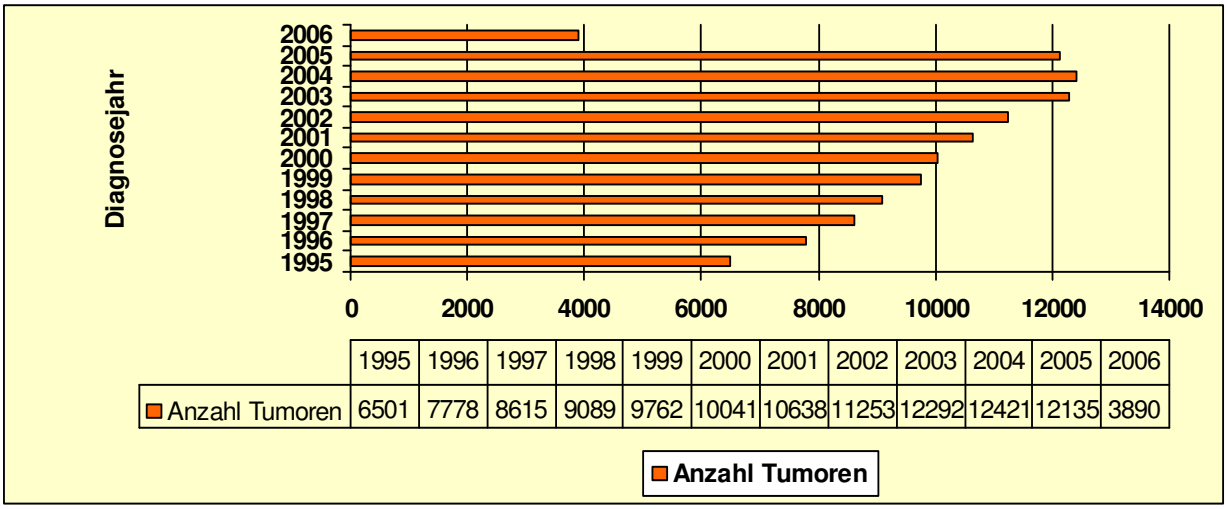
3.2 Datenerhebung

Die Dokumentation der Daten der Tumorpatienten erfolgt mittels des Gießener Tumordokumentationssystems (GTDS) auf Basis einer ORACLE Datenbank.
Die Entwicklung des GTDS wurde, vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert, 1991 begonnen. Es ist heute in über 40 Krebsregistern Deutschlands im Einsatz. Inhaltlich basiert diese Dokumentation auf der „Basisdokumentation für Tumorkranke“ [56]. Mittels dieses Systems ist es möglich, den Erkrankungsverlauf einer Tumorerkrankung einschließlich Folge- und Begleiterkrankungen sowie Spätfolgen zu dokumentieren. Das GTDS stellt einen Standarddatensatz zur Übergabe an Statistikpakete zur Verfügung und ermöglicht somit die Auswertung der Daten z.B. mittels des Statistikprogramms SPSS.

3.3 Datenbasis zur Evaluation der Zweittumoren

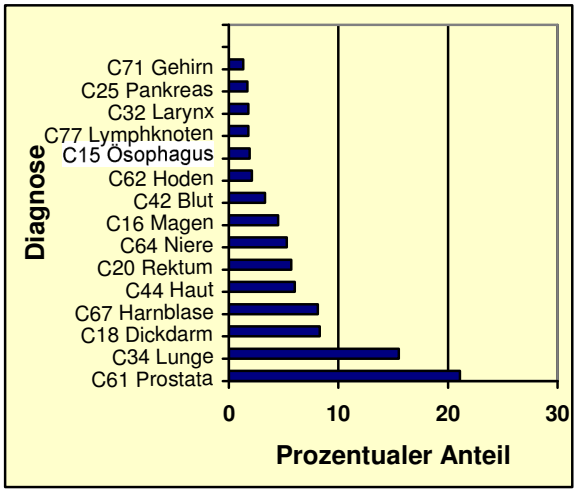
3.3.1 Erfasste maligne Neubildungen 1995 bis 2006

Basis der vorliegenden Auswertung sind die zusammengeführten Daten der fünf klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg mit Stand vom 31.07.2006. Zu diesem Zeitpunkt lagen Daten zu 132.433 Tumoren aus den Diagnosejahren 1995 bis 2006 vor. 12,0 % (15.870) dieser Tumoren sind Basalzellkarzinome der Haut mit den Morphologiecodes ICD-O-3 M809 - M811 und der Lokalisation C44 und wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Auch wurden nur invasive und In-situ-Karzinome (Behaviourcode /2 und /3) betrachtet. Somit ergibt sich die in Abbildung 3 dargestellte Verteilung auf die Diagnosejahre. Die rohen Inzidenzraten liegen für die Jahre 2003 bis 2005 bei 526 pro 100.000 Männer und 426 pro 100.000 Frauen. Der Rückgang der Zahl der erfassten Tumoren für das Diagnosejahr 2006 liegt im Datum der Auswertung begründet und zeigt eine nur geringfügig zeitversetzte Dokumentation in den klinischen Krebsregistern. Die Verteilung der Tumoren auf die Lokalisationen nach ICD-O-3 und Geschlecht ist in Abbildung 4 dargestellt.

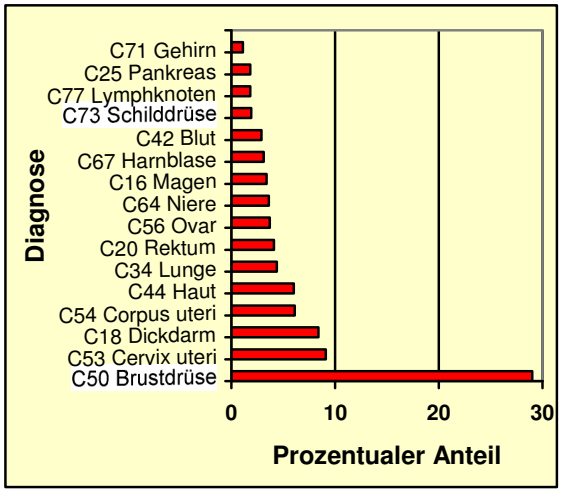


	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Anzahl Tumoren	6501	7778	8615	9089	9762	10041	10638	11253	12292	12421	12135	3890

Abbildung 3: Anzahl der 114.415 erfassten Tumoren der Diagnosejahre 1995 – 2006 zu 106.730 Patienten



Männer



Frauen

Abbildung 4: Prozentualer Anteil erfasster Tumoren in den Diagnosejahren 1995 – 2006 nach Lokalisation und Geschlecht

Grundlage der vorliegenden Auswertung sind Daten von 106.730 Patienten mit 114.415 Tumoren. Bei metachronen Tumoren wird der Tumor mit dem früheren Diagnosedatum als Ersttumor des Patienten bezeichnet. Bei gleichem Diagnosedatum, also synchronen Tumoren, erfolgt eine willkürliche Zuordnung, je nachdem welcher Tumor des Patienten zuerst dokumentiert wurde. Die Anzahl der synchronen Tumoren ist konstant und abhängig von der Intensität der Ausbreitungsdiagnostik. Die Zahl der metachronen Tumoren ist über die Jahre ansteigend auf Grund der höheren Tumorinzidenz im Alter.

99.696 Patienten haben einen Tumor, 7.034 Patienten zwei Tumoren und 572 Patienten drei und mehr Tumoren. In 97,9 % der Fälle ist der Tumor histologisch gesichert. Der Befund liegt im Register vor. In allen in die Analyse eingegangenen Fällen wurden das Diagnosedatum und die Tumorlokalisation dokumentiert. Angaben zur Primärtherapie liegen in 93,2 % der Fälle vor. Das mediane Follow-up der lebenden Patienten beträgt vier Jahre (Tab. 1).

Tabelle 1: Analyse der Datenqualität

Kriterium	Anzahl	Anteil [%]
Histologische Sicherung:	112.011	97,9
Erfassung der Lokalisation	114.415	100
Erfassung des Diagnosedatums	114.415	100
Angaben zur Primärtherapie	106.597	93,2

medianes Follow-up der lebenden Patienten	4,0 Jahre
Minimum Beobachtungszeit	0 Jahre
Maximum Beobachtungszeit	11,5 Jahre

Das klinische Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg dient der organisatorischen Unterstützung der onkologischen Nachsorge. Die folgende Grafik zeigt die Anzahl der dokumentierten Nachsorgeuntersuchungen je Tumor (Abb. 5). Man kann davon ausgehen, dass die Meldung eines zweiten Tumors an das Register erfolgt, auch wenn die Nachsorgedokumentation nicht immer vollständig ist, da diese Meldungen bevorzugt aus dem stationären Sektor kommen.

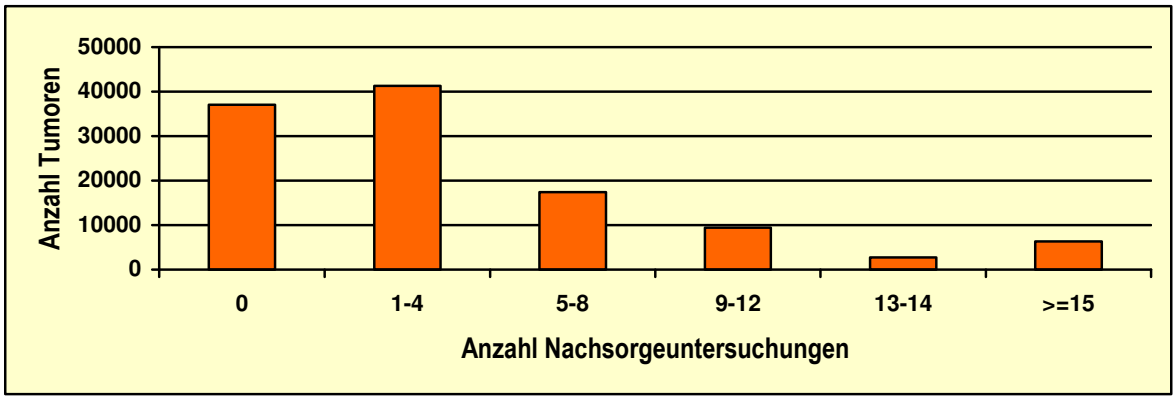


Abbildung 5: Anzahl dokumentierter Nachsorgeuntersuchungen je Tumor

Bei den erfassten Tumoren handelt es sich in 87,7 % um invasiv maligne Karzinome, 5,4 % In-situ-Karzinome, 5,2 % Non-Hodgkin-Lymphome, 1,1 % Sarkome und 0,5 % Hodgkin-Lymphome.

Erstmalig hat die IARC in der neusten Auflage von „Cancer Incidence in Five Continents“ (Band IX)[59] neben dem saarländischen Register die Daten von sechs weiteren deutschen Krebsregistern aufgenommen, wovon eines dieser Register, das des Landes Brandenburg ist [48] (Abb.6).

Age-standardized (world) incidence (per 100,000) and cumulative (0-74) incidence (percent) rates and standard errors

All sites (C00-96) (contd)

	Male					Female				
	Cases	ASR(W)		CUM 0-74		Cases	ASR(W)		CUM 0-74	
Asia (contd)										
Korea	243346	**284.5**	*0.59*	34.60	*0.09*	185902	**164.7**	*0.39*	18.20	*0.05*
Korea, Busan	22186	**273.7**	*2.00*	33.09	*0.29*	17437	**158.2**	*1.22*	17.75	*0.16*
Korea, Daegu	15093	**293.2**	*2.51*	35.29	*0.37*	12268	**175.9**	*1.61*	19.56	*0.22*
Korea, Daejeon	7143	**277.3**	*3.45*	33.84	*0.52*	5967	**168.4**	*2.24*	18.71	*0.30*
Korea, Gwangju	7639	**301.3**	*3.62*	36.96	*0.54*	6357	**175.6**	*2.25*	19.62	*0.30*
Korea, Incheon	12877	**267.6**	*2.49*	32.45	*0.37*	10959	**167.6**	*1.65*	18.60	*0.22*
Korea, Jejudo	1894	**256.8**	*6.09*	31.22	*0.90*	1548	**144.9**	*3.84*	15.11	*0.46*
Korea, Seoul	59887	**298.3**	*1.32*	34.68	*0.19*	51125	**190.7**	*0.87*	21.29	*0.12*
Korea, Ulsan	3832	**288.2**	*5.21*	35.03	*0.79*	3143	**165.4**	*3.11*	18.70	*0.45*
Kuwait: Kuwaitis	1309	**121.4**	*3.59*	13.44	*0.51*	1662	**128.6**	*3.38*	14.12	*0.47*
Kuwait: Non-Kuwaitis	1674	**103.3**	*4.70*	9.85	*0.54*	1382	**135.4**	*5.28*	14.69	*0.74*
Malaysia, Penang	3511	**184.6**	*3.21*	21.86	*0.47*	3988	**171.8**	*2.77*	19.12	*0.37*
Malaysia, Sarawak	4799	**129.3**	*1.93*	15.24	*0.28*	4924	**124.3**	*1.82*	13.72	*0.24*
Oman: Omani	1928	**105.1**	*2.50*	12.58	*0.37*	1697	**90.7**	*2.35*	10.43	*0.34**
Pakistan, South Karachi	4570	**166.6**	*2.65*	20.03	*0.39*	4169	**192.0**	*3.23*	21.51	*0.42**
Philippines, Manila	14343	**213.3**	*1.94*	25.14	*0.29*	18872	**207.9**	*1.60*	23.69	*0.23**
Singapore	18524	**230.3**	*1.72*	25.91	*0.24*	18939	**197.3**	*1.47*	21.06	*0.19*
Singapore: Chinese	16174	**257.0**	*2.06*	29.35	*0.30*	16474	**206.0**	*1.66*	22.10	*0.22*
Singapore: Indian	792	**108.4**	*4.06*	11.16	*0.47*	795	**141.7**	*5.28*	15.38	*0.68*
Singapore: Malay	1558	**166.6**	*4.37*	18.54	*0.60*	1670	**157.9**	*4.02*	16.70	*0.50*
Thailand, Chiang Mai	5764	**148.1**	*1.99*	17.10	*0.26*	6699	**159.1**	*2.00*	17.94	*0.25**
Thailand, Lampang	3617	**165.9**	*2.80*	19.73	*0.39*	3656	**154.3**	*2.61*	17.33	*0.33**
Thailand, Songkhla	2979	**109.2**	*2.02*	12.79	*0.29*	3104	**97.7**	*1.78*	10.62	*0.23*
Turkey, Antalya	5325	**182.0**	*2.54*	21.99	*0.36*	3883	**125.8**	*2.05*	14.18	*0.27**
Turkey, Izmir	16862	**213.6**	*1.67*	26.50	*0.24*	10715	**124.5**	*1.22*	14.12	*0.16**
Europe										
Austria	100923	**335.6**	*1.10*	39.85	*0.15*	93710	**235.1**	*0.88*	26.02	*0.11*
Austria, Tyrol	8845	**382.5**	*4.17*	46.19	*0.59*	7450	**253.4**	*3.27*	27.58	*0.41*
Austria, Vorarlberg	4102	**361.2**	*5.73*	44.01	*0.82*	3413	**238.8**	*4.48*	26.37	*0.56*
Belarus	83984	**287.4**	*1.01*	35.25	*0.14*	80489	**188.0**	*0.72*	21.24	*0.08**
Belgium, Antwerp	20910	**287.4**	*2.09*	34.12	*0.29*	16623	**216.3**	*1.87*	24.56	*0.23**
Belgium, Flanders	74128	**365.2**	*1.41*	43.53	*0.19*	60301	**278.7**	*1.27*	30.78	*0.15*
Bulgaria	76508	**238.5**	*0.91*	28.54	*0.12*	69055	**190.4**	*0.79*	21.48	*0.09**
Croatia	52071	**320.5**	*1.45*	37.70	*0.19*	45175	**220.4**	*1.15*	24.31	*0.13*
Czech Republic	142735	**394.4**	*1.07*	46.86	*0.15*	135496	**285.9**	*0.85*	32.37	*0.11*
Denmark	75917	**347.3**	*1.33*	40.08	*0.19*	81492	**331.9**	*1.29*	38.26	*0.17*
Estonia	14278	**322.1**	*2.74*	39.42	*0.38*	15337	**226.8**	*2.03*	25.88	*0.24*
Finland	56395	**280.8**	*1.23*	32.04	*0.17*	56933	**226.6**	*1.07*	24.81	*0.13*
France, Bas-Rhin	13603	**385.3**	*3.38*	47.10	*0.48*	10427	**246.3**	*2.64*	27.80	*0.33*
France, Calvados	8068	**342.5**	*4.00*	41.50	*0.56*	6207	**222.0**	*3.14*	24.93	*0.38*
France, Doubs	6181	**334.8**	*4.42*	40.30	*0.62*	4596	**218.9**	*3.55*	24.16	*0.43*
France, Haut-Rhin	9136	**352.5**	*3.78*	42.39	*0.53*	7329	**243.0**	*3.12*	27.34	*0.38*
France, Herault	12391	**323.4**	*3.14*	38.75	*0.43*	9563	**236.7**	*2.72*	26.27	*0.32*
France, Isere	13093	**328.7**	*2.98*	38.97	*0.42*	10454	**234.0**	*2.50*	25.84	*0.31*
France, Loire-Atlantique	15210	**375.3**	*3.17*	45.81	*0.44*	11068	**232.9**	*2.44*	26.09	*0.30*
France, Manche	6560	**312.2**	*4.17*	36.73	*0.55*	4781	**204.4**	*3.45*	22.50	*0.40*
France, Somme	7230	**352.4**	*4.37*	42.37	*0.60*	5241	**222.3**	*3.42*	25.14	*0.42*
France, Tarn	5332	**297.7**	*4.59*	35.38	*0.61*	3881	**208.1**	*3.97*	22.62	*0.46*
France, Vendee	7567	**309.7**	*3.84*	37.87	*0.52*	5218	**213.0**	*3.34*	23.97	*0.39*
Germany, Brandenburg	33357	**330.5**	*1.87*	39.12	*0.25*	29805	**227.2**	*1.50*	25.27	*0.18*
Germany, Free State of Saxony	58801	**308.4**	*1.33*	36.29	*0.18*	57464	**220.2**	*1.10*	24.54	*0.13*
Germany, Hamburg	24147	**341.0**	*2.29*	39.81	*0.32*	24225	**262.3**	*1.96*	29.82	*0.24*
Germany, Mecklenburg-Western Pomerania	23444	**353.3**	*2.37*	41.87	*0.32*	20759	**233.9**	*1.83*	25.85	*0.22*
Germany, Munich	30859	**327.3**	*1.93*	38.22	*0.27*	29529	**250.3**	*1.65*	27.87	*0.21*
Germany, Northrhine-Westphalia: Munster	37498	**359.7**	*1.92*	41.69	*0.26*	34948	**264.9**	*1.63*	29.20	*0.20*

Abbildung 6: Altersstandardisierte Inzidenz Brandenburg aus „Cancer Incidence in Five Continents“ (Band IX)[59]

3.3.2 Altersverteilung und Lebenszeitrisikos, an Krebs zu erkranken

Abbildung 7 stellt die altersspezifischen Neuerkrankungen und die altersspezifische Inzidenz aller Tumoren nach Geschlecht in Brandenburg dar. Es wird deutlich, dass im Gegensatz zur Darstellung des Robert Koch-Institutes, wo kein Rückgang der Inzidenz im Alter zu sehen ist, im Land Brandenburg Defizite bei der Erfassung der älteren Jahrgänge bestehen. Betrachtet man einzelne Altersgruppen, beispielsweise die Altersgruppe der 80-84jährigen Männer, liegt die Inzidenz ermittelt aus den Brandenburger Daten bei 2.457 auf 100.000 Männer verglichen mit der Inzidenz aus Daten des Robert Koch-Instituts, die bei 2.913 pro 100.000 Männer liegt [48]. Es existiert also im Brandenburger klinischen Krebsregister eine Untererfassung in den älteren Jahrgängen. Bei diesen erfolgte entweder keine Therapie und deshalb keine Tumormeldung oder die Patienten sind bereits verstorben und ihre Daten wurden aus diesem Grund nicht an das Register gemeldet. Außerdem werden die Fälle, die nur über den Totenschein bekannt werden, die so genannten DCO-Fälle (death certificated only) zwar vom epidemiologischen Krebsregister erfasst, jedoch nicht an das klinische Krebsregister weitergegeben.

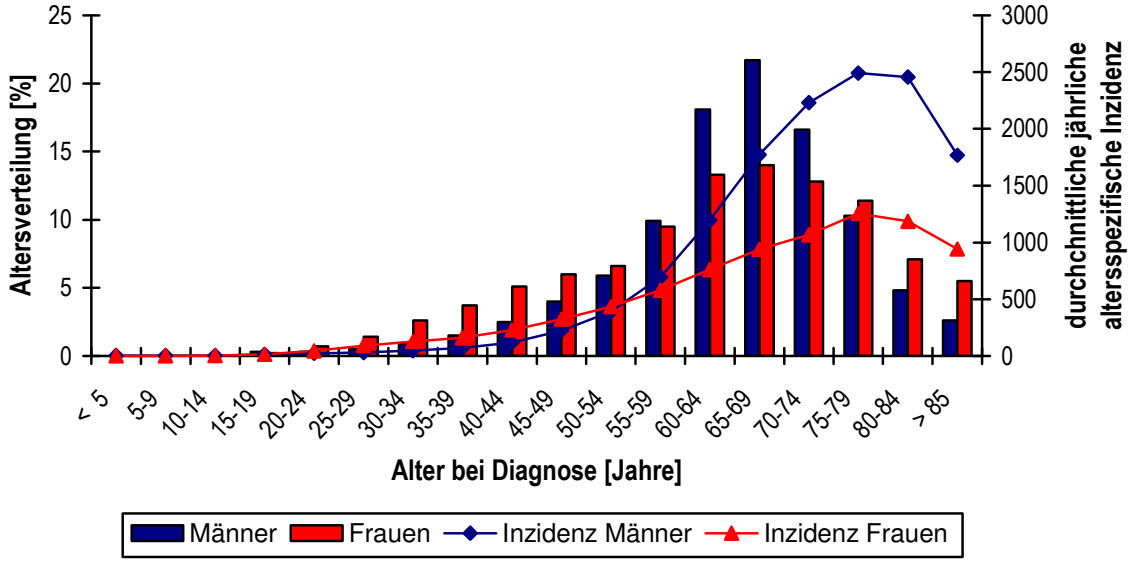


Abbildung 7: Altersspezifische Neuerkrankungen und altersspezifische Inzidenz in Brandenburg nach Geschlecht

Anhand der Daten von Krebsregistern ist es möglich, das Risiko an Krebs zu erkranken, modellhaft zu berechnen [60] (Tab.2). Die Berechnung erfolgt indem man von einer hypothetischen Kohorte von 100.000 Personen, unterteilt in Fünf-Jahres-Altersgruppen, ausgeht. Aus der aktuellen Sterbetafel [61]ermittelt man

die Sterbefälle in der jeweiligen Altersgruppe und ermittelt nun durch Abzug der verstorbenen Personen (unter Berücksichtigung der Krebsmortalität) die verbliebenen Personen unter Risiko. Für diese Gruppe werden unter Nutzung der altersspezifischen Inzidenzen aus eigenen Daten die erwarteten Krebsfälle berechnet. Für jede Altersgruppe ergibt sich so die Zahl der lebenden, krebsfreien Personen am Anfang des Intervalls ermittelt und für diese wiederum die zu erwartenden Krebsfälle und somit das Krebsrisiko in der jeweiligen Altersgruppe. Aus den so ermittelten Risikowerten kann man nun das kumulative Erkrankungsrisiko bis zum Alter von x Jahren berechnen und in Form einer Matrix darstellen (Tab. 3).

Tabelle 2: Ermittlung des Lebenszeitrisikos, an Krebs zu erkranken, anhand einer fiktiven Kohorte von 100.000 Männern

Altersgruppe	Sterbefälle in dieser Altersgruppe	Krebsmortalität in dieser Altersgruppe	Personen unter Risiko	Krebsinzidenz Brandenburg	erwartete Krebsfälle für Personen unter Risiko	kumuliertes Risiko bis zum Alter x
0-4	519	16,38	99889,01	111,0	94,61	0,0009461
5-9	54	16,38	99415,03	88,00	49,68	0,0014429
10-14	59	16,38	99346,18	53,90	64,53	0,0020882
15-19	222	21,285	99272,51	75,00	74,34	0,0028316
20-24	320	21,285	99021,19	105,00	103,71	0,0038687
25-29	323	21,285	98652,52	155,00	152,44	0,0053931
30-34	379	132,75	98137,29	240,00	234,95	0,0077426
35-39	552	132,75	97662,86	340,00	330,88	0,0110514
40-44	971	132,75	96874,13	590,00	568,34	0,0167348
45-49	1663	1229,41	94355,29	1115,00	1058,09	0,0273157
50-54	2643	1229,41	91954,31	1960,00	1816,51	0,0454808
55-59	3831	1229,41	88096,04	3465,00	3064,28	0,0761236
60-64	5492	4925,18	79171,18	5975,00	4935,81	0,1254817
65-69	7878	4925,18	72250,70	8865,00	6634,78	0,1918295
70-74	11412	4925,18	64360,13	11160,00	7035,36	0,2621831
75-79	15156	13598,73	48834,24	12455,00	6187,82	0,3240613
80-84	17857	13598,73	37482,92	12285,00	4444,16	0,3685029
85-89	16204	13598,73	24610,67	8845,00	1887,74	0,3873803
90-94	10346	13598,73	11688,08	8845,00	809,86	0,3954789
95-100	3734	13598,73	3353,39	8845,00	205,48	0,3975337

Diese ermöglicht es, das Risiko, an Krebs zu erkranken, ab einem bestimmten Alter abzulesen. Ein 60 Jahre alter Mann hat beispielsweise bis zu seinem 85. Lebensjahr, unabhängig von einem bereits vorhandenen Krebsleiden, ein Risiko von 24,5 % an Krebs zu erkranken. Für die vier häufigsten Tumoren wurde mit der beschriebenen Methode das Lebenszeitrisiko für Männer und Frauen ermittelt (Tab. 4).

Tabelle 3: Lebenszeitrisiko, an Krebs zu erkranken

x	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Alter																				
0	0,09	0,14	0,21	0,28	0,39	0,54	0,77	1,11	1,67	2,73	4,55	7,61	12,55	19,18	26,22	32,41	36,85	38,74	39,55	39,75
5		0,05	0,11	0,18	0,29	0,44	0,67	1,01	1,57	2,63	4,45	7,51	12,45	19,08	26,12	32,31	36,75	38,64	39,45	39,65
10			0,06	0,13	0,24	0,39	0,62	0,96	1,52	2,58	4,40	7,46	12,40	19,03	26,07	32,26	36,70	38,59	39,40	39,60
15				0,07	0,18	0,33	0,56	0,89	1,46	2,52	4,33	7,40	12,33	18,97	26,00	32,19	36,64	38,52	39,33	39,54
20					0,10	0,25	0,49	0,82	1,39	2,44	4,26	7,32	12,26	18,89	25,93	32,12	36,56	38,45	39,26	39,47
25						0,15	0,38	0,71	1,28	2,34	4,16	7,22	12,16	18,79	25,83	32,01	36,46	38,35	39,16	39,36
30							0,23	0,56	1,13	2,19	4,00	7,07	12,00	18,64	25,67	31,86	36,31	38,19	39,00	39,21
35								0,33	0,89	1,95	3,77	6,83	11,77	18,40	25,44	31,63	36,07	37,96	38,77	38,97
40									0,56	1,62	3,44	6,50	11,44	18,07	25,11	31,3	35,74	37,63	38,44	38,64
45										1,05	2,87	5,93	10,87	17,50	24,54	30,73	35,17	37.06	37,87	38,07
50											1,81	4,88	9,81	16,45	23,48	29,67	34,11	36,00	36,81	37,02
55												3,06	8,00	14,63	21,67	27,85	32,30	34,18	34,99	35,20
60													4,93	11,97	18,15	22,60	24,49	25,30	25,50	25,50
65														6,63	13,67	19,85	24,30	26,18	26,99	27,20
70															7,03	13,22	17,66	19,55	20,36	20,57
75																6,18	10,63	12,51	13,32	13,53
80																	4,44	6,33	7,14	7,34
85																		1,88	2,69	2,90
90																			0,89	0,001
95																				0,20

Unabhängig davon, ob bei einem Menschen ein Zweittumor diagnostiziert wurde, hat ein Mann nach den vorliegenden Daten ein Lebenszeitrisiko von 39,75 % an Krebs zu erkranken, eine Frau von 30,7 %, was, verglichen mit Daten des Tumorzentrums München leicht unterschätzt ist, da in einem klinischen Krebsregister die DCO- Fälle nicht vorliegen und, wie oben beschrieben; eine Untererfassung von Patienten der älteren Jahrgänge vorliegt. Es bedeutet aber, dass fast jeder zweite Mann und jede dritte Frau im Laufe ihres Lebens mit der Diagnose Krebs konfrontiert wird.

Tabelle 4: Lebenszeitrisiko, an Krebs zu erkranken für vier Tumorentitäten anhand der Inzidenzdaten des klinischen Krebsregisters des Tumorzentrums Land Brandenburg

Tumorentität	Lebenszeitrisiko Männer	Lebenszeitrisiko Frauen
Krebs insgesamt	39,75 %	30,7 %
Brustkrebs (C50)	nicht in Auswertung einbezogen	8,9 %
Prostata (C61)	9,7 %	entfällt
Darm (C18 – C20)	6,7 %	3,2 %
Lunge (C34)	5,9 %	1,7 %

3.3.3 Methoden zur Berechnung der Zweittumorrate

Den prozentualen Zweittumoranteil kann man mit unterschiedlichen Methoden berechnen. Eine davon ist die Ermittlung des relativen Anteils von Patienten, die an einem Zweittumor erkranken aus der Gesamtheit der betrachteten Patienten. Am Beispiel des vorliegenden Datenmaterials ergibt sich folgende Berechnung:
Von den 106.730 Patienten wurde für 7.034 Patienten mindestens ein weiterer Tumor erfasst. Das sind 6,6 %. Diese Zahl ist aber abhängig von den Beobachtungsjahren, wobei dieser Wert mit Zunahme der Beobachtungsjahre größer wird.
Eine weitere Methode zur Berechnung des Zweittumoranteils ist die Kaplan-Meier-Methode. Sie wird meist bei Überlebenszeitanalysen angewendet und dient zur Untersuchung der Zeit zwischen einem definierten Anfangs- und einem Endereignis. Im Fall der vorliegenden Auswertung ist der Beobachtungsbeginn der Zeitpunkt der Diagnose und das Endereignis das Auftreten des Zweittumors. Zunächst werden alle Zeitpunkte des Endereignisses ermittelt. Danach wird die Wahrscheinlichkeit des Eintritts dieses Ereignisses für jeden Untersuchungszeitpunkt des Untersuchungszeitraumes geschätzt.

Die kumulative Zweittumorrate kann auch graphisch über die Zeit nach Diagnose des Ersttumors dargestellt werden und ermöglicht, wie bei jeder Überlebenskurve, die Veränderung, in der Regel die Zunahme des Risikos, über die Zeit darzustellen.

Wird die Zweittumorrate nach dieser Methode berechnet, beträgt sie nach zehn Jahren für Männer 29,8 % und für Frauen 17,4 %. Bei Tumoren mit einer günstigen Prognose, wie z.B. dem Hodentumor, stimmen die Ergebnisse beider Methoden relativ gut überein. Bei Tumoren mit schlechter Prognose führt die Kaplan-Meier-Schätzung zu höheren Werten als die prozentuale Berechnung. Die Ergebnisse beider Berechnungen werden im Kapitel 4 dargestellt.

3.3.4 Personenjahre unter Risiko

Bei der Berechnung der Personenjahre unter Risiko wird die individuelle Zeit des Patienten unter Risiko ermittelt und für die entsprechende Gruppe (z.B. alle Mammakarzinompatientinnen) aufsummiert. Beispielsweise steuert eine Patientin, deren Mammakarzinom im Jahr 1997 diagnostiziert wurde und die im Jahr 2004 verstirbt, sieben Personenjahre bei. Die Berechnung der Personenjahre unter Risiko für einen Patienten mit Zweittumor erfolgte, indem die Zeit von der Diagnose des ersten Tumors bis zum Tod bzw. bis zum Ende des Auswertungszeitraumes ermittelt wurde.
Die fünf klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg gleichen ihre Daten in regelmäßigen Abständen mit dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) im Rahmen des so genannten Mortalitätsabgleichs ab. Nach eingehender Prüfung ist dieser Abgleich relativ zuverlässig, so dass das vorliegende Datum der letzten Information zum Patienten einer Korrektur unterzogen werden konnte. Das heißt, dass für jeden Patienten, zu dem durch den Abgleich kein Todesdatum übermittelt wurde, das Zensierungsdatum (lebte zu diesem Zeitpunkt) auf das Abgleichsdatum gesetzt werden konnte, auch wenn bisher keine Nachsorgeinformation eingegangen ist. Da die fünf Register zu unterschiedlichen Zeitpunkten den Mortalitätsabgleich vornehmen, wurde das Abgleichsdatum auf den 31.07.2006 gesetzt. Der Mortalitätsabgleich mit dem GKR wird in regelmäßigen Abständen, mindestens einmal jährlich, in einigen Registern auch häufiger, durchgeführt. Das bedeutet, dass relativ zuverlässige Aussagen zum Follow-up gemacht werden können.

3.3.5 Prinzip der Risikoberechnung

Die Berechnung des Risikos eines Patienten, bei dem ein Tumor diagnostiziert wurde, im Laufe seines Lebens einen weiteren Tumor zu entwickeln, erfolgt auf der Basis alterspezifischer Inzidenzen [62]. In Fünf-Jahres-Altersgruppen wird zunächst anhand der vorliegenden Daten die Krebsinzidenz in der Normalbevölkerung für die entsprechende Altersgruppe ermittelt. Unter der Annahme, dass das Kollektiv der Krebspatienten das gleiche Risiko hat wie die Normalbevölkerung, erfolgt die Berechnung der Inzidenz für die Beobachtungsjahre. Der Quotient aus beobachteten und erwarteten Werten, die standardisierte Inzidenzratio (SIR = O (observed)/E (expected)), ermöglicht eine Aussage zum Risiko des Patienten, an einem weiteren Tumor zu erkranken. Da

es stets Abweichungen im Vergleich zum Erwartungswert gibt, ist ein Beurteilungsmaß für auffällige Abweichungen erforderlich. Dies leisten die Konfidenzintervalle. Das 95 % Konfidenzintervall wurde auf Basis einer Poissonverteilung berechnet [63]. Das Ergebnis ist signifikant, wenn es die 1,0 nicht enthält.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Berechnung des Zweittumorrisikos für Patientinnen und Patienten mit Tumoren von sechs Organsystemen nach ICD-O-3 und für Patientinnen mit Mammakarzinom. Innerhalb dieser Organsysteme wurde zunächst das Zweiterkrankungsrisiko für alle Zweittumoren berechnet. Dann wurden die zahlenmäßig am häufigsten als Zweittumor auftretenden Entitäten betrachtet und schließlich wurde das Risiko nach Chemotherapie sowie nach Bestrahlung ermittelt.

4 Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der Datenanalyse zunächst für Krebs insgesamt und danach für sieben verschiedene Organe bzw. Organsysteme nach ICD-O-3 dargestellt. Es handelt sich um folgende Lokalisationen:

1. Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 – C14)
2. Verdauungsorgane (C15 – C26)
3. Atemwege (Respirationstrakt) und intrathorakale Organe (C30 – C39)
4. weibliche Geschlechtsorgane (C51 - C58)
5. männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63)
6. Harntrakt (C64 – C68)
7. Brust (Mamma) (C50)

Es wurden die Organsysteme ausgewählt, in denen entweder hohe Fallzahlen vorlagen oder wo für einen auffällig hohen prozentualen Anteil der Patientinnen und Patienten ein zweiter Tumor dokumentiert wurde. Im Kapitel 4.8 werden die Daten von Patientinnen mit Mammakarzinom detaillierter analysiert.

4.1 Auswertung der Daten aller erfassten Tumorpatienten (C00 – C80)

4.1.1 Charakteristik des ausgewerteten Patientenkollektivs

Bei 7.034 Patienten (6,6 %) von denen Daten im klinischen Krebsregister vorliegen wurden zwei Tumoren dokumentiert. Das sind 4.117 männliche Patienten (7,6 %) mit Zweittumoren und 2.917 Frauen (5,6 %), bei denen ein zweiter Tumor diagnostiziert wurde. Bei 572 Patientinnen und Patienten (0,5 %) wurden mindestens drei Tumoren diagnostiziert. Die Auswertung basiert auf insgesamt 331.804 Personenjahren unter Risiko (Tab.5).

Tabelle 5: Charakteristika des ausgewerteten Kollektivs aller Tumorpatienten (C00 – C80)

Krebs insgesamt (C00 – C80) (Diagnosejahr Ersttumor 1995 - 2006)						
	männlich		weiblich		gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	54.385	50,9	52.345	49,0	106.730	100
Personenjahre unter Risiko	147.199		184.605		331.804	
Anzahl Patienten mit Zweittumor davon synchron metachron	4.117 1.567 2.550	7,6 38,1 61,9	2.917 1.072 1.845	5,6 36,7 63,2	7.034 2.639 4.395	6,6 37,5 62,5
Anzahl Patienten mit drei und mehr Tumoren	381	0,7	191	0,4	572	0,5
durchschnittliches Alter bei Ersttumor 10 % Perzentile 50 % Perzentile 90 % Perzentile	64,7 49,3 66,0 78,1		63,1 40,9 65,0 81,4		63,9 44,6 65,6 79,7	
medianes Follow-up [Jahre]	2,0		3,0		2,0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	3,0		4,0		3,0	

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für alle im Register erfassten Tumorpatientinnen 58 %. 41,1 % der Frauen überleben zehn Jahre. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Tumorpatienten ist deutlich schlechter und beträgt 45,1 %. Nur 27,7 % der Männer überleben zehn Jahre (Abb. 8).

Von den dokumentierten Zweittumoren wurde bei 1.367 Patienten (19,4 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei 426 Patienten (6,1 %) wurde für den ersten und zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors stimmen bei 241 Patienten (3,4 %) überein. Bei 165 Patienten (2,3 %) stimmen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Erst- und Zweittumors überein (Tab. 6).

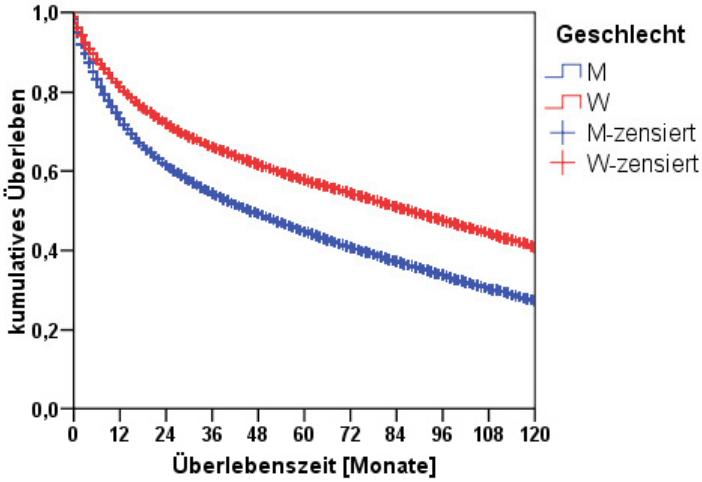


Abbildung 8: Beobachtetes Überleben aller 106.730 Tumorpatienten (C00 – C80)

Tabelle 6: Absoluter und relativer Anteil von Patienten (C00 – C80) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf. auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Kriterium	Anzahl der Patienten	Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode	1.367	19,4
gleicher Topographiecode	426	6,1
gleicher Morphologiecode und Topographiecode	241	3,4
gleicher Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum	165	2,3

Für Tumorpatienten wurde als zweiter Tumor am häufigsten ein Prostatakarzinom und am zweithäufigsten ein Lungenkarzinom im klinischen Krebsregister dokumentiert. (Abb. 9).

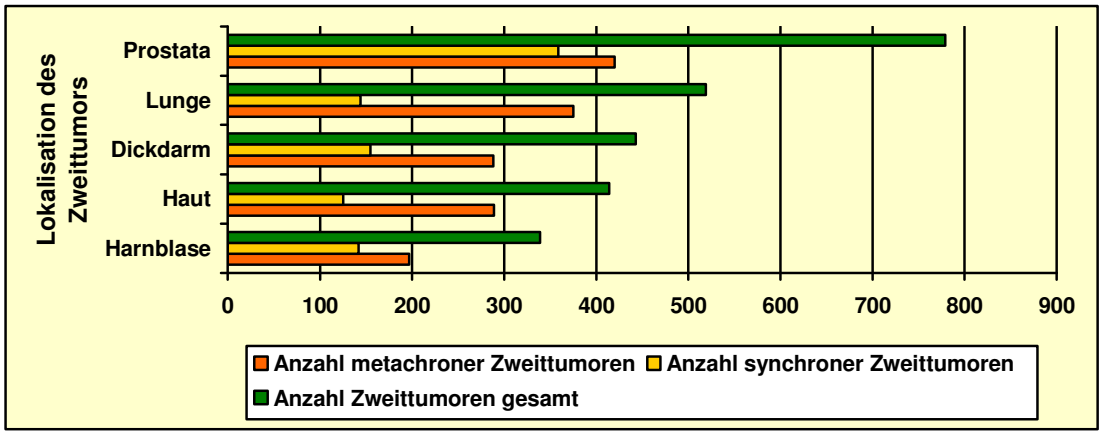


Abbildung 9: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C00 – C80) bei einem medianen Follow-up von zwei Jahren

Nach vorliegender Datenlage erkrankt eine Tumorpatientin bezüglich eines Zweittumors am häufigsten an einem Mammakarzinom und am zweithäufigsten an einem Dickdarmkarzinom. (Abb.10).

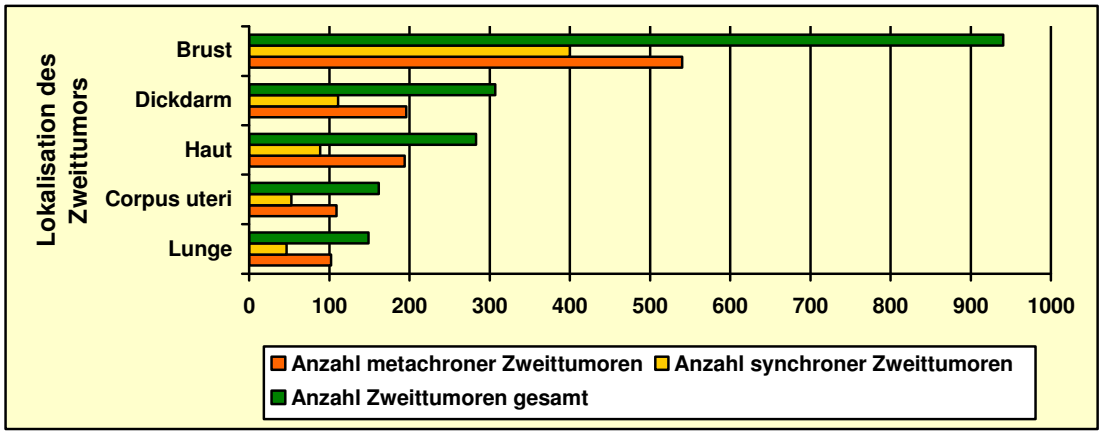


Abbildung 10: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C00 – C80) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von drei Jahren

4.1.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Die kumulative Zweittumorrate, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode, liegt für Männer deutlich höher als für Frauen. Nach einem Jahr beträgt sie für Männer 1 % für Frauen hingegen 0,6 %. Nach fünf Jahren liegt sie

für Männer bei 9 % und für Frauen bei 5 %. Zehn Jahre nach Diagnose des Ersttumors liegt die kumulative Zweittumorrate für Männer bei 29,8 % und für Frauen bei 17,4 % (Abb. 11).

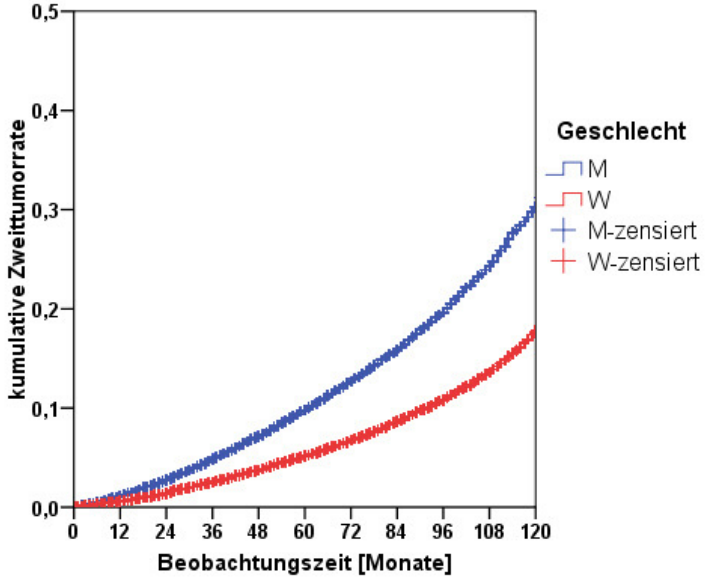


Abbildung 11: Beobachtete kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C00 – C80)

4.1.3 Berechnung des Zweittumorrisikos

Die ermittelten Häufigkeiten und Raten lassen nicht den Schluss auf ein erhöhtes Zweittumorrisiko zu, da in die bisherigen Berechnungen die Beobachtungszeit der Patienten nicht eingegangen ist und somit der Bezug zum Erwartungswert fehlt. Um eine Aussage zum Zweiterkrankungsrisiko zu machen, muss der Quotient aus beobachteten (O – observed) und erwarteten (E – expected) Fällen gebildet werden. Dieser Quotient wird als SIR – Standardisierte Inzidenzratio bezeichnet. Die erwarteten Tumoren werden unter Einbeziehung der Beobachtungszeit ermittelt (s. Abschnitt 3.3.4). Insgesamt wurde aus den vorliegenden Daten für einen Tumorpatienten ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem zweiten Tumor zu erkranken, ermittelt. Ein an Krebs erkrankter Mann hat ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko, aber reduziertes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Wurde im Rahmen der Therapie des Ersttumors eine Bestrahlung bzw. eine Chemotherapie durchgeführt, ist nach diesen Therapien ein 1,3- bzw. 1,2fach signifikant erhöhtes Zweittumorrisiko berechnet worden, was aber nicht höher liegt als das Zweiterkrankungsrisiko insgesamt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Signifikante Ergebnisse sind in allen Tabellen durch grauen Hintergrund hervorgehoben.

Tabelle 7: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) für Krebs insgesamt (männlich) (n = 54.385)

Lokalisation Ersttumor	Lokalisation Zweittumor	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI *
(C00 – C80)	alle Zweittumoren	2.545	1.901,2	1,3 (1,28 - 1,39)
	C61 Prostata	420	503,7	0,8 (0,74 – 0,92)
	C34 Bronchus und Lunge	375	301	1,2 (1,13 – 1,36)
	nach Bestrahlung	647	498	1,3 (1,13 – 1,36)
	nach Chemotherapie	574	465,9	1,2 (1,14 – 1,32)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Eine Tumorpatientin hat ebenfalls ein signifikant erhöhtes Zweittumorrisiko. Es beträgt SIR = 1,5. Sie hat ein signifikant erhöhtes Brustkrebsrisiko und ein signifikant erhöhtes Dickdarmkrebsrisiko. Das Risiko für ein metachrones Mammakarzinom liegt bei SIR = 1,5 und für das metachrone Dickdarmkarzinom bei SIR = 1,6. Auch nach Bestrahlung im Rahmen der Primärtherapie ist das Risiko signifikant erhöht (SIR = 1,6), aber auch hier nicht höher als das Zweiterkrankungsrisiko insgesamt. Nach einer Chemotherapie des Ersttumors hat eine Frau ein 1,7fach erhöhtes Risiko, an einem zweiten Tumor zu erkranken. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) für Krebs insgesamt (weiblich) (n=52.345)

Lokalisation Ersttumor	Lokalisation Zweittumor	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95% CI
C00 – C80	alle Zweittumoren	1.845	1.211,7	1,5 (1,45 -1,59)
	C50 Brust	540	355,5	1,5 (1,39 – 1,65)
	C18 Kolon	196	119,8	1,6 (1,41 – 1,88)
	nach Bestrahlung	701	438,5	1,6 (1,48 – 1,72)
	nach Chemotherapie	605	350,4	1,7 (1,59 – 1,86)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der Analyse des Datenmaterials zu Patienten mit Ersttumoren von sechs verschiedenen Organsystemen dargestellt.

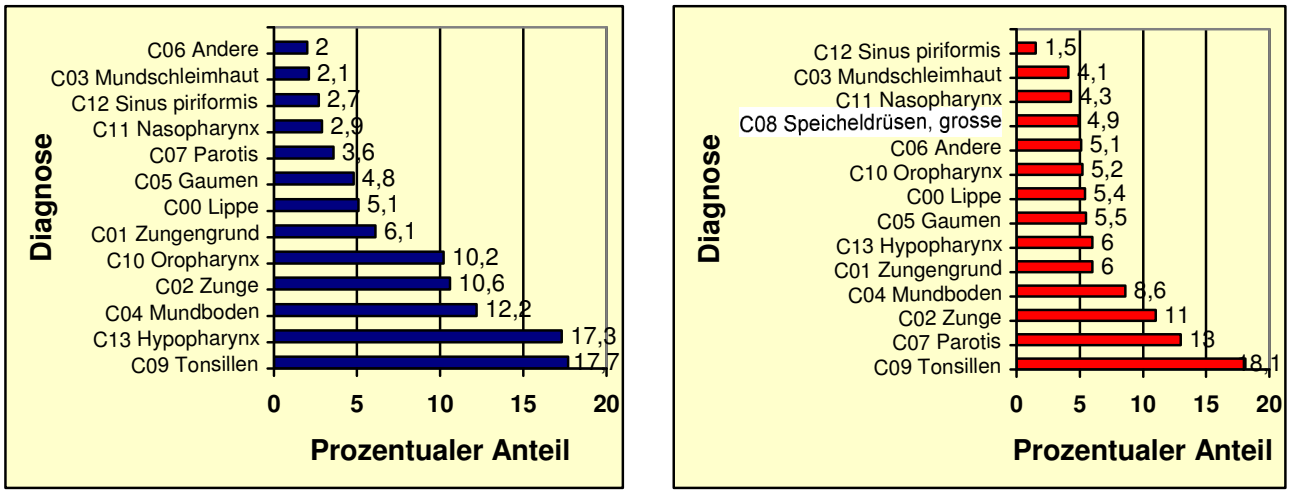
4.2 Tumoren von Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 – C14)

4.2.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 - C14)

Die Datenanalyse dieses Kapitels basiert auf Daten von insgesamt 3.196 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, wovon der überwiegende Anteil, 2.585 (80,9 %), Männer sind. Die Patienten wurden insgesamt 7.850 Jahre beobachtet (Personenjahre unter Risiko), was einem medianen Follow-up der Lebenden von drei Jahren entspricht. 286 dieser Patienten (8,9 %) erkrankten an einem Zweittumor. Das sind 239 Männer (9,2 %) und 47 Frauen (7,7 %). Das mittlere Erkrankungsalter für einen Ersttumor dieser Entität liegt bei 58,8 Jahren. Männer erkranken im Mittel mit 57,6 Jahren deutlich früher als Frauen mit 63,8 Jahren (Tab. 9). Die prozentuale Verteilung der Diagnosen ist der Abbildung 12 zu entnehmen.

Tabelle 9: Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00- C14)

Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 – C14) (Diagnosejahr Ersttumor 1995 - 2006)						
	männlich		weiblich		gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	2.585	80,9	611	19,1	3.196	
Personenjahre unter Risiko	5.898		1.952		7.850	
Anzahl Patienten mit Zweittumor davon	239	9,2	47	7,7	286	8,9
synchron	86	36,0	13	27,6	99	34,6
metachron	153	64,0	34	72,3	187	65,4
Anzahl Patienten mit drei und mehr Tumoren	24	0,9	5	0,8	29	0,9
durchschnittliches Alter bei Ersttumor	57,6		63,8		58,8	
10 % Perzentile	44,1		45,4		44,6	
50 % Perzentile	57,7		64,7		59,1	
90 % Perzentile	70,9		80,5		73,3	
medianes Follow-up [Jahre]	1,0		2,0		1,0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	3,0		4,0		3,0	



Männer **Frauen**

Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe Lippe, Mundhöhle, Pharynx (C00 - C14) nach Geschlecht

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Männer 33,5 %, für Frauen dagegen 52,4 % (Abb. 13).

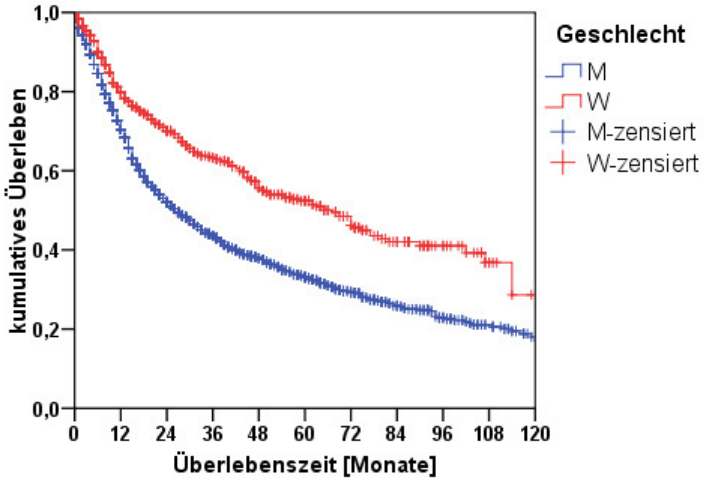


Abbildung 13: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Lokalisation Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 - C14)

Von den dokumentierten Zweittumoren der hier betrachteten Lokalisation (C00 – C14) wurde bei 84 Patienten (29,4 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei sechs Patienten (2,1 %) wurde für den ersten und den zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors stimmen bei drei

Patienten (1 %) überein. Bei drei Patienten (1 %) stimmen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Ersttumors und des Zweittumors überein (Tab. 10).

Tabelle 10: Absoluter und relativer Anteil von Patienten (C00 – C14) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf. auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Lokalisation Ersttumor C00 – C14	Anzahl der Patienten	Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode	84	29,4
gleicher Topographiecode	6	2,1
gleicher Morphologiecode und Topographiecode	3	1
gleicher Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum	3	1

Die häufigste Lokalisation des metachronen Zweittumors ist bei beiden Geschlechtern Lunge und Ösophagus (Abb. 14 und Abb. 15).

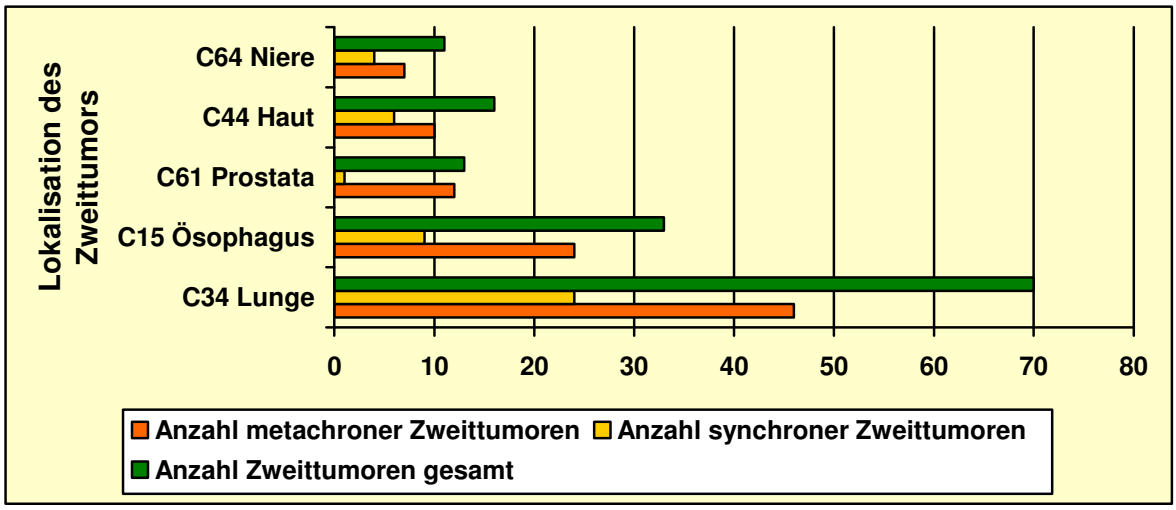


Abbildung 14: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C00 – C14) bei einem medianen Follow- up der Lebenden von drei Jahren

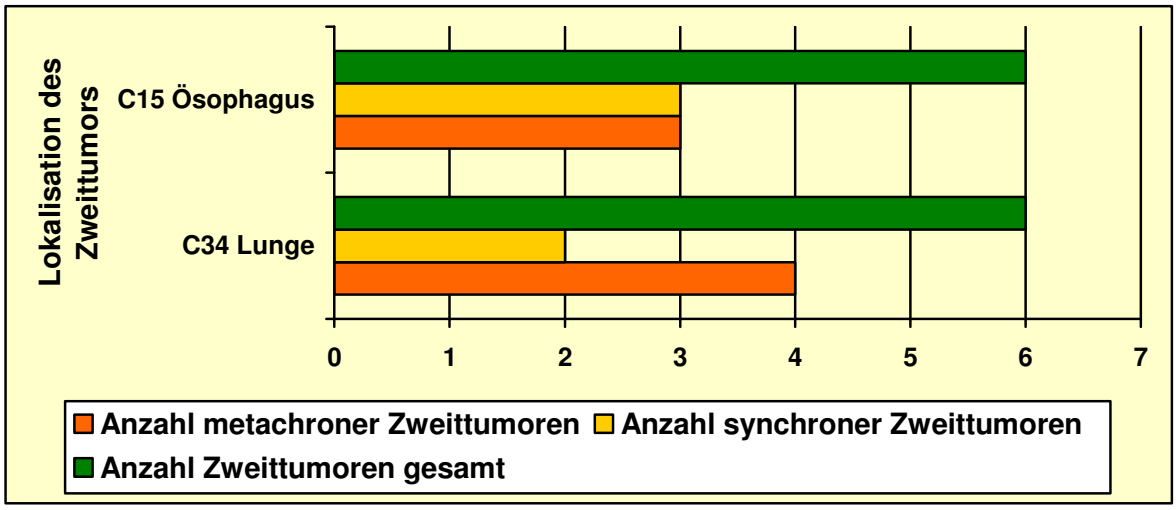


Abbildung 15: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C00 – C14) bei einem medianen Follow- up der Lebenden von vier Jahren

4.2.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Die kumulative Zweittumorrate nach einem Jahr beträgt für Männer 1,4 %, nach fünf Jahren 14,3 % und nach zehn Jahren 39 %. Für Frauen liegt sie deutlich niedriger und beträgt ein Jahr nach Ersttumor 0,7 %, nach fünf Jahren 7,9 % und nach zehn Jahren 25 % (Abb. 16).

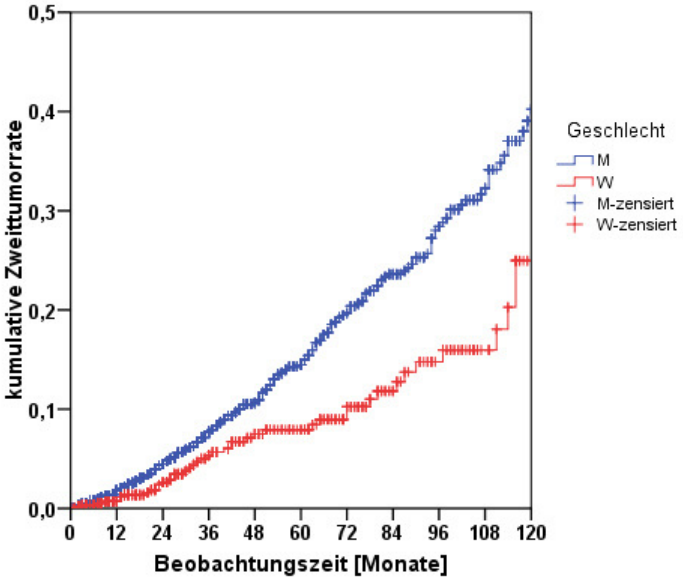


Abbildung 16: Beobachtete kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C00 - C14)

4.2.3 Berechnung des Zweittumorrisikos

Die Datenanalyse zeigt, dass Männer mit einem Tumor der Kopf-Hals-Region ein 2,9fach erhöhtes Risiko haben, an einem zweiten Tumor zu erkranken. Sie haben ein 5,4fach erhöhtes Risiko, dass ein Zweittumor der Lunge diagnostiziert wird. Nach Bestrahlung des Ersttumors besteht ebenfalls eine deutliche, signifikante Risikosteigerung. Die SIR liegt bei 3,0, ist aber verglichen mit dem Zweiterkrankungsrisiko insgesamt nicht erhöht (Tab. 11).

Tabelle 11: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C00-C14, Lippe, Mundhöhle und Pharynx, (männlich) (n= 2.585)

Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 – C14)			
häufigster metachroner Zweittumor	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	153	53,0	2,9 (2,44 – 3,37)
C34 Bronchus und Lunge	46	8,5	5,4 (3,93 –7,15)
nach Bestrahlung	98	33,2	3,0 (2,39 – 3,59)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Auch Patientinnen mit einem Tumor dieser Lokalisation haben ein signifikant erhöhtes Risiko, einen zweiten zu bekommen. Das Zweittumorrisiko ist insgesamt 3,4fach höher als in der Normalbevölkerung. Es liegt für das Lungenkarzinom bei 5,6 (95 % CI: 1,52 – 13,98). Da bei Tumoren dieses Organsystems die Männer deutlich überrepräsentiert sind (Verhältnis Frauen: Männer = 1 : 4,2) liegt eine sehr geringe Fallzahl beobachteter Zweittumoren vor. Das Konfidenzintervall ist deshalb sehr breit. Für bestrahlte Patientinnen liegt das SIR bei 2,6 und ist verglichen mit dem Zweittumorrisiko insgesamt sogar niedriger. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Die Datenanalyse ergab für Patientinnen und Patienten mit einem Ersttumor der Lokalisation C00 – C14 ein signifikant erhöhtes Zweittumorrisiko.

Tabelle 12: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C00 – C14, Lippe, Mundhöhle und Pharynx (weiblich) (n=611)

Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 – C14)			
häufigster metachroner Zweittumor	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95% CI*
alle Zweittumoren	47	13,7	3,4 (2,51 – 4,55)
C34 Bronchus und Lunge	4	0,7	5,6 (1,52 – 13,98)
nach Bestrahlung	22	8,5	2,6 (1,61 – 3,89)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

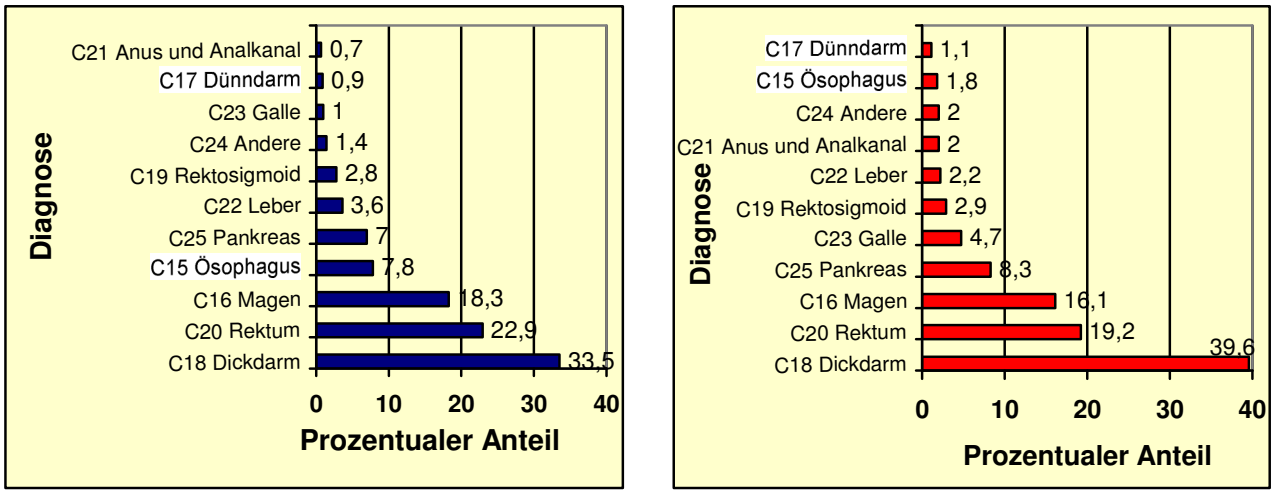
4.3 Tumoren der Verdauungsorgane (C15 – C26)

4.3.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Verdauungsorgane (C15 – C26)

Im klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg liegen Daten von insgesamt 24.519 Patientinnen und Patienten mit Ersttumoren der Verdauungsorgane vor (56.836 Personenjahre unter Risiko, medianes Follow-up der Lebenden 3,0 Jahre). Bei 1.445 Patienten (5,9 %) wurde ein zweiter Tumor dokumentiert. Das sind 932 Männer (7 %) und 513 Frauen (4,6 %). Das mittlere Erkrankungsalter für einen Ersttumor der Verdauungsorgane liegt für Männer bei 65,6 Jahren, für Frauen bei 69,9 Jahren (Tab. 13). Die prozentuale Verteilung der Diagnosen ist der Abbildung 17 zu entnehmen.

Tabelle 13: Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Verdauungsorgane (C15 – C26)

Verdauungsorgane (C15 – C26) (Diagnosejahr Ersttumor 1995 - 2006)						
	männlich		weiblich		gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	13.385		11.134		24.519	
Personenjahre unter Risiko	30.476		26.360		56.836	
Anzahl Patienten mit Zweittumor davon synchron metachron	932 426 506	7 45,7 54,3	513 227 286	4,6 44,2 55,7	1.445 653 792	5,9 45,2 54,8
Anzahl der Patienten mit drei und mehr Tumoren	65	0,5	32	0,3	97	0,4
durchschnittliches Alter bei Ersttumor 10 % Perzentile 50 % Perzentile 90 % Perzentile	65,6 51,9 66,2 78,3		69,9 54,6 70,9 84,2		67,6 52,9 68 81,6	
medianes Follow-up [Jahre]	1,0		1,0		1,0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	3,0		3,0		3,0	



Männer **Frauen**

Abbildung 17: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der Verdauungsorgane (C15 – C26) nach Geschlecht

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Männer 33 % für Frauen 34 % und ist somit fast gleich (Abb. 18).

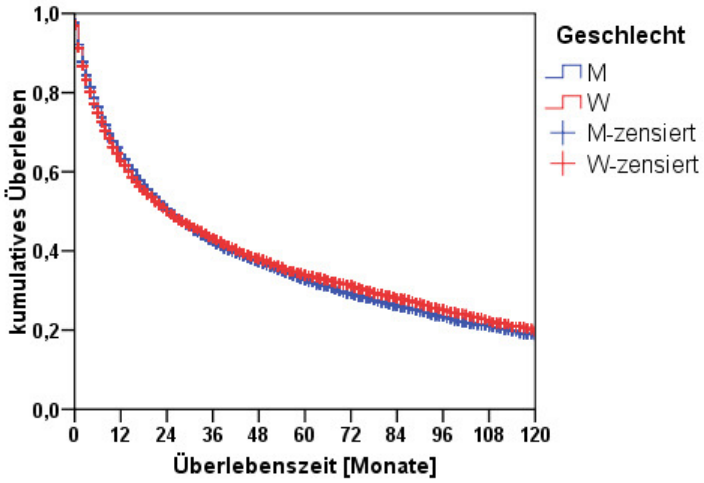


Abbildung 18: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Lokalisation Verdauungsorgane (C15 – C26) nach Geschlecht

Von den dokumentierten Zweittumoren wurde bei 416 Patienten (28,8 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei 20 Patienten (1,4 %) wurde für den ersten und den zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors stimmen bei neun Patienten (0,6 %) überein. Bei acht Patienten (0,6 %) stimmen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Ersttumors und des Zweittumors überein (Tab. 14).

Tabelle 14: Absoluter und relativer Anteil von Patienten (C15 – C26) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Lokalisation Ersttumor C15 – C26	Anzahl der Patienten	Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode	416	28,8
gleicher Topographiecode	20	1,4
gleicher Morphologiecode und Topographiecode	9	0,6
gleicher Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum	8	0,6

Bei Männern wurde am häufigsten ein Dickdarmkarzinom und an zweiter Stelle ein Prostatakarzinom als Zweittumor nach einem Tumor der Verdauungsorgane diagnostiziert. Bei dem erstgenannten Karzinom wurden mehr synchrone als metachrone Karzinome dokumentiert (Abb. 19).

Bei Frauen wurde ebenfalls am häufigsten ein Dickdarmkarzinom erfasst. Auch hier wurden mehr synchrone als metachrone Dickdarmkarzinome dokumentiert. An zweiter Stelle stehen bei Frauen Mammakarzinome als Zweittumoren nach Ersttumor der Verdauungsorgane (Abb. 20).

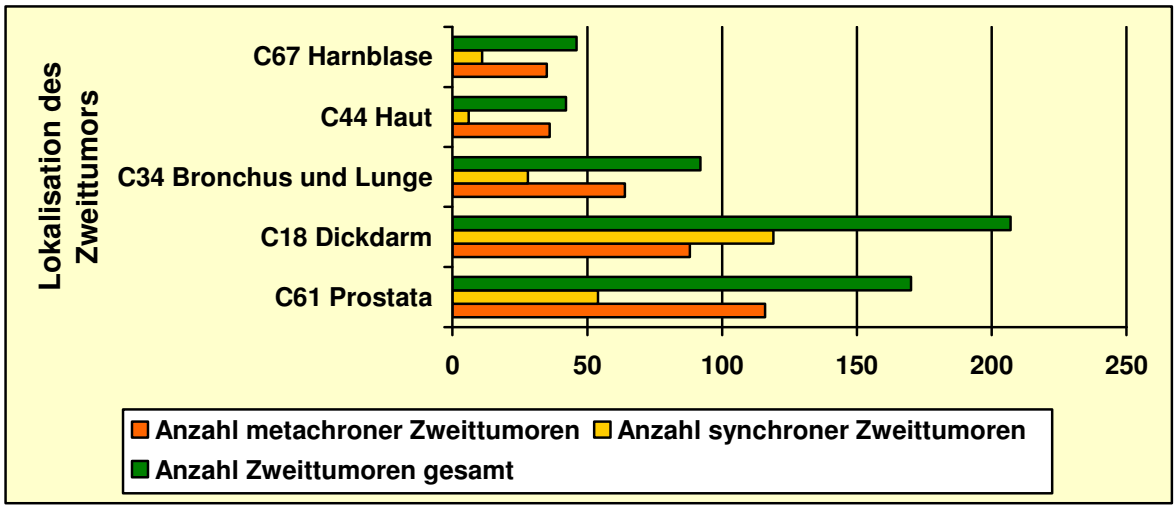


Abbildung 19: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C15 – C26) bei einem medianen Follw-up der Lebenden von drei Jahren

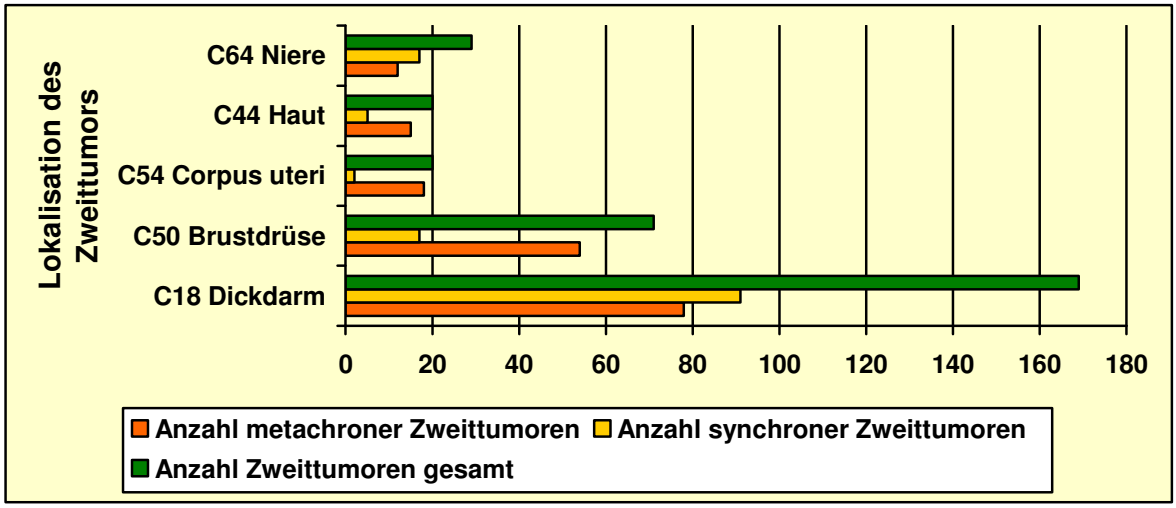


Abbildung 20: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C15 – C26) bei einem medianen Follw-up der Lebenden von drei Jahren

4.3.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Wie Abbildung 21 zeigt, beträgt die kumulative Zweittumorrate für Männer nach einem Jahr 1,3 %, nach fünf Jahren 11 % und zehn Jahre nach Diagnose des Ersttumors 31 %. Für Frauen wurde nach einem Jahr eine Rate von 0,9 %, nach fünf Jahren von 6,7 % und nach zehn Jahren eine Rate von 18,6 % berechnet.

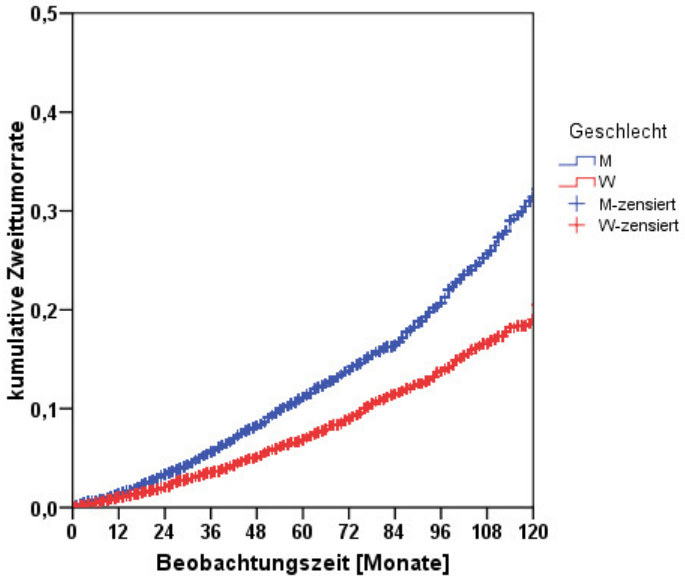


Abbildung 21: Beobachtete kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C15 - C26)

4.3.3 Berechnung des Zweittumorrisikos

Ein Mann hat nach einem Tumor der Verdauungsorgane ein signifikant erhöhtes Risiko (SIR = 1,2), an einem zweiten Tumor zu erkranken. Er hat ein signifikant erhöhtes Kolonkarzinomrisiko (SIR = 2,2) und ein 1,1fach erhöhtes Prostatakarzinomrisiko, was aber nicht signifikant ist. Nach Bestrahlung wurde kein erhöhtes Zweittumorrisiko ermittelt. Nach Chemotherapie ist das Zweittumorrisiko 1,2fach erhöht. Die Erhöhung ist aber nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C15 - C26, Verdauungsorgane (männlich) (n = 13.385)

Verdauungsorgane (C15 – C26)			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	506	410,7	1,2 (1,12 – 1,34)
C61 Prostata	116	108,8	1,1 (0,88 – 1,27)
C18 Kolon	88	39,3	2,2 (1,79 – 2,75)
nach Bestrahlung	87	84,1	1,0 (0,82 – 1,27)
nach Chemotherapie	158	135,4	1,2 (0,99 – 1,36)

95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Auch Frauen haben nach einem Tumor der Verdauungsorgane ein 1,3fach erhöhtes Zweittumorrisiko. Auch das Kolonkarzinomrisiko ist signifikant erhöht (SIR = 3,1). Nach Chemotherapie ist das Risiko mit SIR = 1,4 etwa genauso hoch wie das Zweittumorrisiko insgesamt. Es wurde kein erhöhtes Brustkrebsrisiko festgestellt. Das Risiko nach Bestrahlung des Ersttumors ist verglichen mit dem Zweiterkrankungsrisiko insgesamt ebenfalls nicht erhöht. Zusammengefasst sind die Ergebnisse in Tabelle 16.

Tabelle 16: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C15 - C26, Verdauungsorgane (weiblich) (n = 11.134)

Verdauungsorgane (C15 – C26)			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI
alle Zweittumoren	286	223,8	1,3 (1,13 – 1,43)
C18 Kolon	78	24,9	3,1 (2,47 – 3,90)
C50 Brust	54	61,4	0,9 (0,66 – 1,14)
nach Bestrahlung	45	33,9	1,3 (1,06 – 1,45)
nach Chemotherapie	89	64,1	1,4 (1,11 – 1,70)

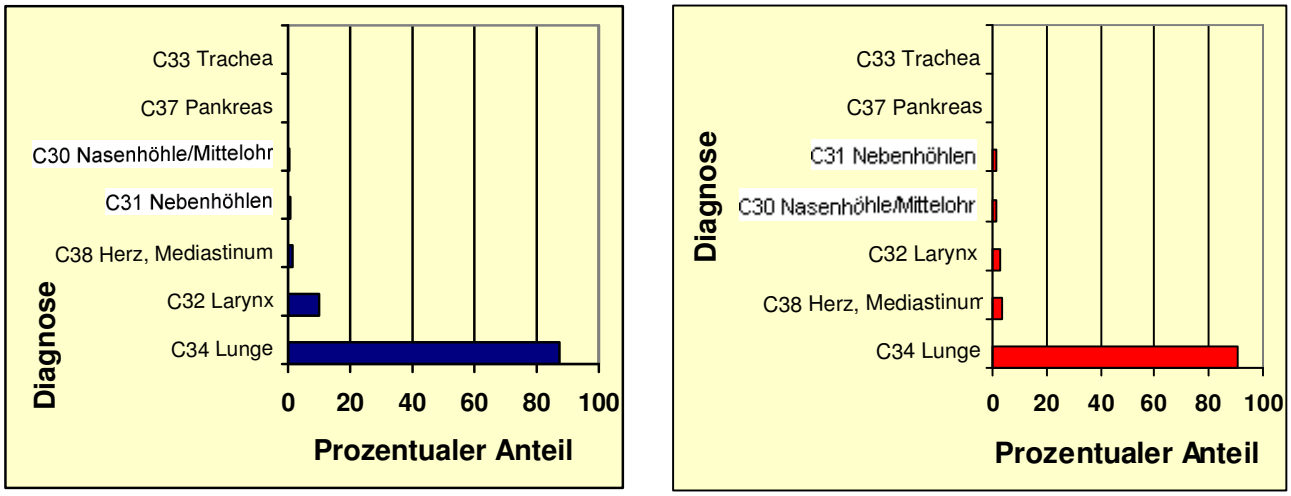
4.4 Tumoren der Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39)

4.4.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39)

Zum Zeitpunkt der Auswertung lagen Daten zu 12.367 Patienten mit Tumoren der Atemwege und intrathorakalen Organe (C30 – C39) vor. Die Patienten wurden 16.805 Jahre beobachtet (Personenjahre unter Risiko). Der prozentuale Anteil der Patienten mit Zweittumoren ist vergleichsweise gering und liegt bei 3,7 %. Bei Männern mit einem Ersttumor der Lokalisation C30 – C39 liegt der relative Anteil von Patienten, bei denen ein Zweittumor diagnostiziert wurde bei 4 %, wohingegen bei nur 53 Patientinnen (2,0 %) Daten zu einem zweiten Tumor vorliegen (Tab. 17). Das mediane Follow-up ist aufgrund der schlechten Prognose sehr gering. Die Verteilung der Diagnosen innerhalb dieser Organgruppe ist der Abbildung 22 zu entnehmen.

Tabelle 17: Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Atemwege und intrathorakale Organe

Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39) (Diagnosejahr Ersttumor 1995 - 2006)						
	männlich		weiblich		gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	9.844		2.523		12.367	
Personenjahre unter Risiko	13.161		3.644		16.805	
Anzahl Patienten mit Zweittumor	401	4,0	53	2,0	454	3,7
davon synchron	149	37,1	20	37,7	169	37,2
metachron	252	62,8	33	62,2	285	62,8
Anzahl Patienten mit drei und mehr Tumoren	38	0,4	5	0,2	43	0,3
durchschnittliches Alter bei Ersttumor	65		65,7		65,2	
10 % Perzentile	52,3		50,0		51,9	
50 % Perzentile	65,6		66,9		65,8	
90 % Perzentile	76,4		79,1		77,0	
medianes Follow-up [Jahre]	0		1,0		0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	2,0		2,0		2,0	



Männer **Frauen**

Abbildung 22: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der Atemwege und intrathorakalen Organe (C30 – C39) nach Geschlecht

Von den dokumentierten Zweittumoren wurde bei 69 Patienten (15,2 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei 18 Patienten (4,0 %) wurde für den ersten und den zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors stimmen bei fünf Patienten (1,1 %) überein. Bei einem Patienten (0,2 %) stimmen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Ersttumors und des Zweittumors überein (Tab. 18).

Tabelle 18: Absoluter und relativer Anteil von Patienten (C30 – C39) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf. auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Lokalisation Ersttumor C30 –C39	Anzahl der Patienten	Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode	69	15,2
gleicher Topographiecode	18	4,0
gleicher Morphologiecode und Topographiecode	5	1,1
gleicher Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum	1	0,2

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate ist in dieser Organgruppe sehr niedrig und beträgt bei Männern 14,6 %, bei Frauen dagegen 16,9 % (Abb. 23).

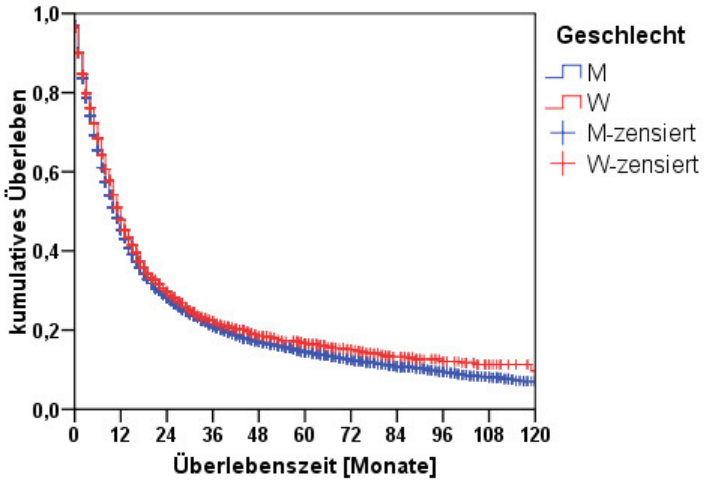


Abbildung 23: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Atemwege und intrathorakalen Organe (C30 –C39)

Männliche Patienten, deren Ersttumor der Lokalisation Atemwege und intrathorakale Organe (C30 –C39) zugeordnet wurde, erkranken am häufigsten an einem Lungenkarzinom und an zweiter Stelle an einem Prostatakarzinom. Weibliche Tumorpatienten mit einem Ersttumor dieser Organgruppe erkranken am häufigsten an einem Mammakarzinom und am zweithäufigsten an einem Lungenkarzinom. Unten stehende Abbildungen zeigen die Fallzahlen erfasster metachroner und synchroner Zweittumoren nach Lokalisation (Abb. 24 und Abb. 25).

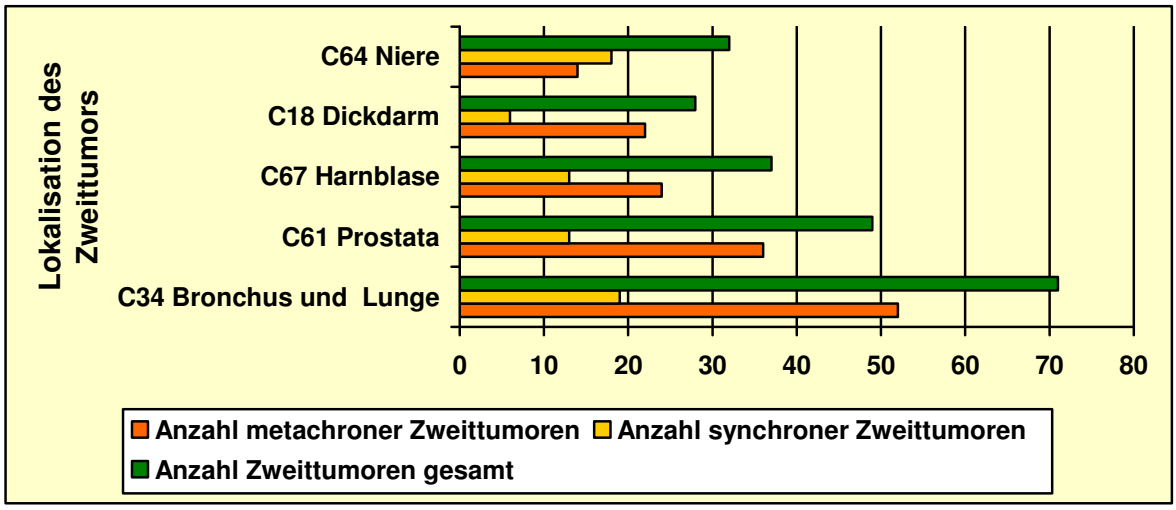


Abbildung 24: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C30 – C39) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von zwei Jahren

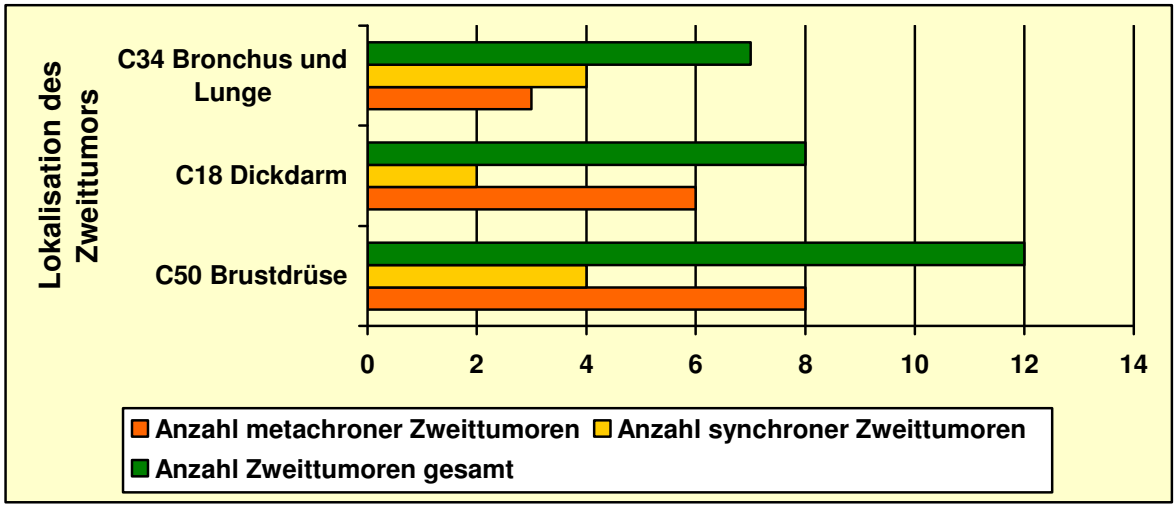


Abbildung 25: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C30 – C39) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von zwei Jahren

4.4.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Auch bei dieser Organgruppe wird deutlich, dass die Zweittumorrate bei Männern deutlich höher liegt als bei Frauen, ein Jahr nach Diagnose des Ersttumors bei 1,1 %, fünf Jahre danach bei 10,9 % und nach zehn Jahren bei 34,6 %. Bei Frauen wurde die kumulative Zweittumorrate ein Jahr nach Diagnose des Ersttumors

mit 0,8 % berechnet, fünf Jahre danach mit 5,1 % und zehn Jahre danach mit 20,2 %. Nach zehn Jahren beträgt die Zweittumorrate bei Männern 34,6 %, wohingegen sie bei Frauen bei 20,2 % liegt (Abb. 26).

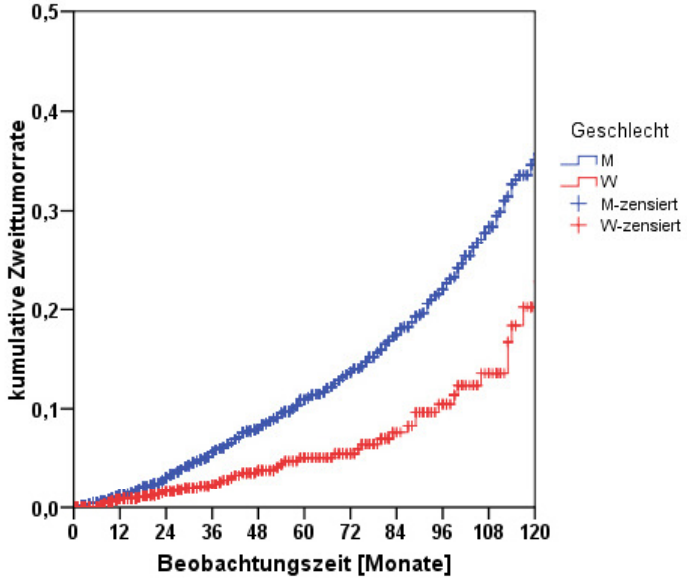


Abbildung 26: Beobachtete kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C30 – C39)

4.4.3 Berechnung des Zweittumorrisikos

Nach Ersttumor der Lokalisation Atemwege und intrathorakale Organe haben Männer ein signifikant erhöhtes Zweittumorrisiko (SIR = 1,5). Auch das Risiko an einem weiteren Lungenkarzinom zu erkranken ist 2fach erhöht. Nach Bestrahlung und Chemotherapie liegt in dieser Organgruppe kein erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko vor (Tab. 19). Bei Frauen mit Ersttumor der Lokalisation C30 – C39 wurden aus dem vorliegenden Datenmaterial keine signifikanten Risikosteigerungen berechnet, wie auch aus Tabelle 20 zu entnehmen ist.

Tabelle 19: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C30 - C39, Atemwege und intrathorakale Organe (männlich) (n=9.844)

Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39)			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	252	162,7	1,5 (1,36 – 1,75)
C34 Lunge	52	26,4	2,0 (1,47 – 2,58)
C61 Prostata	36	42,5	0,8 (0,59 – 1,16)
nach Bestrahlung	113	91,6	1,2 (1,01 – 1,48)
nach Chemotherapie	57	43,8	1,3 (0,98 – 1,68)

95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Tabelle 20: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C30 - C39, Atemwege und intrathorakale Organe (weiblich) (n=2.523)

Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39)			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	33	27,0	1,2 (0,84 – 1,71)
C50 Brust	8	8,0	1,0 (0,43 – 1,93)
C18 Dickdarm	6	2,6	2,3 (0,83 – 4,83)
nach Bestrahlung	15	14,2	1,1 (0,59 – 1,73)
nach Chemotherapie	8	8,1	1,0 (0,432 – 1,93)

95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

4.5 Tumoren der weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58)

4.5.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58)

In den fünf klinischen Krebsregistern des Tumorzentrums Land Brandenburg liegen Daten von insgesamt 11.487 Tumoren der Lokalisation C51 – C58 aus den Diagnosejahren 1995 bis 2006 vor, von denen 3.052 (26,6 %) In-situ-Tumoren und 8.435 (73,4 %) invasiv maligne Tumoren sind. Das sind 11.095 Patientinnen. Für 449 (4 %) wurde ein Zweittumor dokumentiert. In die Berechnung gehen 50.046 Personenjahre unter Risiko ein. Das mediane Follow-up der Lebenden beträgt sechs Jahre (Tab. 21). Die Verteilung der Diagnosen ist der Abbildung 27 zu entnehmen.

Tabelle 21: Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumor der Lokalisation weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58)

Weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58) (Diagnosejahr Ersttumor 1995 - 2006)		
	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	11.095	
Personenjahre unter Risiko	50.046	
Anzahl Patienten mit Zweittumor davon synchron metachron	449 160 289	4,0 35,6 64,4
Anzahl Patienten mit drei und mehr Tumoren	24	0,2
durchschnittliches Alter bei Ersttumor 10 % Perzentile 50 % Perzentile 90 % Perzentile	55,4 31,5 57,8 77,6	
medianes Follow-up [Jahre]	4,0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	6,0	

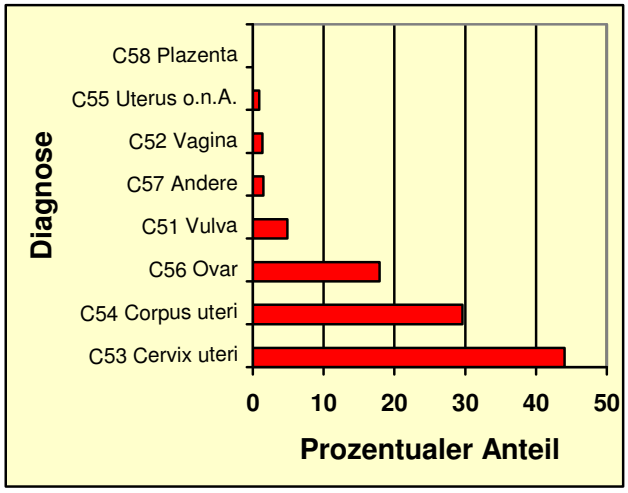


Abbildung 27: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der weiblichen Geschlechtsorgane (C51 – C58)

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patientinnen mit Tumoren der Geschlechtsorgane 69,4 % (Abb. 28).

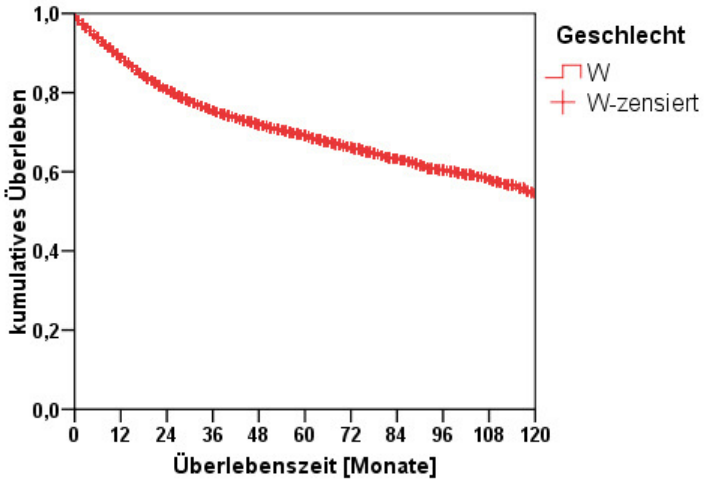


Abbildung 28: Beobachtetes Überleben für Patientinnen mit Tumoren der Geschlechtsorgane (C51 - C58)

Von den dokumentierten Zweittumoren wurde bei 33 Patientinnen (7,3 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei sieben Patientinnen (1,6 %) wurde für den ersten und den zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors stimmen bei einer Patientin (0,2 %) überein. Bei einer Patientin (0,2 %) stimmen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Ersttumors und des Zweittumors überein (Tab. 22).

Tabelle 22: Absoluter und relativer Anteil von Patientinnen (C51 – C58) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf. auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Lokalisation Ersttumor C51 – C58	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode	33	7,3
gleicher Topographiecode	7	1,6
gleicher Morphologiecode und Topographiecode	1	0,2
gleicher Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum	1	0,2

Die beiden häufigsten Zweittumoren nach einem Tumor der weiblichen Geschlechtsorgane sind zum einem das Mammakarzinom und an zweiter Stelle das Lungenkarzinom. Abbildung 29 zeigt die im Register erfassten Fälle synchroner und metachroner Zweittumoren nach Ersttumor der weiblichen Geschlechtsorgane.

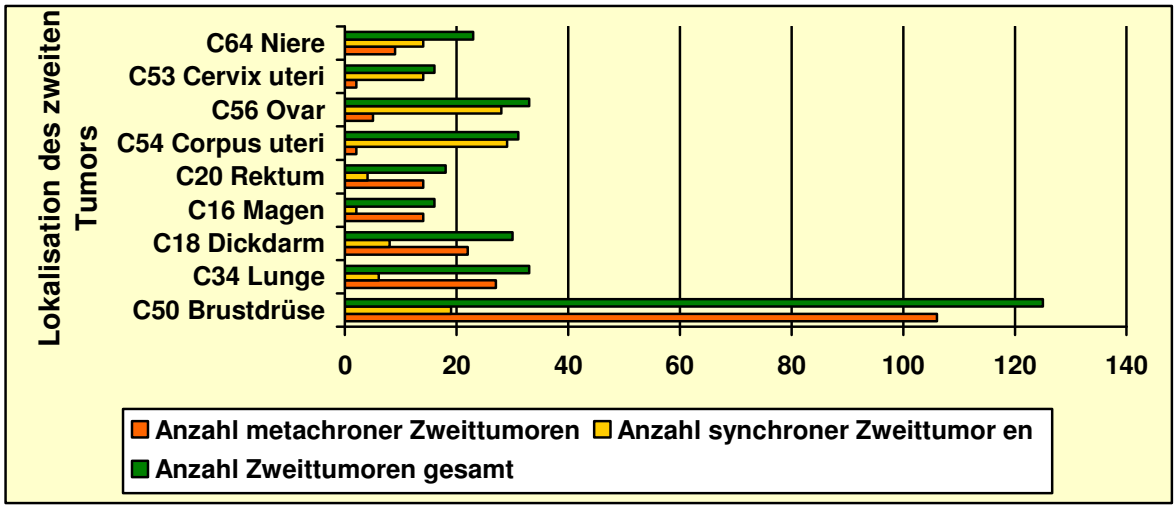


Abbildung 29: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C51 – C58) bei einem medianen Follw-up der Lebenden von sechs Jahren

4.5.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Die Zweittumorrate in dieser Organgruppe ist vergleichsweise gering und beträgt nach einem Jahr 0,4 %, nach fünf Jahren 2,8 % und nach zehn Jahren 9,3 % (Abb. 30).

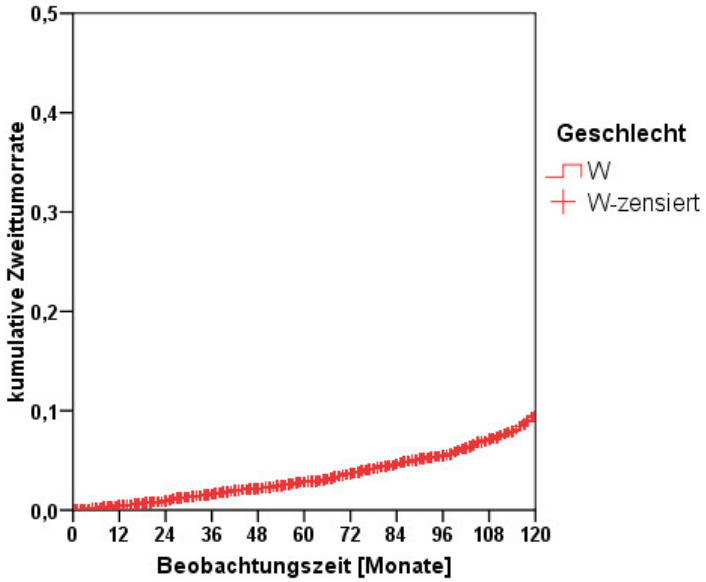


Abbildung 30: Beobachtete kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C51 – C58)

4.5.3 Berechnung des Zweittumorrisikos

Die Berechnung des Risikos für eine Frau mit einem Ersttumor der weiblichen Geschlechtsorgane ergab ein signifikant erhöhtes Zweittumorrisiko mit SIR = 1,2. Für das Mammakarzinom als Zweittumor ist das Risiko 1,5fach erhöht. Eine signifikante Risikoerhöhung wurde auch für das Lungenkarzinom mit SIR = 2,3 berechnet. Nach Bestrahlung und nach Chemotherapie wurde ein 1,3fach bzw. 1,5fach erhöhtes Risiko ermittelt. Zusammengefasst sind die Ergebnisse in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C51 – C58 weibliche Geschlechtsorgane (n=11.095)

Weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58)			
häufigster metachroner Zweittumor	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	289	238,5	1,2 (1,07 – 1,35)
C50 Brust	106	71,3	1,5 (1,21 – 1,79)
C 34 Lunge	27	11,6	2,3 (1,53 – 3,38)
nach Bestrahlung	124	93,5	1,3 (1,10 – 1,58)
nach Chemotherapie	48	31,9	1,5 (1,11 – 1,99)

95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

4.6 Tumoren der männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63)

4.6.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63)

In den fünf klinischen Krebsregistern des Tumorzentrums Land Brandenburg liegen Daten von insgesamt 13.886 Tumoren der Lokalisation C60 – C63 aus den Diagnosejahren 1995 bis 2006 vor, von denen 35 (0,3 %) In-situ- und 13.851 (99,7 %) invasiv maligne Tumoren sind. Das sind 13.026 Patienten. Diese Patienten wurden 45.678 Jahre beobachtet (Personenjahre unter Risiko). Für 819 dieser Patienten (6,3 %) ist ein Zweittumor dokumentiert (Tab. 24). Die Verteilung der Diagnosen ist der Abbildung 31 zu entnehmen.

Tabelle 24: Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63)

Männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63 (Diagnosejahr Ersttumor 1995 - 2006)		
	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	13.026	
Personenjahre unter Risiko	45.678	
Anzahl Patienten mit Zweittumor davon synchron metachron	819 237 582	 28,9 71,1
Anzahl Patienten mit drei und mehr Tumoren	50	0,4
durchschnittliches Alter bei Ersttumor 10 % Perzentile 50 % Perzentile 90 % Perzentile	66,1 52,9 67,7 78,6	
medianes Follow-up [Jahre]	3,0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	3,0	

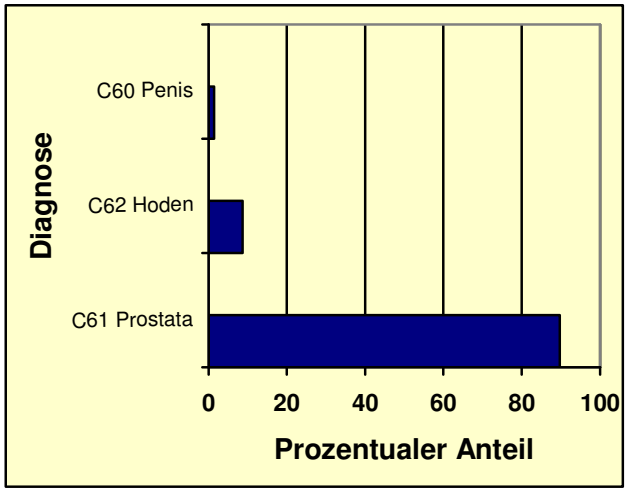


Abbildung 31: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der männlichen Geschlechtsorgane (C60–C63)

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für Patienten mit einem Tumor der männlichen Geschlechtsorgane 72,1 % (Abb. 32).

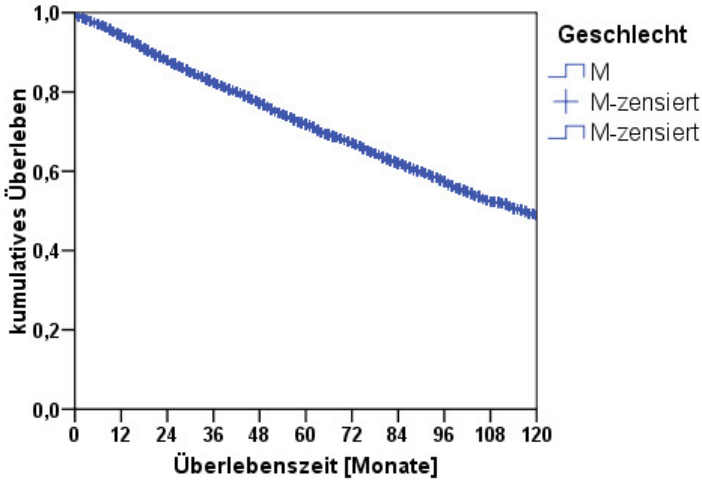


Abbildung 32: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der männlichen Geschlechtsorgane (C60 - C63)

Von den dokumentierten Zweittumoren wurde bei 112 Patienten (13,7 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei 12 Patienten (1,5 %) wurde für den ersten und den zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. Es gibt keine Fälle, bei denen Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors übereinstimmen und auch keine

Fälle, bei denen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Ersttumors und des Zweittumors übereinstimmen (Tab. 25).

Tabelle 25: Absoluter und relativer Anteil von Patienten (C60 – C63) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf. auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Lokalisation Ersttumor C60 – C63	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode Ersttumor und Zweittumor	112	13,7
gleicher Topographiecode Ersttumor und Zweittumor	12	1,5

Männer nach einem Tumor der Geschlechtsorgane erkranken am häufigsten an einem Harnblasenkarzinom. An zweiter Stelle stehen das Dickdarm- und das Bronchialkarzinom. Die Fallzahlen metachroner und synchroner Tumoren sind nach Lokalisation in Abbildung 33 dargestellt.

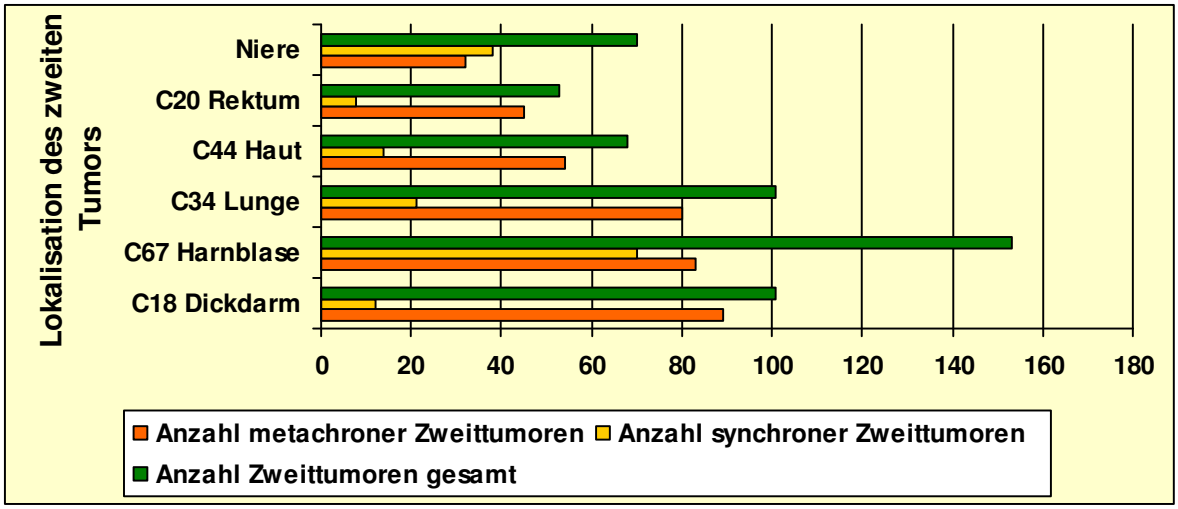


Abbildung 33: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C60 – C63) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von drei Jahren

4.6.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Ein Jahr nach einem Tumor der männlichen Geschlechtsorgane beträgt die kumulative Zweittumorrate 0,6 %, nach fünf Jahren liegt sie bei 6,1 % und nach zehn Jahren bei 21,8 % (Abb. 34).

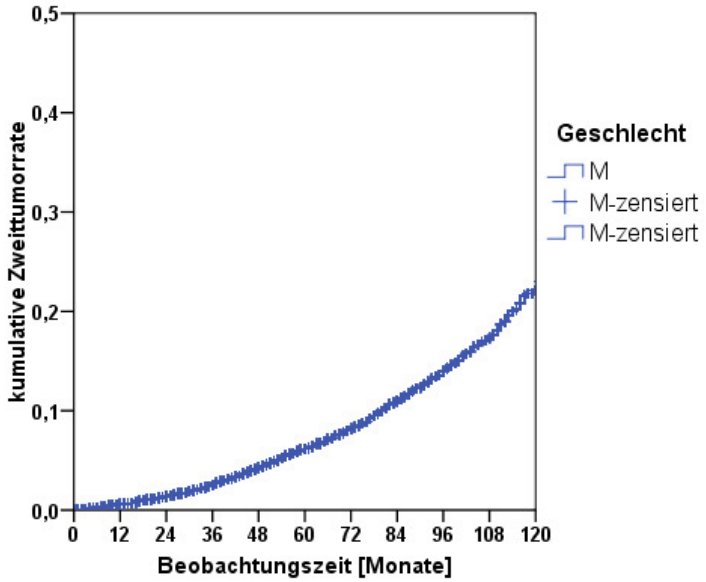


Abbildung 34: Beobachtete kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C60 – C63)

4.6.3 Berechnung des Zweittumorrisikos

Die Risikoberechnung ergab kein erhöhtes Zweittumorrisiko insgesamt, aber ein 1,4fach signifikant erhöhtes Risiko für Kolon- und Harnblasentumoren. Das Risiko für Patienten mit einem Tumor der männlichen Geschlechtsorgane nach Bestrahlung und Chemotherapie an einem zweiten Tumor zu erkranken, ist nach vorliegender Datenlage ebenfalls nicht erhöht. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 26 zu finden.

Tabelle 26: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C60 - C63, männliche Geschlechtsorgane (n = 13.026)

Männliche Geschlechtsorgane			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	582	648,5	0,9 (0,82 – 0,97)
C18 Kolon	89	62,8	1,4 (1,13 – 1,74)
C67 Harnblase	83	59,9	1,4 (1,10 – 1,71)
nach Bestrahlung	211	211,3	1,0 (0,86 – 1,14)
nach Chemotherapie	139	153,4	0,9 (0,76 – 1,07)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

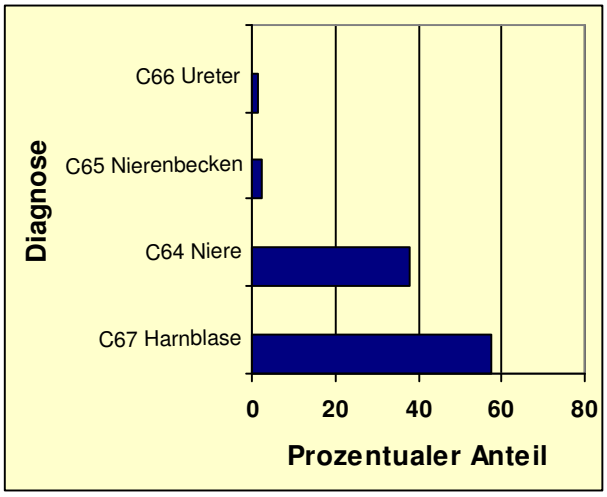
4.7 Tumoren des Harntraktes (C64 – C68)

4.7.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Harntakt (C64 – C68)

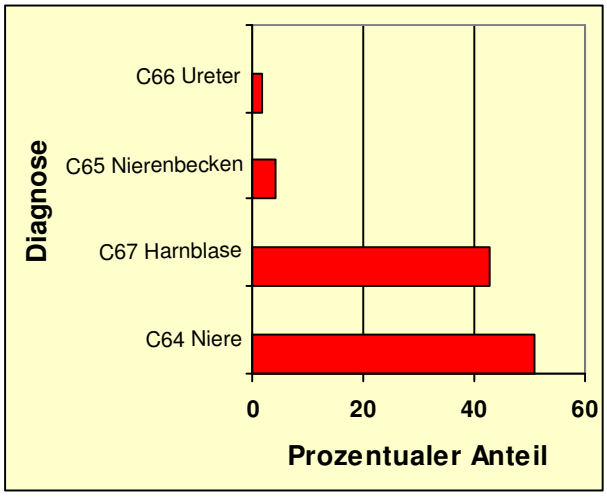
In den fünf klinischen Krebsregistern des Tumorzentrums Land Brandenburg liegen Daten von insgesamt 12.192 Tumoren der Lokalisation C64 – C68 aus den Diagnosejahren 1995 bis 2006 vor, von denen 314 (2,6 %) In-situ- und 11.878 (97,4 %) invasiv maligne Tumoren sind. Es sind 11.119 Patienten, wovon 7.438 (66,9 %) männlichen Geschlechts und 3.681 (33,1 %) weiblichen Geschlechts sind (Tab. 27). Die Verteilung der Diagnosen nach Geschlecht ist der Abbildung 35 zu entnehmen.

Tabelle 27: Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Harntakt (C64 – C68)

Harntrakt (C64 – C68) (Diagnosejahr Ersttumor 1995 - 2006)						
	männlich		weiblich		gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	7.438	66,9	3.681	33,1	11.119	
Personenjahre unter Risiko	26.667		13.045		39.712	
Anzahl Patienten mit Zweittumor	1.039	13,9	283	7,6	1.322	11,8
davon synchron	470	45,2	90	31,8	560	42,4
metachron	569	54,8	193	68,2	762	57,6
Anzahl Patienten mit drei und mehr Tumoren	89	1,2	25	0,7	114	1,0
durchschnittliches Alter bei Ersttumor	66		68,3		66,7	
10 % Perzentile	52,2		53,6		52,7	
50 % Perzentile	66,6		68,8		67,2	
90 % Perzentile	78,8		82,4		80,2	
medianes Follow-up [Jahre]	3,0		3,0		3,0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	4,0		4,0		4,0	



Männer



Frauen

Abbildung 35: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der Harnorgane (C64 – C68) nach Geschlecht

60,6 % der Männer und 59, 8 % der Frauen mit einem Tumor der Harnorgane überleben fünf Jahre (Abb. 36).

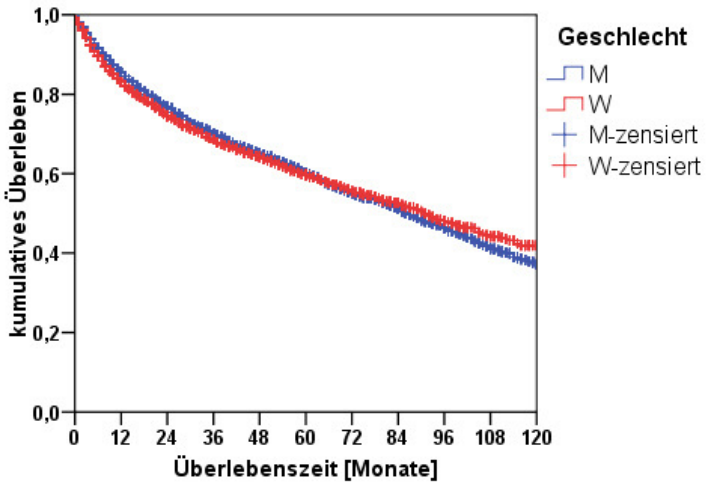


Abbildung 36: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Harnorgane (C63 – C68)

Von den dokumentierten Zweittumoren wurde bei 163 Patienten (12,3 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei 50 Patienten (3,8 %) wurde für den ersten und den zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. In der Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors stimmen 45 Patienten (3,4 %) überein. Bei 32 Patienten

(2,4 %) stimmen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Ersttumors und des Zweittumors überein (Tab. 28).

Tabelle 28: Absoluter und relativer Anteil von Patienten (C64 – C68) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf. auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Lokalisation Ersttumor C64 – C68	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode	163	12,3
gleicher Topographiecode	50	3,8
Gleicher Morphologiecode und Topographiecode	45	3,4
gleicher Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum	32	2,4

Männer erkranken nach einem Tumor der Harnorgane am häufigsten an einem Prostatakarzinom und am zweithäufigsten an einem Lungenkarzinom. Die Fallzahlen metachroner und synchroner Zweittumoren sind der Abbildung 37 zu entnehmen.

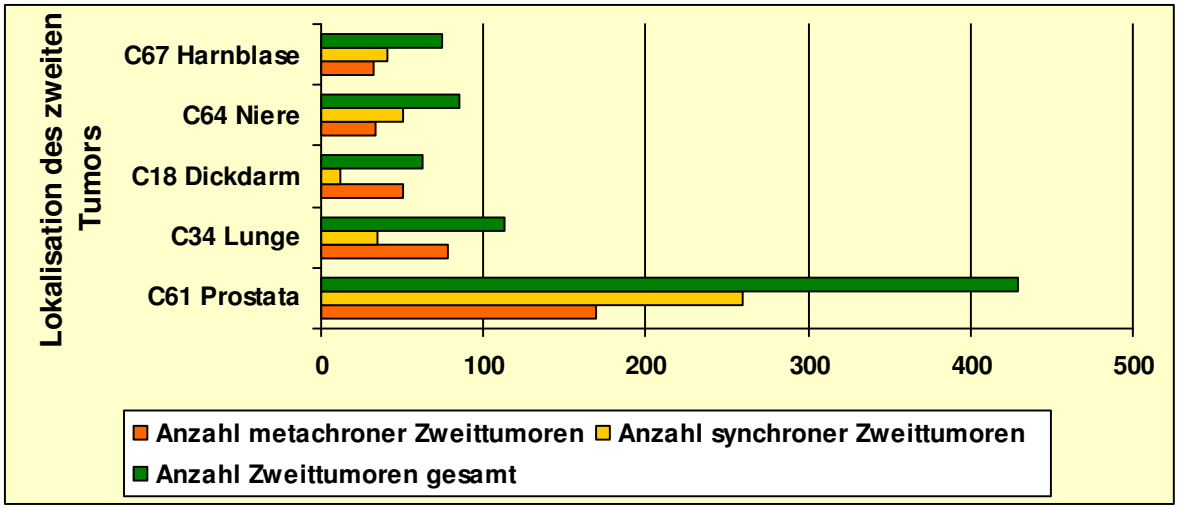


Abbildung 37: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C64 – C68) bei einem medianen Follow- up der Lebenden von vier Jahren

Frauen erkranken nach einem Ersttumor der Harnorgane am häufigsten an einem Mammakarzinom und am zweithäufigsten an einem Nierenkarzinom. Die Fallzahlen synchroner und metachroner Tumoren sind der Abbildung 38 zu entnehmen.

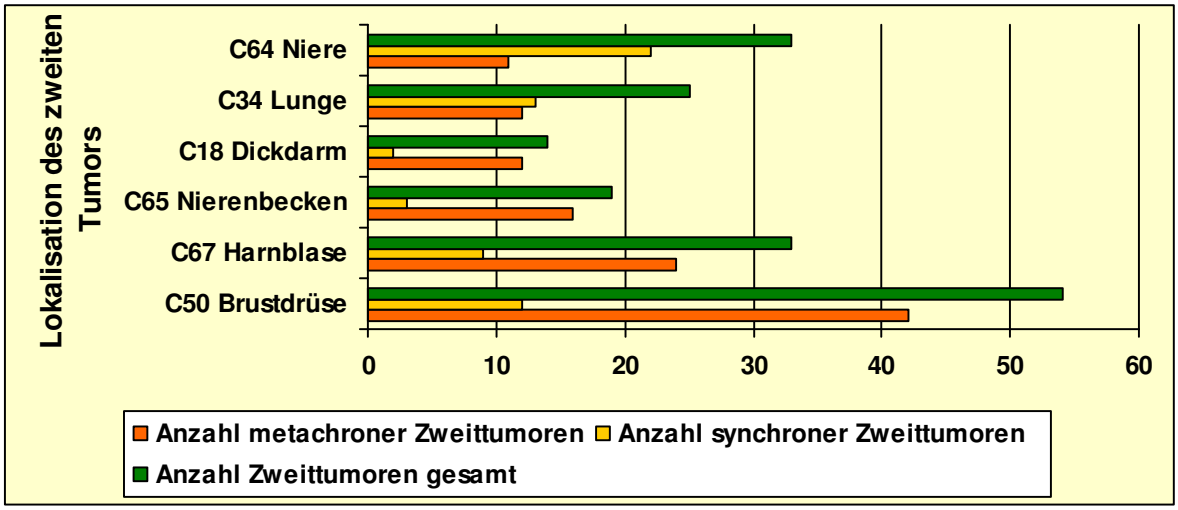


Abbildung 38: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C64 – C68) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von vier Jahren

4.7.2 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Die kumulative Zweittumorrate beträgt für Männer nach einem Jahr 1,6 %, für Frauen 0,7 %. Nach fünf Jahren beträgt sie für Männer 13,1 %, für Frauen 7,2 % und nach zehn Jahren liegt die Rate für Männer bei 36,2 %, für Frauen hingegen bei 22,3 % (Abb. 39).

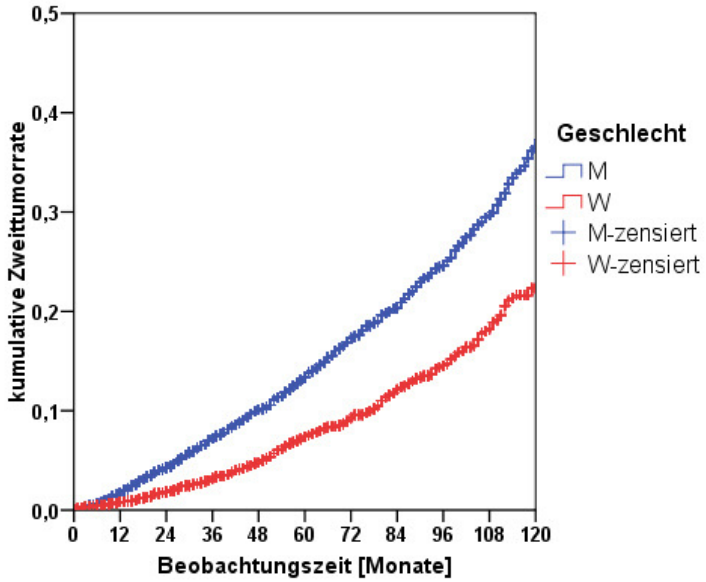


Abbildung 39: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C64 –C68)

4.7.3 Berechnung des Zweittumorrisikos

Nach vorliegender Datenlage hat ein Mann, bei dem ein Tumor des Harntraktes diagnostiziert wurde, ein 1,6fach erhöhtes Zweittumorrisiko. Es wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Prostata- bzw. Lungenkarzinome berechnet (Prostata: SIR = 1,8, Lunge SIR = 1,4). Auch nach Bestrahlung bzw. Chemotherapie ist das Risiko für einen Zweittumor erhöht und wurde für die Gruppe der bestrahlten Patienten mit SIR = 2,0 und für die chemotherapierten Patienten mit SIR = 1,7 ermittelt. Alle Risikoerhöhungen sind signifikant (Tab.29).
Auch Frauen haben nach einem Tumor des Harntraktes ein höheres Zweittumorrisiko, welches 1,8fach erhöht ist. Sie haben kein erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom, aber ein deutlich erhöhtes Risiko für ein Harnblasenkarzinom. Die SIR für das Harnblasenkarzinom liegt bei 6,2 (95 % CI: 3,96 – 9,16). Auch nach Bestrahlung und Chemotherapie ist das Risiko deutlich erhöht (Bestrahlung: SIR = 3,0; Chemotherapie SIR = 2,0) (Tab. 30).

Tabelle 29: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C64 - C68, Harntrakt (männlich) (n = 7.438)

Harntrakt (C64 – C68)			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	569	355,1	1,6 (1,47 – 1,73)
C61 Prostata	169	93,8	1,8 (1,53 -2,09)
C34 Bronchus und Lunge	78	56,4	1,4 (1,09 – 1,72)
nach Bestrahlung	39	19,9	2,0 (1,39 – 2,66)
nach Chemotherapie	98	59,3	1,7 (1,34 – 2,01)

95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Tabelle 30: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) C64 - C68, Harntrakt (weiblich) (n = 3.681)

Harntrakt (C64 – C68)			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	193	106,6	1,8 (1,56 – 2,08)
C50 Brust	42	30,1	1,4 (1,0 – 1,88)
C67 Harnblase	24	3,9	6,2 (3,96 – 9,16)
nach Bestrahlung	17	5,6	3,0 (1,77 – 4,83)
nach Chemotherapie	24	11,9	2,0 (1,29 – 2,98)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

4.8 Tumoren der Brustdrüse (Mamma) (C50)

In den Abschnitten 4.1. bis 4.7. der vorliegenden Analyse wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten von Zweittumoren für Krebs insgesamt und sechs verschiedene Organsysteme aus den Daten des klinischen Krebsregisters ermittelt. Die Zweittumorraten in Abhängigkeit vom Abstand zur Diagnose des Ersttumors wurden berechnet. Es erfolgte eine Berechnung des Zweittumorrisikos bezogen auf alle Zweittumoren und die beiden häufigsten Zweittumoren in diesen Organgruppen. Für die Gruppe der bestrahlten und chemotherapierten Patienten wurde das Risiko für das Auftreten eines metachronen Zweittumors berechnet. Im folgenden Abschnitt soll am Beispiel des Mammakarzinoms gezeigt werden, dass anhand der Daten klinischer Krebsregister detailliertere Datenanalysen möglich sind, die relevante Aussagen für die onkologische Versorgung von Brustkrebspatientinnen ermöglichen.

4.8.1 Charakteristika des ausgewerteten Patientenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation Brust

In den fünf klinischen Krebsregistern des Tumorzentrums Land Brandenburg liegen zum Zeitpunkt der Auswertung Daten von insgesamt 16.223 Tumoren der Lokalisation Brust aus den Diagnosejahren 1995 bis 2006 vor, von denen 891 (5,5 %) In-situ- und 15.332 (94,5 %) invasiv maligne Tumoren sind. Das sind 15.228 Patienten, wovon 103 männlichen Geschlechts (0,7 %) und 15.125 weiblichen Geschlechts (99,3 %) sind. In alle folgenden Auswertungen werden nur die Patientinnen einbezogen. 12.025 Patientinnen (79,5 %) leben noch. Für 804 Patientinnen (5,3 %) ist ein tumorbedingter Tod dokumentiert. 2.295 Patientinnen (15,2 %) sind nicht tumorbedingt verstorben. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Ersttumor liegt bei 61,7 Jahren (Tab. 31). 302 Patientinnen (21,8 %) waren bei Diagnose jünger als 50 Jahre. 11.823 Patientinnen (78,2 %) waren bei Diagnose 50 Jahre oder älter. Das mediane Follow-up der lebenden Patientinnen beträgt vier Jahre.

Tabelle 31: Charakteristika des ausgewerteten Patientinnenkollektivs mit Ersttumoren der Lokalisation C50

Brust (Mamma)(C50) Diagnosejahr Ersttumor 1995 -2006)		
	weiblich	
	Anzahl	%
Anzahl Patienten mit Ersttumor	15.125	
Personenjahre unter Risiko	62.802	
Anzahl Patienten mit Zweittumor davon synchron metachron	1.095 430 665	7,2 39,2 60,7
Anzahl Patienten mit drei und mehr Tumoren	45	0,3
durchschnittliches Alter bei Ersttumor 10 % Perzentile 50 % Perzentile 90 % Perzentile	61,7 43,8 62,2 79,0	
medianes Follow-up [Jahre]	4,0	
medianes Follow-up der Lebenden [Jahre]	4,0	

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Mammakarzinom beträgt 75 % (Abb. 40).

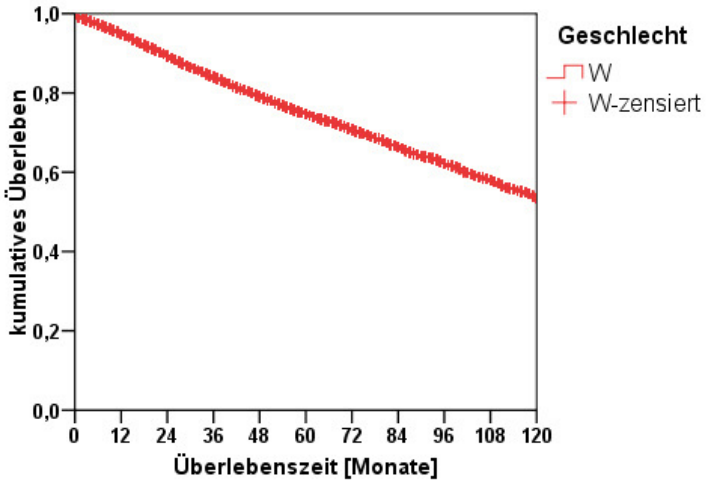


Abbildung 40: Beobachtetes Überleben für Patientinnen mit Tumoren der weiblichen Brust (C50)

Von den dokumentierten Zweittumoren wurde bei 320 Patientinnen (29,2 %) für den ersten und den zweiten Tumor der gleiche Morphologiecode erfasst. Bei 234 Patientinnen (21,4 %) wurde für den ersten und den

zweiten Tumor die gleiche Lokalisation (Topographiecode bis auf die dritte Stelle betrachtet) verschlüsselt. Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors stimmen bei 147 Patientinnen (13,4 %) überein. Bei nur 104 Patientinnen (9,5 %) stimmen Morphologie, Topographie und Diagnosedatum des Ersttumors und des Zweittumors überein (Tab. 32).

Tabelle 32: Absoluter und relativer Anteil von Patienten (C50) mit Zweittumoren, bei denen Ersttumor und Zweittumor in Morphologie, Topographie oder beidem und ggf. auch dem Diagnosedatum übereinstimmen

Lokalisation Ersttumor C50	Anzahl der Patienten	Prozentualer Anteil an allen Patienten mit Zweittumor [%]
gleicher Morphologiecode*	320	29,2
gleicher Topographiecode	234	21,4
gleicher Morphologiecode und Topographiecode	147	13,4
gleicher Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum	104	9,5

Die häufigste Lokalisation des Zweittumors bei primärem Mammakarzinom ist ein zweites Mammakarzinom, welches im ausgewerteten Datenmaterial zu 88,5 % (239 Fälle) kontralateral auftritt und in nur 6,7 % (18 Fälle) ipsilateral diagnostiziert wurde. An zweiter Stelle liegen metachrone Zweittumoren des Corpus uteri mit 58 Fällen, gefolgt von Dickdarmkarzinomen mit 56 Fällen (Abb. 41).

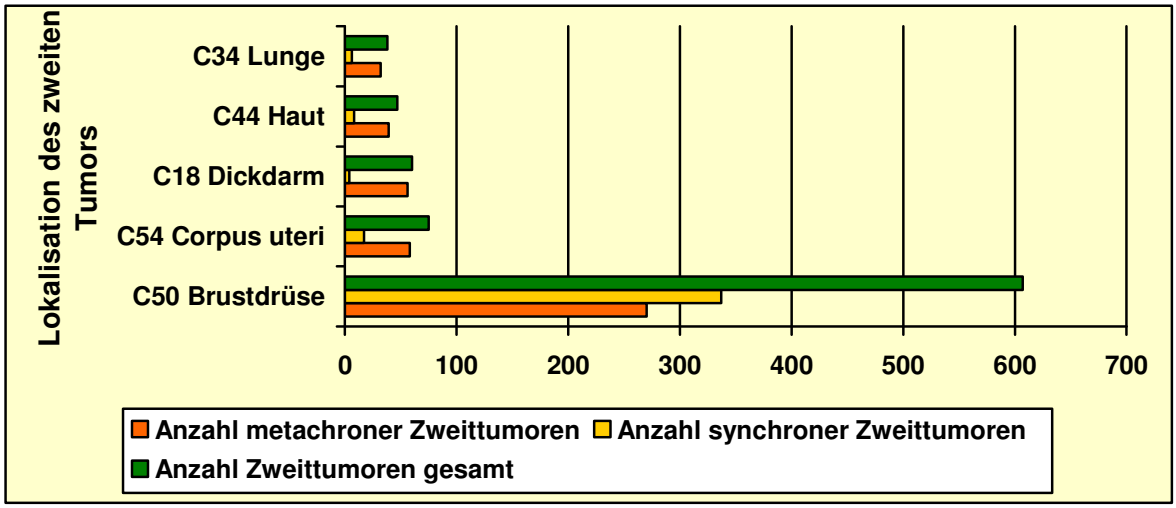


Abbildung 41: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei Mammakarzinompatientinnen bei einem medianen Follow-up der Lebenden von vier Jahren

Es wurde untersucht, ob es Unterschiede bezüglich der Lokalisation des metachronen Zweittumors in der Gruppe der unter 50jährigen Frauen verglichen mit der Gruppe der 50jährigen und älteren Frauen gibt. In beiden Gruppen ist der häufigste metachrone Zweittumor das Mammakarzinom. Das zweithäufigste metachrone Zweitkarzinom ist bei den jüngeren Frauen das Karzinom der Cervix Uteri (Abb. 42) und bei den älteren Frauen das Korpuskarzinom (Abb. 43), was auch erklärlich ist, da das mittlere Erkrankungsalter für das Karzinom der Cervix Uteri bei 51 Jahren liegt, das für das Korpuskarzinom hingegen bei 68 Jahren.

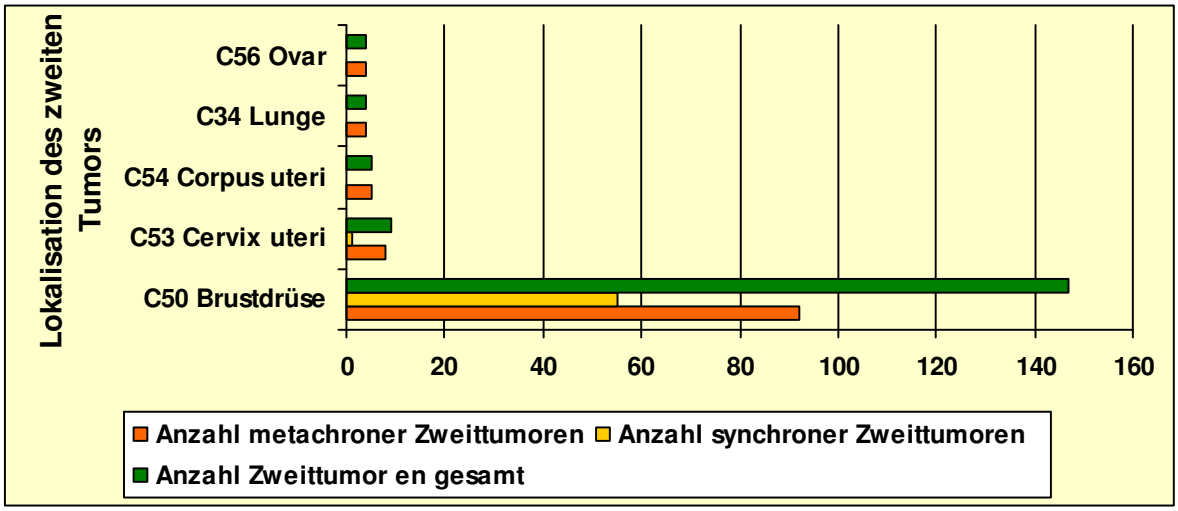


Abbildung 42: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei Mammakarzinompatientinnen Alter < 50 Jahre bei einem medianen Follow-up der Lebenden von vier Jahren

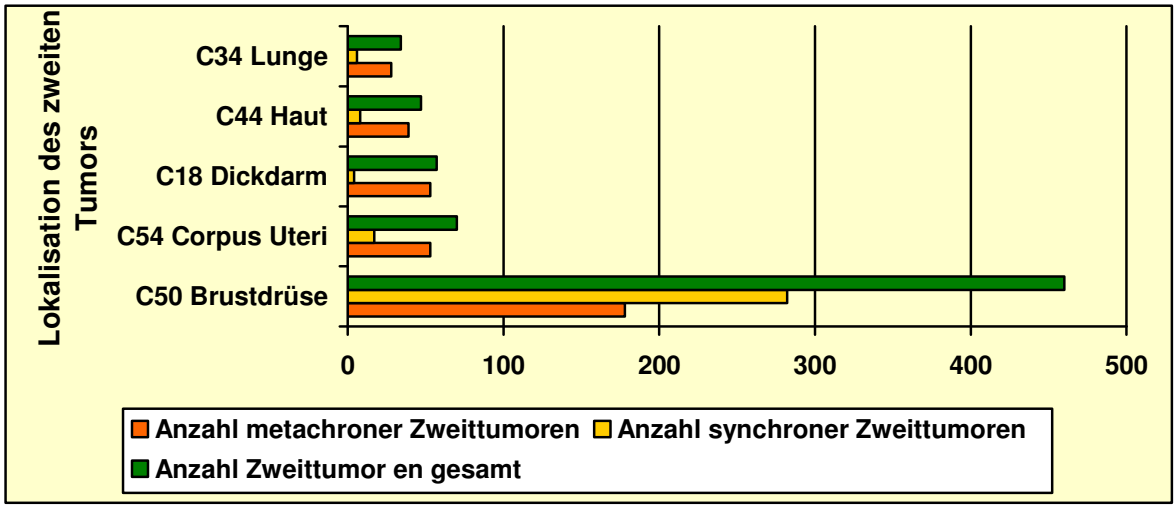


Abbildung 43: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei Mammakarzinompatientinnen Alter ≥ 50 Jahre bei einem medianen Follw-up der Lebenden von vier Jahren

4.8.2 Berechnung des Zweittumorrisikos

Frauen mit einem Mammakarzinom als Ersttumor haben insgesamt ein 1,6fach höheres Risiko einen metachronen Zweittumor zu erleiden. Das Risiko für ein metachrones Mammakarzinom nach primärem Mammakarzinom liegt bei 2,1 und ist signifikant erhöht. Ein ebenso signifikant erhöhtes Risiko wurde für ein metachrones Karzinom des Corpus uteri berechnet. Es beträgt SIR = 2,0. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Tabelle 33: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) Brust (weiblich) (n = 15.125)

Brust (Mamma)(C50)			
	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
alle Zweittumoren	665	423,4	1,6 (1,45 – 1,69)
C50 Brust	270	129,9	2,1 (1,83 – 2,34)
C54 Corpus uteri	58	29,4	2,0 (1,49 – 2,54)

95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Es stellte sich nun die Frage, ob prämenopausale Frauen ein höheres Zweittumorrisiko haben als postmenopausale. Da in den meisten Fällen aus den ärztlichen Tumormeldungen keine Angaben zum Menopausenstatus der betroffenen Frauen zu entnehmen sind, wurden zwei Gruppen gebildet, die unter 50 Jahre alten Frauen und die 50 Jahre alten und älteren Frauen. Für die erste Gruppe wurde ein deutlich höheres Risiko, einen Zweittumor zu erleiden, berechnet. Es liegt, wenn man nur metachrone Tumoren in die Berechnung einbezieht, bei SIR = 3,5 verglichen mit der Gruppe der 50 jährigen und älteren bei SIR = 1,4. Die jüngeren Frauen haben, nach Datenlage, auch ein deutlich höheres Risiko, an einem metachronen Mammakarzinom zu erkranken. Es ist 6fach erhöht verglichen mit der Gruppe der 50jährigen und älteren Frauen, bei denen das Risiko 1,6fach erhöht ist. Die Ergebnisse einschließlich der beobachteten und erwarteten Werte sind in den Tabellen 34 und 35 dargestellt.

Tabelle 34: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) Brust (weiblich) (Alter < 50 Jahre) (n = 3.302)

Brust (Mamma) (C50)			
Lokalisation Zweittumor	beobachtete Fälle	erwartete Fälle	SIR (O/E) 95% CI*
alle Zweittumoren	129	36,6	3,5 (2,94 – 4,18)
C50	92	15,42	6,0 (4,81 – 7,31)

*95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

Tabelle 35: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) Brust (weiblich) (Alter ≥ 50 Jahre) (n = 11.823)

Brust (Mamma) (C50)			
Lokalisation Zweittumor	beobachtete Fälle	erwartete Fälle	SIR (O/E) 95% CI*
alle Zweittumoren	536	386,8	1,4 (1,27 – 1,50)
C50	178	114,5	1,6 (1,33 – 1,80)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

4.8.3 Durchgeführte Therapien

Mammakarzinompatientinnen werden in 81 % der Fälle mit Kombinationen verschiedener Therapien behandelt, wie man Abbildung 44 entnehmen kann.

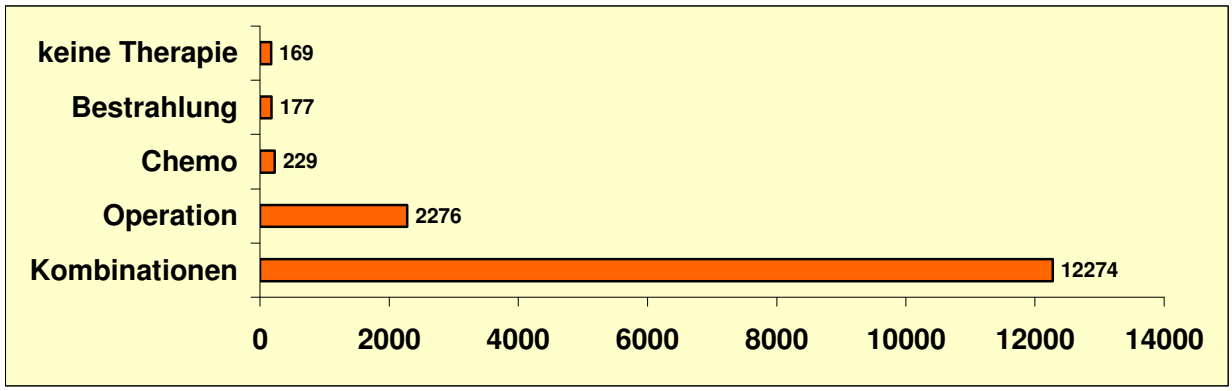


Abbildung 44: Durchgeführte Therapien bei primärem Mammakarzinom

Nach Bestrahlung und nach Chemotherapie ist das Risiko für einen metachronen Zweittumor ebenfalls erhöht und beträgt nach Bestrahlung SIR = 1,6 und nach Chemotherapie SIR = 1,9. Der Berechnung zugrunde liegende Fallzahlen sind in Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Zweiterkrankungsrisiko (SIR) Brust (weiblich) nach Therapie

Brust (Mamma) (C50)			
Therapie	beobachtete Fallzahl	erwartete Fallzahl	SIR (O/E) 95 % CI*
nach Bestrahlung	386	236,6	1,6 (1,47 – 1,80)
nach Chemotherapie	361	194,5	1,9 (1,66 – 2,05)

* 95 % CI – 95 % Konfidenzintervall

4.8.4 Stadienverteilung Ersttumor – Zweittumor

Es wurde nun geprüft, ob im Fall des Mammakarzinoms der Nutzen der onkologischen Nachsorge anhand der Daten nachgewiesen werden kann, der sich in einer Erhöhung des Anteils von Frühstadien darstellen müsste. In der Gruppe der Patientinnen, die sich im Rahmen der Nachsorge regelmäßigen Kontrollmammographien

unterziehen, müsste der Anteil der In-situ-Tumoren deutlich höher liegen, ähnlich wie für das Mammographiescreening beschrieben. Aus Abbildung 45 ist ersichtlich, dass diese These mittels der Registerdaten bestätigt werden kann.

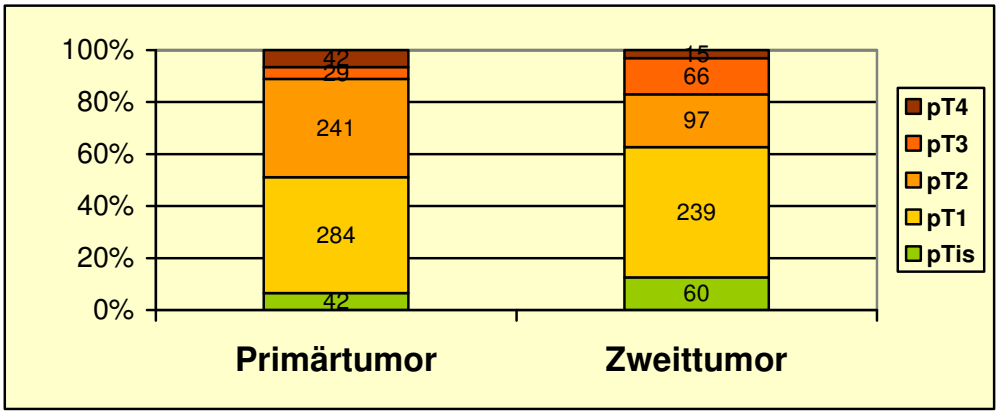


Abbildung 45: Stadienverteilung Ersttumor Brust - metachroner Zweittumor Brust

4.8.5 Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors

Die kumulative Zweittumorrate beträgt ein Jahr nach Diagnose des Ersttumors 0,5 %, fünf Jahre nach Diagnose 5 % und zehn Jahre nach Diagnose 21,5 % (Abb. 46). Synchrone Tumoren und In-situ-Karzinome wurden, wie bei allen anderen Berechnungen der Zweittumorrate auch, in die Auswertung einbezogen. Die kumulative Rate kontralateraler Mammakarzinome ist in Abb. 47 dargestellt und beträgt zwei Jahre nach Diagnose 1 %.

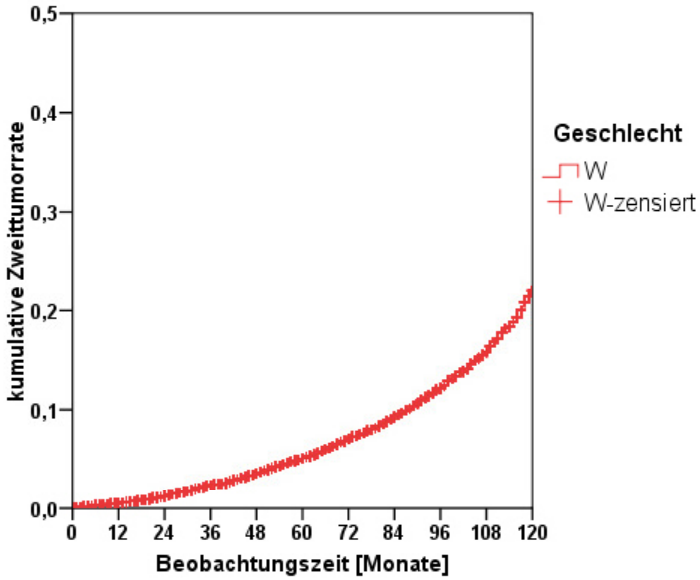


Abbildung 46: Beobachtete kumulative Zweittumorrate in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand von der Diagnose des Ersttumors

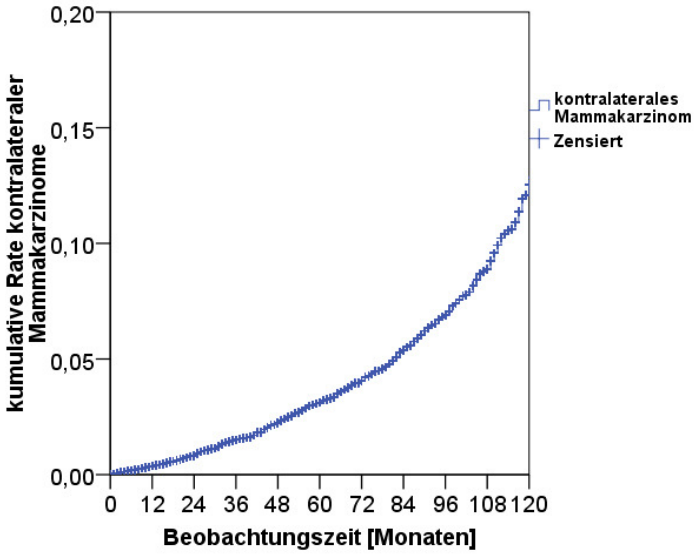


Abbildung 47: Beobachtete kumulative Rate kontralateraler Tumoren der Brust nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (n = 616)

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

In Deutschland existiert erst seit dem Jahr 2006 in allen Bundesländern eine gesetzliche Grundlage zur epidemiologischen Krebsregistrierung. Diese eröffnet nach dem Auslaufen des Bundeskrebsregistergesetzes, welches im Zeitraum von 1995 - 1999 alle Bundesländer zur Einrichtung von epidemiologischen Krebsregistern verpflichtete, den Bundesländern einen großen Handlungsspielraum[64].

Klinische Krebsregister existieren nicht flächendeckend in allen Bundesländern, sind aber in den meisten Bundesländern im Aufbau begriffen. Sie erfassen Daten von Tumorpatienten verlaufsbegleitend von der Diagnose, über die Therapie bis zur Nachsorge. Sie sind gesetzlich verpflichtet, die in den Krebsregistergesetzen definierten, wenigen, den Primärbefund beschreibenden Daten an das jeweils zuständige epidemiologische Krebsregister zu übermitteln und sind somit die größten Datenlieferanten der epidemiologischen Krebsregister.

Das klinische Krebsregister des Landes Brandenburg vereint die Vorteile eines epidemiologischen und eines klinischen Krebsregisters in sich, da es flächendeckend Daten von Tumorpatienten eines Bundeslandes mit 2,6 Millionen Einwohnern im zeitlichen Verlauf erfasst und auswertet. Das ist in Deutschland einmalig. Datenanalysen aus klinischen Krebsregistern haben Vorteile und Grenzen, was im Kontext des Zweitmalignomrisikos, diskutiert wird.

Um die Häufigkeit der beobachteten Zweitmalignome überhaupt beurteilen zu können, braucht man einen Erwartungswert. Die zur Berechnung auffälliger Zweiterkrankungsrisiken (SIR) erforderlichen beobachteten und erwarteten Werte werden aus der gleichen Population ermittelt. Im Falle der vorliegenden Arbeit wurden die Krebsneuerkrankungen der Bevölkerung des Bundeslandes Brandenburg, wie sie im klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg dokumentiert wurden, zu Grunde gelegt.

Zweittumoren werden in klinischen Krebsregistern nach klinischen Aspekten, d.h. nach Meldung des klinisch tätigen Arztes und bestätigter histologischer Diagnose durch den Pathologen, erfasst und dokumentiert. Aus diesem Grund können aus der Auswertung der Daten praxisrelevante Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag gezogen werden.

Ein klinisches Krebsregister verfügt weiterhin über große Datenmengen, hat eine lange Laufzeit und es werden kontinuierlich Neuerkrankungen gemeldet. Somit ist es ideal, um Häufungen bestimmter Zweittumoren nach Ersttumoren festzustellen. Im Fall der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 106.730 Patienten analysiert.

Auch Langzeittrends sind aufgrund der relativ langen Beobachtungszeit in klinischen Krebsregistern nachweisbar.

Wie bereits im Abschnitt 2.3 dargelegt, existieren mehrere, teilweise widersprüchliche Definitionen des Begriffes Zweittumor. Epidemiologische und klinische Krebsregister verwenden unterschiedliche Kriterien für die Analyse von Mehrfachmalignomen. Unterschiedlich gehandhabt wird beispielsweise die Auswertung von Zweittumoren in paarigen Organen sowie von Zweittumoren mit gleicher Histologie und/oder Lokalisation wie der Ersttumor. Das erschwert den Vergleich der Ergebnisse. Eine genaue Festlegung ist aber dringend erforderlich, um auf Basis der Daten Nachsorgeinhalte zu definieren, beispielsweise zur Früherkennung eines kontralateralen Mammakarzinoms oder eines zweiten kolorektalen Karzinoms. Auch der Problematik Metastasierung bei Mehrfachmalignomen muss man sich stellen.

In den einzelnen Kapiteln sind die absoluten und relativen Patientenzahlen angegeben, wo Ersttumor und Zweittumor in Konstellationen dokumentiert wurden, die überprüfungswürdig erscheinen. Insbesondere sind die Fälle zu prüfen, bei denen Morphologiecode, Topographiecode und Diagnosedatum für Erst- und Zweittumor übereinstimmen. Das sind insgesamt 165 Fälle, 2,3 % aller dokumentierten Zweittumoren.

Im Jahr 2003 wurde in den USA, gefördert vom SEER Programm des National Cancer Instituts (NCI), eine Arbeitsgruppe gegründet, die organspezifische Dokumentationsrichtlinien für die Erfassung und Codierung von Mehrfachmalignomen und Histologien erarbeitet hat. Diese Codierrichtlinien „Multiple Primary and Histology Coding Rules“ sind ab Januar 2007 für Dokumentare amerikanischer Krebsregister bindend und veranschaulichen die Problematik bei der Erfassung von Zweittumoren [53]. Das 349 Seiten umfassende Regelwerk erläutert die Codierung von Mehrfachmalignomen, indem nach Organgruppen gegliedert, genau aufgelistet wird, welche Tumoren als Zweittumoren zu erfassen sind. Medizinischen Dokumentaren und Ärzten in klinischen Krebsregistern in Deutschland liegt ein solches Regelwerk nicht vor. Sie sind auf die ärztliche Tumormeldung angewiesen bzw. orientieren sich zur Überprüfung dieser Meldungen an der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ [55] und der „Basisdokumentation für Tumorkranke“ [56].

Die Datenerfassung im klinischen Krebsregister erfolgt auf der Basis ärztlicher Tumormeldungen. Der Arzt stellt einen zweiten Tumor nach entsprechender Diagnostik fest und meldet diesen an das zuständige klinische Krebsregister. In den meisten Fällen ist diese Diagnose histologisch gesichert. Die sichere Abgrenzung eines Rezidivs bzw. einer Metastase zum Zweittumor liegt in der Verantwortung des Arztes sowie des Pathologen, da auch therapeutische Konsequenzen für den Patienten damit verbunden sind. Plausibilitätsprüfungen erfolgen durch medizinische Dokumentare und Ärzte des klinischen Krebsregisters nach den im Abschnitt 2.3 genannten Kriterien. Fehlklassifikationen eines Rezidivs oder einer Metastase des Ersttumors können trotz allem nicht ausgeschlossen werden. Relevanz und Arbeitsaufwand auf allen Seiten setzen Grenzen. Bei der

Interpretation signifikanter Unterschiede zum Erwartungswert sind solche Klassifikationsprobleme zu berücksichtigen.

Patienten mit Leukämien und Lymphomen sind in den klinischen Krebsregistern unterrepräsentiert. Diese Patienten werden häufig in nationale und internationale Studien eingeschlossen, die mit sehr hohem Dokumentationsaufwand verbunden sind. Auch ist Meldebereitschaft von Hämatologen und Onkologen deutschlandweit, verglichen mit anderen Fachgruppen, eher schlecht. Zur Inzidenz sekundärer Leukämien und der Problematik sich ändernder Rezidivhistologie bei systemischen Erkrankungen können somit keine validen Aussagen gemacht werden. Es müssen in den kommenden Jahren verstärkte Anstrengungen unternommen werden, um auch auf diesem Gebiet vollständige Daten zu erheben.

Des Weiteren ist zur Aussagekraft von Registerdaten anzumerken, dass Tumoren mit schlechter Prognose oder Patienten mit extrem stark reduziertem Allgemeinzustand nicht vollzählig an das klinische Krebsregister gemeldet werden, da der Patient schnell verstirbt und somit keine Therapie mehr erhält. Deshalb gibt es Defizite bei der Meldung von Daten älterer Patienten (s. 3.3.2).

Die Verschlüsselung der Lokalisation und Histologie der erfassten Tumoren erfolgt auf der Grundlage der ICD-O-3, einer Klassifikation die vorwiegend in Krebsregistern verwendet wird. Problematisch bei der Erfassung und Auswertung von Krebsregisterdaten sind Änderungen in den verschiedenen Auflagen der ICD-O. Im Zeitraum der vorliegenden Auswertung erschien die ICD-O in ihrer dritten Revision. Bei der Topographieverschlüsselung wurden keine Änderungen vorgenommen. Problematisch sind Änderungen im Behaviorcode (Dignität) von der ICD-O-2 zur ICD-O-3. Fälle, bei welchen eine Änderung von borderline Tumor in der ICD-O-2 in malignen Tumor in der ICD-O-3 erfolgt ist, wurden möglicherweise nicht an das Register gemeldet und stehen für die Auswertung nicht zur Verfügung.

Tumorerkrankungen, die in der Epikrise oder dem Meldebogen erwähnt wurden, aber wegen fehlender Angaben nur mangelhaft dokumentiert werden konnten, wurden nicht berücksichtigt.

Die Berechnung des Risikos nach Strahlen- bzw. Chemotherapie ist auf Grund der medianen Beobachtungszeit von vier Jahren mit Vorsicht zu interpretieren, da wie im Punkt 2.1.3. erläutert, erste spezifische Tumoren nach Strahlenexposition frühestens nach fünf Jahren auftreten. Sollte die Therapie einen Einfluss auf die Entstehung von Zweittumoren haben, ist nach Betrachtung des zeitlichen Ablaufs der Tumorgenese, mit einer Erhöhung der Zahl der therapiebedingten Zweittumoren in den nächsten Jahren im brandenburgischen Register zu rechnen.

Zur Analyse der durchgeführten Therapien in der Gruppe der Patienten mit Zweittumor wurde eine Systematisierung in Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie und Kombinationen vorgenommen.

Hinsichtlich des Zweiterkrankungsrisikos wurde nur die Gruppe der bestrahlten und chemotherapierten Patienten separat untersucht.
Das mediane Follow-up der lebenden Patienten ist für die Beurteilung des Zweittumorrisikos mit vier Jahren relativ kurz. Die kumulative Inzidenz der Zweitmalignome wird im Median nur bis zum vierten Jahr beschrieben, dann nach der Kaplan-Meier-Methode (s. 3.3.3) geschätzt. Aus diesem Grund ist die vorliegende Arbeit als Ausgangspunkt für weitere Analysen und den Beginn eines kontinuierlichen Monitorings zu sehen, die nach längerer Registerlaufzeit und noch intensiverer Datenüberprüfung, aber auch nach einer organspezifischen Definition des Zweittumors, vorgesehen sind.

Insbesondere erlaubt aber eine solche Aufbereitung bereits jetzt schon Aussagen zur Qualität der Krebsregisterdokumentation, weil zu keinem Tumor bisher eine dystrope also sich gegenseitig ausschließende Beziehung bekannt ist. Deshalb sollte eine gute Registerdokumentation in der Regel nur gering den Erwartungswert unterschreitende Häufigkeiten vorlegen können.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Erkrankungsrisiko zum Ersttumor

Das Risiko, an Krebs zu erkranken, steigt mit dem Alter und kann aus Krebsregisterdaten berechnet werden. In den USA wird das Lebenszeitrisiko einer Krebserkrankung regelmäßig aus den Daten des SEER-Programms berechnet und veröffentlicht. Es beträgt für einen amerikanischen Mann 44,9 % und für eine amerikanische Frau 37,5 %. Fast jeder zweite Bürger der USA wird also im Laufe seines Lebens mit der Diagnose Krebs konfrontiert [49]. Analog kann das Lebenszeitrisiko auch aus den Brandenburger Daten ermittelt werden und wurde für Männer mit 39,75 % berechnet und für Frauen mit 30,7 %. Das mittlere Erkrankungsalter für Krebs, aus Brandenburger Daten berechnet, beträgt für Männer 64,7 ± 11,8 Jahre und für Frauen 63,1 ± 15,3 Jahre (Tab. 5).Ein 65 Jahre alter Patient (mittleres Erkrankungsalter Brandenburg) hat nach Heilung seines Primärtumors mit jedem weiteren Lebensjahr ein ganz natürliches Risiko von ca. 1,4 %, an Krebs zu erkranken. Kumuliert bis zum 85. Lebensjahr hat er ein Erkrankungsrisiko von etwa 25 %. Das ist natürlich und hat nichts mit einer „Krebspersönlichkeit“ zu tun. Unabhängig von einer bereits vorhandenen Krebserkrankung steigt also für jeden Menschen mit dem Älterwerden auch das Risiko, an Krebs zu erkranken. Das zeigen auch die Inzidenzdaten des Brandenburger Registers. Eine Berechnung dieses Ersterkrankungsrisikos mittels der Daten des Brandenburger klinischen Krebsregisters wurde im Kapitel 3.3.4 vorgenommen und ergab die folgenden Ergebnisse:

Das Lebenszeitrisiko eines Mannes, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, beträgt in Brandenburg 6,7 % (SEER: 5,65 %), das einer Frau liegt bei 3,2 % (SEER: 5,23).

Das Lebenszeitrisiko eines Mannes, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken, beträgt in Brandenburg 5,9 % (SEER: 7,91 %), das einer Frau liegt bei 1,7 %. Beim Vergleich mit den SEER Daten (SEER: 6,18) wird hier wieder die Untererfassung bei prognostisch ungünstigen Karzinomen, die möglicherweise nur per Leichenschauschein als DCO-Fall nur dem Gemeinsamen Krebsregister bekannt werden, sichtbar.

Das Lebenszeitrisiko eines Mannes, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt in Brandenburg 9,7 % (SEER: 16,72 %). Die deutliche Differenz in der Risikoberechnung zwischen den Brandenburger und den SEER-Daten beim Prostatakarzinom ist durch den Inzidenzanstieg nach Einführung des PSA-Screenings in Amerika erklärbar (s. auch Kap. 2.1.4.) und erklärt den Unterschied im Lebenszeitrisiko zu den USA.

Das Lebenszeitrisiko einer Brandenburger Frau, an Brustkrebs zu erkranken, beträgt 9 %. Aus den SEER-Daten wurde 12,3 % errechnet.

Insbesondere für Ärzte ist es von großem Interesse zu wissen, ob Tumorpatienten verglichen mit der Normalbevölkerung ein höheres Risiko haben, ein weiteres Mal an Krebs zu erkranken. Aus den Daten des klinischen Krebsregisters des Tumorzentrums Land Brandenburg wurde das für Männer und Frauen getrennt für sechs Organsysteme und Krebs insgesamt berechnet.

5.2.2 Erkrankungsrisiko für den Zweittumor

Zur Berechnung des Erkrankungsrisikos wird der Quotient aus den beobachteten Zweittumoren und den auf Basis altersspezifischer Inzidenzen ermittelten, erwarteten Zweittumoren gebildet. Das natürliche Krebsrisiko, wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, geht also in die Berechnung ein. Nach dieser Methode (s. Kap. 3.3.5) wurde für Tumorpatienten insgesamt ein 1,3fach erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko ermittelt. Das Risiko einer Tumorpatientin, an einem weiteren Tumor zu erkranken, ist nach Brandenburger Daten 1,5fach erhöht. Es ergibt sich für Frauen verglichen mit Männern ein höheres Zweiterkrankungsrisiko. Der Grund hierfür liegt in den geringeren absoluten Zahlen, die letztlich zu einem höheren Quotienten beobachteter / erwarteter Fälle, der Standardisierten Inzidenzratio SIR = O/ E, führen (Tab. 7, Tab. 8). Insgesamt ist es aber sicherlich darauf zurückzuführen, dass im vorliegenden Datenmaterial fast 30% der erfassten Tumoren bei Frauen die prognostisch günstigen Mammakarzinome sind. Die betroffenen Frauen haben bekanntermaßen ein hohes Risiko für ein kontralaterales Karzinom der Brust.

In der Datenanalyse der SEER Daten [7] wurde ebenfalls ein leicht höheres Zweiterkrankungsrisiko für Frauen (1,14 für Männer vs. 1,17 für Frauen) berechnet. Insgesamt liegt das Risiko aber niedriger, als das aus den Brandenburger Daten berechnete. Das ist auf die unterschiedlichen Kriterien zurückzuführen, die klinischen und epidemiologischen Datenanalysen zu Grunde liegen. In die vorliegende Analyse klinischer Daten wurden alle metachronen Zweittumoren einbezogen, auch die der gleichen Lokalisation, beispielsweise alle Zweittumoren der weiblichen Brust (ipsi- und kontralateral) nach Ersttumor Brust, aber auch alle Zweitmelanome, die als solche gemeldet wurden. Der Anteil der Karzinome, die mit gleicher Histologie, gleicher Lokalisation oder beidem und zusätzlich noch mit gleichem Diagnosedatum im Register erfasst wurden, ist aus diesem Grund in jedem Kapitel ausgewiesen. Das sind Fälle, die überprüfungswürdig erscheinen, um eventuelle Fehlklassifikationen von Rezidiven und Metastasen im Nachhinein zu korrigieren. Von vorn herein ausgeschlossen wurden die Basalzellkarzinome der Haut (s. 3.3.1).

Auch aus Daten des schwedischen Familienkrebsregisters wurde für Tumorpatienten der Diagnosejahre 1958 bis 1996 ein erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko berechnet. Es ist ebenfalls für Männer niedriger als für Frauen

und beträgt für Männer 1,3 (95 % CI: 1,2 – 1,3) und für Frauen 1,6 (95 % CI: 1,5 – 1,6) [20]. Das stimmt mit den vorliegenden Ergebnissen gut überein.

In einer Untersuchung des finnischen Krebsregisters wurde für Männer insgesamt ein erniedrigtes Zweiterkrankungsrisiko (SIR = 0,89) und für Frauen ein leicht erhöhtes Risiko berechnet (SIR = 1,09) [65]. In einer bevölkerungsbezogenen Studie von drei italienischen Tumorregistern wurde ein geringeres Zweiterkrankungsrisiko für Tumorpatienten berechnet (SIR= 0,87), was aber in der Arbeit selbst aufgrund einer möglichen Datenselektion in Frage gestellt wurde [66]. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen und eine Datenselektion zu vermeiden, wie oft in Klinikkollektiven zu finden, sind Angaben zur Verteilung der Ersttumoren und zur Definition von Zweittumoren zwingend erforderlich. Eine Verteilung der Ersttumoren ist in der vorliegenden Arbeit jedem Ergebniskapitel (4.1.1 – 4.7.1) zu entnehmen.

Mit 21,1 % aller Tumoren ist das Prostatakarzinom der häufigste Tumor des Mannes im klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg. Das stimmt mit den Veröffentlichungen der Dachdokumentation Krebs des Robert Koch-Institutes überein [3]. Bei Männern tritt das Prostatakarzinom auch als häufigster Zweittumor auf. Die meisten Prostatakarzinome treten metachron auf. Das Zweiterkrankungsrisiko ist aber nicht erhöht. 15,5 % aller Tumoren bei Männern sind Bronchialkarzinome. Das Bronchialkarzinomrisiko ist für Männer nach Krebs 1,2fach erhöht. Vergleichszahlen aus klinischen Krebsregistern liegen nicht vor.

Der häufigste Tumor der Frau ist mit 29 % aller Tumoren das Mammakarzinom. Erwartungsgemäß ist es auch der häufigste Zweittumor der Frau. Das Erkrankungsrisiko ist 1,5fach erhöht. Der zweithäufigste Zweittumor bei Frauen ist das Kolonkarzinom. Das Zweiterkrankungsrisiko ist ebenfalls signifikant erhöht und liegt bei SIR= 1,6 (Tab.8). In Tabelle 37 und Tabelle 38 sind die Ergebnisse der Datenanalyse der sieben Organsysteme bzw. Organe zusammengefasst und für Krebs insgesamt dargestellt. Spalte 1 der Tabelle 37 weist das Organ bzw. Organsystem unterteilt nach männlich und weiblich aus. In Spalte 2 ist das Zweiterkrankungsrisiko insgesamt für alle Zweittumoren dargestellt. In Spalte 3 und 4 sind die am häufigsten aufgetretenen Zweittumoren mit entsprechendem Erkrankungsrisiko vermerkt. Die Tabelle ist absteigend nach Zweiterkrankungsrisiko insgesamt für alle Zweittumoren sortiert. In Tabelle 38 ist das Zweiterkrankungsrisiko für Krebs insgesamt nach Geschlecht dargestellt.

Ein Drittel aller der Krebserkrankungen wären durch Änderungen des Lebensstils, beispielsweise durch Nikotinverzicht, vermeidbar. In der Gruppe der Mund- Rachenkarzinome erkranken deutlich mehr Männer als Frauen. In unserem Datenmaterial beträgt das Verhältnis 4 : 1. Tabak- und Alkoholkonsum wird insbesondere in der Kombination ursächlich für das Auftreten dieser Karzinome verantwortlich gemacht. Vergleicht man das Zweiterkrankungsrisiko innerhalb der untersuchten Organe bzw. Organsysteme, kann man auf der Basis der

vorliegenden Daten gerade für diese Patientinnen und Patienten das höchste Erkrankungsrisiko für Zweittumoren insgesamt feststellen (männlich: 2,9 (95 %CI: 2,44 – 3,37); weiblich: 3,4 (95 %CI:2,51 – 4,55)). Hier wurde auch ein stark erhöhtes Lungenkrebsrisiko (männlich: 5,4 (95 %CI : 3,93 – 7,15); weiblich: 5,6 (95 %CI :1,52 – 13,98) berechnet, was die von Slaugther aufgestellte Theorie der Feldkanzerisierung [47] bestätigt. Diese Theorie beschreibt eine Schädigung der Schleimhaut bis hin zur Tumorentstehung durch Nikotin und Alkohol auf dem Boden von vorhandenen oder induzierten Mutationen. Ein deutlich erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko für Patienten mit Ersttumoren der Kopf-Hals-Region (SIR = 31,7) bestätigt auch eine Datenanalyse aus dem Krebsregister der Schweizer Kantone Vaud und Neuchatel [67]. Ein erhöhtes Risiko für diese Patienten wird auch durch die Auswertung der SEER- Daten berechnet (SIR = 2,45) [7]. Es liegt etwas unter dem in der vorliegenden Analyse berechnetem SIR–Wert, was durch die abweichenden Definitionen des zweiten Tumors in den neun ausschließlich epidemiologisch orientierten Krebsregistern des SEER-Programms zu erklären ist.

Ursachen für das erhöhte Zweiterkrankungsrisiko von Tumorpatienten können anhand von Krebsregisterdaten nicht ermittelt werden. Wie in jeder Studie können signifikante Zusammenhänge aufgezeigt werden, die sogar für Präventionsmaßnahmen genutzt werden können, ohne aber die Kausalitätskette zu kennen. Hingewiesen sei an dieser Stelle noch einmal auf den Screeningeffekt der onkologischen Nachsorge. Diese dient, im ursprünglichen Sinn, der Erkennung von Spätfolgen der Tumortherapie, sowie der frühzeitigen Erkennung von Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren, führt aber möglicherweise zur Detektion von Karzinomen, die für den Patienten nie eine Bedeutung erlangt hätten. Die so genannten „latenten Tumoren“ wachsen gar nicht oder so langsam, dass sie ohne Früherkennung oder wie im Falle der Zweittumoren ohne Nachsorge, nie aufgefallen wären, weil der betreffende Patient vor Auftreten der Erkrankung an einer anderen Todesursache gestorben wäre. Da das Verhalten eines Malignoms aber bisher noch nicht sicher vorhergesagt werden kann, ist die Wahrnehmung angebotener Krebsfrüherkennungsuntersuchungen, unter dem Aspekt des erhöhten Risikos, für Tumorpatienten wichtig [68].

Tabelle 37: Zweiterkrankungsrisiko nach Organen bzw. Organsystemen

Organsystem	Zweittumorrisiko insgesamt	Erkrankungsrisiko häufigster Zweittumor (SIR)	Erkrankungsrisiko zweithäufigster Zweittumor (SIR)
C00 – C14 Lippe, Mundhöhle, Pharynx weiblich	3,4 (2,51 – 4,55)	C34 Bronchus und Lunge 5,6 (1,52 – 13,98)	C15 Ösophagus entfällt wegen zu geringer Fallzahlen
C00 – C14 Lippe, Mundhöhle, Pharynx männlich	2,9 (2,44 – 3,37)	C34 Bronchus und Lunge 5,4 (3,93 – 7,15)	C15 Ösophagus entfällt wegen zu geringer Fallzahlen
C64 – C68 Harntrakt weiblich	1,8 (1,56 -2,08)	C50 Brust keine signifikante Risikoerhöhung	C67 Harnblase 6,2 (3,96 - 9,16)
C50 Brustdrüse	1,7 (1,53 – 1,79)	C50 Brust 2,2 (1,94 – 2,47)	C54 Corpus uteri 2,1 (1,58 – 2,69)
C64 – C68 Harntrakt männlich	1,6 (1,47 – 1,73)	C61 Prostata 1,8 (1,53 – 2,09)	C34 Bronchus und Lunge 1,4 (1,09 – 1,72)
C30 – C39 Atemwege und intrathorakale Organe männlich	1,5 (1,36 – 1,75)	C34 Lunge 2,0 (1,47 – 2,58)	C61 keine signifikante Risikoerhöhung
C15 – C26 Verdauungsorgane weiblich	1,3 (1,13 – 1,43)	C18 Kolon 3,1 (2,47 – 3,90)	C50 Brust keine signifikante Risikoerhöhung
C15 – C26 Verdauungsorgane männlich	1,2 (1,12 – 1,34)	C61 Prostata keine signifikante Risikoerhöhung	C 18 Kolon 2,2 (1,79 – 2,75)
C51 – C58 weibliche Geschlechtsorgane	1,2 (1,07 – 1,35)	C50 Brust 1,5 (1,21 – 1,79)	C34 Lunge 2,3 (1,53 -3,38)
C60 – C63 männliche Geschlechtsorgane	keine signifikante Risikoerhöhung	C18 Kolon 1,4 (1,13 – 1,74)	C67 Harnblase 1,4 (1,10 – 1,71)
C30 – C39 Atemwege und intrathorakale Organe weiblich	keine signifikante Risikoerhöhung		

Tabelle 38: Zweiterkrankungsrisiko für Krebs insgesamt

Krebs insgesamt männlich	1,3 (1,28 - 1,39)	C61 Prostata keine signifikante Risikoerhöhung	C34 Bronchus und Lunge 1,2 (1,13 – 1,36)
Krebs insgesamt weiblich	1,5 (1,45 -1,59)	C50 Brust 1,5 (1,39 – 1,65)	C18 Kolon 1,6 (1,41 – 1,88)

An zweiter Stelle stehen Männer und Frauen nach einer Krebserkrankung der Harnorgane, die auch ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko für einen Zweittumor haben (männlich: 1,6 (95 %CI: 1,47 – 1,73); weiblich: 1,8 (95 %CI: 1,56 – 2,08)). Dieses Ergebnis wird in der Monographie des SEER Programms bestätigt. Dort wurde aber kein Zweiterkrankungsrisiko für die Gruppe der Patienten mit Tumoren der Harnorgane insgesamt berechnet [7]. Datenauswertungen aus dem Tumorzentrum Regensburg belegen ein erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko für Männer nach Prostatakarzinom, Harnblasen– und Nierenkarzinom [69, 70]. Männer mit einem Tumor dieses Organsystems haben nach vorliegender Datenlage ebenfalls ein signifikant erhöhtes Prostatakarzinomrisiko und ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko. Frauen nach einem Tumor des Harntraktes haben kein erhöhtes Brustkrebsrisiko, was auch in der Literatur bestätigt wird [7], aber ein signifikant erhöhtes Risiko für ein metachrones Harnblasenkarzinom. In der Analyse der SEER-Daten erfolgte keine Berechnung für Tumoren des Harntraktes insgesamt. Für die Untergruppen wurde aber auch hier eine deutliche Risikosteigerung für ein Harnblasenkarzinom nach Nierenkarzinom (SIR = 2,53) und Nierenbecken/ Ureterkarzinom (SIR = 46,8) ermittelt [7]. Karzinome im Bereich des Harntraktes haben eine hohe Rezidivneigung, was die Gefahr von Fehlklassifikationen in sich birgt.. Der Anteil von Patienten mit gleichem Morphologie- und Topographiecode bei Ersttumor und Zweittumor von 3,4 % (45 Fälle) ist nicht auffällig hoch. Ungeachtet dessen sollten die Daten dieser Fälle vor weiterführenden Auswertungen überprüft werden. Eine genaue, organspezifische Definition des Zweittumors nach klinisch relevanten Kriterien ist insbesondere bei diesem Organsystem von großer Wichtigkeit.

An dritter Stelle stehen Frauen nach Mammakarzinom, die ein signifikant erhöhtes Zweittumorrisiko haben. Dieses Ergebnis wird ebenfalls durch die SEER-Datenauswertung bestätigt. Frauen, bei denen das Mammakarzinom im Alter von unter 50 Jahren diagnostiziert wurde, haben ein deutlich höheres Zweittumorrisiko verglichen mit den Frauen, die 50 Jahre und älter sind (<50 Jahre: 3,5 (95%CI:2,94 – 4,18; ≥ 50 Jahre: 1,4 (95%CI: 1,27 – 1,50). Die Daten des SEER-Programms bestätigen ebenfalls ein deutlich höheres Risiko für jüngere Frauen [7].

Keine signifikante Erhöhung des Zweittumorrisikos wurde bei Frauen nach einem Tumor der Atemwege und intrathorakalen Organe festgestellt. Das Zweittumorrisiko insgesamt ist für Männer nach einem Tumor der Geschlechtsorgane ebenfalls nicht erhöht. Männer nach einem Tumor der Geschlechtsorgane haben aber ein signifikant erhöhtes Risiko an einem Kolonkarzinom (1,4 (95 %CI: 1,13 – 1,74)) bzw. an einem Harnblasenkarzinom (1,4 (95 %CI:1,10 -1,71)) zu erkranken.

5.2.3 Zweittumorrate

Wie bereits im Abschnitt 3.3.3 beschrieben, kann die kumulative Zweittumorrate nach zwei verschiedenen Methoden berechnet werden. Die Ermittlung des relativen Anteils von Patienten, die an einem Zweittumor erkranken aus der Gesamtheit der betrachteten Patienten ist tumorspezifisch zum Vergleich zwischen Registern geeignet, wenn es keine gravierenden Unterschiede in der Verteilung der Primärtumoren und in der Überlebenszeit gibt.

Die Kaplan-Meier-Methode hingegen stellt eine Schätzung über einen definierten Zeitraum dar und wird verwendet, um beispielsweise die Zweittumorrate über zehn Jahre zu schätzen, da in der vorliegenden Untersuchung die erste Jahrgangskohorte bereits aus dem Jahr 1995 stammt. Die Ergebnisse beider Berechnungen werden nachfolgend angegeben.

Für 6,6 % der Patientinnen und Patienten, deren Daten in die vorliegende Auswertung einbezogen wurden, liegen zum Zeitpunkt der Auswertung vollständig dokumentierte Daten für ein Zweit- bzw. Mehrfachmalignom vor. Eine detaillierte Beschreibung des zu Grunde liegenden Datenmaterials ist in Abschnitt 3.3. zu finden. Der Anteil der Männer mit Mehrfachmalignomen liegt mit 7,6 % (4.117 Patienten, medianes Follow-up der Lebenden 3 Jahre, 47.199 Personenjahre unter Risiko) höher als der Anteil der Frauen mit 5,6 % (2.917 Patientinnen, medianes Follow-up der Lebenden 4 Jahre, 184.605 Personenjahre unter Risiko). In der Veröffentlichung der International Agency for Research on Cancer (IARC) wird für das Bundesland Brandenburg für Männer eine altersstandardisierte Inzidenzrate (Weltstandard) von 330,5 und für Frauen von 227,2 angegeben. Das bedeutet, dass die Krebsinzidenz bei Frauen nur 68 % der Krebsinzidenz der Männer beträgt [59]. Betrachtet man die berechnete Zweittumorrate beträgt die Rate der Frauen auch nur 73 % der Zweittumorrate der Männer. Bei 572 Patienten (0,5 %) wurden mehr als zwei Tumoren dokumentiert.

Da die erste Jahrgangskohorte bereits aus dem Jahr 1995 zur Verfügung steht kann eine Schätzung der kumulativen Zweittumorrate nach der Kaplan-Meier-Methode bis zu zehn Jahren erfolgen (s. 3.3.3). Berechnet nach dieser Methode beträgt die kumulative Zweittumorrate zehn Jahre nach Diagnose des Ersttumors für Männer 29,8 % und für Frauen 17,4 %. Ein Jahr nach Diagnose des Ersttumors liegt die kumulative

Zweittumorrate für Männer bei 1 % und für Frauen bei 0,6 %. Besondere Aufmerksamkeit muss den Patienten gewidmet werden, die einen Ersttumor einer Organgruppe haben, die durch eine vergleichsweise hohe kumulative Zweittumorrate auffällt.

Im Zusammenhang mit Screening-Programmen zur Krebsfrüherkennung wurde der Begriff „lead-time-bias" geprägt, der in diesem Zusammenhang eine nur scheinbar verlängerte Überlebenszeit durch Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts bedeutet. Dieser Begriff ist auch hier anwendbar, da in der kumulativen Zweittumorrate bis zu einem Jahr nach Diagnose des Ersttumors, die synchronen Tumoren enthalten sind, deren Diagnose im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik vorverlegt wurde, d.h. die klinisch noch keine Symptome gezeigt haben, trotzdem aber in die Berechnung mit eingehen.

Datenanalysen aus den beiden ältesten Tumorregistern der Welt in Connecticut und Dänemark ergaben für Connecticut einen Anteil von nichtsimultanen Zweittumoren von 6,2 % für Männer und 6,9 % für Frauen (mittleres Follow-up Männer: 3,4 Jahre, Frauen: 5,4 Jahre), für Dänemark hingegen 4,2 % für Männer und 3,7 % für Frauen (mittleres Follow- up Männer: 3,8 Jahre, Frauen: 5,6 Jahre) [16]. In der Größenordnung sind die Ergebnisse aus Brandenburg mit denen aus Connecticut vergleichbar.

In einer Veröffentlichung aus dem Schwedischen Familienkrebsregister wird ein Zweittumoranteil von 8,4 % für Männer bei einem medianen Follow-up von zwei Jahren und 8,7 % für Frauen bei einem medianen Follow-up von drei Jahren für die Diagnosejahre 1958 – 1996 ausgewiesen [20]. In dieser Arbeit liegt der prozentuale Anteil etwas höher als der für Brandenburg berechnete. In beiden Arbeiten wurde der prozentuale Anteil der Patienten mit Zweitmalignomen ermittelt. Es erfolgte keine Schätzung nach Kaplan-Meier.

Aus den SEER-Daten wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzung ein Anteil von ca. 14 % Zweittumoren nach 25 Jahren ermittelt (kumulative Zweittumorrate nach 5, 10, 15, 25 Jahren: 5 %, 8,4 %, 10,8 %, 13,7 %) [7]. Die aus den vorliegenden Registerdaten geschätzten Werte liegen höher. Die Ursache ist möglicherweise im Charakter des Registers zu suchen. Das Brandenburger klinische Krebsregister wurden in erster Linie als Nachsorgeregister gegründet (s. 3.1, 3.2). Ärzte der Region sind sensibilisiert und melden wahrscheinlich Progressionen im Sinne von Zweittumoren häufiger als in anderen Tumorregistern. Möglicherweise erfolgt durch das organisierte Nachsorgesystem auch mehr Diagnostik, was eine höhere Entdeckungsrate zur Folge hat. Eine höhere Zweittumorrate verglichen mit anderen Tumorregistern ist somit erklärbar.

Eine bevölkerungsbezogene Studie unter Beteiligung von drei italienischen, epidemiologischen Krebsregistern ermittelte einen Anteil von Patienten mit Zweittumor von 2,4 % (463 Zweittumoren auf 19.252 inzidente Fälle, 48.358 Personenjahre unter Risiko), wobei hier nur metachrone Zweittumoren einbezogen wurden [66].

Das Tumorregister am Tumorzentrum München gibt den Anteil von Mehrfachmalignomen nach internationaler Definition in den Diagnosejahren 1998 – 2006 mit 12,7 % an [8].

In einer Analyse der Daten von Tumorpatienten des Tumorzentrums Erlangen – Nürnberg wurde ein Anteil von 3,8 % Patienten ermittelt, bei denen mindestens ein zweiter Tumor vorlag. Personenjahre unter Risiko bzw. medianes Follow- up wurden nicht angegeben, da das Hauptaugenmerk der Untersuchung auf den 57 Patienten mit mindestens drei Tumoren lag [71].
Im Rahmen einer Promotion wurde das Sektionsgut der Jahre 1971 bis 1980 des Pathologisch–bakteriologischen Instituts des Bezirkskrankenhauses St. Georg in Leipzig untersucht. Der Anteil der Verstorbenen mit multiplen Malignomen unter allen Tumorpatienten betrug 3 % [72]. Warren und Gates ermittelten in ihrer Autopsiestudie einen Anteil von 3,7 %. Bei 1.078 obduzierten Patienten wurden bei 40 Patienten ein weiteres Karzinom entdeckt [57].
In der Regel sind Autopsiestudien Querschnittsstudien, deren Ergebnisse mit der Entdeckung von synchronen Zweittumoren durch eine systematische Diagnostik im Rahmen einer Primärtherapie zu vergleichen sind. Deshalb ist hier häufig das 2-3fache der zu erwartenden Inzidenz im Sterbealter zu finden.

Der Anteil von Patienten mit Mehrfachmalignomen schwankt demnach in der Literatur zwischen 2 und 14 % und ein zahlenmäßiger Vergleich der Ergebnisse ist auch auf Grund der stark differierenden Definitionen eines zweiten Tumors (klinisch oder epidemiologisch), aber auch wegen unterschiedlicher Zielstellung der einzelnen Auswertungen und Studien, nicht möglich.
Krebsregister sind eine Sammlung von Kohortenstudien [8]. Kohortenstudien sind Längsschnittstudien über die Zeit und ermöglichen über Inzidenzdaten die Schätzung von Erkrankungswahrscheinlichkeiten sowie die Darstellung des Krankheitsgeschehens im Verlauf. Betrachtet man die Brandenburger Daten muss der Anteil der Zweitmalignome bei einem Altersmittelwert von 65 Jahren jährlich um ca. 1,5 % wachsen.
Querschnittsstudien, wie z.B. Autopsiestudien, ermitteln Expositionen und Erkrankungen zu einem festen Stichtermin und sind zur Ermittlung der Prävalenz von Erkrankungen geeignet [73]. Bei einer Autopsiestudie eines im Mittel 50 Jahre alten Kollektivs können also nach vorliegender Datenlage etwa 3 % prävalente Tumoren entdeckt werden. Für die Interpretation und den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Veröffentlichungen sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:
Es können nur die Ergebnisse gleicher Studientypen verglichen werden, d.h. Ergebnisse aus Längschnittstudien können nicht mit Ergebnissen aus Querschnittsstudien verglichen werden.
Die verwendete Definition eines zweiten Tumors muss immer angegeben werden.
Um eine Datenselektion auszuschließen, ist die Verteilung der Ersttumoren sowie der Altersmittelwert des Patientenkollektivs anzugeben.
Um die Beobachtungszeit zu beurteilen und zu vergleichen, sind die Personenjahre unter Risiko anzugeben.

Der Anteil der Patienten mit gleichem Morphologie- und Topographiecode sowie gleichem Diagnosedatum von Ersttumor und Zweittumor ist mit 167 Patienten (2,3 %) in der vorliegenden Analyse gering. In diesen Fällen sollte zum Ausschluss von Fehlklassifikationen im Sinne einer Metastase oder eines Rezidivs eine Datenüberprüfung erfolgen.

Tabelle 39 zeigt die kumulative Zweittumorrate nach einem (mit synchronen Tumoren), fünf und zehn Jahren nach Diagnose des Ersttumors für die untersuchten Organe bzw. Organgruppen ebenfalls absteigend nach kumulativer Zweittumorrate nach zehn Jahren sortiert.
Männer mit einem Karzinom der Lokalisationen Lippe, Mundhöhle, Pharynx haben die höchste kumulative Zweittumorrate aller untersuchten Organe bzw. Organsysteme. Durch mehrere Untersuchungen aus Klinikkollektiven wird das bestätigt [74, 75]. Die kumulative Zweittumorrate von 39 % bei Männern nach zehn Jahren zeigt, dass bei der Nachsorge insbesondere an Früherkennung von Zweitkarzinomen der so genannten „Raucherstraße“ gedacht werden muss, da das die Karzinome sind, für die ein besonders hohes Zweiterkrankungsrisiko vorliegt. Die Problematik bei der Dokumentation von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich liegt in der räumlichen Enge in diesem Bereich, so dass Fehlklassifikationen nicht mit Sicherheit auszuschließen sind. Die Dokumentation multizentrischer Tumoren gleicher Histologie als Zweittumor, weil vom Arzt so gemeldet, ist ebenfalls als Fehlerquelle in Erwägung zu ziehen.

Tabelle 39: Kumulative Zweittumorrate nach einem, fünf und zehn Jahren nach Organen bzw. Organsystemen berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode

Organ bzw. Organsystem	Kumulative Zweittumorrate nach einem Jahren [%]	Kumulative Zweittumorrate nach fünf Jahren [%]	Kumulative Zweittumorrate nach zehn Jahren [%]
Lippe, Mundhöhle und Pharynx männlich	1,4	14,3	39
Harntrakt männlich	1,6	13,1	36,2
Atemwege und intrathorakale Organe männlich	1,1	10,9	34,6
Verdauungsorgane männlich	1,3	11	31
Lippe, Mundhöhle und Pharynx weiblich	0,7	7,9	25
Harntrakt weiblich	0,7	7,2	22,3
männliche Geschlechtsorgane	0,6	6,1	21,8
Brust	0,5	5	21,5
Atemwege und intrathorakale Organe weiblich	0,8	5,1	20,2
Verdauungsorgane weiblich	0,9	6,7	18,6
weibliche Geschlechtsorgane	0,4	2,8	9,3

Tabelle 40: Kumulative Zweittumorrate nach einem, fünf und zehn Jahren nach berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode für Krebs insgesamt

Organ bzw. Organsystem	Kumulative Zweittumorrate nach einem Jahren [%]	Kumulative Zweittumorrate nach fünf Jahren [%]	Kumulative Zweittumorrate nach zehn Jahren [%]
Krebs insgesamt männlich	1	9	29,8
Krebs insgesamt weiblich	0,6	5	17,4

Im Gegensatz zu Fernmetastasen können Zweitmalignome, je nach Tumorentität, aber insbesondere bei den prognostisch günstigen Tumoren, oft mit kurativer Zielsetzung behandelt werden. Die Identifikation von

Patientengruppen mit erhöhtem Risiko, denen die besondere Aufmerksamkeit des nachsorgenden Arztes gelten muss, ist deshalb von besonderer Wichtigkeit. Innerhalb der betrachteten Organsysteme sind das Patientinnen und Patienten mit Ersttumoren der Lokalisation Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 – C14) und Patientinnen und Patienten mit Ersttumoren des Harntraktes (C64 – C68). Die frühzeitige Erkennung eines zweiten Tumors im Rahmen der Nachsorge hat einen hohen Stellenwert. Tumorpatienten sind als Risikogruppe zu betrachten und es sollten alle Anstrengungen unternommen werden einen weiteren möglichst Tumor zu vermeiden oder in einem frühen, noch heilbaren Stadium zu diagnostizieren. Bei Mammakarzinomen und Darmtumoren sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen etabliert. Eine Mammographie der kontra-und ipsilateralen Brust wird bei Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Therapie jährlich durchgeführt. Bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen erfolgen Kontrollkoloskopien stadienabhängig in den ersten fünf Jahren nach Diagnose jährlich, dann im Abstand von drei Jahren.
Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Zweittumoren ein relevantes Problem in der Tumornachsorge sind. Die Veröffentlichung von Risikoberechnungen und Berechnungen kumulativer Zweittumorraten aus Daten klinischer Krebsregister führen zu einer Sensibilisierung der Ärzte für das Problem der Erst-und Zweittumoren, auch wenn der zweite Tumor nicht in ihr Fachgebiet fällt.

5.2.4 Datenauswertung Mammakarzinom

Am Beispiel des Mammakarzinoms soll nun gezeigt werden, dass anhand der Daten klinischer Krebsregister tiefer gehende Auswertungen möglich sind, die auch zu Konsequenzen für Diagnostik, Therapie und Nachsorge führen und letztendlich großen Nutzen für den Patienten haben. Das klinische Krebsregister des Tumorzentrums Land Brandenburg bietet mit zum Zeitpunkt der Auswertung erfassten 16.223 Tumoren der Lokalisation C50 eine valide Datenbasis für derartige Untersuchungen. Die Qualität der erfassten Daten wurde u.a. durch die permanente Überprüfung der Angaben hinsichtlich Vollständigkeit und inhaltlicher Plausibilität durch einen Diskussionsprozess in der Arbeitsgruppe „Brustkrebs“ des Tumorzentrums Land Brandenburg erreicht.

Eine Analyse der Daten von 13 bevölkerungsbezogenen Krebsregistern in Europa, Kanada, Australien und Singapur ergab insgesamt ein erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko nach Mammakarzinom (SIR = 1,25) [76]. Aus dem Schwedischen Krebsregister konnte ebenfalls ein 1,22fach erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko für Brustkrebspatientinnen ermittelt werden [77]. Aussagen zum Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom

konnten aufgrund der internationalen Regeln der IARC, die auch für deutsche epidemiologische Krebsregister gültig sind, nicht gemacht werden. Nach dieser Definition wird nur ein Tumor in einem Organ oder Organpaar gezählt. Ein Organ wird durch die ersten drei Stellen des Topographiecodes der ICD-O-3 definiert. Es werden demnach weder synchrone noch metachrone Tumoren der weiblichen Brust in epidemiologischen Krebsregistern erfasst.
Aus den vorliegenden Daten konnte ein Risiko von 2,1 (medianes Follow-up der Lebenden: 4 Jahre) für ein weiteres Mammakarzinom berechnet werden. Die Zweitkarzinome der Brust werden in klinischen Krebsregistern erfasst, um die Versorgungsrealität widerzuspiegeln. Um Brustkrebsinzidenzen im internationalen Vergleich epidemiologischer Register darzustellen, werden diese Fälle aber nicht berücksichtigt.

Aus den vorliegenden Daten wurde auch die kumulative Rate kontralateraler Mammakarzinome berechnet.
Zwei Jahre nach Diagnose des Ersttumors beträgt sie 1 %. Die Theorie der Tumorverdopplungszeit erlaubt es näherungsweise zu berechnen, wie lange ein Mammakarzinom von der ersten Tumorzelle bis zu einer Größe von ca. einem Zentimeter benötigt. Erst in dieser Größe können mammographisch nachweisbare Mammakarzinome sicher entdeckt werden. Die Tumorverdopplungszeit , definiert als die Zeit, die ein Tumor benötigt um sein Volumen bzw. die Zellzahl einmal zu verdoppeln, ist abhängig von vielen verschiedenen Einflussfaktoren, wie z.B. der Apoptoserate oder der Zellteilungsrate, aber auch davon, ob es sich um einen Tumor im Frühstadium oder um einen bereits fortgeschrittenen Tumor handelt. Für das Mammakarzinom wird eine durchschnittliche Tumorverdopplungszeit von 50-100 Tagen angenommen. Um eine Größe von einem Zentimeter zu erreichen, sind 30-35 Tumorverdopplungen erforderlich, so dass eine maligne Tumorzelle ca. 1750-3500 Tage braucht, um klinisch symptomatisch bzw. mammographisch detektierbar zu werden [78]. Das sind fünf bis zehn Jahre. Bei effizienter Ausbreitungsdiagnostik dürften somit in den ersten zwei Jahren nach Diagnose nur wenige kontralaterale Mammakarzinome in fortgeschrittenen Tumorstadien auftreten. Eine deutliche Erhöhung des Anteils von In-situ-Karzinomen in der Gruppe der Patientinnen mit Zweittumoren der Brust ist aus dem vorliegenden Datenmaterial nachweisbar (Abb.45).

Eine Analyse der Daten des Tumorregisters des Bundesstaates Wisconsin konnte ein steigendes Risiko für ein weiteres Mammakarzinom in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren wie Body mass index (BMI), Alter bei Menopause usw. feststellen [79].

Auch im Saarländischen Krebsregister wurde eine 1,25fache Risikoerhöhung für eine Zweitneoplasie nach Brustkrebs festgestellt [80]. Zum gleichen Ergebnis kommt eine Datenauswertung aus dem Krebsregister von Slowenien [81]. Im Saarland wurde eine Risikosteigerung um 1,25 berechnet, in Slowenien um 1,3.

Durch eine Auswertung der Daten von Brustkrebspatientinnen aus dem Nationalen Krebsregister der DDR wird ein insgesamt erhöhtes Risiko für ein kontralatrales Mammakarzinom für Brustkrebspatientinnen (SIR = 2,4) bestätigt [82]. In dieser Arbeit wurde auch die in der vorliegenden Analyse gefundene deutliche Risikosteigerung für Patienten unter 50 Jahren bei Diagnose des Ersttumors gefunden (SIR = 3,9 vs. SIR = 2,1). In unserer Auswertung wurde unter Einschluss der metachronen Zweittumoren ein SIR = 6,2 für Patientinnen unter 50 Jahren vs. SIR = 1,5 für 50jährige und ältere Patientinnen berechnet.
Bei Gründung im Jahr 1995 lag ein Arbeitsschwerpunkt der klinischen Krebsregister des Landes Brandenburg in der organisatorischen Unterstützung der onkologischen Nachsorge. Die Inhalte dieser haben sich aber, insbesondere beim Mammakarzinom entsprechend der S3-Leitlinie, in den vergangenen Jahren deutlich verändert von der mehr apparativ ausgerichteten Nachsorge hin zur symptomorientierten, risikoadaptierten Nachsorge. Ziel ist nicht die Früherkennung von Fernmetastasen, da hier kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte, sondern die frühzeitige Diagnose von Lokalrezidiven und Zweittumoren, die dann noch kurativ behandelt werden können. Unstrittig ist aber der Nutzen der jährlichen Mammographie der betroffenen Brust (bei brusterhaltender Therapie) und der kontralateralen Brust [83], was auch durch die vorliegende Analyse mit der Erhöhung des Anteils der Frühstadien und der besseren Prognose belegt wird. Bei der Interpretation der berechneten Risikoerhöhungen darf man den in Kapitel 2.1.4 beschriebenen Screeningeffekt nicht außer acht lassen. Allein durch das sogenannte „Nachsorgescreening“ kann es zu einem Anstieg der Brustkrebsinzidenz auf das Dreifache kommen [50].

5.2.5 Erste Vorschläge für zu beachtende Grundprinzipien bei der Dokumentation von Zweittumoren in klinischen Krebsregistern

Die Definition eines Zweittumors ist, wie schon in Abschnitt 2.3 erwähnt, abweichend und widersprüchlich. Im Folgenden werden die wichtigsten Probleme dargestellt, die im Zusammenhang mit der Erfassung von Zweittumoren zu klären sind, wie sich auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchung zeigte. Möglicherweise kann in der Zukunft durch Ergebnisse der Molekularpathologie (genetische Signatur) eine klare Definition eines Zweittumors erfolgen.

1. Definition eines Organs im Sinne der Tumordokumentation

In der ICD-O-3 wird ein Organ durch die dreistellige Topographieschlüsselnummer beschrieben. Ausnahmen, wann ein Organ durch eine zweistellige Schlüsselnummer definiert ist, sind festgelegt.
Im TNM-Supplement, 3. Auflage [84] wird ein Organ mit der zweistelligen Topographieschlüsselnummer beschrieben, außer Tumoren der Haut (C44.0, 2-4, 6-9, C44.1, C44.5).
In der Basisdokumentation werden keine Angaben gemacht durch welche Verschlüsselung ein Organ im Sinne der Tumordokumentation dargestellt wird.
Bei der Auswertung der SEER-Daten wird das Organ durch den dreistelligen Topographiecode verschlüsselt.
Es stellt sich beispielsweise die Frage, ob zwei zeitgleich auftretende Tumoren des Kolons (C18) als multipler Primärtumor mit (m) für Multiplizität in der TNM- Formel gekennzeichnet wird oder zwei separate Tumoren dokumentiert werden.
Aus Sicht der klinischen Register ist eine separate Verschlüsselung beider Tumoren sinnvoller, da jedem Tumor eine TNM-Verschlüsselung zugeordnet werden kann und auf diese Art und Weise die Realität besser abgebildet werden kann.

2. Tumoren mit unterschiedlichen Histologien in einem Organ

Im TNM-Supplement, 3. Auflage [84] wird ein Tumor im selben Organ mit anderem histologischen Typ als zweiter Tumor gezählt. In der ICD-O-3 werden zwölf Histologiegruppen definiert, die in Bezug auf multiple maligne Neoplasien als unterschiedlich angesehen werden.

Weder in der „TNM-Klassifikation maligner Tumoren“ noch in der „Basisdokumentation für Tumorkranke“ werden zu diesem Problem Aussagen gemacht.

3. Simultane Tumoren paariger Organe

In der TNM- Klassifikation maligner Tumoren wird ausgeführt, dass bei simultanen Tumoren paariger Organe jeder Tumor für sich klassifiziert wird.
In der ICD-O-3 wird dargestellt, dass nur eine einzige Neoplasie in einem Organ, Organpaar oder Gewebe akzeptiert wird.
In der Basisdokumentation für Tumorkranke wird festgelegt, dass bei simultanen bilateralen Primärtumoren paariger Organe getrennte Diagnosedaten zu erfassen sind.

Für die Erfassung von Zweittumoren in klinischen Krebsregistern sollten folgende, allgemeingültige Grundprinzipien gelten:

- Es muss sicher sein, dass der Zweittumor kein Rezidiv bzw. Metastase des Ersttumors ist.

- Der Zweittumor muss histologisch gesichert sein.

- Die Datenerfassung zur Lokalisation des Zweittumors sollte so detailliert wie möglich erfolgen, das bedeutet, dass ein Organ durch den dreistelligen Topographiecode definiert ist. Eine Reduzierung der Informationen ist dann je nach Fragestellung leicht möglich, in dem man beispielsweise nur einen Tumor pro Organ nach zweistelligem Topographiecode zulässt. Zur Darstellung der realen onkologischen Situation ist es auch sinnvoll simultane Tumoren paariger Organe getrennt zu erfassen. Ausnahmen sind zu definieren.

- Organspezifisch muss definiert werden welche histologischen Tumortypen in einem Organ als Zweittumor gelten. Dazu sollten Arbeitsanweisungen für die Dokumentare der klinischen Register erstellt werden, die eine zweifelsfreie Entscheidung für die Registerarbeit erlauben. Im Rahmen der Datenauswertung werden dann Einschlusskriterien je nach Fragestellung definiert.

Diese Überlegungen haben für die individuelle Betreuung der Patienten zunächst wenig Bedeutung, sind aber für die Datenerfassung-, Auswertung- und Vergleichbarkeit in Krebsregistern von großer Bedeutung. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass es unumgänglich ist, eine organspezifische Definition des Zweittumors nach klinischen Aspekten zu erstellen. Eine allgemeingültige, nicht organspezifische Definition eines Zweittumors ist nicht möglich. Diese auf praktische Aspekte der Diagnostik, Therapie und Dokumentation ausgerichtete Definition muss meldenden Ärzten und medizinischen Dokumentaren klinischer Krebsregister zur Verfügung gestellt werden und für diese bindend sein. Eine Datenprüfung von erfassten Mehrfachmalignomen sollte in jedem Register erfolgen. Bei Tumoren des Verdauungstraktes (C15 – C26), bei Tumoren der weiblichen Geschlechtsorgane (C51 – C58) und bei Tumoren des Harntraktes (C64 – C68) besteht dringender Handlungsbedarf. Beispielsweise ist der Anteil synchroner Dickdarmkarzinome höher als der Anteil metachroner Dickdarmkarzinome. Es ist nicht auszuschließen, dass hier multiple Karzinome als Zweittumoren verschlüsselt wurden. Ähnlich ist die Situation in den beiden anderen genannten Organgruppen. Aus diesem Grund muss zukünftig u.a. festgelegt werden, ob zeitgleich auftretende Karzinome in verschiedenen Kolonabschnitten als Zweittumoren verschlüsselt werden oder nicht. Nach Erstellung dieser organspezifischen Zweittumordefinition muss eine Abstimmung zwischen allen klinischen Krebsregistern in Deutschland erfolgen. Dazu bietet das Forum klinischer Krebsregister, ein deutschlandweiter Zusammenschluss klinischer Krebsregister, eine hervorragende Plattform.

Datenauswertungen zu Zweittumoren hängen wesentlich von der zu Grunde liegenden Definition eines Zweittumors ab. Diese kann je nach Fragestellung sehr unterschiedlich sein. Klinische Krebsregister sollen die Versorgungsrealität abbilden und müssen aus diesem Grund jeden Zweittumor erfassen. Eine Reduzierung der Informationen zum internationalen Vergleich ist dann immer leicht möglich.

Jährlich werden im Land Brandenburg Daten von ca. 15.000 weiteren Tumoren erfasst. Die Thematik der Zweittumoren wird auch in den nächsten Jahren im Mittelpunkt weiterer Auswertungen stehen. Da mit längerer Laufzeit des Registers auch die mediane Beobachtungszeit zunimmt, ist in den nächsten Jahren mit Auswertungen zu Auswirkungen der Tumortherapie auf die Entstehung von Zweittumoren zu rechnen.

Am Ende stellt sich die Frage, welche Schlussfolgerungen sich für Tumorpatienten und deren behandelnde Ärzte aus der vorliegenden Arbeit ergeben.

Zunächst einmal ist anzumerken, dass bei der kritischen Interpretation des erhöhten Zweiterkrankungsrisikos von Tumorpatienten das natürliche Krebsrisiko des älteren Menschen (durchschnittliches Alter bei Ersttumor in vorliegender Untersuchung 63,9, s. Tab.5) zu bedenken ist (s. Kap. 2.1.2 und Kap. 3.3.2). Das ist natürlich und hat nichts mit „Krebspersönlichkeit“ zu tun.

Außerdem sind die unerwünschten Effekte der intensiven medizinischen Nachbetreuung von Tumorpatienten im Rahmen der onkologischen Nachsorge zu beachten. Das ist durchaus mit dem Screening vergleichbar und führt zu ähnlichen negativen Folgeerscheinungen wie z.B. Überdiagnosen oder einer Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes von klinisch asymptomatischen Tumoren. Der Begriff „Überdiagnose“ wird verwendet, wenn durch gezielte Früherkennungsmaßnahmen Tumoren entdeckt werden, die entweder nie zu Symptomen geführt hätten, sich möglicherweise sogar zurück gebildet hätten oder zu Lebzeiten des Patienten nie symptomatisch geworden wären. Unter „Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes“ ist eine scheinbare Verlängerung der Überlebenszeit durch eine frühere Diagnose eines klinisch noch nicht auffälligen Karzinoms zu verstehen.

Da aber das Verhalten bzw. die Aggressivität eines Tumors bisher noch nicht sicher voraus gesagt werden kann, muss die Bevölkerung kontinuierlich über Krebsrisikofaktoren und zur Verfügung stehende Krebsfrüherkennungsmaßnahmen, also über Primär- und Sekundärprävention, informiert werden. In Brandenburg kann das über die bereits vorhandenen Strukturen der Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkte noch intensiviert werden. Große Hoffnungen werden hier in die Molekularpathologie (genetische Signatur) gesetzt, die auch zu einer sicheren Abgrenzung zwischen Zweittumor, Rezidiv und Metastase führen könnte.

Alle Bürger, aber insbesondere Krebspatienten, sollten deshalb zur Inanspruchnahme angebotener Früherkennungsmaßnahmen motiviert werden, um eventuell auftretende Erst- bzw. Zweitmalignome in einem noch frühen, vorklinischen Stadium zu diagnostizieren und somit deren Heilungschancen zu verbessern.

Auswertungen aus klinischen Krebsregistern sollten genutzt werden, um Impulse für die Forschung zum Thema Zweitmalignome zu geben.

Ein Zweittumor ist für das Leben und die Gesundheit eines Patienten ein drastischer Einschnitt. Für den Arzt werden die Erfolge der bisherigen Therapie in Frage gestellt. Die Behandlung eines Patienten mit einer speziellen Tumorerkrankung darf nicht in den engen Grenzen eines medizinischen Fachgebietes erfolgen, sondern sollte stets unter Beachtung des Risikos eines Zweittumors in einem anderen Organsystem vorgenommen werden. Onkologisch tätige Ärzte sollen durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für das Problem der Zweittumoren sensibilisiert werden.

5.2.6 Ausblick

Im Kontext der Diskussion um künftige Strukturen der onkologischen Versorgung in Deutschland wird eine flächendeckende, bundesweite Tumordokumentation gefordert [85]. Nur durch diese kann die Umsetzung von Leitlinien sowie die Qualität der onkologischen Versorgung suffizient beurteilt werden. In klinischen Krebsregistern werden Daten sektorübergreifend, einrichtungsübergreifend und verlaufsbegleitend erfasst. Diese Register stellen ein hervorragendes Instrument zur Beurteilung der Prozess- aber insbesondere der Ergebnisqualität dar. Überlebenszeitanalysen sowie die Ermittlung von Rezidivraten aus Daten klinischer Krebsregister werden zunehmend als Qualitätsindikatoren des Outcomes herangezogen.

Durch intensive Arbeit mit den vorhandenen Daten können aber auch andere Aussagen gemacht werden, wie z.B. in der vorliegenden Arbeit zum Zweittumorrisiko. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, ist eine Standardisierung der Dokumentation unerlässlich, wie z.B. in der vorliegenden Analyse sichtbar wurde, eine Präzisierung der Definition eines Zweittumors.

Im Land Brandenburg sind die erforderlichen Strukturen seit Jahren vorhanden. Bundesweit muss aber daraufhin gewirkt werden, dass vorhandene Strukturen ausgebaut und stabil finanziert werden. Die Bundesländern, die bisher noch keine klinische Krebsregistrierung haben, sollten Unterstützung beim Aufbau dieser erhalten.

6 Zusammenfassung

Zielstellung der vorliegenden Arbeit war die Ermittlung des Zweiterkrankungsrisikos, der häufigsten Lokalisationen eines zweiten Tumors sowie der kumulativen Zweittumorrate aus den Daten des bundeslandweiten, flächendeckenden klinischen Krebsregisters in Brandenburg. Dafür standen Daten von insgesamt 106.730 Patienten (331.804 Personenjahre unter Risiko) zur Verfügung. Die Analysen erfolgten für Krebs insgesamt und Ersttumoren der folgenden sechs Organsysteme nach ICD-O-3: Lippe, Mundhöhle, Pharynx (C00 – C14), Verdauungsorgane (C15 – C26), Atemwege und intrathorakale Organe (C30 – C39), weibliche Geschlechtsorgane (C51 – C58), männliche Geschlechtsorgane (C60 – C63) und Harntrakt (C64 – C68). Eine detailliertere Datenanalyse erfolgte für die 15.125 Patientinnen mit einem Ersttumor der weiblichen Brust.

Im Ergebnis der Arbeit wurde festgestellt, dass Tumorpatienten ein erhöhtes Zweiterkrankungsrisiko haben. Es ist für Frauen, unabhängig von der Entität des Ersttumors, 1,5fach und für Männer 1,3fach erhöht, verglichen mit der Krebsinzidenz in der Normalbevölkerung. Das höchste Zweiterkrankungsrisiko haben Männer und Frauen mit einem Tumor des Mund- und Rachenraumes (C00 – C14). An zweiter Stelle stehen Männer und Frauen nach einem Tumor des Harntraktes (C64 – C68) sowie Frauen nach einem Mammakarzinom.

Das häufigste Zweitkarzinom bei Frauen ist ein weiteres Mammakarzinom mit einer 2,1fachen Risikosteigerung. Bei Frauen unter 50 Jahren ist das Zweiterkrankungsrisiko deutlich höher als bei Frauen, die 50 Jahre oder älter sind. Der zweithäufigste Zweittumor ist bei Frauen unter 50 das Cervixkarzinom, hingegen bei Frauen über 50 das Corpuskarzinom. Der Nutzen der onkologischen Nachsorge kann durch eine Erhöhung des Anteils von In-situ-Karzinomen der Brust in der Gruppe der Patienten mit Zweittumoren belegt werden.

Für 7,6 % der männlichen Tumorpatienten und für 5,6 % der weiblichen Tumorpatienten des Brandenburger klinischen Krebsregisters liegen Daten für mindestens einen weiteren Tumor vor. Bei 0,5 % aller Patienten wurden drei und mehr Tumoren erfasst. Die höchsten kumulativen Zweittumorraten nach zehn Jahren wurden für Männer mit Ersttumoren der Lokalisation Lippe, Mundhöhle und Pharynx sowie für Männer mit Ersttumoren des Harntraktes ermittelt.

Es ist durchaus schwierig, die ermittelten Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen, was hauptsächlich an den unterschiedlichen und teilweise widersprüchlichen Definitionen eines zweiten Tumors liegt. Eine wichtige Schlussfolgerung aus der vorliegenden Untersuchung ist, dass es unabdingbar ist, innerhalb des Brandenburger klinischen Krebsregisters eine organspezifische Definition des Zweittumors nach klinischen Aspekten zu erstellen. Erste Vorschläge für Grundprinzipien, die bei der Erfassung von

Zweittumoren in klinischen Krebsregistern zu beachten sind wurden in Kapitel 5.2.5 gemacht. In einem weiteren Schritt muss eine organspezifische Definition eines Zweittumors erarbeitet werden. Diese Definition sollte deutschlandweit für die Dokumentation in klinischen Krebsregistern umgesetzt werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse im Hinblick auf den Nutzen der Untersuchung für Tumorpatienten und deren Ärzte sind verschiedene Effekte zu beachten. Zum einen sind Tumorpatienten zumeist ältere Menschen (durchschnittliches Alter bei Ersttumor in vorliegender Untersuchung 63,9, s. Tab.5) die unabhängig von ihrer ersten Krebserkrankung schon ein erhöhtes Krebsrisiko tragen. Das ist natürlich und hat nichts mit Krebspersönlichkeit zu tun. Andererseits sind Krebspatienten durch ihre Erkrankung in intensiver medizinischer Betreuung, die einem Screening gleichzusetzen ist, verbunden mit allen negativen Folgeerscheinungen des Screenings wie z.B. Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes ohne wirkliche Verlängerung der Überlebenszeit. Auch Überdiagnosen, d.h. Feststellen von Tumoren, die klinisch nie symptomatisch geworden wären oder zu Lebzeiten des Patienten nicht aufgetreten wären, spielen hier eine Rolle. Da bisher aber noch keine Aussagen zum biologischen Verhalten eines Tumors gemacht werden können; das erwartet man von der genetischen Signatur, müssen Ärzte und Patienten über Früherkennungsmaßnahmen informiert werden. Tumorpatienten müssen über die Möglichkeiten von primärer und sekundärer Krebsprävention informiert werden und von ihren Ärzten zur Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen motiviert werden. Klinische Krebsregister können Impulse für die Forschung auf diesem Gebiet geben. Große Hoffnungen kann man in Forschungen auf dem Gebiet der Molekularpathologie setzen.

.

7 Literaturverzeichnis

[1] Statistisches Bundesamt Deutschland, Eurostat Onlinedatenbank, http://epp.eurostat.ec.europa.eu

[2] Statistisches Bundesamt Deutschland, Pressemitteilung Nr. 464, 07.11.2006.

[3] Krebs in Deutschland, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI. Saarbrücken, 2006

[4] Travis L.B., Rabkin C.S, Brown LM, Allan JM, Alter BP, Ambrosone CB, Begg CB et al.: Cancer Survivorship – Genetic Susceptibility and Second Primary Cancers: Research Strategies and Recommendations, Journal of National Cancer Institute, 2006, Vol.98, No1, 15-25

[5] Jemal A., Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: Cancer Statistics, 2007, CA Cancer J Clin 57 (2007), 43 - 66

[6] Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006, Annals of Oncology 18 (3)(2007), 581 – 592

[7] Curtis RE., Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK et al.: New malignancies among cancer survivors, SEER Cancer Registries, 1973 – 2000. National Cancer Institute, NIH Publ. No.05-5302.Bethesda, MD, 2006

[8] Tumorzentrum München: http://www.tumorregister-muenchen.de (24.06.2007)

[9] Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N: Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review, Lancet Oncol 6 (2005), 773- 779

[10] Kawahara I,Masui K, Horie N, Matsuo T, Kitagawa N, Tsutsumi K et al.: Radiation - Induced Meningioma following Prophylactic Radiotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Childhood, Pediatr Neurosurg 43 (2007), 36-41

[11] Mukhopadhyay S, Shrimpton AE, Jones LA, Nsouli IS, Abraham NZ: Carcinosarcoma of the Urinary Bladder Following Cyclophospamide Therapy, Arch Pathol Lab Med 28 (2007), 8-11

[12] Choo JC: Radiation induced orpharyngeal cancer – a long - term sequelae of intraoral radium implant, Australian Journal of Oto – Laryngology, 6 (2004), 1-4

[13] Cetin Z, Tezcan G, Karauzum SB, Kupesiz A, Manguoglu AE, Yesilipek A et al.: Donor Cell – derived Acute Myeloblastic Leukemia After Allogeneic Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Pediatr Hematol Oncol, 28,11 (2006), 763 – 767

[14] Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S et al.: New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer : a Report From the Childhood Cancer Survivor Study, Journal of the National Cancer Institute, 98,21 (2006), 1528 – 1537

[15] Travis LB., Holowaty E, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T et al.: Risk of leukemia after platinum – based chemotherapy for ovarian cancer, The New England Journal of Medicine, 340, 5 (1999)

[16] Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark, National Cancer Institute, Monograph 68 (1985)

[17] Travis LB., Fossa SD, Schonfeld ML, McMaster ML, Lynch CF, Storm H et al.:Second Cancer Among 40 576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long – term Survivors, Journal of the National Cancer Institute, 97, 18 (2005), 1354 – 1365

[18] Brenner DJ., Curtis RE, Hall EJ, Ron E et al.: Second Malignancies in Prostate Carcinoma Patients after Raditherapy Compared with Surgery, Cancer, 88, 2 (2000), 398 – 406)

[19] Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D: Cancer Incidence After Localized Therapy for Prostate Cancer, American Cancer Society, Published online 28 July 2006 in Wiley InterScience www.interscience.wiley.com

[20] Dong C, Hemminki K: Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958 -1996, International Journal of Cancer, 93,2 (2001), 155 – 161

[21] Moot AR., Polglase A, Giles GG, Garson OM, Thursfield V, Gunter D: Men with colorectal cancer are predisposed to prostate cancer, ANZ J. Surg.73 (2003) , 289-293

[22] Batzler U, Eisinger B, Katalinic A, Schütz J, Stegmaier C: Handbuch der epidemiologischen Krebsregistrierung in Deutschland, Mainz 2001, S. 5

[23] Hemminki K, Boffetta P et al.: Multiple Primary Cancers as Clues to Environmental and Heritable Causes of Cancer and Mechanisms of Carcinogenesis, IARC Scientific Publications, No. 157, 2004, 289 – 297

[24] Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Pathologie, München, Wien, Baltimore, 1997, S.178-192

[25] Schmoll HJ. et al.: Kompendium internistische Onkologie, Berlin 2005, S. 1315

[26] Finkel T., Serrano M, Blasco MA: The common biology of cancer and ageing, Nature,448 (2007), 767 – 774

[27] Lawonn R: Zweittumoren nach Strahlen – und Chemotherapie maligner Erkrankungen, Med.Dissertation, Bonn (1990)

[28] De Giacomo T, Martelli M, Venuta F, Anile, M, Diso D, Stasio MD et al.: Lung cancer after treatment for non – Hodgkin lymphoma, Minerva Chir , 61 (2006), 467 – 471

[29] Travis LB., Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B et al.: Lung Cancer Following Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkins's Disease, Journal of the National Cancer Institute (2002), 94, 3, 182 – 192

[30] Goldstraw MA, Payne H, Kirby RS et al.: What are the risks of second cancer formation after Radiotherapy to the prostate? , BJU International (2006), 98, 3, 489 – 491

[31] Travis L.B.: The Epidemiology of Second Primary Cancers, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2006), 15, 11, 2020 – 2025

[32] Schmähl D.: Zweittumoren nach Chemotherapie maligner Tumoren, Arzneimittelforschung/ Drug Res, 37, 2a (1987), 288 – 290

[33] Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S et al.: Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors. Part II: Solid Tumors, 1958 – 1987, Radiation Research, 137 (1994), 17 – 67

[34] Pfeifer B, Preiß J, Unger C (Hrsg.): Onkologie integrativ, München 2006, S.113, S. 669

[35] Klein G, Michaelis J, Spix C, Wibbing R, Eggers G, Ritter J et al.: Second malignant neoplasm after treatment of childhood cancer, European Journal of cancer, 39 (2003), 808 – 817

[36] Dores GM., Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B et al.. Second Malignant Neoplasm Among Long-Term Survivors of Hodgkin's Disease A Population—Based Evaluation over 25 years, Journal of Clinical Oncology, 20, 16 (2002), 3484 – 3494

[37] Cardous – Ubbink MC., Heinen RC, Bakker PJM, van den Berg H, Oldenburger F, Caron HN et al.: Risk of second malignancies in long – term survivors of childhood cancer, European Journal of cancer, 43 (2007), 351 -362

[38] Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT: Management of breast cancer after Hodgkins's Disease, Journal of Clinical Oncology, 18, 4 (2000), 765 – 778

[39] Behringer K, Engert A.: Spätschäden nach Behandlung des Hodgkin –Lymphoms, Der Onkologe, 11 (2005), 959 – 967

[40] Lüer M.: Zweittumoren nach Therapie des Morbus Hodgkin und maligner Hodentumoren im Patientenkollektiv der Medizinischen Hochschule Hannover im Zeitraum von 1970 bis 1990, Med. Dissertation, Hannover, 1993

[41] Heidenreich A, Thüer D: Sekundäre Leukämie nach systemischer Chemotherapie testikulärer Keimzelltumoren, Der Onkologe, 12, 674 – 679

[42] Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, Noyon R, van den Belt-Dusebout AW, van Kerkhoff EH et al.: Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20 – year Follow- upstudy, Journal of Clinical Oncology, 12 (1994), 312 –325

[43] Travis LB., Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen F, Bergfeldt K, Lynch CF et al.: Treatment –associated leukaemia following testicular cancer, Journal of National Cancer Institute, 2, 14 (2000), 1165 - 1171

[44] Beckmann MW., Kuschel B, Schmutzler RK: Hereditäre Karzinomsyndrome in der Frauenheilkunde, Der Gynäkologe, 31 (1998), 1039 – 1045

[45] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E et al.: Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, Journal of Clinical Oncology, 22, 12 (2004)

[46] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo, PK, Iliadou, A, Kaprio J, Koskenvuo M et al.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer, N Engl J Med, 343 (2000), 78 -85

[47] Slaugther DP., Southwick HW, Smejkal W: "Field Cancerization" in oral stratified squamous epithelium, Cancer, 6 (1953), 963 – 968

[48] Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends 6. überarbeitete Ausgabe, Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft für epidemiologische Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), Berlin, 2008

[49] **www.seer.cancer.gov**

[50] Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L:European guideline for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, **http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf**

[51] Becker N, Screening aus epidemiologischer Sicht, Der Onkologe, 14 (2008), 113-119

[52] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (Hrsg.), Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Revision (ICD–O), 2003, 55 – 59

[53] Multiple Primary and Histology Coding Rules, National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results Program, Bethesda, MD, 2007

[54] Reinisch I, Schulz B.: Zweitmalignome nach Krebs im Kindesalter, Jubiläumssymposium 25 Jahre Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz 2005

[55] Wittekind Ch, Meyer HJ. et al.: TNM, Klassifikation maligner Tumoren, 2002, 6. Auflage, S.7

[56] Dudeck J, Wagner G et al.: Basisdokumentation für Tumorkranke, 5. Auflage, W. Zuckschwerdt Verlag

[57] Warren S., Gates O.: Multiple primary malignant tumors a survey of the literature and a statistical study, Am. J. Cancer, 16 (1932) 1358-1414

[58] Vereinbarung zur Regelung der onkologischen Nachsorge im Land Brandenburg, 1995

[59] **http://www-dep.iarc.fr/CI5-IX/PDF/BYSITE/S_ALL.pdf**

[60] Breitscheidel L Modeling the probability of developing cancer in Germany, The Internet Journal of Epidemiology (2006), Vol. 3, Number 2.

[61] www.destatis.de

[62] Schicke B, Baldauf K, zur Horst-Meyer H: Erkrankungs- und Zweiterkrankungstafeln für das Mammakarzinom, Radiobiol. Radiother. 22, 6 (1981), 755-758

[63] Sachs L. Angewandte Statistik, 11. überarbeitete und aktualisierte Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, 2002, S. 464 - 465

[64] Katalinic A, Hense HW, Becker N: Krebsregistrierung in Deutschland, Der Onkologe,12 (2006), 1084 – 1093

[65] Teppo L, Pukkala E, Saxen E: Multiple cancer – an Epidemiologic Exercise in Finland, JNCI,75, 2 (1985), 207 – 217

[66] Buiatti E, Crocetti E, Acciai S, Gafa L, Falcini F, Milandri C et al.: Incidence of second primary cancers in three italian population – based cancr registries, European Journal of Cancer, 33, 11 (1997), 1829 – 1834

[67] Levi F, Te VC, Randimbison L, Maspoli M, La Vecchia C: Second primary oral and pharyngeal cancers in subjects diagnosed with oral and pharyngeal cancer, Int. J. Cancer, 119 (2006), 2702 – 2704

[68] Koch K., Weymayr C.: Kritik der Krebsfrüherkennung, Der Onkologe, 14 (2008), 181-188

[69] Klotz T, Mathers M, Hofstädter F, Baunoch I, Gerken M: Onkologie und Männergesundheit – Bedeutung einer interdisziplinären onkologischen Nachsorge bei Männern am Beispiel von unabhängigen Zweittumoren nach urologischem Ersttumor, Blickpunkt Der Mann, 3, 2 (2005), 16 – 19

[70] Klotz T, Hofstädter F, Gerken M: Interdisziplinäre onkologische Nachsorge am Beispiel von unabhängigen Zweittumoren nach Harnblasenkarzinom, Der Urologe, 421, 2003, 1485 -1490

[71] Bittorf B, Kessler H, Merkel S, Brückl W, Wein A, Ballhausen WG et al.: Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours, European Journal of Surgical Oncology, 27 (2001), 302 – 313

[72] Schäfer C. : Maligne Doppel- und Mehrfachtumoren bei Verstorbenen unter besonderer Berücksichtigung von Zweittumoren als Therapiefolge. Analyse des Sektionsgutes des Bezirkskrankenhauses St. Georg Leipzig der Jahre 1971 – 1980, Med. Dissertation, Leipzig (1990)

[73] Klug SJ., Bender R, Blettner M, Lange S: Wichtige epidemiologische Studientypen, Dtsch Med Wochenschr, 129 (2004), T7-T10

[74] Dammer R, Bonkowski V, Kutz R, Friesenecker J, Schüsselbauer T: Die Früherkennung von Mehrfachtumoren bei der Primärdiagnostik oraler Karzinome mit Hilfe der Panendoskopie, Mund Kiefer Gesichts Chir, 3 (1999), 61 – 66

[75] Jones AS. , Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR et al.: Second primary tumours in patients with head and neck squamous cell carcinoma, Cancer, 75, 6 (1995) 1343 – 1352

[76] Mellemkjaer L ,Früs S, Olsen JH, Scelo G, Hemminki K, Tracey E et al.: Risk of second cancer among woman with breast cancer, Int. J. Cancer,118 (2006) 2285 – 2292

[77] Prochazka M, Hall P, Granath F, Czene K: Family history of breast cancer and young age at diagnosis of breast cancer increase risk of second primary malignancies in women – a population based cohort study, British Journal of Cancer, 95 (2006), 1291 – 1295

[78] Dietel M, Lewis MA, Shapiro S: Hormone replacement therapy:pathobiological aspects of hormone-sensitive cancers in women relevant to epidemiological studies on HRT: a mini-review, Human Reproduction, 20(8) (2005), 2052-2060)

[79] Trentham – Dietz A, Newcomb PA, Nicols HB, Hampton JM et al.: Breast cancer risk factors and second primary malignancies among woman with breast cancer, Breast Cancer Research and Treatment (2006)

[80] Brenner H, Siegle S, Stegmaier C, Ziegler H.: Second primary neoplasm following breast cancer in Saarland, Germany 1968 – 1987, European Journal of Cancer, 29, 10 (1993), 1410 – 1414

[81] Volk N, Pompe-Kirn V: Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia, Cancer Causes and Control 8, 1997, 764 – 770

[82] Dörffel WV, Reitzig P, Dörffel Y, Possinger K: Sekundäre maligne Neoplasien bei Patientinnen mit Mammakarzinom, Zentralblatt für Gynäkologie, 122 (2000), 419 – 427

[83] Kreienberg R., Kopp I. et al.: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008, Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

[84] Wittekind Ch., Greene F.L. et al.: TNM Supplement, Third Edition, S.3 – 6

[85] Beckmann M.W., Adler G., Albers P., Bruns J., Ehninger G., Hauschild A. et al.: Dreistufenmodell optimiert Behandlung unter Kostendeckung, Deutsches Ärzteblatt, Jg 104 (2007), 44, 3004-3009

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Einflussfaktoren für das Auftreten von unabhängigen Zweittumoren [4] (modifiziert) 13
Abbildung 2: Brustkrebsinzidenzraten (SEER) 1975-2004 nach Alter [49] 18
Abbildung 3: Anzahl erfasster Tumoren der Diagnosejahre 1995 – 2006 26
Abbildung 4: Prozentualer Anteil erfasster Tumoren in den Diagnosejahren 1995 – 2006 nach Lokalisation und Geschlecht 26
Abbildung 5: Anzahl dokumentierter Nachsorgeuntersuchungen je Tumor 27
Abbildung 6: Altersstandardisierte Inzidenz Brandenburg aus „Cancer Incidence in Five Continents“ 28
Abbildung 7: Altersspezifische Neuerkrankungen und altersspezifische Inzidenz in Brandenburg nach Geschlecht 29
Abbildung 8: Beobachtetes Überleben aller Tumorpatienten (C00 – C80) 38
Abbildung 9: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C00 – C80) bei einem medianen Follow-up von zwei Jahren 39
Abbildung 10: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C00 – C80) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von drei Jahren 39
Abbildung 11: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C00 – C80) 40
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe Lippe, Mundhöhle, Pharynx (C00 - C14) nach Geschlecht 43
Abbildung 13: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Lokalisation Lippe, Mundhöhle und Pharynx (C00 - C14) 43
Abbildung 14: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C00 – C14) bei einem medianen Follow- up der Lebenden von drei Jahren 44
Abbildung 15: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C00 – C14) bei einem medianen Follow- up der Lebenden von vier Jahren 45
Abbildung 16: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C00 -C14) 45
Abbildung 17: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der Verdauungsorgane (C15 – C26) nach Geschlecht 48
Abbildung 18: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Lokalisation Verdauungsorgane 49
Abbildung 19: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C15 – C26) bei einem medianen Follw-up der Lebenden von drei Jahren 50

Abbildung 20: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C15 – C26) bei einem medianen Follw-up der Lebenden von drei Jahren 50
Abbildung 21: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C15 -C26) 51
Abbildung 22: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der Atmwege und intrathorakalen Organe 54
Abbildung 23: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Atemwege und intrathorakalen Organe (C30 –C39) 55
Abbildung 24: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C30 – C39) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von zwei Jahren 56
Abbildung 25: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C30 – C39) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von zwei Jahren 56
Abbildung 26: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C30 –C39) 57
Abbildung 27: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der weiblichen Geschlechtsorgane 59
Abbildung 28: Beobachtetes Überleben für Patientinnen mit Tumoren der Geschlechtsorgane (C51 - C58) 60
Abbildung 29: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C51 – C58) bei einem medianen Follw-up der Lebenden von sechs Jahren 61
Abbildung 30: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C51 –C58) 62
Abbildung 31: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der männlichen Geschlechtsorgane 64
Abbildung 32: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der männlichen Geschlechtsorgane 64
Abbildung 33: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C60 – C63) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von drei Jahren 65
Abbildung 34: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C60 – C63) 66
Abbildung 35: Prozentualer Anteil der Diagnosen in der Gruppe der Harnorgane (C64 – C68) nach Geschlecht68
Abbildung 36: Beobachtetes Überleben für Patienten mit Tumoren der Harnorgane (C63 – C68) 68
Abbildung 37: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei männlichen Tumorpatienten (C64 – C68) bei einem medianen Follow- up der Lebenden von vier Jahren 69
Abbildung 38: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei weiblichen Tumorpatienten (C64 – C68) bei einem medianen Follow-up der Lebenden von vier Jahren 70
Abbildung 39: Kumulative Zweittumorrate nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (C64 –C68) 70
Abbildung 40: Beobachtetes Überleben für Patientinnen mit Tumoren der weiblichen Brust (C50) 73
Abbildung 41: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei Mammakarzinompatientinnen bei einem medianen Follow-up der Lebenden von vier Jahren 74

Abbildung 42: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei Mammakarzinompatientinnen Alter < 50 Jahre bei einem medianen Follow-up der Lebenden von vier Jahren . 75
Abbildung 43: Anzahl der am häufigsten auftretenden Zweittumoren (gesamt, synchron, metachron) bei Mammakarzinompatientinnen Alter ≥ 50 Jahre bei einem medianen Follw-up der Lebenden von vier Jahren ... 76
Abbildung 44: Durchgeführte Therapien bei primärem Mammakarzinom ... 78
Abbildung 45: Stadienverteilung Ersttumor Brust - metachroner Zweittumor Brust ... 79
Abbildung 46: Kumulative Zweittumorrate in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand von der Diagnose des Ersttumors ... 80
Abbildung 47: Kumulative Rate kontralateraler Tumoren der Brust nach Abstand von der Diagnose des Ersttumors (n = 616) ... 80

9 Abkürzungsverzeichnis

ABTOSA	Arbeitsgemeinschaft Brandenburgischer Tumorzentren, Onkologischer Schwerpunkte und Arbeitskreise
BMI	Body mass index
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen- Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
IARC	International Agency for Resarch on Cancer
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, dritte Revision
LSS	LIFE SPAN Study
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
NCI	National Cancer Institut
PSA	prostataspezifisches Antigen
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SIR	Standardisierte Inzidenzratio

Curriculum vitae

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben.
Für die Überlassung des interessanten Themas und die intensive Unterstützung danke ich Herrn Dr. Wenzelides. Außerdem danke ich meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. V. Budach und Herrn Prof. Dr. D. Hölzel für interessante Gespräche und hilfreiche Anregungen. Für die Beratung und Betreuung in Fragen der Statistik danke ich Herrn B. Schicke und Herrn Dr. J. Bellach. Mein Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. H. Guski, Herrn PD Dr. St. Koch und meine Kollegen des Tumorzentrums Land Brandenburg. Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für ihre Unterstützung.

Erklärung

Ich, Anett Tillack, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Zum Risiko eines Zweitmalignoms bei Krebskranken anhand der Daten des klinischen Krebsregisters des Tumorzentrums Land Brandenburg“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Frankfurt (Oder), 17.07.2008