

Aus der Medizinischen Klinik 2  
des Klinikums der Stadt Leverkusen

Intestinale und extraintestinale Neoplasien im Verlauf chronisch entzündlicher  
Darmerkrankungen:

Eine Fallserie aus einem tertiären Zuweisungszentrum

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alexandra Hommelsheim  
aus Köln

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 22.10.2020

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
1. Einleitung und Ziel der Dissertation	8
2. Überblick über die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	9
2.1 Einleitung	9
2.2 Ätiologie	9
2.3 Epidemiologie	9
2.4 Pathologie	10
2.4.1 Pathologie des Morbus Crohn	10
2.4.2 Pathologie der Colitis ulcerosa	10
2.5 Klinik und Verlauf	11
2.5.1 Klinischer Verlauf des Morbus Crohn	11
2.5.2 Klinischer Verlauf der Colitis ulcerosa	11
2.6 Klinische Klassifikation	12
2.7 Diagnostik	13
2.7.1 Bildgebende Diagnostik	13
2.7.2 Endoskopische Diagnostik	13
2.8 Medikamentöse Therapie	14
2.8.1 Einleitung	14
2.8.2 Corticosteroide	14
2.8.3 Aminosalicylate	15
2.8.4 Immunsuppressiva	15
3. Patienten und Methoden	16
4. Ergebnisse	18
4.1 Demografische Aspekte	18
4.2 Spektrum der Neoplasien	26
4.2.1 Intestinale vs. extraintestinale Neoplasien	26
4.2.2 Latenzzeit zwischen Erstdiagnose der CED und Erstdiagnose der Neoplasie	32
4.2.3 Tumorstadien	35
4.3 Einfluss der CED-spezifischen Therapie	38
5. Diskussion	41
5.1 Methodik	41

5.2	Demografische Aspekte	42
5.3	Spektrum der Neoplasien	44
5.4	Einfluss der CED-spezifischen Therapie	48
5.5	Schlussfolgerungen	51
6.	Zusammenfassung	55
7.	Literaturverzeichnis	57
8.	Anhang	63
	Danksagung	67

## Abkürzungsverzeichnis

a.e.	am ehesten
AML	akute myeloische Leukämie
bzw.	beziehungsweise
CA	Karzinom
ca.	circa
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CAI	Clinical Activity Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CU	Colitis ulcerosa
d.h.	das heißt
DNA	deoxyribonucleic acid
ED	Erstdiagnose
et al.	et alii
FAB	French-American-British
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
KI	Konfidenzintervall
m	männlich
MC	Morbus Crohn
n	Anzahl der Merkmalsausprägungen
n.a.	nicht angegeben
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PEC	Plattenepithelkarzinom
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
s.	siehe
TNF-alpha-Hemmer	Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer
u.a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
v.a.	vor allem
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Erkrankungsformen der CED	20
Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei Morbus Crohn Patienten	20
Abbildung 3: Geschlechterverteilung bei Colitis ulcerosa Patienten	21
Abbildung 4: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv	21
Abbildung 5: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Neoplasie aufgeteilt nach Geschlecht	23
Abbildung 6: Befallsmuster bei Morbus Crohn	23
Abbildung 7: Befallsmuster bei Colitis ulcerosa	24
Abbildung 8: Verteilung der aufgetretenen Komplikationen bei Morbus Crohn	25
Abbildung 9: Verteilung der Tumorentitäten im Patientenkollektiv	27
Abbildung 10: Lokalisation intestinaler Tumoren aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	29
Abbildung 11: Lokalisation extraintestinaler Tumoren aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	30
Abbildung 12: Verteilung der Tumorentitäten bei Morbus Crohn	30
Abbildung 13: Verteilung der Tumorentitäten bei Colitis ulcerosa	31
Abbildung 14: Verteilung der Tumorstadien (UICC) der intestinalen Tumoren bei Erstdiagnose	35
Abbildung 15: Eingenommene Medikamente aufgeteilt nach Anzahl der Patienten und Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten, Typ der CED, Komplikationen, operative Therapien sowie Latenz zwischen ED der CED und der Neoplasie	19
Tabelle 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Neoplasie aufgeteilt nach Geschlecht	22
Tabelle 3: Spektrum und Anzahl der Neoplasien aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	26
Tabelle 4: Häufigkeiten der Tumorlokalisationen aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	31
Tabelle 5: Latenz zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der Neoplasie in Jahren (Mittelwert (Median, Spannweite))	33
Tabelle 6: Latenz zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der Neoplasie aufgeteilt nach Tumorentität	34
Tabelle 7: Spektrum der Neoplasien im Patientenkollektiv inklusive Tumorstadium und Latenz zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der Neoplasie in Jahren	36
Tabelle 8: Eingenommene Medikamente aufgeteilt nach Anzahl der Patienten und Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	38
Tabelle 9: Demografische Patientendaten	64

## 1. Einleitung und Ziel der Dissertation

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) weisen steigende Inzidenzraten auf. Da es sich bei beiden Erkrankungen um chronische Erkrankungen handelt, zeigen sich in den meisten Fällen Krankheitsverläufe über mehrere Jahrzehnte. Dies erfordert konsequente Therapie- und Überwachungsmaßnahmen. Die entzündlichen Veränderungen machen häufig eine medikamentöse Therapie erforderlich. Einen großen Stellenwert in der langfristigen Therapie und Remissionserhaltung haben Medikamente mit immunsuppressiver Wirkung.

Während der langjährigen Krankheitsverläufe treten häufig Komplikationen auf. Dazu gehören sowohl intestinale Komplikationen wie zum Beispiel Fisteln oder Stenosen als auch extraintestinale Manifestationen wie Gelenkbeschwerden, Hauterkrankungen oder Veränderungen am Gallengangsystem. Eine weitere Komplikation stellt das Auftreten von Neoplasien dar. Es gibt bereits diverse Studien, die das Spektrum der Neoplasien bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beschreiben. Während lange der Fokus auf kolorektalen Karzinomen lag, zeigt sich zunehmend, dass auch das Auftreten extraintestinaler Karzinome gehäuft vorliegt.

Ziel dieser retrospektiven Single-Center-Studie ist die Darstellung des Spektrums der Neoplasien bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa am Klinikum Leverkusen, einem tertiären Zuweisungszentrum mit ambulanten und stationären Behandlungsangeboten.

## 2. Überblick über die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

### 2.1 Einleitung

Der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa stellen zusammen die wichtigsten chronisch entzündlichen Darmerkrankungen dar. Bei beiden Erkrankungen liegt eine chronische Entzündung im Gastrointestinaltrakt vor (1). Die Diagnosestellung erfolgt durch Einbeziehung von klinischen und pathomorphologischen Kriterien. Unterscheidungsmerkmale sind zum einen das Befallsmuster, zum anderen spezifische mikroskopische und makroskopische Veränderungen. Beim Morbus Crohn kann der gesamte Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus betroffen sein, wobei die entzündlichen Veränderungen transmural, d.h. über alle Wandschichten hinweg vorliegen können. Im Unterscheid dazu betrifft die Colitis ulcerosa den Dickdarm und die Entzündung ist auf die Mukosa und die Submukosa beschränkt (2). In ca. 10 % der Fälle gelingt eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Erkrankungen nicht sicher. In diesen Fällen spricht man von einer „Colitis indeterminata“ (3).

### 2.2 Ätiologie

Verschiedene Modelle versuchen die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und deren Pathogenese zu erklären. Dennoch ist die Entstehung bis heute nicht sicher geklärt. Aufgrund der familiären Disposition ist eine genetische Komponente anzunehmen. Einen großen Stellenwert haben beim Morbus Crohn Mutationen im NOD2 codierenden CARD15 Gen auf Chromosom 16, die je nach Genotyp das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Rückschlüsse auf den individuellen Krankheitsverlauf lassen sich daraus jedoch nicht ziehen. Zudem sind auch infektiologische, immunologische und alimentäre Faktoren beteiligt (4).

### 2.3 Epidemiologie

Die große Bandbreite der Symptome und die dadurch bedingten Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung erschweren die Erfassung der Häufigkeit der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (5). Die Inzidenz hat in den letzten Jahren weltweit zugenommen, wobei in Europa ein deutliches Nord-Süd-Gefälle vorliegt (6). Die

höchste jährliche Inzidenzrate der Colitis ulcerosa findet sich in Europa mit einer jährlichen Inzidenz von bis zu 24,3/100000 Personenjahren. Beim Morbus Crohn wird die höchste Inzidenzrate in Nordamerika beschrieben (20,2/100000 Personenjahren) (7).

## 2.4 Pathologie

### 2.4.1 Pathologie des Morbus Crohn

Beim Morbus Crohn kann der gesamte Magen-Darm-Trakt von der Entzündung betroffen sein. Die Entzündung kann dabei alle Wandschichten betreffen.

Bei 40-50 % der Patienten sind das Ileum und das Colon befallen, wobei es sich hierbei um die häufigsten Manifestationsorte handelt. Den größten Anteil hat dabei der Befall des terminalen Ileums mit 25-40 %. Makroskopisch ist der Befall der ulzerierenden Entzündungen im Unterschied zur Colitis ulcerosa häufig diskontinuierlich (sogenannte „Skip lesions“) und liegt in diesem Befallsmuster bei ca. 85 % der Patienten vor (8). Durch die Mischung aus Ulzerationen und parallel entzündlich bedingter Ödembildung entsteht makroskopisch der Aspekt des Pflastersteinreliefs. Typisch ist zudem der histologische Nachweis von Granulomen, mehrkernigen Riesenzellen sowie lymphozytären Infiltraten in der Lamina propria (9).

Aufgrund der transmuralen Entzündung können sich aus initial bestehenden Aphten und Erosionen im Verlauf Ulzerationen und schließlich Fissuren und Fisteln bilden. Hieraus können Abszesse und Perforationen entstehen (10).

### 2.4.2 Pathologie der Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa ist gekennzeichnet durch eine kontinuierliche Entzündung, die häufig vom Rektum ausgeht und sich je nach Schweregrad unterschiedlich weit nach proximal ausdehnt. Bei ausgeprägten Fällen liegt eine Pancolitis vor, bzw. selten auch eine Backwash-Ileitis mit Einbeziehung des terminalen Ileums. Makroskopisch zeigt sich in den Anfangsstadien eine ausgeprägte Hyperämie mit Schleimhautödemen, die sich im weiteren Verlauf zu erosiven und ulzerösen Läsionen entwickeln, die

konfluieren, und dadurch als sogenannte entzündliche Pseudopolypen imponieren. Während es sich beim Morbus Crohn um eine transmurale Entzündung mit Beteiligung aller Wandschichten handelt, betreffen die entzündlichen Veränderungen bei der Colitis ulcerosa die Mukosa und Anteile der Submukosa. Mikroskopisch zeigt sich ein diffuses entzündliches Schleimhautinfiltrat mit Störung der Kryptenarchitektur (2).

## 2.5 Klinik und Verlauf

### 2.5.1 Klinischer Verlauf des Morbus Crohn

Das mediane Erkrankungsalter des Morbus Crohn liegt bei ca. 29 Jahren (11). Zu den Hauptsymptomen gehören Durchfälle, Bauchschmerzen, Fieber und Gewichtsverlust. Die Beschwerden entstehen durch Dehnung entzündeter Darmabschnitte und entzündungsbedingte Komplikationen wie Stenosen oder Abszesse. Bei einem Mitbefall des Kolons bzw. Rektums treten beispielsweise perianale Fisteln, aber auch Fieber und extraintestinale Manifestationen deutlich häufiger auf, als bei einem alleinigen Befall des Ileums. Da es sich um eine chronisch rezidivierende Erkrankung handelt, wechseln sich akute Schübe mit Phasen klinischer Remission ab. Zu den Komplikationen zählen Fisteln und Abszesse, Strikturen und Stenosen, Fissuren sowie Perforationen.

Des Weiteren wird den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch ein karzinogenes Potential zugeschrieben. Beim Morbus Crohn zählen dazu im Falle einer Colitis Crohn kolorektale Karzinome, die jedoch seltener auftreten als bei der Colitis ulcerosa, sowie die selten auftretenden Dünndarmkarzinome, deren Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 200 erhöht ist (12). Aber auch extraintestinale Karzinome scheinen laut von Roon et al. häufiger vorzukommen (13).

### 2.5.2 Klinischer Verlauf der Colitis ulcerosa

Bei der Colitis ulcerosa liegt das mediane Erkrankungsalter mit ca. 34 Jahren etwas höher als beim Morbus Crohn (11). In den meisten Fällen ist das Rektum befallen (bei 95 % der Patienten). Von dort aus kann im Verlauf eine Ausbreitung nach proximal erfolgen. Das Leitsymptom der Erkrankung sind blutig-schleimige Diarrhoen. Zudem

können Bauchschmerzen, Tenesmen und Fieber auftreten (14). Wie auch beim Morbus Crohn, allerdings insgesamt etwas seltener, kommt es zu extraintestinalen Manifestationen. Dabei tritt insbesondere die primär sklerosierende Cholangitis in starker Assoziation zur Colitis ulcerosa auf. Weitere Manifestationen sind Gelenkbeteiligungen, Hautveränderungen und eine Beteiligung der Augen (15). Wie beim Morbus Crohn verläuft auch die Colitis ulcerosa chronisch rezidivierend. Dabei kommt es bei einem ausgedehnten Colonbefall häufiger zu schweren Krankheitsschüben als bei Patienten mit geringer ausgeprägtem Colonbefall (16).

Zu den häufigeren Komplikationen zählen Blutungen sowie das toxische Megakolon mit Gefahr der Perforation (17). Das Karzinomrisiko, insbesondere für kolorektale Karzinome, zeigt sich in mehreren Studien erhöht (18).

## 2.6 Klinische Klassifikation

Um möglichst schnell eine stadiengerechte Therapie einleiten zu können, ist eine frühzeitige Diagnostik und Beurteilung der Krankheitsaktivität von großer Bedeutung. Der am besten validierte Score zur Erfassung der Krankheitsaktivität beim Morbus Crohn ist der CDAI (Crohn's Disease Activity Index) nach Best, der in den 70er Jahren entwickelt wurde. Der Index beinhaltet verschiedene subjektive Patientenparameter wie z.B. abdominelle Beschwerden, Anzahl der täglichen Stuhlgänge, die Bewertung des Allgemeinzustandes, Fieber, extraintestinale Symptome und objektive Parameter wie z.B. das Körpergewicht (19).

Bei der Colitis ulcerosa wird häufiger der Rachmilewitz-Index angewandt, der aus einem klinischen Aktivitätsindex (CAI, Clinical Activity Index), sowie einem endoskopischen Index besteht (20).

## 2.7 Diagnostik

### 2.7.1 Bildgebende Diagnostik

Zu den Verfahren der bildgebenden Diagnostik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zählen die Abdomensonografie, die Computertomografie und die Magnetresonanztomografie. In diesen Untersuchungen lassen sich, teilweise durch Gabe von Kontrastmitteln, Aussagen zu entzündlichen Veränderungen und Komplikationen wie z.B. Fisteln oder Abszessen treffen. In ausgewählten Fällen stellt die Kapselendoskopie eine Ergänzung der Diagnostik dar (4).

### 2.7.2 Endoskopische Diagnostik

Die Ileokoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien ist wichtiger Bestandteil in der Basisdiagnostik und wird zudem auch zur Verlaufskontrolle bei Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung angewandt (4). Beim Morbus Crohn imponiert im Entzündungsschub makroskopisch ein segmentaler Befall mit längsgestellten Ulzerationen, Schleimhautödem mit Pflastersteinrelief, Aphten, Erosionen und teilweise Fisteln. Bei der Colitis ulcerosa hingegen zeigt sich oft ein diffuses Erythem mit Kontaktblutungen, eine kontinuierliche Entzündung mit teilweise bestehenden Ulzerationen sowie eine Granularität der Mukosa. Durch die Entnahme von Biopsien können im Anschluss mikroskopische Veränderungen untersucht werden, die letztendlich zur Diagnosestellung führen.

Bei Beschränkung des Befalls auf das Rektum kann zur Verlaufsbeurteilung intermittierend auch die Durchführung einer Rektosigmoidoskopie erfolgen.

Seltener, jedoch insbesondere beim Morbus Crohn, wird auch eine Gastroskopie durchgeführt, da beim Morbus Crohn alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes, beginnend im Mundraum, betroffen sein können. Auch hier kann eine Biopsieentnahme Hilfestellungen bei der Diagnosestellung geben.

Zusammenfassend geben die endoskopischen Untersuchungen Informationen zur Differentialdiagnose, dem Befallsmuster, dem Schweregrad und der Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen, sowohl bei Erstdiagnose, als auch bei der Verlaufsbeurteilung (10).

Zudem haben diese Untersuchungen, insbesondere die Ileokoloskopie, einen sehr hohen Stellenwert im Rahmen der Tumorvorsorge.

## 2.8 Medikamentöse Therapie

### 2.8.1 Einleitung

Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität in Bezug auf das klinische Erscheinungsbild der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist die Entwicklung eines individuellen Therapiekonzepts von großer Bedeutung. Die Therapie richtet sich dabei nach der aktuellen klinischen Situation, dem langfristigen Verlauf - auch im Hinblick auf das Ansprechen auf Steroide - extraintestinalen Manifestationen oder Begleiterkrankungen sowie nach dem Befallsmuster. Die medikamentösen Therapien haben das Ziel, die entzündlichen Reaktionen einzudämmen um somit entweder im akuten Schub die Entzündung zu reduzieren, oder aber in Remissionsphasen das erneute Auftreten von Entzündungsschüben zu verhindern oder zumindest das Risiko und die Schwere des Rezidivs zu vermindern.

### 2.8.2 Corticosteroide

Bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen finden sowohl lokal wirksame (Budesonid) als auch systemisch wirksame Steroide (Prednisolon) Anwendung. Glukokortikoide fördern antiinflammatorische und hemmen proinflammatorische Prozesse im Körper (21). Bei den lokal wirksamen Steroiden macht man sich den hohen First-pass-Effekt zu Nutze, wodurch eine verminderte Nebenwirkungsrate erreicht werden kann. Bei ausgeprägten Krankheitsschüben kann jedoch die Anwendung von systemischen Steroiden notwendig sein, um die Entzündungsaktivität beherrschen zu können.

### 2.8.3 Aminosalicylate

Am häufigsten wird das Aminosalicylat Mesalazin verwendet, seltener, vor allem bei extraintestinalen Manifestationen wie Gelenkbeschwerden, auch Sulfasalazin. Die Substanzen sind schwache Inhibitoren der Leukotrien- und Prostaglandinsynthese und haben zudem eine immunsuppressive Wirkung. Es gibt verschiedene Applikationsformen wie Tabletten, Klysmen, Schaum und Zäpfchen. Bei der Colitis ulcerosa spielen die Aminosalicylate eine größere Rolle als beim Morbus Crohn, wobei sie nicht nur zur Behandlung eines akuten Schubes, sondern auch zur Rezidivprophylaxe eingesetzt werden (22).

### 2.8.4 Immunsuppressiva

In der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird häufig das „Step-up-Prinzip“ angewandt, sodass die meisten Patienten initial noch keine immunsuppressive Therapie erhalten, sondern erst im Verlauf bei anhaltender oder häufig rezidivierender Krankheitsaktivität. Die am häufigsten eingesetzten Immunsuppressiva sind Azathioprin und dessen Metabolit 6-Mercaptopurin. Seltener erfolgt die Anwendung von Methotrexat oder Ciclosporin, welches vor allem bei Komplikationen wie Fistelbildung oder schwerwiegenden Verläufen eingesetzt wird. Der Wirkungsmechanismus beinhaltet eine Hemmung der Purinsynthese mit daraus resultierender Hemmung der Lymphozytenfunktion (23). Eine weitere Wirkung besteht in der Hemmung der CD28-vermittelten T-Zellaktivierung (24).

Eine zunehmende Bedeutung gewinnen in den letzten Jahren Antikörpertherapien. Ein bekannter Vertreter ist der TNF-alpha-Antikörper Infliximab, welcher sowohl zur Therapie des Morbus Crohn, als auch der Colitis ulcerosa zugelassen ist. Wichtig ist der Ausschluss einer latenten oder aktiven Tuberkulose vor Therapiebeginn (25, 26).

Bei immunsuppressiven Therapien besteht ein erhöhtes Malignomrisiko. Es gibt mehrere Studien, die ein erhöhtes Auftreten von z.B. lymphoproliferativen Erkrankungen oder Hautkrebs unter immunsuppressiver Therapie mit Thiopurinen oder Infliximab darstellen (4).

### 3. Patienten und Methoden

Die Medizinische Klinik 2 des Klinikum Leverkusen ist ein tertiäres Zuweisungszentrum für chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Jährlich werden hier über 1000 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen ambulant und stationär behandelt.

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie (Fallserie) erfolgt eine Darstellung des Spektrums der Neoplasien bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Wir identifizierten insgesamt 54 Patienten, die an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankt waren und bei denen im Verlauf eine maligne Erkrankung auftrat. Die Erstdiagnosen der CED wurden zwischen 1969 und 2019 gestellt. Drei Patientinnen (darunter eine Patientin mit Mammakarzinom und MC, eine Patientin mit Mammakarzinom und CU und eine Patientin mit malignem Melanom und MC) wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Erstdiagnose der Tumorerkrankung vor Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) gestellt wurde. Somit ergab sich ein Studienkollektiv von 51 Patienten, bei denen zwischen dem 09.05.2000 und dem 31.01.2020 maligne Erkrankungen auftraten und die gleichzeitig an einer CED erkrankt waren.

Die Patientendaten von 1996-2006 wurden aus Akten und Dokumenten des Archivs des Klinikum Leverkusen entnommen. Die Daten ab 2007 entstammen digital gespeicherten Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem des Klinikums.

Die Patienten wurden nicht in die Erstellung und Planung der Studie involviert. Die Ergebnisse sollen nicht an die Studienteilnehmer verbreitet werden.

Es wurde ein Standardprotokoll zur Erfassung der demografischen und klinischen Daten der Patienten verwendet. Das Protokoll enthielt folgende Variablen, die dokumentiert wurden: Erkrankungsalter bei Tumordiagnose bzw. bei Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung, Geschlecht, Typen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa), Befallsmuster (bei Morbus Crohn Einteilung in Dünndarm-, Dickdarm, Rektum- oder mehrsegmentaler Befall, bei der Colitis ulcerosa segmentaler oder totaler Befall), Komplikationen, operative und medikamentöse Therapien, Tumorentität (mit Unterscheidung intestinaler und extraintestinaler Befall), Stadium der Malignome und Latenz zwischen der Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und

der Tumordiagnose. Bezüglich der medikamentösen Therapie wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Analyse der Einnahme von Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat) gelegt, mit genauer Betrachtung der Einnahmedauer und der insgesamt eingenommenen Kumulativdosis bis zur Tumordiagnose.

Es erfolgte eine deskriptive statistische Analyse, wobei qualitative Merkmale wie z.B. der Typ der CED in Prozent bzw. absoluten Zahlen angegeben wurden, quantitative Merkmale hingegen als Median (und Spannweite) bzw. Mittelwert.

In Einzelfällen schien es sinnvoll, deutliche Unterschiede zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa darzustellen. Hierzu wurden vergleichende Tests eingesetzt, bei denen durch Erstellung einer Vierfeldertafel die statistische Relevanz überprüft und demonstriert werden sollte. Für statistische Analysen zur Berechnung der Signifikanz wurde der exakte Fisher-Test angewendet. Als Signifikanzgrenze wurde  $p < 0,1$  definiert (90 %-Konfidenzintervall).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Demografische Aspekte

Bei 54 Patienten wurde mindestens eine Neoplasie bei gleichzeitigem Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung diagnostiziert. Bei drei Patientinnen erfolgte die Diagnose der Neoplasie vor Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung, weshalb wir diese Patientinnen von unserer Analyse ausgeschlossen haben. Somit ergibt sich ein Studienkollektiv von 51 Patienten, die in die Auswertung einbezogen wurden.

Im Anhang befindet sich eine detaillierte Übersicht der demografischen Patientendaten des Studienkollektivs (Tabelle 9).

In der folgenden Tabelle (Tabelle 1) sind die demografischen Eigenschaften, der Typ der CED, Komplikationen, die Zahl der operativen Therapien sowie die Latenzen zwischen ED der CED und der Neoplasie der insgesamt 51 einbezogenen Patienten zusammengefasst.

Tabelle 1: Demografische Daten, Typ der CED, Komplikationen, operative Therapien sowie Latenz zwischen ED der CED und der Neoplasie (n=51 Patienten)

Eigenschaften	Patientenanzahl (%)
Typ der CED*	
Morbus Crohn	37 (73)
Colitis ulcerosa	14 (27)
Geschlecht*	
männlich	31 (61)
weiblich	20 (39)
Erkrankungsalter bei CED Erstdiagnose in Jahren, Median (Spannweite)	
Gesamt	27 (7-53)
Morbus Crohn	25 (7-53)
Colitis ulcerosa	33,5 (14-50)
Komplikationen bei Morbus Crohn**	
Fisteln	18 (49)
Stenosen	19 (51)
Abszess	6 (16)
Analfissur	1 (3)
CED-assoziierte operative Therapie***	
Morbus Crohn	24 (65)
Colitis ulcerosa	5 (36)
Latenz zwischen Erstdiagnose der CED und der Neoplasie in Jahren, Median (Spannweite)	
Gesamt	21 (1-46)
Morbus Crohn	21 (1-46)
Colitis ulcerosa	21 (7-33)

\*Bezogen auf die Gesamtzahl der 51 Patienten (MC und CU)

\*\*Bezogen auf die Gesamtzahl der 37 MC Patienten

\*\*\* Bezogen auf die Gesamtzahl der MC (37) bzw. CU (14) Patienten

Abbildung 1 zeigt die prozentuale Verteilung der Erkrankungsform der CED. 37 Patienten (73 %) litten unter einem Morbus Crohn (davon 22 Männer und 15 Frauen) (Abbildung 2), 14 Patienten (27 %) waren an Colitis ulcerosa erkrankt (davon 9 Männer und 5 Frauen) (Abbildung 3).

Abbildung 1: Verteilung der Erkrankungsformen der CED (n=51 Patienten)

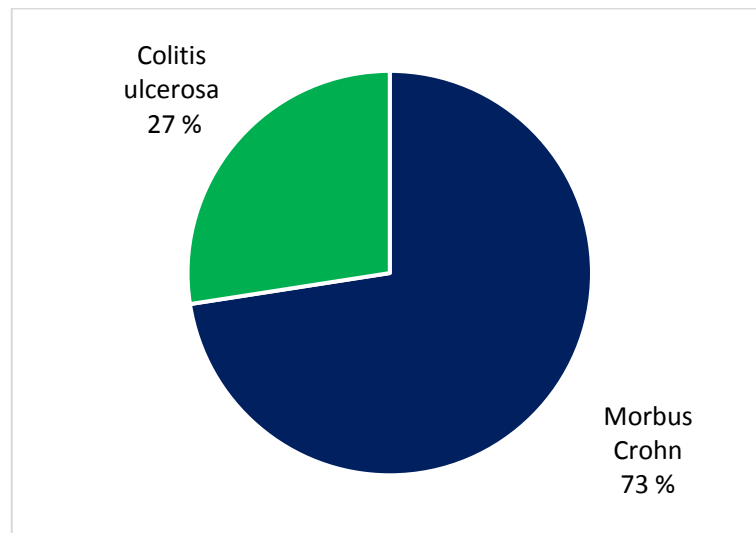
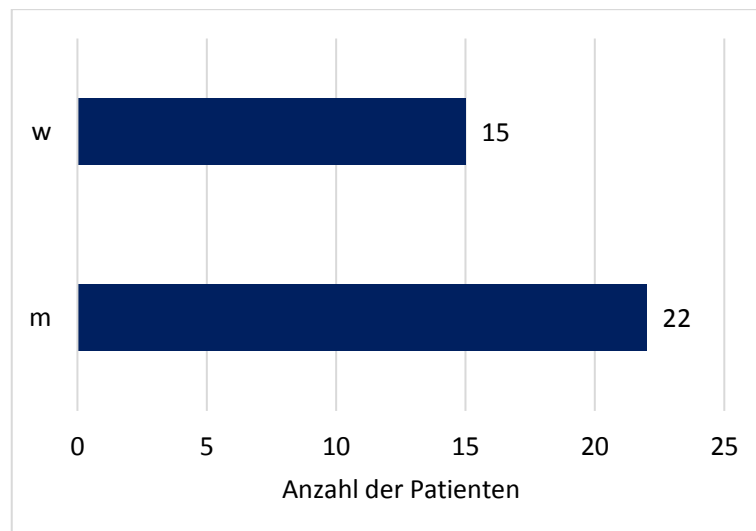
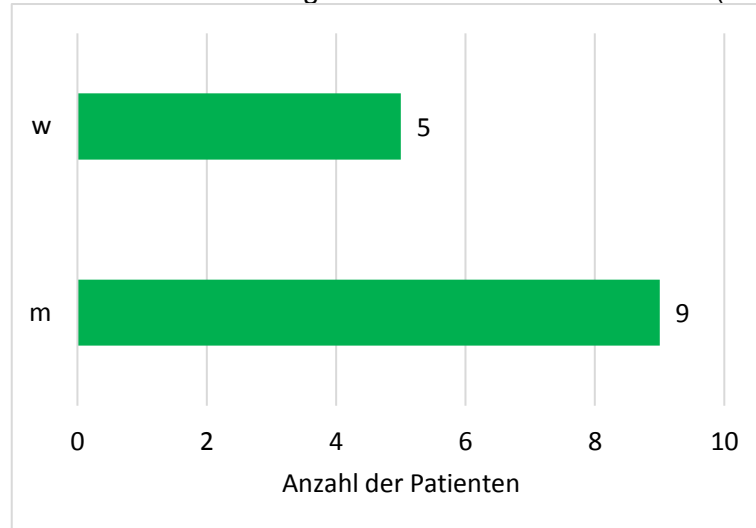


Abbildung 2: Geschlechterverteilung bei Morbus Crohn Patienten (n=37 Patienten)



w=weiblich, m=männlich

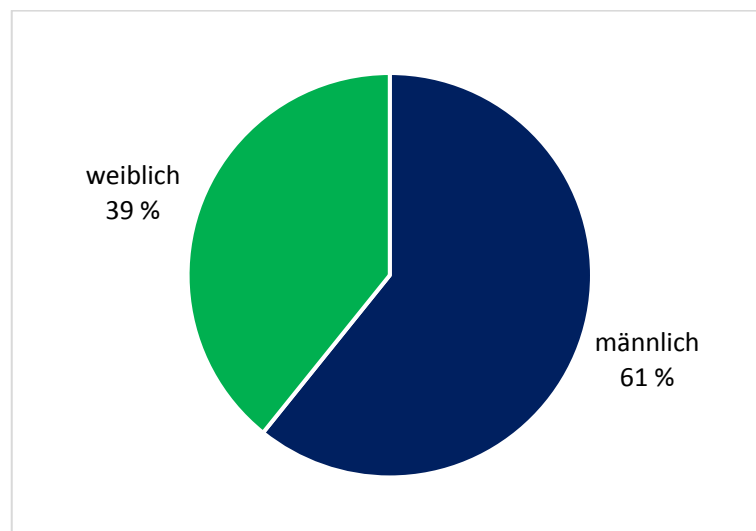
Abbildung 3: Geschlechterverteilung bei Colitis ulcerosa Patienten (n=14 Patienten)



w=weiblich, m=männlich

31 der 51 Patienten (61 %) waren männlich, 20 (39 %) weiblich (Abbildung 4). Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose der CED lag in der Gesamtgruppe bei 30 Jahren, bei den an Morbus Crohn erkrankten Patienten bei 29 Jahren (Median 25) und bei den an Colitis ulcerosa erkrankten Patienten bei 32 Jahren (Median 33,5).

Abbildung 4: Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv (n=51 Patienten)



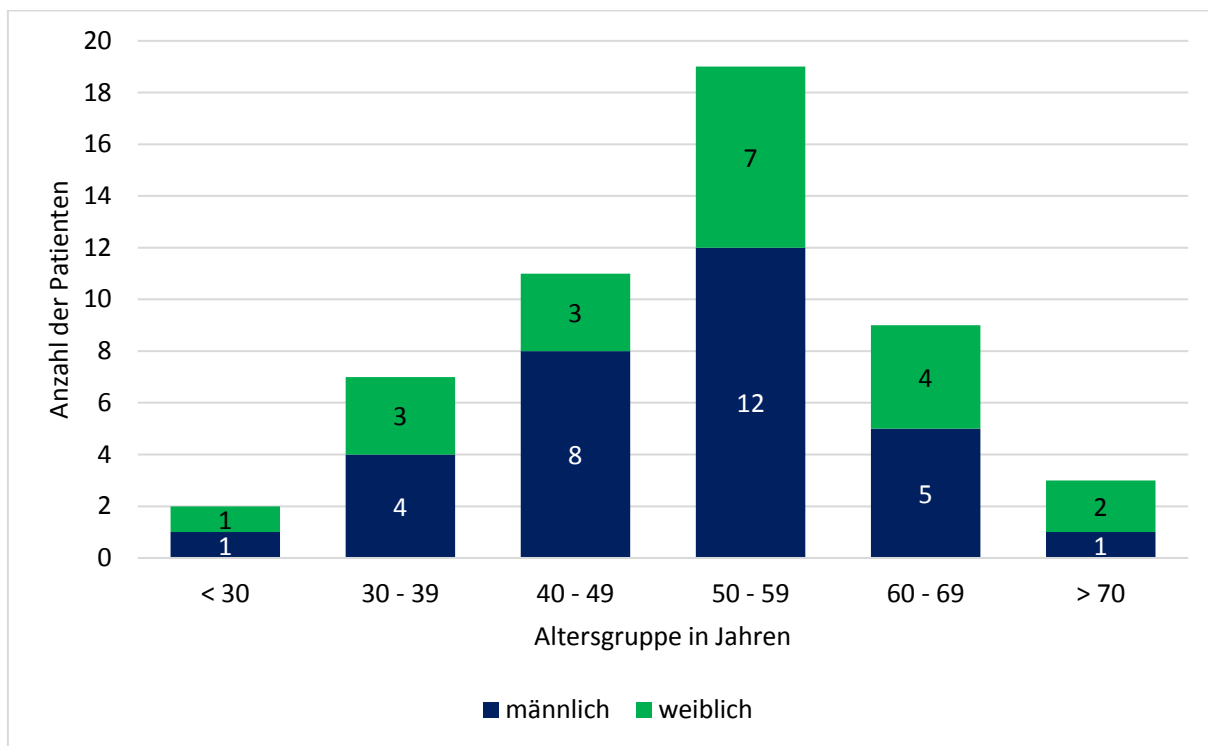
Eine Übersicht über die Altersverteilung bei Erstdiagnose der Neoplasie, aufgeteilt nach Geschlecht, zeigen Tabelle 2 und Abbildung 5. In Bezug auf das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der Neoplasie lag der Median in der Gesamtgruppe

bei 51 Jahren (Mittelwert 51 Jahre, Spannweite 28-73 Jahre), wobei sich 19 der insgesamt 51 Patienten (37 %) in der Altersgruppe zwischen 50-59 Jahren befanden, welche somit die am häufigsten vertretene Altersgruppe darstellte. Bei zwei Patienten (Patient Nr. 23 und Nr. 45) lag das Erkrankungsalter unter 30 Jahren (29 bzw. 28 Jahre), 3 Patienten waren bei Erstdiagnose der Tumorerkrankung über 70 Jahre alt (2 Frauen und ein Mann) (Tabelle 2). Das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen lag mit durchschnittlich 53 Jahren 3 Jahre über dem der Männer (50 Jahre).

Tabelle 2: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Neoplasie aufgeteilt nach Geschlecht (n=51 Patienten)

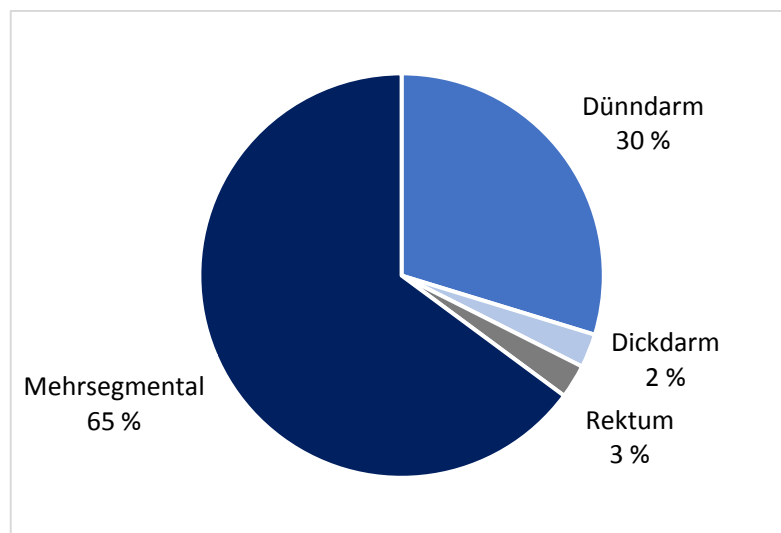
Altersgruppe in Jahren	männlich	weiblich	Gesamt
< 30	1	1	2
30 - 39	4	3	7
40 - 49	8	3	11
50 - 59	12	7	19
60 - 69	5	4	9
> 70	1	2	3
Median	51	52	51
Mittelwert	50	53	51

Abbildung 5: Altersverteilung bei Erstdiagnose der Neoplasie aufgeteilt nach Geschlecht (n=51 Patienten)



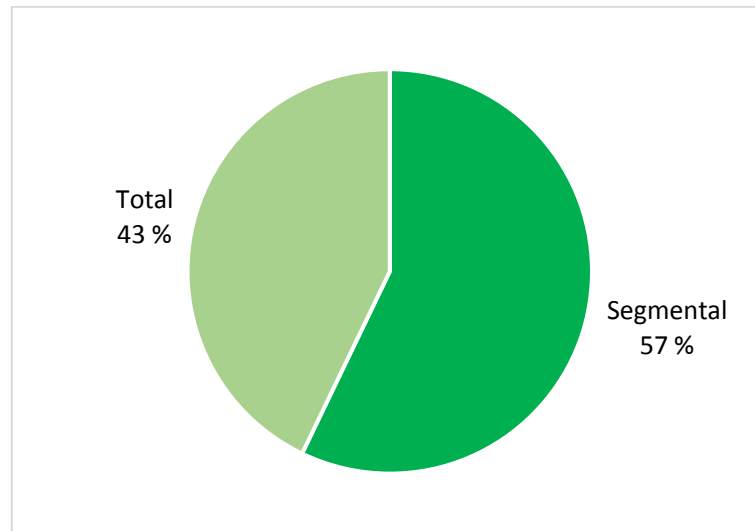
Der Großteil der an Morbus Crohn erkrankten Patienten zeigt einen mehrsegmentalen Befall (65 %) mit Befall von mindestens 2 Regionen (bezogen auf die Einteilung Befall von Dünndarm, Dickdarm und Rektum). Bei 30 % der Patienten war ausschließlich der Dünndarm befallen, bei 2 % nur der Dickdarm. 3 % wiesen einen selektiven Befall des Rektums auf (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Befallsmuster bei Morbus Crohn (n=37 Patienten)



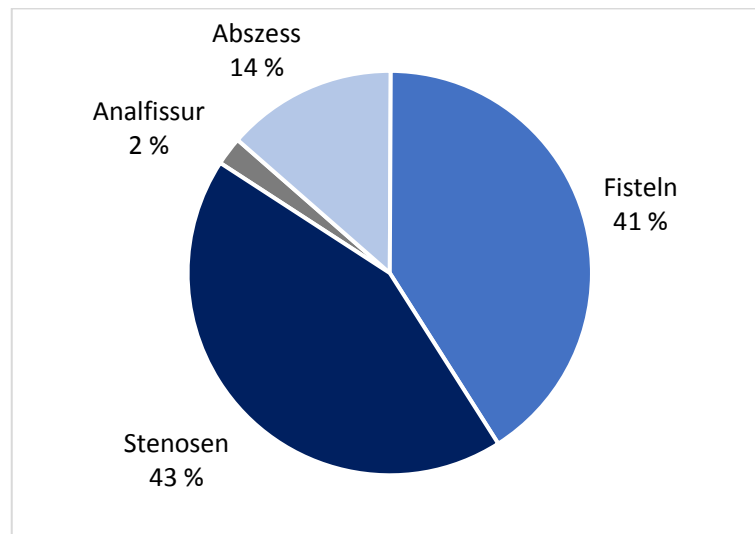
Unterteilt man das Befallsmuster bei Colitis ulcerosa Patienten in einen segmentalen und totalen Colonbefall, wiesen 57 % einen segmentalen Befall auf, 43 % einen totalen Befall (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Befallsmuster bei Colitis ulcerosa (n=14 Patienten)



Bei den Morbus Crohn Patienten zeigten sich bei 30 von 37 Patienten verschiedene Komplikationen während des Krankheitsverlaufs, die übrigen 7 Patienten mit Morbus Crohn wiesen keine CED-bedingten Komplikationen auf. Abbildung 8 stellt die prozentuale Verteilung der Komplikationen bei Morbus Crohn dar. Am häufigsten traten Stenosen auf (43 %). Fisteln (perianal, enteroenteral, enterokutan, enterovaginal, enterourethral) stellten 41 % bezogen auf die Gesamtzahl der aufgetretenen Komplikationen dar. Bezieht man die Komplikationsrate auf die Gesamtanzahl der MC Patienten, traten bei 51 % der Morbus Crohn Patienten Stenosen und bei 49 % der Patienten Fisteln auf. Abszesse machten 14 % der aufgetretenen Komplikationen aus und lagen in unserem Patientenkollektiv bei 16 % der MC Patienten vor. Eine Analfissur trat lediglich bei einem Patienten auf (3 %) und hatte damit einen Anteil von 2 % an der Zahl der Gesamtkomplikationen. Bei den Colitis ulcerosa Patienten zeigten sich keine derartigen Komplikationen.

Abbildung 8: Verteilung der aufgetretenen Komplikationen bei Morbus Crohn  
(n=44 Komplikationen bei 37 Patienten)



## 4.2 Spektrum der Neoplasien

### 4.2.1 Intestinale vs. extraintestinale Neoplasien

Wir identifizierten 51 CED Patienten, die mindestens eine Neoplasie entwickelten. Die 51 Patienten entwickelten insgesamt 62 Tumoren mit 21 unterschiedlichen Tumorentitäten. Die folgende Tabelle (Tabelle 3) zeigt eine Übersicht über die aufgetretenen intestinalen und extraintestinalen Neoplasien und deren Häufigkeit des Auftretens, differenziert nach Typ der CED.

Tabelle 3: Spektrum und Anzahl der Neoplasien aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (n=62 Neoplasien bei 51 Patienten)

	M. Crohn	C. ulcerosa	Gesamt
Analkanal	5	1	6
Appendix	0	1	1
Basaliom	5	0	5
CCC	1	0	1
Colon	4	5	9
Dünndarm	2	0	2
Gallenblase	0	1	1
Hoden	4	0	4
Leukämie	2	0	2
Lymphom	2	0	2
Mamma	2	0	2
Niere	5	1	6
Pankreas	2	0	2
PEC Haut	2	1	3
Peritoneum	1	0	1
Prostata	1	0	1
Rektum	6	3	9
Schilddrüse	0	1	1
Tuben	1	0	1
Uterus	0	1	1
Gesamt	47	15	62

CCC=cholangiozelluläres Karzinom, PEC=Plattenepithelkarzinom

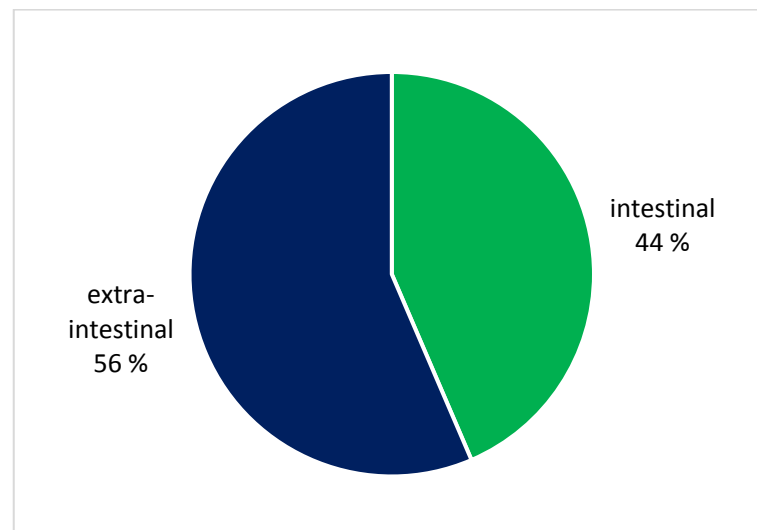
Hierbei ist zu beachten, dass manche Patienten mehrere Tumoren an verschiedenen Lokalisationen entwickelten. Bei 3 Patienten trat jeweils ein intestinaler und ein

extraintestinaler Tumor auf (Patienten Nr. 4, 22 und 26) (siehe Tabelle 9). Dabei handelte es sich bei Patient Nr. 4 um ein Rektumkarzinom (ED 2013) und ein NHL (ED 2014), bei Patient Nr. 22 um ein Analkanalkarzinom (PEC, ED 2011) und ein Karzinom des Uterus (ED 2005) sowie bei Patient Nr. 26 um ein Rektumkarzinom (ED 2007) und ein Nierenzellkarzinom (ED 2007), wobei bei diesem Patienten die Diagnosen simultan gestellt wurden. Bei 4 Patienten traten multilokuläre Colonkarzinome auf (zwischen 2 und 3 betroffene Areale) (Patienten Nr. 10, 13, 17 und 40), wobei bei den Patienten Nr. 10, 13 und 17 Doppelkarzinome des Colons vorlagen, bei Patient Nr. 40 ein Dreifachkarzinom des Colon. Da die Diagnose zum gleichen Zeitpunkt gestellt wurde, wurden sie jeweils als ein Tumor (multilokuläres Colonkarzinom) gezählt.

Bei 4 Patienten entwickelten sich mehrere (2-4) extraintestinale Neoplasien (Patienten Nr. 14, 24, 43 und 48). Patient Nr. 14 wies zunächst ein Basaliom auf (ED 2006), anschließend einen Hodentumor (ED 2013) und schließlich eine Leukämie (AML) (ED 2018). Patient Nr. 24 entwickelte ein Basaliom sowie ein Plattenepithelkarzinom der Haut, deren Diagnose simultan gestellt wurde. Bei Patient Nr. 43 trat zunächst ein Seminom des rechten Hodens auf (ED 2010), anschließend ein Nierenzellkarzinom (2017) und schließlich ein Seminom des linken Hodens (ED 2019). Patient Nr. 48 entwickelte 2002 ein Prostatakarzinom, anschließend ein Basaliom, ein Nierenzellkarzinom (ED 2011) und ein Plattenepithelkarzinom (ED 2019).

Es erfolgte eine Einteilung in intestinale und extraintestinale Neoplasien. Die Verteilung der Tumorentitäten im Patientenkollektiv zeigt Abbildung 9.

Abbildung 9: Verteilung der Tumorentitäten im Patientenkollektiv (n=62 Tumoren bei 51 Patienten)

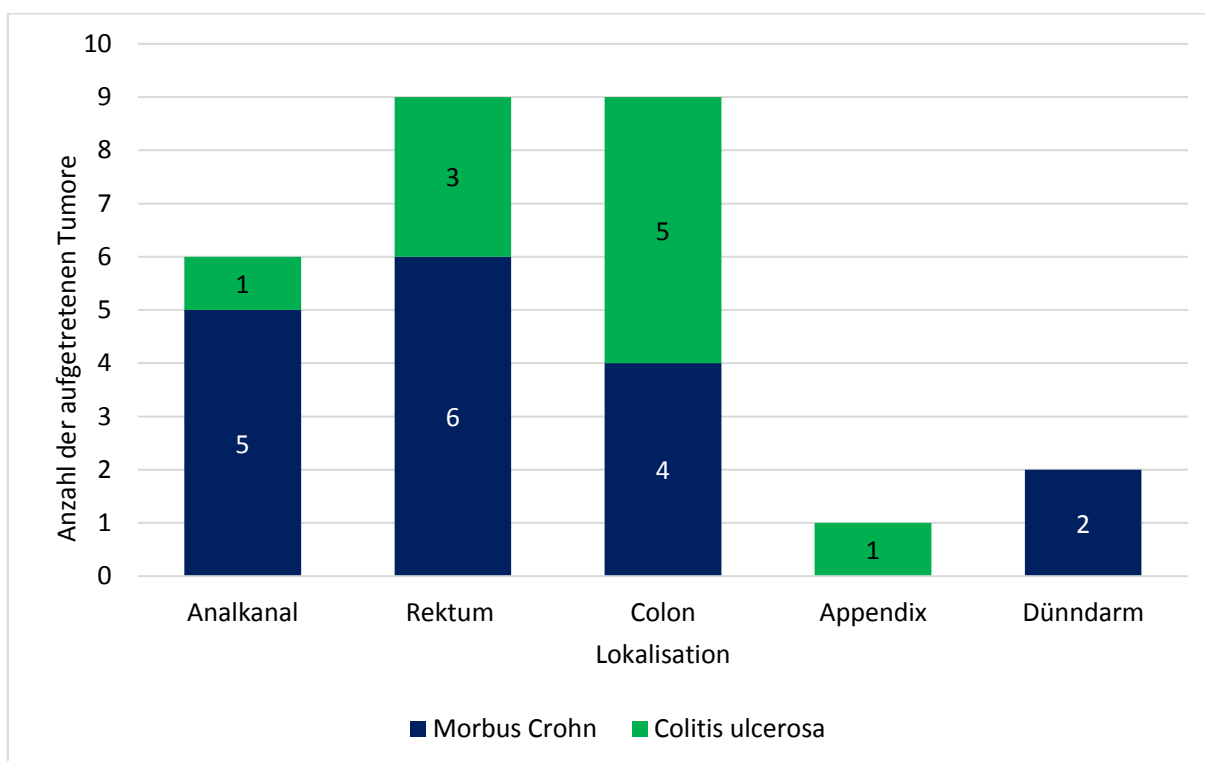


Zu den intestinalen Neoplasien zählten wir Tumoren, die direkt den Magen-Darm-Trakt betreffen, d.h. Dünndarm-, Colon-, Rektum-, Analkanal- und Appendix Tumoren. In dieser Gruppe traten bei 27 Patienten insgesamt 27 intestinale Tumoren unterschiedlicher Lokalisationen auf, wobei vier Patienten ein multilokuläres Colonkarzinom aufwiesen (davon ein Patient mit insgesamt drei Neoplasien im Colon, und drei Patienten mit Colondoppelkarzinom).

17 der 27 Patienten hatten einen Morbus Crohn, 10 Patienten eine Colitis ulcerosa. Die häufigsten Tumorlokalisationen lagen im Colon und im Rektum mit insgesamt jeweils 9 aufgetretenen Neoplasien. Von den Patienten mit Colonkarzinom hatten 4 Patienten einen Morbus Crohn und 5 Patienten eine Colitis ulcerosa. 6 Patienten mit Morbus Crohn und 3 Patienten mit Colitis ulcerosa hatten ein Rektumkarzinom. Die häufigste intestinale Tumorlokalisation bei MC Patienten lag im Rektum (6 von 17, 35 % der intestinalen Tumoren bei MC Patienten), bei den Patienten mit Colitis ulcerosa befanden sich die meisten Tumoren im Colon (5 von 10, 50 %) (siehe Abbildung 10).

Die Histologie der 6 Analkanalkarzinome zeigte 2 Plattenepithelkarzinome und 4 Adenokarzinome. Die Adenokarzinome waren Fistelkarzinome und lagen ausschließlich bei MC Patienten vor. Die beiden Plattenepithelkarzinome traten jeweils bei einem MC und einem CU Patienten auf. Im Dünndarm traten 2 Adenokarzinome auf, jeweils bei MC Patienten (ein Tumor im Jejunum und ein Tumor im terminalen Ileum). Ein Tumor der Appendix (Adenokarzinom) trat bei einem CU Patienten auf.

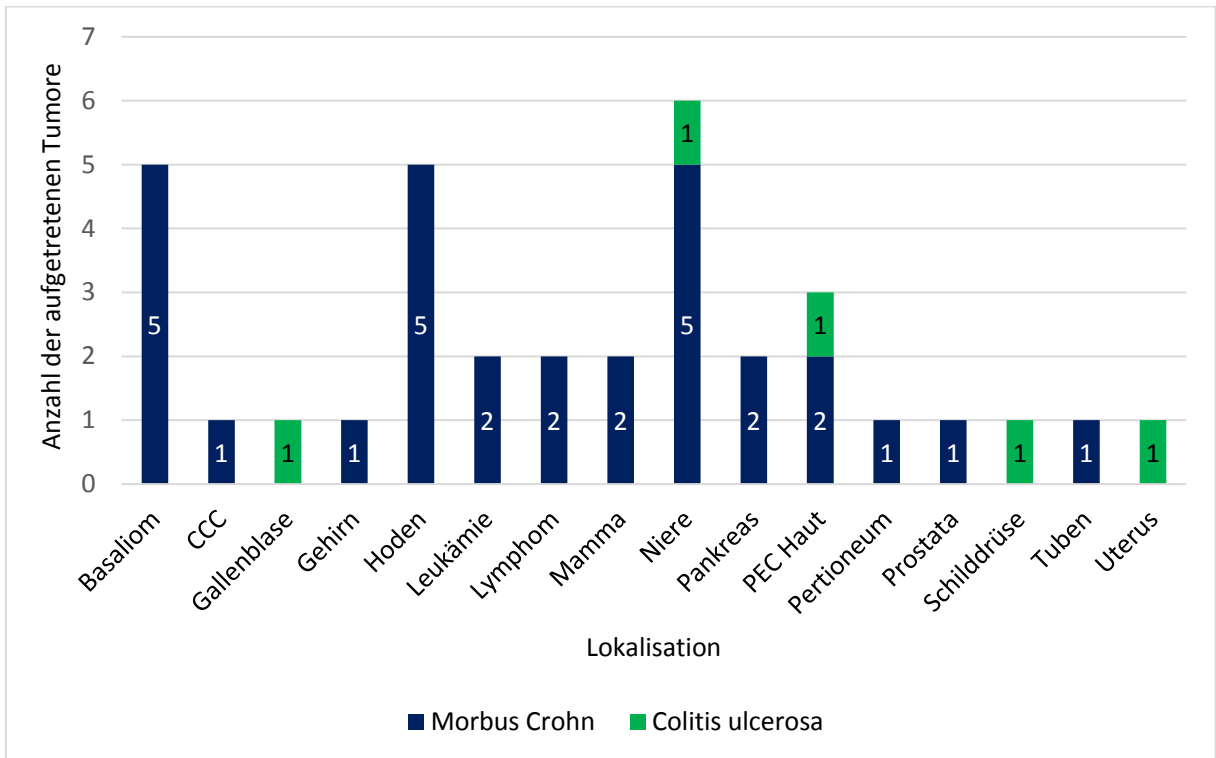
Abbildung 10: Lokalisation intestinaler Tumoren aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (n=27 Tumoren bei 27 Patienten)



In der Gruppe der extraintestinalen Neoplasien traten insgesamt 35 Tumoren aus 16 verschiedenen Tumorentitäten auf. Die Lokalisation der aufgetretenen extraintestinalen Tumoren, aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung, ist in Abbildung 11 dargestellt. Die am häufigsten vertretene extraintestinale Neoplasie war das Nierenzellkarzinom, das bei 6 Patienten auftrat (5 MC, 1 CU, 10 % der Neoplasien insgesamt). 5 Patienten entwickelten ein Basaliom (5 MC, 8 %). Bei 4 Patienten traten insgesamt 5 Hodentumoren auf (4 MC, 8 %), da ein Patient zeitlich versetzt sowohl links, als auch rechts ein Seminom entwickelte. Ein Plattenepithelkarzinom der Haut zeigte sich bei 2 Patienten mit MC und einem Patienten mit CU (5 % der Tumoren insgesamt).

Bei jeweils 2 Patienten traten Pankreaskarzinome (2 MC, 3 %), Lymphome (davon ein NHL und ein Hodgkin-Lymphom, 2 MC, 3 %) Leukämien (AML, 2 MC, 3 %) und Mammakarzinome (2 MC, 3 %) auf. Das cholangiozelluläre Karzinom, ein Hirntumor (Astrozytom), ein Peritonealkarzinom sowie ein Tubenkarzinom traten jeweils bei einem Morbus Crohn Patienten auf (jeweils 2 % der Malignome). Das Gallenblasenkarzinom, ein Schilddrüsenkarzinom sowie ein Uteruskarzinom traten jeweils bei einem Colitis ulcerosa Patienten auf (jeweils 2 % der Malignome).

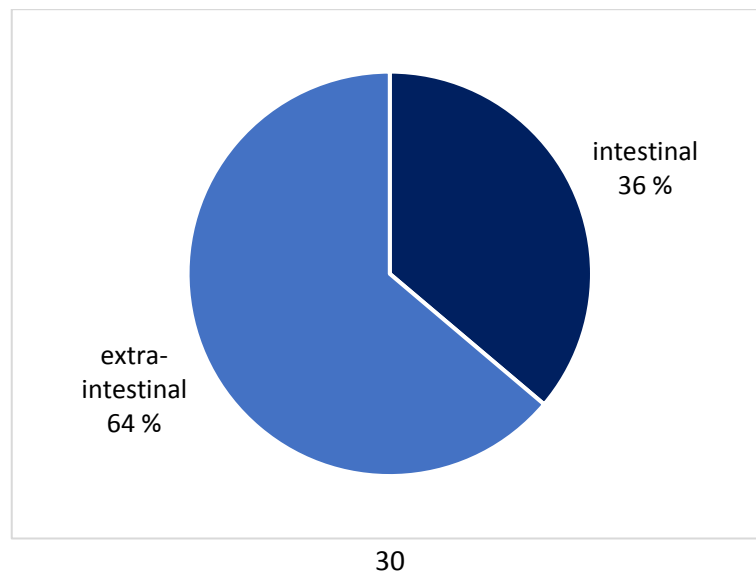
Abbildung 11: Lokalisation extraintestinaler Tumoren aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (n=35 Tumoren bei 26 Patienten)



CCC=cholangiozelluläres Karzinom, PEC=Plattenepithelkarzinom

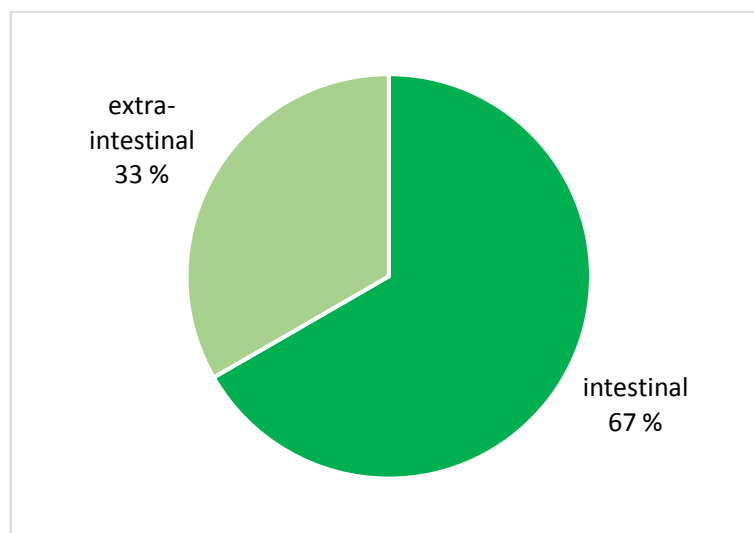
Bei den Morbus Crohn Patienten traten 30 extraintestinale und 17 intestinale Tumoren auf. Damit lag der Anteil der extraintestinalen Tumoren beim Morbus Crohn mit 64 % höher als der Anteil der intestinalen Tumoren (36 %) (Abbildung 12).

Abbildung 12: Verteilung der Tumorentitäten bei Morbus Crohn (n=47 Tumoren bei 37 Patienten)



Bei den Colitis ulcerosa Patienten traten insgesamt 15 Tumoren auf, von denen 10 (67 %) intestinal und 5 (33 %) extraintestinal lokalisiert waren (Abbildung 13).

Abbildung 13: Verteilung der Tumorentitäten bei Colitis ulcerosa (n=15 Tumoren bei 14 Patienten)



Zusammenfassend zeigt sich somit eine deutliche Tendenz hinsichtlich der Verteilung der Tumorentität. Während beim Morbus Crohn extraintestinale Tumoren häufiger vorkamen als intestinale (64 % vs. 36 %), lagen bei den Patienten mit Colitis ulcerosa mehrheitlich intestinale Neoplasien vor (67 % vs. 33 %).

Tabelle 4 beinhaltet eine Vierfeldertafel zu den Häufigkeiten der Tumorlokalisationen, aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Die Signifikanz wurde mit Hilfe des exakten Fisher-Tests getestet.

Tabelle 4: Häufigkeiten der Tumorlokalisationen aufgeteilt nach Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (n=62 Tumoren bei 51 Patienten)

	Morbus Crohn	CU	Gesamt
intestinal	17	10	27
extraintestinal	30	5	35
Gesamt	47	15	62

Der p-Wert lag bei 0,0706, womit statistisch bei einem 90 %-Konfidenzintervall ( $p < 0,1$ ) eine Abhängigkeit der Tumorlokalisation vom Typ der CED bestand (s. Tabelle 4).

#### 4.2.2 Latenzzeit zwischen Erstdiagnose der CED und Erstdiagnose der Neoplasie

Die Latenz zwischen Erstdiagnose der CED und Erstdiagnose der Tumorerkrankung betrug in der Gesamtgruppe durchschnittlich 22 Jahre (Median 21, 1-46 Jahre). Bei Morbus Crohn Patienten lag der Durchschnitt bei 22 Jahren (Median 21, 1-46 Jahre), bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei durchschnittlich 21 Jahren (Median 21, 7-33 Jahre). Somit war die Latenzzeit bei Morbus Crohn Patienten bezogen auf die Gesamtanzahl der Neoplasien im Durchschnitt ein Jahr länger als bei Patienten mit Colitis ulcerosa (siehe Tabelle 5).

Betrachtet man die Latenzzeit in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (intestinal bzw. extraintestinal) sowie vom Typ der CED, zeigt sich, dass die mediane Latenz bei den intestinalen Tumoren beim MC bei 22,5 Jahren lag, bei der CU bei 25 Jahren. Die Mittelwerte wichen, vermutlich aufgrund der extremen Spannweite, noch deutlicher ab (bei MC durchschnittliche Latenz bei intestinalen Tumoren 25 Jahre, bei CU 19 Jahre).

Hinsichtlich der extraintestinalen Neoplasien betrug die mediane Latenzzeit bei MC Patienten 24 Jahre, bei CU Patienten 20 Jahre. Somit traten die extraintestinalen Tumoren bei CU Patienten im Median ca. 4 Jahre früher nach Krankheitsbeginn der CED auf als bei MC Patienten. Ein etwas anderes Ergebnis zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte (durchschnittlich 21 Jahre Latenz bei MC, 24 Jahre bei Colitis ulcerosa), bei denen sich eine um durchschnittlich 3 Jahre längere Latenz bei CU Patienten zeigte.

Bei CU Patienten traten zusammenfassend intestinale Tumoren durchschnittlich nach 19 Jahren auf, extraintestinale Tumoren nach 24 Jahren.

Bei MC Patienten hingegen kam es früher zu extraintestinalen Neoplasien (durchschnittlich nach 21 Jahren) als zu intestinalen Tumoren (nach 25 Jahren).

Zwischen der Latenz intestinaler und extraintestinaler Tumoren, unabhängig vom Typ der CED, zeigt sich ein Unterschied von zwei Jahren, wobei intestinale Tumoren durchschnittlich 23 Jahre nach Erstdiagnose der CED auftraten, extraintestinale Tumoren nach 21 Jahren (siehe auch Tabelle 5).

Tabelle 5: Latenz zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der Neoplasie in Jahren (Mittelwert (Median, Spannweite)) (n=51 Patienten)

Typ der CED	Tumorentität		
	intestinal	extraintestinal	Gesamt
Morbus Crohn	25 (22,5, 3-46)	21 (24, 1-36)	22 (21, 1-46)
Colitis ulcerosa	19 (25, 7-30)	24 (20, 15-33)	21 (21, 7-33)
Gesamt	23 (21, 3-46)	21 (21, 1-36)	22 (21, 1-46)

Tabelle 6 zeigt eine genaue Darstellung der Latenzzeit zwischen Erstdiagnose der CED und Erstdiagnose der Neoplasie, aufgeteilt nach der Tumorentität. Die kürzeste Latenzzeit von 3 Jahren zeigte sich bei den intestinalen Tumoren bei Patient Nr. 8, der ein Adenokarzinom des Analkanals (Fistelkarzinom) entwickelte. Die höchste Latenzzeit (46 Jahre) zeigte Patient Nr. 6, bei dem ein Rektumkarzinom vorlag. Betrachtet man die durchschnittliche Latenzzeit der häufiger aufgetretenen Neoplasien in Colon, Rektum und Analkanal, traten in dieser Gruppe zuerst Colonkarzinome auf (durchschnittlich nach 19 Jahren). Tumoren im Rektum und im Analkanal entwickelten sich im Mittel erst 6 Jahre später.

Hinsichtlich der extraintestinalen Neoplasien traten das Karzinom des Peritoneums (nach einem Jahr) sowie das Plattenepithelkarzinom der Haut (nach 4 Jahren) am frühesten auf, die längste Zeitspanne zwischen Erstdiagnose der CED und der Neoplasie zeigte sich bei Patient Nr. 26 mit einem Nierenzellkarzinom (nach 36 Jahren).

Tabelle 6: Latenz zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der Neoplasie aufgeteilt nach Tumorentität (n=51 Patienten)

Neoplasie	Latenz in Jahren, Mittelwert (Median, Spannweite)
intestinal	
Colon	19 (25, 7-40)
Rektum	25 (25, 12-46)
Dünndarm	16,5 (16,5, 9-24)
Appendix	30
Analkanal	25 (25, 3-39)
extraintestinal	
Basaliom	22 (20,75, 4-33)
CCC	16
Gallenblase	33
Gehirn	11
Hoden	25 (28, 10-34)
Leukämie	24 (24, 14-33)
Lymphom	19 (19, 9-28)
Mamma	25 (25)
Niere	30 (31,5, 15-36)
Pankreas	20 (20, 15-24)
PEC Haut	18 (18, 4-32)
Peritoneum	1
Prostata	15
Schilddrüse	30
Tuben	25
Uterus	25

### 4.2.3 Tumorstadien

Tabelle 7 stellt eine detaillierte Auflistung der aufgetretenen Tumoren mit Tumorstadium, Latenz zwischen Erstdiagnose der CED und Erstdiagnose der Tumorerkrankung sowie Typ der CED dar.

Der Großteil der Tumordiagnosen der intestinalen Tumoren wurde im UICC Stadium III gestellt (30 %). 26 % der Diagnosen wurden jeweils im Stadium I bzw. II diagnostiziert, 11 % im Stadium IV. 7 % der intestinalen Tumoren wurden bereits im UICC Stadium 0 erkannt (siehe Abbildung 14).

Abbildung 14: Verteilung der Tumorstadien (UICC) der intestinalen Tumoren bei Erstdiagnose (n=27 Tumoren bei 27 Patienten)

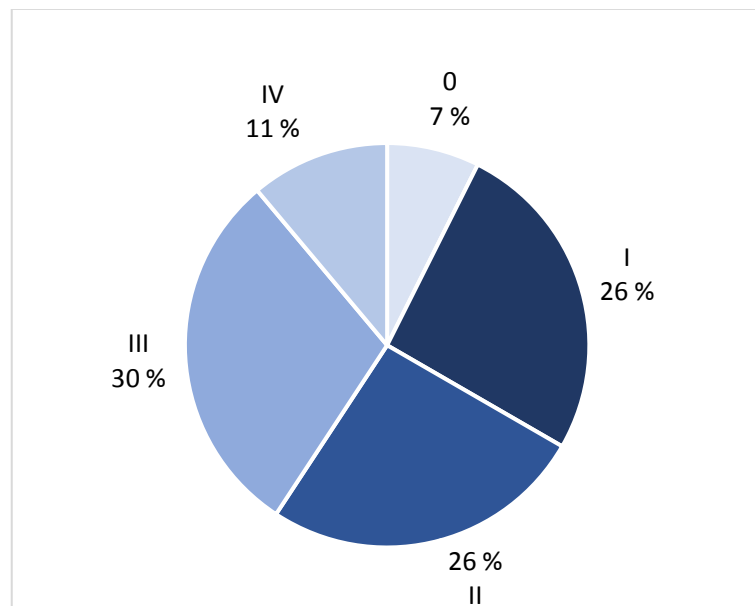


Tabelle 7: Spektrum der Neoplasien im Patientenkollektiv inklusive Tumorstadium und Latenz zwischen Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Erstdiagnose der Neoplasie in Jahren (n=51 Patienten)

Patient Nr.	Latenz (Jahre)	Typ der Neoplasie	Tumorstadium
1	24	Pankreas	UICC IB (pT3, pN0, L0, V0, Pn1, G3)
2	7	Colon	UICC IIA (pT3d, pN0, L0, V0, lokal R0, G2)
3	14	Leukämie (AML)	M4 nach FAB-Klassifikation
4	27	Rektum Lymphom (NHL)	UICC IIIB (T4, N1, M0) n.a.
5	27	Analkanal (Fistel-CA)	UICC IIIC
6	46	Rektum	UICC IV (T4, N3, M1)
7	39	Analkanal (PEC)	UICC IV
8	3	Analkanal (Fistel-CA)	UICC II (T2, G3, N0, L0, V0)
9	33	Niere	UICC IA (pT1a, TNx, pMx, L0, V0, R0, G2)
10	17	Multilokuläres Colonkarzinom (Doppelkarzinom)	UICC IIA (pT3, N0, pMx, R0, V0, L0, G3) bzw. UICC I (pT1, R0, L0, V0, G3)
11	13	Colon	UICC I (pT2, N0, M0, G1, R0, L0, V0)
12	31	Niere	UICC I (pT1a, R0, L0, V0, D2)
13	12	Multilokuläres Colonkarzinom (Doppelkarzinom)	UICC I (pT1, N0, pMx, R0, L0, V0, G3)
14	21	Leukämie (AML) Basaliom Hoden	M4 nach FAB n.a. n.a.
15	40	Colon	UICC 0 (pTis, N0, L0, V0, R0)
16	29	Rektum	UICC IIIA (pT2, pN1c, G2, L0, V0, R0)
17	21	Multilokuläres Colonkarzinom (Doppelkarzinom)	UICC IIIC (pT4a, pN2b, L1, V1, V0, R0, G2-3) bzw. UICC IIA (pT3c, pN0, L1, V0, R0, G2-3)
18	33	Gallenblase	UICC IIIB (pT3, N1, L0, V0, R0, G3)
19	14	Rektum	UICC I (pT2, N0, M0, G2)
20	20	Colon	UICC I (pT2, N0, Mx, L0, V0, R0)
21	16	Cholangiozellulär (CCC)	UICC IIIB (pT2b, pN1, L1, V0, pn1, G2, R1)
22	25	Analkanal (PEC) Uterus-CA	UICC II (uT2, Nx) n.a.
23	9	Lymphom (Morbus Hodgkin)	Stadium III 1sB
24	4	Basaliom Plattenepithelkarzinom Haut	n.a. n.a.
25	17	Rektum	UICC 0
26	36	Rektum Niere	UICC IIB (pT4, pN0, pMx, L0, V0, R2, G3) UICC I (pT1a, pNx, pMx, L0, V0, R0)
27	28	Analkanal (Fistel-CA)	UICC IIA
28	25	Colon	UICC I (pT1 (sm3), N0, R0, V0, L0)
29	28	Rektum	UICC IIIC (pT4a, pN2b, L1, V1, R0)
30	25	Tuben	FIGO IVb (M1b, pN1b, L1, V0, R1, G3)
31	26	Hoden	UICC IIB (pT2, L1, V1, R0, cN2, S1, M0)
32	9	Dünndarm (Jejunum)	UICC I (pT1, G2, R0, L0, V0)
33	1	Peritoneum	n.a.
34	30	Appendix	UICC III (pT4a, G2, R0, L0, V0)
35	15	Niere	UICC I (pT1a, L0, V0, R0, G1)
36	12	Rektum	UICC IVB
37	25	Mamma	n.a.
38	33	Basaliom	n.a.
39	15	Rektum	UICC IIA (pT3, pMX, L0, V0)
40	17	Multilokuläres Colonkarzinom (Dreifachkarzinom)	UICC I (pT2, pN0, G2, L1, V0)
41	15	Pankreas	UICC IB (pT2, pN0, L0, V0, R0, G3)
42	30	Analkanal (Fistel-CA)	UICC IIIB (pT3, pN1b, L1, V0, R0, G3)
43	25	Hoden Niere	UICC IS (pT2, cN0, cM0, R0, S1) UICC I (pT1a, L0, V0, R0)

		Hoden	UICC IA (pT1, cM0, Nx, R0)
44	30	Schilddrüse	Stadium I (T1a, pNX, pMX, R0, L0, V0)
45	10	Hoden	UICC IA (pT1, L0, V0, R0)
46	11	Hirntumor (Astrozytom)	Grad II
47	18	Plattenepithelkarzinom Haut	n.a.
48	15	Prostata	UICC II (pT2b, pNo, pMX, R0)
		Basaliom	n.a.
		Niere	G1
		Plattenepithelkarzinom Haut	n.a.
49	18	Basaliom	n.a.
50	25	Mamma	UICC IV (pT1c, pNX, M1)
51	24	Dünndarm (Ileum)	UICC III (pT4, pN1, M0, G3, R1, V0)

n.a. = nicht angegeben

Erläuterung der Tumorstadien nach TNM-Klassifikation siehe (27)

### 4.3 Einfluss der CED-spezifischen Therapie

Es wurden insgesamt 9 verschiedene Medikamente identifiziert, dazu zählen Mesalazin, Prednisolon, Budesonid, Sulfasalazin, Infliximab, Adalimumab, Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat. Eine Übersicht über die eingenommenen Medikamente sowie die Anzahl der Patienten, aufgeteilt nach Typ der CED, ist in Tabelle 8 sowie in Abbildung 15 dargestellt. Die meisten Patienten haben mehrere Medikamente gleichzeitig oder zeitlich versetzt eingenommen.

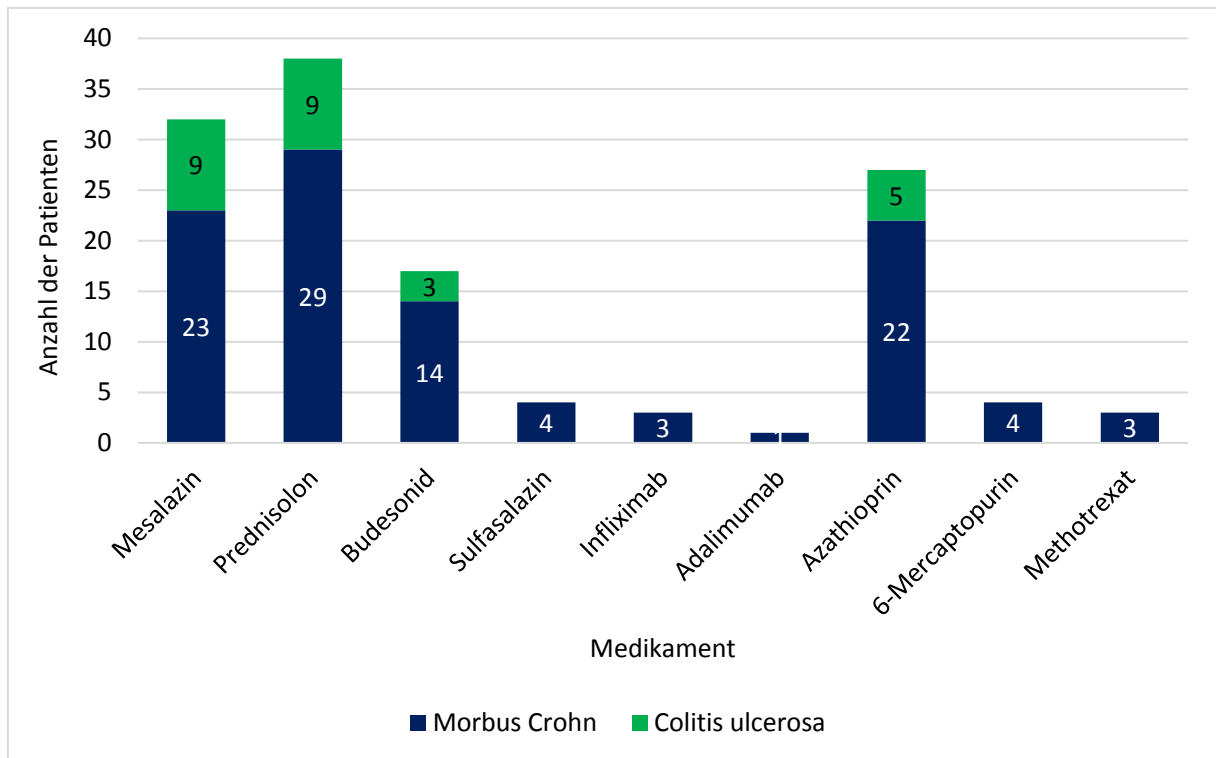
Tabelle 8: Eingenommene Medikamente aufgeteilt nach Anzahl der Patienten und Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (n=129 Medikamenteneinnahmen bei 51 Patienten)

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Gesamt
Mesalazin	23	9	32
Prednisolon	29	9	38
Budesonid	14	3	17
Sulfasalazin	4	0	4
Infliximab	3	0	3
Adalimumab	1	0	1
Azathioprin	22	5	27
6-Mercaptopurin	4	0	4
Methotrexat	3	0	3

Die meisten Patienten (38 von 51, 75 %), unabhängig vom Typ der CED, wurden mit Prednisolon, meist in Form einer Prednisolonstoßtherapie über mehrere Wochen, behandelt. Prednisolon war dabei in der Gruppe der Patienten mit MC das am häufigsten verabreichte Medikament. Mesalazin bekamen insgesamt 32 von 51 Patienten (63 %). 64 % der CU Patienten nahmen Mesalazin bzw. Prednisolon ein. Das am dritthäufigsten verabreichte Medikament war Azathioprin, welches bei 53 % der Patienten verwendet wurde. 22 der 27 Patienten, die Azathioprin bekamen, hatten einen MC. Nur 5 Patienten mit CU wurden mit Azathioprin behandelt (5 von 14 Patienten mit CU). Somit bekamen etwas mehr als ein Drittel der Patienten mit CU Azathioprin. Bei den Patienten mit MC lag der Anteil bei 59 % der Patienten.

Insgesamt 17 Patienten bekamen Budesonid, davon 14 Patienten mit MC und 3 Patienten mit CU. Seltener, und auch nur bei Patienten mit MC, wurden Sulfasalazin (4 Patienten), 6-Mercaptopurin (4 Patienten), Methotrexat (3 Patienten), Infliximab (2 Patienten) und Adalimumab (1 Patient) angewandt.

Abbildung 15: Eingenommene Medikamente aufgeteilt nach Anzahl der Patienten und Typ der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (n=129 Medikamenteneinnahmen bei 51 Patienten)



Im Hinblick auf die Einnahme von Thiopurinen (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) und Methotrexat erfolgte eine genaue Analyse hinsichtlich der Einnahmedauer und eingenommenen Gesamtmenge bis zur Erstdiagnose der ersten aufgetretenen Neoplasie (siehe Tabelle 9 im Anhang). In der Gesamtheit der Patienten erfolgte die Einnahme von Azathioprin durchschnittlich über 95 Monate (Median 73,5, 1-276), wobei im Mittel die eingenommene Gesamtmenge bei 315 g (Median 237,5, 5-999) Azathioprin lag.

6-Mercaptopurin wurde von den 4 Patienten durchschnittlich 51 Monate eingenommen (Kumulativedosis 99 g).

Methotrexat, das lediglich von 3 Patienten eingenommen wurde, wurde im Durchschnitt über 44 Monate mit einer Kumulativdosis von 4 g eingenommen.

Im Hinblick auf die Latenzzeit zwischen ED der CED und ED der Neoplasie zeigt sich bei den Patienten, die Azathioprin einnahmen, eine mediane Latenz von 21 Jahren (3-46, Mittelwert 23 Jahre). Bei Patienten, die kein Azathioprin einnahmen, lag die mediane Latenz ebenfalls bei 21 Jahren (1-36, Mittelwert 21 Jahre).

Unter Azathioprintherapie traten intestinale Tumoren im Durchschnitt nach 25 Jahren auf, extraintestinale Tumoren dagegen durchschnittlich nach 21 Jahren.

Ohne Azathioprineinnahme lag die mittlere Latenzzeit in Bezug auf das Auftreten von intestinalen Tumoren bei 22 Jahren, bei extraintestinalen Tumoren bei durchschnittlich 21 Jahren.

In der Gruppe der Patienten, die Azathioprin einnahmen (insgesamt 27 Patienten), traten bei 12 Patienten intestinale Tumoren und bei 15 Patienten extraintestinale Tumoren auf. Die Patienten, die kein Azathioprin einnahmen (24 Patienten), entwickelten 15 intestinale Tumoren und 12 extraintestinale Tumoren. Damit zeigt sich in unserer Studie die Tendenz, dass Patienten, die Azathioprin einnahmen, häufiger extraintestinale Neoplasien entwickelten als Patienten, die kein Azathioprin einnahmen und bei denen häufiger intestinale Tumoren auftraten.

## 5. Diskussion

### 5.1 Methodik

Bei unserer Studie handelt es sich um eine Beobachtungsstudie in Form einer Fallserie. Da keine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt wurde und somit eine Kontrollgruppe aus CED Patienten, die keine Neoplasie entwickelten, fehlt, lassen sich keine Kausalitäten bezüglich des Einflusses der demografischen Aspekte oder der medikamentösen Therapie auf das Spektrum der aufgetretenen Neoplasien bei CED Patienten herstellen. Es können lediglich Tendenzen aufgezeigt und Hypothesen aufgestellt werden, die in zukünftigen Studien überprüft werden können.

Aufgrund der Methodik einer Fallserie können keine hinreichenden Vorsorgerichtlinien definiert werden, die auf die Gesamtheit der CED Patienten angewandt werden können. Dennoch kann man Empfehlungen aussprechen, die bei der Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen individuell miteinbezogen werden können. Die Datensammlung kann bei dieser Studienform unvollständig sein und damit ein hohes Selektionsbias mit sich bringen.

Vorteile einer Fallserie sind ein großes Spektrum der Patienten und somit auch der dokumentierten Neoplasien, wodurch eine höhere externe Validität erreicht werden kann. Dies erhöht die Repräsentativität unserer Studie (28).

Eine vergleichbare Studie von Madanchi et al. (29) wurde hingegen als Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Dadurch war z.B. eine Aussage zu den Inzidenzraten der verschiedenen Tumorentitäten unter den CED Patienten möglich, die wiederum mit den Inzidenzen in der Allgemeinbevölkerung verglichen werden konnten. Die Anzahl der Patienten mit Neoplasie lag jedoch mit 22 Patienten deutlich unter der Fallzahl von Patienten mit CED und Neoplasie in unserer Studie.

Dies unterstreicht die Stärke der Methodik einer Fallserie, bei der ein größeres Spektrum dokumentiert werden kann. Da das Ziel unserer Arbeit die Darstellung des Tumorspektrums bei Patienten mit CED war, erwies sich die Studienform einer Fallserie als am besten geeignete Methodik.

## 5.2 Demografische Aspekte

In dieser retrospektiven Single-Center-Studie bestand das Patientenkollektiv aus 54 Patienten mit CED (chronisch entzündliche Darmerkrankung), bei denen während des Krankheitsverlaufs eine Neoplasie, intestinal oder extraintestinal, aufgetreten war. Drei Patientinnen wurden von der Analyse ausgeschlossen, da bei ihnen die Tumorerkrankung vor der CED diagnostiziert wurde. Somit wurden insgesamt 51 Patienten in die Studie einbezogen.

31 Patienten (61 %) waren männlich, 20 (39 %) weiblich. 37 Patienten (73 %) zeigten eine Morbus Crohn Erkrankung (MC), 14 Patienten (27 %) eine Colitis ulcerosa (CU). Betrachtet man die demografischen Aspekte des Patientenkollektivs mit Neoplasie, zeigt sich, dass unser Patientenkollektiv sowohl bezogen auf die Verteilung des Typs der CED, als auch auf das Geschlecht, Parallelen zum Patientenkollektiv der Tumorpatienten in der Studie von Madanchi et al. aufweist. In dieser Studie lag der Anteil der Morbus Crohn Patienten unter den Tumorpatienten bei 59 %, die Colitis ulcerosa Patienten waren mit 41 % vertreten. 64 % der Patienten mit Neoplasie waren Männer, 36 % Frauen (29). Eine ähnliche Verteilung zeigt auch die Studie von Algaba et al., in der 61 % der Tumorpatienten Männer waren (30). Die Follow-up-Studie von Hovde et al. beschrieb ebenfalls ein bei Männern mit Colitis ulcerosa erhöhtes Risiko kolorektaler Karzinome (31).

Somit zeigt sich in Zusammenschau der verschiedenen Studien, dass das Risiko für Männer mit CED eine Neoplasie zu entwickeln tendenziell höher ist.

Das mediane Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der CED lag in unserer Studie bei 27 Jahren (MC 25 Jahre, CU 33,5 Jahre). Ein vergleichbares Ergebnis trat auch in der Studie von Madanchi et al. auf, die ein medianes Ersterkrankungsalter von 30 Jahren beschrieben (29).

Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose der Neoplasie lag in unseren Untersuchungen bei 51 Jahren (28-73) und somit niedriger als bei vergleichbaren Studienergebnissen (59,5 Jahre bzw. 56,2 Jahre) (29, 32).

Bedeutende Einflussfaktoren auf das Risiko der Entstehung von Neoplasien bei CED Patienten, vor allem auf die Entstehung kolorektaler Karzinome, sind laut mehreren Studien das Befallsmuster und die Erkrankungsdauer der CED, insbesondere im Hinblick auf die Schwere der Entzündungsaktivität im Colon, die familiäre

Vorbelastung bezüglich kolorektaler Karzinome sowie das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) (30, 33). Patienten mit MC ohne entzündliche Aktivität im Colon, bzw. Patienten mit CU, bei denen die Entzündung auf das Rektum begrenzt ist, zeigten in der Studie von Ekblom et al. kein erhöhtes Risiko kolorektaler Karzinome (34). Auch in unserer Studie lässt sich eine ähnliche Tendenz hinsichtlich der Risikofaktoren bezüglich kolorektaler Karzinome ableiten. Der Großteil der MC Patienten wies einen mehrsegmentalen Befall auf (65 %). Bei den Patienten mit CU zeigten hingegen 57 % einen segmentalen Befall, 43 % einen totalen Befall des Colons.

Patient Nr. 40, der ein multilokuläres Colonkarzinom an drei verschiedenen Lokalisationen im Colon entwickelte, hatte sowohl einen totalen Befall des Colons, als auch eine primär sklerosierende Cholangitis (PSC) als extraintestinale Manifestation. Patient Nr. 13, bei dem ein Doppelkarzinom des Colons vorlag, wies ebenfalls einen totalen Befall auf. Patient Nr. 10 (MC Patient), der ein Doppelkarzinom des Colons zeigte, besaß einen ausgeprägten mehrsegmentalen Befall mit entzündlicher Beteiligung von Dünndarm, Colon und Rektum.

In der Studie von Madanchi et al. wurden ebenfalls die während des Krankheitsverlaufs aufgetretenen Komplikationen bei Patienten mit CED und Neoplasie erfasst. Fisteln traten in dieser Studie bei 32 % der Patienten auf, Stenosen bei 26 % der Patienten. In beiden Fällen waren nur Patienten mit MC betroffen. Bei 62 % der MC Patienten war eine chirurgische Intervention während des Krankheitsverlaufs notwendig, bei den Patienten mit CU war dies nur bei 11 % der Patienten der Fall (29). Diese Beobachtungen sind mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichbar. In unserem Patientenkollektiv traten die Komplikationen ebenfalls nur bei MC Patienten auf. Im Unterschied zur Studie von Madanchi et al. kam es in unserer Studie jedoch häufiger zum Auftreten von Komplikationen. 51 % der Patienten entwickelten im Krankheitsverlauf Stenosen, 49 % Fisteln. Eine operative Therapie war bei 65 % der MC Patienten und bei 36 % der CU Patienten notwendig, womit dieser Anteil ebenfalls über dem der Vergleichsstudie lag.

Das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen scheint ebenfalls einen Einfluss auf das Risiko für die Entstehung von Neoplasien zu haben. In einer Studie von Soetikno et al. zeigte sich ein um den Faktor 5 erhöhtes Risiko kolorektaler Karzinome bei Patienten mit CU, die eine PSC als extraintestinale Manifestation aufwiesen (35). In unserem Patientenkollektiv gab es einen Patienten mit CU und einer PSC, der

während des Krankheitsverlaufs ein multilokuläres Colonkarzinom entwickelte. Patienten mit zusätzlicher extraintestinaler Manifestation scheinen also ein deutlich erhöhtes Risiko zu besitzen, eine intestinale Neoplasie zu entwickeln.

### 5.3 Spektrum der Neoplasien

Bei 51 Patienten traten insgesamt 62 Neoplasien auf. Das Spektrum setzte sich aus 5 verschiedenen Lokalisationen im Intestinaltrakt (Dünndarm, Appendix, Colon, Rektum und Analkanal) und 16 verschiedenen extraintestinalen Lokalisationen (Haut (Basaliom bzw. Plattenepithelkarzinom), Gallenwege (cholangiozelluläres Karzinom (CCC)), Gallenblase, Gehirn, Hoden, Blutbahn (Leukämie), Lymphdrüsen (Lymphom), Mamma, Niere, Pankreas, Peritoneum, Prostata, Schilddrüse, Tuben und Uterus) zusammen.

Die Methodik unserer Arbeit führte dazu, dass in anderen Single-Center-Studien die Gesamtpatientenzahl im Vergleich zu unserer Studie häufig höher lag, da auch CED Patienten ohne Neoplasie in die Studien miteinbezogen wurden. Die Zahl der Patienten mit CED und Neoplasie, und entsprechend auch das Spektrum der aufgetretenen Neoplasien, war jedoch in einzelnen Studien niedriger (z.B. 22 Patienten mit Neoplasien 17 verschiedener Entitäten in der Studie von Madanchi et al. (29)).

Greenstein et al. identifizierten bei 864 Patienten insgesamt 60 Tumoren, und wiesen somit ebenfalls eine etwas niedrigere Anzahl an Neoplasien auf. Das beschriebene Spektrum war im Vergleich zu unserer Studie kleiner und bestand aus 5 Lokalisationen im Intestinaltrakt, wobei das Pankreas zu den intestinalen Tumoren gezählt wurde. Zudem wurden 9 verschiedene Neoplasien erwähnt, die sich extraintestinal befanden. Die Studie enthielt u.a. zwei Patienten mit Blasenkarzinom und einen Patienten mit Larynxkarzinom (36). Diese Tumorentitäten traten in unserem Patientenkollektiv nicht auf.

In der Studie von Madanchi et al. zeigte sich ergänzend ein Tumor des Ösophagus, ein gastrointestinaler Stromatumor, ein hepatozelluläres Karzinom, ein Melanom sowie ein Mesotheliom (29). Hemminki et al. erweiterten nochmals das Spektrum in ihrer Studie. In dieser Datenbank, die sich aus mehreren nationalen schwedischen

Registern zusammensetzte, zeigten sich Patienten mit Neoplasien des Magens, der Lunge, des Nervensystems sowie der endokrinen Drüsen (37). Bezieht man die Spektren dieser verschiedenen Studien mit ein, ergibt sich ein erweitertes Spektrum von 24 extraintestinalen Tumorentitäten. Das Spektrum der intestinalen Neoplasien ergänzte sich im Zuge der Zusammenschau der verschiedenen Studien um Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts (Ösophagus und Magen).

Die Neoplasien in unserer Studie wurden zwischen Mai 2000 und Januar 2020 diagnostiziert.

Die mediane Latenz zwischen Erstdiagnose der CED und Erstdiagnose der Neoplasie lag, bezogen auf die Gesamtheit der Neoplasien, bei 21 Jahren. Verglichen mit der Studie von Madanchi et al. (29), bei der insgesamt 22 Tumorpatienten aus 1026 CED Patienten identifiziert wurden und bei der die mediane Latenzzeit 13 Jahre betrug, lag die Latenzzeit in unserer Studie um 8 Jahre höher.

Bereits vor ca. 100 Jahren wurde von J.A. Bargaen ein erhöhtes Risiko kolorektaler Karzinome bei Patienten mit Colitis ulcerosa vermutet. Er sammelte zwischen 1916 und 1927 Daten von insgesamt 23 Patienten, bei denen eine maligne Erkrankung bei gleichzeitig vorliegender Colitis ulcerosa vermutet wurde. Bei 17 Patienten bestätigte sich schließlich der Verdacht einer malignen Erkrankung durch eine Probeentnahme bzw. Autopsie. Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen der Vermutung des Bestehens einer Colitis und der Erstdiagnose der Tumorerkrankung lag bei 6 Jahren. Diese im Vergleich zur heutigen Zeit verkürzte Latenzzeit lässt sich vermutlich durch die deutlich spätere Erstdiagnose der CED bei damals eingeschränkten Untersuchungsmöglichkeiten erklären.

Das Tumorspektrum setzte sich in der Arbeit von J.A. Bargaen aus 14 kolorektalen Karzinomen, zwei Lymphosarkomen und einer lymphatischen Leukämie zusammen. Bei 6 der 14 Karzinompatienten lagen multilokuläre Karzinome im Colon vor. In Zusammenschau seiner Ergebnisse vermutete J.A. Bargaen bereits 1928, dass in einigen Fällen eine sequenzielle Abfolge bei der Karzinomentstehung bestand. Hierbei kam es zunächst zum Auftreten einer chronischen Colitis ulcerosa, gefolgt von multiplen Polypen und letztendlich Vorliegen einer malignen Erkrankung. Die Schlussfolgerung aus seinen Ergebnissen war das Anstreben einer Heilung der Colitis

sowie die Durchführung regelmäßiger Vorsorgeuntersuchungen zur rechtzeitigen Abtragung aufgetretener Polypen (38).

In den darauffolgenden Jahren folgten viele Studien, die diese Vermutung bestätigten. Dazu zählen sowohl Studien von tertiären Zuweisungszentren (39) als auch bevölkerungsbasierte Studien (18, 39). Die Ursachen für das potenziell karzinogene Potenzial der CED liegen vermutlich in der chronischen Entzündungsaktivität, die zu DNA-Schäden führen kann. Daraus resultiert die Aktivierung prokarzinogener Gene sowie die Hemmung von Tumorsuppressoren mit der Folge eines erhöhtes Karzinomrisikos (40). Dabei scheint es auf molekularer Ebene Unterschiede zwischen der zeitlichen Abfolge der Entstehung von Colitis-Neoplasien und sporadischen kolorektalen Karzinomen zu geben (41). Colitis-assoziierte Dysplasien entwickeln sich teilweise schon innerhalb von ca. 1-3 Jahren zu einem Karzinom. Dieser Zeitraum ist damit deutlich kürzer als bei der Entstehung sporadischer kolorektaler Karzinome (42).

Kappelman et al. sprechen mittlerweile sogar von einem tendenziell rückläufigen Risiko intestinaler Neoplasien bei CED Patienten. Mögliche Ursachen sehen die Autoren zum einen in konsequenteren und früheren Therapiemaßnahmen, v.a. in Form von antiinflammatorischen Medikamenten, als auch in den regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen, die bei CED Patienten engermaschiger durchgeführt werden als bei der Vergleichspopulation (43, 44). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Madanchi et al. und Algaba et al. (45). Ergänzend zu den oben bereits genannten Gründen führten diese auch das eher niedrige Durchschnittsalter der einbezogenen Patienten an, da die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms mit dem Alter ansteigt (29). Dieser Aspekt wurde auch von Beaugerie et al. erwähnt (40).

Zunehmende Bedeutung gewannen zuletzt vor allem auch extraintestinale Neoplasien, bei denen ebenfalls ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit CED beschrieben wurde.

In unserer Studie traten von 62 Tumoren 27 (44 %) im Intestinaltrakt auf, 35 Tumoren (56 %) waren extraintestinal lokalisiert. Hinsichtlich des Typs der CED zeigte sich eine deutliche Tendenz: Patienten mit Morbus Crohn wiesen mehr extraintestinale (64 %) als intestinale (36 %) Tumoren auf, während Patienten mit Colitis ulcerosa zum Großteil (67 %) intestinale Tumoren entwickelten. Wir stellten daher die Arbeitshypothese auf, dass eine Abhängigkeit der Lokalisation des Tumors vom Typ der CED

besteht. Die Nullhypothese besagt in diesem Fall, dass keine Abhängigkeit besteht. In der statistischen Analyse mittels des exakten Fisher-Tests mit einem 90 %-Konfidenzintervall (Signifikanzniveau  $\alpha=0,1$ ) konnte ein signifikantes Ergebnis erzielt werden (p-Wert 0,0706, KI 90 %), weshalb in unserem Patientenkollektiv eine Abhängigkeit der Variablen bestand, und die Nullhypothese somit abgelehnt wurde. Zu einer ähnlichen Tendenz kamen auch Pedersen et al. und Chang et al., die das Risiko intestinaler Tumoren bei Patienten mit CU höher einschätzten als bei Patienten mit MC. Auf der anderen Seite war das Risiko, eine extraintestinale Neoplasie zu entwickeln, bei MC Patienten höher als bei CU Patienten (46, 47).

Die Studie von Kappelman et al. zeigte, dass sowohl Patienten mit CU als auch mit MC ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für intestinale und extraintestinale Tumoren aufwiesen. Unterschiede bezüglich des Auftretens der verschiedenen Tumorentitäten hängen neben der Grunderkrankung auch von individuellen Risikofaktoren wie z.B. Rauchen ab. Das Auftreten intestinaler Tumoren scheint tendenziell rückläufig zu sein, wohingegen extraintestinale Neoplasien zunehmend häufiger vorkommen (43). Diese Beobachtung deckt sich mit der Verteilung des Spektrums der Neoplasien in unserer Studie, bei der sich 56 % der Neoplasien extraintestinal befanden.

Dennoch entwickelten in unserem Studienkollektiv zwei Patienten mit Morbus Crohn Karzinome im Dünndarm, welche sonst sehr selten in der Allgemeinbevölkerung auftreten. Munkholm et al. bestätigten diese Beobachtungen eines signifikant erhöhten Risikos für Dünndarmkarzinome bei Patienten mit MC (48).

In mehreren Studien zeigte sich insbesondere beim MC außerdem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Lymphomen (18, 29, 40). Männliche Patienten waren gegenüber weiblichen Patienten in der Studie von Madanchi et al. prädisponiert (29). In unserer Studie entwickelten lediglich zwei MC Patienten (das entspricht 4 % der Gesamtpatientenzahl) ein Lymphom (ein NHL bei einem männlichen Patienten, ein Hodgkin-Lymphom bei einer Patientin). Madanchi et al. betonten zudem insbesondere das erhöhte Risiko von Urothelkarzinomen (Blasenkarzinomen), welches in früheren Studien seltener beschrieben wurde (29). In unserem Patientenkollektiv lag zwar kein Urothelkarzinom vor, stattdessen traten bei 6 Patienten Nierenzellkarzinome auf (5 MC Patienten, 1 CU Patient). 5 Patienten davon waren männlich, eine weiblich.

Die meisten Patienten in unserer Studie wiesen Neoplasien im Colon und Rektum auf (jeweils 15 % der Neoplasien). Die häufigsten extraintestinalen Neoplasien waren Hauttumoren, bestehend aus Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen, die insgesamt bei 8 Patienten auftraten und damit einen Anteil von 13 % der aufgetretenen Neoplasien besaßen. Betrachtet man die Basaliome und Plattenepithelkarzinome als einzelne Tumorentität, so besaßen unter den extraintestinalen Neoplasien die Nierenzellkarzinome den größten Anteil an der Gesamtzahl der aufgetretenen Neoplasien (10 %). Auch in der Studie von Bernstein et al. wurden in der Gesamtheit der CED Patienten am häufigsten Neoplasien im Colon und Rektum beschrieben (zusammen 28 %). Bezogen auf die extraintestinalen Neoplasien kamen dort Tumoren der Atemwege (Luftröhre, Bronchien, Lunge) am häufigsten vor (13 %). Hauttumoren in Form von Melanomen stellten lediglich 2 % der aufgetretenen Neoplasien dar, ebenso wie Nierenzellkarzinome (18).

Im Vergleich zu anderen Studien, bei denen auch CED Patienten ohne Neoplasie in die Studie eingeschlossen wurden, ist in unserer Studie keine Aussage zu den Inzidenzen der verschiedenen Tumorentitäten verglichen mit der Gesamtpopulation möglich. Dennoch zeigen unsere Ergebnisse deutliche Tendenzen hinsichtlich der Häufigkeit und Verteilung der Tumorentitäten, insbesondere bei differenzierter Auswertung je nach Typ der CED.

#### 5.4 Einfluss der CED-spezifischen Therapie

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt 9 verschiedene Medikamente eingenommen (Mesalazin, Prednisolon, Budesonid, Sulfasalazin, Infliximab, Adalimumab, Azathioprin, 6-Mercaptopurin und Methotrexat). Das häufigste beim MC verabreichte Medikament war Prednisolon, bei der CU Mesalazin und Prednisolon.

Es gibt bereits mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Neoplasien bei CED Patienten und der Einnahme von Thiopurinen (Azathioprin und 6-Mercaptopurin) beschreiben. In unserer Studie wurden 59 % der MC Patienten und 36 % der CU Patienten mit Azathioprin behandelt. 4 Patienten mit MC wurde 6-Mercaptopurin verabreicht, davon wurden zwei Patienten zuvor mit Azathioprin behandelt.

In der Gesamtheit der Patienten erfolgte die Einnahme von Azathioprin durchschnittlich über 95 Monate (Median 73,5, 1-276), wobei im Mittel die eingenommene Gesamtmenge bei 315 g (Median 237,5, 5-999) Azathioprin lag.

Wie bereits dargestellt, hatte die Einnahme von Azathioprin keinen signifikanten Einfluss auf die Latenzzeit zwischen Erstdiagnose der CED und Zeitpunkt des Auftretens der Neoplasie. Es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass es unter Einnahme von Azathioprin häufiger zu extraintestinalen Neoplasien kam. Bei Patienten, die nicht mit Azathioprin behandelt wurden, traten hingegen häufiger intestinale Neoplasien auf.

Hinweise auf eine Abhängigkeit zwischen der eingenommenen kumulativen Dosis oder der Einnahmedauer von Azathioprin auf die Latenzzeit zwischen Erstdiagnose der CED und Erstdiagnose der Neoplasie zeigten sich ebenfalls nicht.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Pasternak et al. (49). In dieser Studie zeigte sich unter der Einnahme von Azathioprin ein erhöhtes Risiko für Lymphome und Tumoren der Harnwege bei CED Patienten. Weder eine zurückliegende Einnahme von Azathioprin, noch die eingenommene Kumulativdosis hatten Einfluss auf das Risiko des Auftretens von Neoplasien. Das erhöhte Risiko wurde jedoch nur bei Patienten mit Morbus Crohn beobachtet, bei CU Patienten zeigte sich keine Abhängigkeit von der Einnahme von Azathioprin. Von einer sicheren Kausalität gingen Pasternak et al. jedoch nicht aus. Sie diskutierten, ob eher die ausgeprägtere entzündliche Aktivität, die eine Azathioprintherapie erforderlich macht, anstelle der Einnahme des Medikaments selbst, das Risiko des Auftretens von Neoplasien erhöht.

Die Studienlage bezüglich des karzinogenen Effekts immunsuppressiver Medikamente ist dennoch kontrovers. Wenn man davon ausgeht, dass die chronische Entzündung die Entstehung von intestinalen Karzinomen fördert, sollte im Umkehrschluss eine Hemmung der entzündlichen Aktivität das Auftreten der Karzinome reduzieren. Lu et al. zeigten in ihrer Arbeit einen antineoplastischen Effekt von Thiopurinen auf die Entstehung von kolorektalen Karzinomen bei Patienten mit CU (50). Eine Metaanalyse von Velayos et al. aus dem Jahr 2005 zeigte eine signifikante Reduktion der Inzidenz kolorektaler Karzinome bei CU Patienten unter der Einnahme von Mesalazin (51). Diese Ergebnisse konnten in einer späteren Metaanalyse von Nguyen et al. (2012) nicht gestützt werden (52). Sinngemäß gilt das auch bei Betrachtung des Einflusses von Thiopurinen auf die Karzinomentstehung (40).

Wie bereits oben erwähnt, zeigte sich in unserer Studie die Tendenz, dass unter Azathioprintherapie häufiger extraintestinale als intestinale Neoplasien auftraten. Diese Tendenz wurde unter anderem auch in der Studie von Kotlyar et al. deutlich. Hier fiel ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Lymphomen ab dem zweiten Jahr der Azathioprineinnahme auf. Das Risiko reduzierte und normalisierte sich jedoch nach Beendigung der Therapie (53).

Bezüglich des Auftretens von Hauttumoren scheint insbesondere bei Plattenepithelkarzinomen und Basaliomen eine Korrelation zur Einnahme von Azathioprin zu bestehen (54). Zu diesem Ergebnis kamen auch Setshedi et al. (55). Ergänzend zur potenziell karzinogenen Eigenschaft des Immunsuppressivums selbst kommt der schädigende Einfluss von UV-Strahlung, wobei die normalerweise notwendigen Reparaturmechanismen durch die Medikamenteneinnahme zusätzlich beeinträchtigt werden können (56). Auch in unserer Studie traten insgesamt 3 Plattenepithelkarzinome der Haut und 5 Basaliome auf, die zusammengefasst einen Anteil von 13 % der insgesamt aufgetretenen Neoplasien besaßen. Damit stellten Hauttumore in unserem Patientenkollektiv, bezogen auf die extraintestinalen Neoplasien, die häufigste Tumorentität auf. In der Studie von Pasternak et al. zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Tumoren der Harnwege und Lymphome. (49)

In unserer Studie erhielten nur 4 Patienten einen TNF-alpha-Hemmer (Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer), daher lässt sich keine eindeutige Aussage bezüglich eines Einflusses auf das Auftreten oder das Spektrum der Neoplasien treffen. Zudem wurden Patienten, die einen TNF-alpha-Hemmer einnahmen, in der Vergangenheit häufig bereits mit einem Thiopurin behandelt, sodass eine eindeutige Assoziation ohnehin nicht belegt werden könnte. Vor einer ähnlichen Problematik standen auch Siegel et al. (57). Diesbezüglich werden die Studien der nächsten Jahre sicherlich mehr Aufschluss über den Einfluss der immer häufiger eingesetzten Therapie mit TNF-alpha-Hemmern geben.

Unser Studiendesign (Fallserie) enthält keine Kontrollgruppe aus CED Patienten, die keine Neoplasie entwickelten. Daher kann in dieser Studie keine sichere Kausalität zwischen der Azathioprineinnahme und dem Auftreten von Neoplasien hergestellt werden.

Zusammenfassend gibt es sowohl Studien, die für eine reduzierte Inzidenz CED-assoziiierter Neoplasien durch Einnahme von Immunsuppressiva sprechen, als auch

solche, die ein erhöhtes Risiko durch Einnahme von Immunsuppressiva beschreiben. Smith et al. bezeichnen daher die Azathioprineinnahme aufgrund der gegensätzlichen Ergebnisse als risikoneutral (58).

## 5.5 Schlussfolgerungen

Das Auftreten von Neoplasien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist angesichts der steigenden Inzidenzraten der CED von zunehmender Bedeutung. Das Ziel dieser Arbeit war die Darstellung des Spektrums der Neoplasien bei Patienten mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa am tertiären Zuweisungszentrum des Klinikum Leverkusen. Das Studienkollektiv bestand aus 51 Patienten, die insgesamt 62 Neoplasien entwickelten.

Sowohl in unserer Studie, als auch in den bereits genannten Studien, zeigte sich, dass nicht nur kolorektale Karzinome gehäuft vorkamen, sondern auch extraintestinale Neoplasien. Intestinale sowie extraintestinale Neoplasien traten bei beiden Typen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf.

Hinsichtlich der Verteilung der Tumorentitäten zeigt sich jedoch die Tendenz, dass Patienten mit einem MC insbesondere ein erhöhtes Risiko besaßen, extraintestinale Neoplasien zu entwickeln. Hierbei wurde bei MC Patienten ein vermehrtes Auftreten von Lymphomen (40), Urothelkarzinomen (29) sowie in unserer Studie von Hauttumoren und Nierenzellkarzinomen beobachtet. Patienten mit CU hingegen wiesen insbesondere ein erhöhtes Risiko für intestinale Neoplasien auf. Unsere Studie zeigte hierbei, wie unter anderem auch die Studie von Hovde et al., vor allem bei Männern mit Colitis ulcerosa ein erhöhtes Risiko für das Auftreten kolorektaler Karzinome (31). Dieses Risiko wird nochmals durch das Vorliegen extraintestinaler Komplikationen wie z.B. einer PSC erhöht (35).

Bezüglich des Erkrankungsalters bei Erstdiagnose der Neoplasie zeigte sich sowohl in unserer Studie als auch in vergleichbaren Studien von Madanchi et al. (29) und Erichsen et al. (32) ein Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe von 50-59 Jahren. Ein früher Krankheitsbeginn sowie eine ausgeprägte entzündliche Aktivität mit ausgedehntem Befall stellen Risikofaktoren, insbesondere für die Entstehung kolorektaler Karzinome, dar (30).

Hinsichtlich des Einflusses der CED-spezifischen Medikation, vor allem der Thiopurine, sind die Ergebnisse der verschiedenen Studien sehr unterschiedlich. In der Studie von Lu et al. (50) zeigte sich beispielsweise ein antineoplastischer Effekt auf die Entstehung kolorektaler Karzinome. In unserer Studie war hingegen die Tendenz zu beobachten, dass unter Azathioprineinnahme vermehrt extraintestinale Neoplasien auftraten, wobei ein sicherer Zusammenhang nicht hergestellt werden konnte. Diese Ergebnisse zeigten auch die Studien von Kotlyar et al. (53) und Setshedi et al. (55), in denen ein häufigeres Vorkommen von Lymphomen bzw. von Hauttumoren beschrieben wurde.

Betrachtet man diese Ergebnisse, scheinen Präventionsmaßnahmen, die nur auf die Vermeidung oder Früherkennung des Auftretens intestinaler Neoplasien abzielen, nicht ausreichend zu sein. Da der Häufigkeitsgipfel zwischen 50 und 59 Jahren bei Erstdiagnose der Neoplasie liegt, ist es sinnvoll, die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen bereits in jüngeren Altersklassen zu beginnen.

Neben regelmäßigen Koloskopien sollten in bestimmten Intervallen auch sonografische Verlaufskontrollen durchgeführt werden, bei denen nicht nur die Beurteilung der Organe des Intestinaltraktes, sondern auch extraintestinaler Organe, wie z.B. der Nieren und Harnwege erfolgen sollte. Eine ebenso große Bedeutung kommt der körperlichen Untersuchung zu. Hierbei sollte unter anderem schwerpunktmäßig eine Untersuchung der Lymphknotenstationen durchgeführt werden. Kombiniert mit der Durchführung von Laboruntersuchungen würde somit die Früherkennung von Lymphomen gefördert werden. Dabei sollte insbesondere bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden (v.a. mit Thiopurinen), eine solche Vorsorge noch engmaschiger erfolgen. Eine weitere wichtige Vorsorgeuntersuchung stellt das regelmäßige Hautkrebsscreening dar. In unserer Studie sowie in der Studie von Ariyaratnam et al. (54) wurde unter Azathioprintherapie ein vermehrtes Auftreten von Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen beschrieben. Von besonders großer Bedeutung ist ein ausreichender Sonnenschutz, um der Entwicklung von Hauttumoren vorzubeugen.

Wichtig erscheint zudem das Vorliegen einer guten Compliance seitens des Patienten. Young et al. stellten als Risikofaktoren für eine schlechte Therapiekontrolle und die Entwicklung gastrointestinaler Karzinome eine zu geringe ärztliche Anbindung, eine Zurückhaltung bei der Steigerung der antiinflammatorischen Therapie sowie psychologische Komorbiditäten dar (59). Daher erscheint es wichtig, die Compliance

des Patienten zu fördern, eine stetige Anpassung der Therapie, falls notwendig, zu vollziehen, und auch psychosoziale Aspekte miteinzubeziehen.

Die endoskopische Diagnostik und Verlaufskontrolle hat weiterhin einen sehr großen Stellenwert. Positive Tendenzen in Form einer Verringerung des Auftretens intestinaler Karzinome bei CED zeigen sich unter anderem in der Studie von Kappelman et al. (43). Bestätigt wurden diese Ergebnisse auch von unserer Studie, da insgesamt sogar mehr extraintestinale als intestinale Neoplasien in unserem Studienkollektiv auftraten. Dennoch stellten kolorektale Karzinome nach wie vor die größte Gruppe der aufgetretenen Tumorentitäten dar. Kommen extraintestinale Manifestationen wie z.B. eine PSC hinzu, erhöht sich das Risiko kolorektaler Karzinome noch weiter. In der aktuellen S3-Leitlinie Colitis ulcerosa werden daher bei diesen Patienten jährliche endoskopische Kontrollen empfohlen (26). Hierzu werden verschiedene Verfahren wie z.B. die Chromoendoskopie eingesetzt, um die Sensitivität der Untersuchungen zu erhöhen. Einen besonders hohen Stellenwert in der endoskopischen Diagnostik haben jedoch weiterhin die randomisiert entnommenen Stufenbiopsien. Eine aktuelle Studie von Moussata et al. ergab, dass bei 15 % der Patienten eine Neoplasie durch die zusätzliche Durchführung von Stufenbiopsien entdeckt wurde (60).

Porschen und Strohmeier verdeutlichten in ihrer Studie die Bedeutung von Dysplasien als histologischen bzw. zytologischen Indikator einer Karzinomentwicklung. Die Klassifikation der Dysplasien ist jedoch sehr variabel und eine Unterscheidung von entzündlichen Veränderungen kann teilweise schwierig sein. Daher wird versucht, durch ergänzende Methoden wie die Durchflusszytometrie zur Detektion von DNA-Aneuploidien, Patienten mit erhöhtem Malignomrisiko möglichst früh zu identifizieren. Bei diesen Patienten können somit präventive oder therapeutische Maßnahmen individuell an das Risiko des betroffenen Patienten angepasst werden (61).

In einer aktuellen Studie von Olén et al. zeigte sich nach wie vor ein erhöhtes Risiko kolorektaler Karzinome bei Patienten mit Colitis ulcerosa verglichen mit der Normalbevölkerung, auch wenn das Risiko in den letzten Jahren insgesamt gesunken war. Auch wenn die Neoplasien bei den CU Patienten in dieser Studie in früheren Stadien diagnostiziert wurden, war das Risiko, an dem Tumor zu versterben, dennoch bei den CU Patienten erhöht (62). In unserer Studie wurden die Tumoren meistens in frühen und mittleren Stadien diagnostiziert, seltener erst in sehr fortgeschrittenen Stadien.

Zur Beurteilung der Inzidenzraten der Tumorentitäten im Vergleich zur Normalbevölkerung wäre eine Erweiterung der Studie um Patienten mit CED ohne Neoplasie notwendig. Dieser Aspekt wäre ein Ansatzpunkt für zukünftige Studien zu diesem Thema. Interessant erscheint zudem der Einfluss der Antikörpertherapien mit TNF-alpha-Hemmern, zu denen bisher kaum Studien existieren.

## 6. Zusammenfassung

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nehmen aufgrund steigender Inzidenzraten immer mehr an Bedeutung zu. Lange Krankheitsverläufe und die Notwendigkeit immunsuppressiver Therapien ziehen das Auftreten von Komplikationen nach sich. Dazu zählt neben Stenosen, Fisteln und extraintestinalen Komplikationen auch das Auftreten von Neoplasien. Während lange Zeit der Schwerpunkt auf dem Auftreten und der Prävention kolorektaler Karzinome lag, treten extraintestinale Neoplasien zunehmend häufiger auf und besitzen einen immer größeren Stellenwert.

Die Medizinische Klinik 2 des Klinikum Leverkusen ist ein tertiäres Zuweisungszentrum mit ambulanten und stationären Behandlungsangeboten zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, in dem jährlich über 1000 Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen behandelt werden.

Wir identifizierten insgesamt 54 Patienten, bei denen zwischen Mai 2000 und Januar 2020 Neoplasien auftraten und die gleichzeitig an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litten. 3 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da die Erstdiagnose der Neoplasie vor Erstdiagnose der CED erfolgte. Das gesamte Studienkollektiv bestand somit aus 51 Patienten, die in die Analyse einbezogen wurden.

Die Bedeutung der extraintestinalen Neoplasien zeigte sich vor allem in der Verteilung der Tumorentitäten im Gesamtkollektiv: 56 % der aufgetretenen Neoplasien befanden sich extraintestinal, 44 % waren intestinal lokalisiert. Männer waren in unserem Patientenkollektiv häufiger vertreten (61 %).

Hinsichtlich der Verteilung der Tumorentitäten, bezogen auf den Typ der CED, zeigte sich die deutliche Tendenz, dass Patienten mit Morbus Crohn häufiger extraintestinale Neoplasien entwickelten, Patienten mit Colitis ulcerosa hingegen intestinale. Diese Ergebnisse sollten bei der Auswahl und Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen beachtet werden.

Besondere Bedeutung sollte dabei auch der verabreichten CED-spezifischen medikamentösen Therapie zukommen. Einerseits ist eine ausreichende antiinflammatorische medikamentöse Therapie notwendig, um die entzündliche Aktivität zu kontrollieren und somit das Risiko der Entwicklung assoziierter Neoplasien

zu vermindern. Auf der anderen Seite sollte auch das Nebenwirkungsprofil beachtet werden und entsprechende Vorsorgemaßnahmen und Früherkennungsmaßnahmen ergriffen werden, um eine Tumorentstehung zu verhindern bzw. frühzeitig zu erkennen.

Zusammenfassend sollten sowohl intestinale als auch extraintestinale Neoplasien als mögliche Komplikationen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung Beachtung finden. Die Erstellung individualisierter Vorsorgeprogramme für CED Patienten scheint geboten.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease (2). *The New England journal of medicine*. 1991;325(14):1008-16.
2. Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2004. p. 58-75.
3. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(6):850-7.
4. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ 2014. *Z Gastroenterol*. 2014;52(12):1431-84.
5. Pimentel M, Chang M, Chow EJ, Tabibzadeh S, Kirit-Kiriak V, Targan SR, et al. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(12):3458-62.
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. 1996;39(5):690-7.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
8. Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2004. p. 59.
9. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *Journal of clinical pathology*. 1997;50(2):93-105.
10. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(1):21-46.
11. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV, Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official*

- clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2017;15(6):857-63.
12. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer*. 1991;67(7):2015-9.
  13. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;50(6):839-55.
  14. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 1988;29(3):342-5.
  15. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi journal of medicine & medical sciences*. 2019;7(2):66-73.
  16. Hoffmann JC, Klump B, Kroesen AJ. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2004. p. 73.
  17. Latella G, Vernia P, Viscido A, Frieri G, Cadau G, Cocco A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(5):1169-75.
  18. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854-62.
  19. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
  20. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;298(6666):82-6.
  21. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends in pharmacological sciences*. 1993;14(12):436-41.
  22. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):417-29.
  23. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(11):1699-708.
  24. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(8):1133-45.

25. Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Das CED-Handbuch für Klinik und Praxis. 2004. p. 152-9.
26. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa. *Z Gastroenterol.* 2019;57(11):1335-36.
27. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage ed2017.
28. Kooistra B, Dijkman B, Einhorn TA, Bhandari M. How to design a good case series. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2009;91 Suppl 3:21-6.
29. Madanchi M, Zeitz J, Barthel C, Samaras P, Scharl S, Sulz MC, et al. Malignancies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Single-Centre Experience. *Digestion.* 2016;94(1):1-8.
30. Algaba A, Guerra I, Castano A, de la Poza G, Castellano VM, Lopez M, et al. Risk of cancer, with special reference to extra-intestinal malignancies, in patients with inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology.* 2013;19(48):9359-65.
31. Hovde O, Hoivik ML, Henriksen M, Solberg IC, Smastuen MC, Moum BA. Malignancies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN Study. *Journal of Crohn's & colitis.* 2017;11(5):571-7.
32. Erichsen R, Jepsen P, Vilstrup H, Ekbom A, Sorensen HT. Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003. *European journal of epidemiology.* 2009;24(9):513-20.
33. Sokol H, Cosnes J, Chazouilleres O, Beaugerie L, Tiret E, Poupon R, et al. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology.* 2008;14(22):3497-503.
34. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *The New England journal of medicine.* 1990;323(18):1228-33.
35. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy.* 2002;56(1):48-54.
36. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH, Jr. Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer.* 1980;46(2):403-7.

37. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(3):574-80.
38. BARGEN JA. CHRONIC ULCERATIVE COLITIS ASSOCIATED WITH MALIGNANT DISEASE. *Archives of Surgery*. 1928;17(4):561-76.
39. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*. 1990;31(7):800-6.
40. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2015;372(15):1441-52.
41. Itzkowitz S. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease: applying molecular genetics to clinical practice. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;36(5 Suppl):S70-4; discussion S94-6.
42. von Herbay A. Karzinome bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Der Internist*. 1998;39(10):1024-9.
43. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sorensen HT, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):265-73.e1.
44. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekbohm A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut*. 1998;42(5):711-4.
45. Algaba A, Guerra I, Marin-Jimenez I, Quintanilla E, Lopez-Serrano P, Garcia-Sanchez MC, et al. Incidence, management, and course of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(4):326-33.
46. Chang M, Chang L, Chang HM, Chang F. Intestinal and Extraintestinal Cancers Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical colorectal cancer*. 2018;17(1):e29-e37.
47. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(7):1480-7.
48. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1716-23.

49. Pasternak B, Svanstrom H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *American journal of epidemiology*. 2013;177(11):1296-305.
50. Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ, Li XT, Zhang HJ. Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;47(3):318-31.
51. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(6):1345-53.
52. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(9):1298-304; quiz 7, 305.
53. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(5):847-58.e4; quiz e48-50.
54. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(2):163-9.
55. Setshedi M, Epstein D, Winter TA, Myer L, Watermeyer G, Hift R. Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(2):385-9.
56. O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science (New York, NY)*. 2005;309(5742):1871-4.
57. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(8):874-81.

58. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(2):119-30.
59. Young E, Lawrence M, Thomas M, Andrews J. Gastrointestinal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: Opportunities to enhance preventative strategies. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;3(6):513-7.
60. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, Treton X, Laharie D, Reimund JM, et al. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut*. 2018;67(4):616-24.
61. Porschen R, Strohmeyer G. [Risk of colorectal cancer in ulcerative colitis-- monitoring strategies and identification of risk patients]. *Z Gastroenterol*. 1992;30(9):585-93.
62. Olen O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10218):123-31.

## 8. Anhang

Tabelle 9: Demografische Patientendaten

Pz. Nr.	Geschlecht	MC	CU	Alter bei CED in Jahren	Alter bei CED in Jahren	Latenz in Jahren	Befall	Komplikationen	Operative Therapie	Eingetasteter Befall	Mesalazin	Prednison	Budesonid	Sulfasalazin	Mefenaminsäure/Adalimumab	Azathiopurin		6-Mercaptopurin		Methotrexat		Neoplasien				
																Kumulierte Dosis (Gramm)	Einnahmedauer (Monate)	Kumulierte Dosis (Gramm)	Einnahmedauer (Monate)	Kumulierte Dosis (Gramm)	Einnahmedauer (Monate)	Kumulierte Dosis (Gramm)	Einnahmedauer (Monate)			
1	w	x	x	41	65	24	Dünndarm	Abzess	Ileumresektion		x	x	x			669	176			669		176		Perikreas UICC B (pT3, pN0, L0, V0, pT1, G3)	Extra-intestinaler Befall	
2	w	x	x	45	52	7	sigmoidal	Keine	Keine		x		x			274	60			274		60		Colon UICC IIA (pT3a, pN0, L0, V0, total R0, G2)		
3	w	x	x	44	58	14	Dünndarm	Keine	Keine			x												Leukämie (AML) nach FAB-Diagnostik		
4	m	x	x	39	66	27	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Stenosen	mehrfache Dünndarm- und Dickdarmresektionen, endständiges Ileostoma			x						98		201				Rektum UICC IIB (T4, N1, M0)	Lymphom (ML) n.a.	
5	m	x	x	25	52	27	Dünndarm, Rektum	Fisteln, Stenosen, Abzesse	mehrfache Dünndarmresektionen, endständiges Ileostoma			x					393	86						Analkanal (Fistel-CA) UICC IIC		
6	m	x	x	16	62	46	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln, Abzess	Hemikolektomie rechts, mehrfache Dünndarm- und Dickdarmresektionen			x					113	276						Rektum UICC IV (T4, N3, M1)		
7	m	x	x	7	46	39	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln, Stenosen	Keine			x					9	3						Analbasiert (FEG) UICC IV		
8	m	x	x	53	56	3	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln	Keine			x					132	29						Analbasiert (Fistel-CA) UICC II (T2, G3, R0, L0, V0)		
9	m	x	x	26	60	33	Dünndarm, Dickdarm	Fisteln	Dün- und Dickdarmresektion	Konjunktiven	x		x				5	1						Niere UICC IA (pT1a, T1b, pMx, L0, V0, R0, G2)		
10	w	x	x	19	36	17	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Keine	Keine			x												Multifokales Colonoakarzinom (Doppelkarzinom) UICC IIA (pT3, N0, pMx, R0, L0, G3), bzw. UICC I (pT1, N0, pMx, R0, L0, G3)		
11	w	x	x	51	64	13	Dünndarm	Stenosen	Ileocecalresektion				x											Colon UICC I (pT2, Mx, M0, G1, R0, L0, V0)		
12	w	x	x	21	52	31	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln, Stenosen	Dün- und Dickdarmresektion	Gelenke			x				485	130			64			Niere UICC I (pT1a, R0, L0, V0, D2)		
13	m	x	x	21	33	12	total	Keine	Keine															Multifokales Colonoakarzinom (Doppelkarzinom) UICC I (pT1, N0, pMx, R0, L0, V0, G3)		
14	m	x	x	29	50	21	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln, Stenosen	Rektale Endilektomie, Sympathektomie				x				173	38							Multifokales Colonoakarzinom (Doppelkarzinom) UICC I (pT1, N0, pMx, R0, L0, V0, G3)	Leukämie (AML) nach FAB-Baselom n.a. Hoden n.a.
15	w	x	x	33	73	40	Dünndarm, Dickdarm	Stenosen	Keine										64					Colon UICC 0 (pTis, N0, L0, V0, R0)		
16	w	x	x	17	46	29	Dickdarm, Rektum	Fisteln	Fistelverschluss, passager Stoma								884	212		30				Rektum UICC IIA (pT2, pMx, G2, L0, V0, R0)		
17	m	x	x	50	71	21	sigmoidal	Keine	Keine															Multifokales Colonoakarzinom (Doppelkarzinom) UICC IIC (pT4a, pN2b, L1, V1, V0, R0, G2-3), bzw. UICC IIA (pT3a, pN0, L1, V0, R0, G2-3)		

Pat. N.	Geschlecht	MC	CU	Alter bei IED/Neo-CBD in Jahren	Alter bei IED/Neo-CBD in Jahren	Linzzeit in Jahren	Beitrag	Komplikationen	Operative Therapie	Extraintestinaler Befall	Mesazin	Frustration	Budesonid	Sulfasalazin	Infliximab/Adalimumab	Azathiopurin		6-Mercaptopurin		Methotrexat		Neoplasien	
																Kumulative Dosis (Gramm)	Einheitsdosis (Monate)	Kumulative Dosis (Gramm)	Einheitsdosis (Monate)	Kumulative Dosis (Gramm)	Einheitsdosis (Monate)	Intestinaler Befall	Extraintestinaler Befall
18	m		x	22	55	33	total	Keine	Totale Kolektomie mit Pouch		x												Colorektale UICC (IB, DT3, NT, LD, VO, R0, G3)
19	m	x		32	46	14	Dünndarm, Dickdarm	Fisteln	Subtotale Kolektomie 1993, Anastrosemiesektomie 1999			x											Rektum UICC I (DT2, NI, MO, G2)
20	m	x	x	36	56	20	segmental	Keine	Keine		x												Colon UICC I (DT2, NI, MX, LD, VO, R0)
21	m	x	x	35	51	16	Dünndarm, Dickdarm	Keine	Keine		x		x										Cholangioläre (G2), UICC (IB, DT2, pM, L1, VO, pM, G2, R1)
22	w	x	x	47	72	25	segmental	Keine	Keine		x		x										Uterus n.a.
23	w	x	x	19	29	10	Dickdarm, Rektum	Fisteln	Ileostomaanlage		x												Lymphom (Morbus-Hogkin Stadium III) US
24	w	x	x	32	36	4	Dünndarm, Dickdarm	Stenosen	Keine		x												Basillom, Präneoplasie von Haut n.a.
25	m	x	x	34	51	17	segmental	Keine	Kolektomie mit Pouch														Rektum UICC 0
26	m	x	x	24	60	36	Dünndarm, Dickdarm	Fisteln, Stenosen	Subtotale Kolektomie, marginale Ileum- und Duodenumsresektion				x										Neuro UICC (IB, DT, pM, jM, LD, VO, R1, G2, G3)
27	m	x	x	29	57	28	Rektum	Fisteln	Keine				x										Analabsz (Fistel-CA) UICC I/A
28	m	x	x	11	45	36	Dünndarm	Stenosen	Dünndarmresektionen		x												Colon UICC I (DT1, em3, NI, R0, VO, L0)
29	w	x	x	27	55	28	segmental	Keine	Keine		x												Rektum UICC (DT4, pM, L1, V1, R0)
30	w	x	x	43	68	25	Dünndarm	Keine	Keine	Gelenke					x						64		Tuben FGO (M6, pM5, L1, VO, R1, G3)
31	m	x	x	22	48	26	Dickdarm, Peritoneum	Keine	Keine		x												Heim UICC (IB, DT2, L1, V1, R0, chZ, S1, M6)
32	m	x	x	43	52	9	Dünndarm	Stenosen	Ileocolectomie, Dünndarmresektionen		x												Dünndarm (Jejunum) UICC I (DT1, G2, R0, L0, VO)
33	m	x	x	53	53	1	Dünndarm	Keine	Keine														Peritoneum n.a.
34	m	x	x	14	44	30	segmental	Keine	Keine		x												Appendix UICC (M, F4e, G2, R0, LD, VO)

Pz. Nr.	Geschlecht	MC	CU	Alter bei Diagnose in Jahren	Alter bei Rezidiv in Jahren	Latenz in Jahren	Befall	Komplikationen	Operative Therapie	Erkrankteher Befall	Mesalazin	Prednison	Budesonid	Sulfasalazin	Infliximab/Adalimumab	Azathioprin		6-Mercaptopurin		Methotrexat		Neoplastien	
																Kumulative Dosis (Gr/mg)	Einmalmedien (Wochen)	Kumulative Dosis (Gr/mg)	Einmalmedien (Wochen)	Kumulative Dosis (Gr/mg)	Einmalmedien (Wochen)	Kumulative Dosis (Gr/mg)	Einmalmedien (Wochen)
35	m	x	x	34	49	15	total	Keine	Keine		x	x				288	59						Nein UICC I (pT1a, L0, V0, R0, G1)
36	m	x	x	36	50	12	segmental	Keine	Keine														
37	w	x	x	26	51	25	Dickdarm	Stenosen	Ileodivertikulome	Sattelmase, Gelenke	x	x	x						123	72	1,1	14	Mamm n.a.
38	w	x	x	19	62	33	Dünndarm	Stenosen	Ileostomostomie				x			220	90						Basillom n.a.
39	m	x	x	20	35	15	Dünndarm, Rektum	Fisteln, Stenosen, Abszesse	Ileozökalresektion, Abszessentfernung, Ileostoma im Verlauf Kolektomie		x	x											Rektum UICC I/A (pT3, pMx, L0, V0)
40	m	x	x	14	34	20	total	Keine	Keine	PSC	x	x				190	40						Multifokales Colokarzinom (Dreieckkarzinom UICC I (pT2, pMx, G2, L1, V0))
41	m	x	x	44	59	15	Dünndarm	Fisteln, Stenosen	Ileumresektion, Ileostoma vorübergehend		x	x		x		320	71						Pararektale UICC I/B (pT2, pMx, L0, V0, R0, G3)
42	w	x	x	18	48	30	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln	subtotale Kolektomie		x	x											Analreife (Fistel CA) UICC I/B (pT3, pMx, L1, V0, R0, G3)
43	m	x	x	21	46	25	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln, Stenosen	Ileocoalresektion, Anorektale Resektion, Dünndarmresektion		x	x	x			999	181						Hoden UICC I/S (pT2, cM0, cM0, R0, pM1, L1, V0, R0, G3) Hoden UICC I/A (pT1, cM0, N0, R0)
44	w	x	x	33	63	30	total	Stenosen	Koelktomie mit Pouch														Schleimhautkarzinom I (pT1a, pMx, pM1, R0, L0, V0)
45	m	x	x	18	28	10	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Keine	Keine		x	x	x			149	21						Hoden UICC I/A (pT1, L0, V0, R0)
46	w	x	x	24	35	11	Dünndarm	Stenosen	Ileocoalresektion		x	x	x		x	201	128						Hirntumor (Astrozytom) Grad II
47	w	x	x	33	51	18	total	Keine	Proktokolektomie mit Pouch		x	x				657	216						Plattenepithelkarzinom n.a.
48	m	x	x	46	61	15	Dünndarm	Stenosen, Abszesse	Ileocoalresektion		x												Prostat UICC II (pT4b, pMx, pM1, R0) Basillom n.a. Neu G1 Plattenepithelkarzinom, bM, n.a.
49	m	x	x	20	38	18	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln	Fisteloperation		x	x	x		x	255	76						Basillom n.a.
50	w	x	x	24	49	25	Dünndarm, Dickdarm, Rektum	Fisteln, Abszesse	Ileocoalresektion, Hemikolektomie rechts		x	x	x			274	60						Mamm UICC IV (pT1c, pMx, M1)
51	m	x	x	25	49	24	Dünndarm	Keine	Keine		x												Dünndarm (ileum) UICC II (pT4, pM1, M0, G3, R1, V0)

n.a. = nicht angegeben  
Erläuterung der Tumorstadien nach TNM-Klassifikation siehe (27)

## Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater und Chef für das Bereitstellen der Arbeit und die hervorragende Betreuung in allen Phasen meiner Dissertation. Ich bedanke mich bei ihm für die stetige Unterstützung und Beratung während der Erstellung der Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei allen Kolleginnen der Medizinischen Klinik 2 des Klinikum Leverkusen, die mir bei der Datensuche im Archiv geholfen haben und mir stets einen Arbeitsplatz zur Datenrecherche zur Verfügung gestellt haben.

Zuletzt danke ich meiner Familie, meinen Eltern, meiner Schwester und ihrem Verlobten, sowie meinem Freund. Sie haben mich mit ihrer Unterstützung und ihrem Verständnis auf diesem Weg begleitet und so einen erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit ermöglicht.

