

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistischer Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Tumorerkrankungen bei nierentransplantierten Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Felix Aslan Fröhlich

aus Mannheim

Datum der Promotion: 04. Juni 2021

Für M.G.

1 Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

1. **Fröhlich FA**, Halleck, F., Lehner, L., Schrezenmeier, E.V., Naik, M., Schmidt, D., Khadzhyonov, D., Kast, K., Budde, K. and Staeck, O. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. PloS one. 2020;15(11):e0242805.
2. Staeck O, Halleck F, Khadzhyonov D, Lehner L, Schrezenmeier E, Kast K, Budde K, **Fröhlich FA**. FP790 Malignancies after kidney transplantation: a long-term observational study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34(Supplement_1 %@ 0931-0509).
3. Khadzhyonov D., Halleck F., **Fröhlich F.**, Lehner L., Schrezenmeyer E., Budde K., Staeck O. Malignancies in Kidney Transplant Recipients: A Long-Term Observational Study. Program. American Journal of Transplantation. 2018;18(S4 %@ 1600-6135):5-244. [Abstract D77].
4. Staeck O, Halleck F, **Fröhlich FA**, Lehner L, Schrezenmeier E, Budde K, Khadzhyonov D. FP713 DE NOVO MALIGNANCIES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: A LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY. Nephrology Dialysis Transplantation. 2018;33(suppl_1):i286-i %@ 0931-509.

Berlin, am 21.01.2021

2 Inhaltsverzeichnis

1 VORWORT	I
2 INHALTSVERZEICHNIS	II
3 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
4 TABELLENVERZEICHNIS	V
5 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
6 ABSTRACT	1
6.1 Englisch	1
6.2 Deutsch	2
7 DISSERTATION	3
7.1 Einleitung	3
7.1.1 Geschichte der Transplantation	3
7.1.2 Transplantationen heute – Fortschritte und Probleme	4
7.1.2.1 Tumore nach Transplantation	6
7.1.3 Nierentransplantationen im Fokus	8
7.1.4 Fragestellung	9
7.2 Material und Methodik	11
7.2.1 Einschlusskriterien	11
Abbildung 1: Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien	13
7.2.2 Immunsuppression	14
7.2.3 Patientengruppen und Tumore	14
Tabelle 1: Auswahlkriterien für die Match-Patienten	16
7.2.4 Statistik	17
7.3 Ergebnisse	18
7.3.1 Patientenkohorte und Tumore	18
Abbildung 2: Zuordnung der Patienten in Untersuchungsgruppen	19
7.3.2 Epidemiologische Ergebnisse nach Nierentransplantation	20
Tabelle 2: Deskriptive Analysen nierentransplanterter Patienten	21
7.3.3 Charakteristika und Verteilung aller Malignome	23
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Tumore nach Nierentransplantation	24

Tabelle 3: Charakteristika aller Tumore nach Nierentransplantation	25
Tabelle 4: WHO Klassifikation der PTLD	28
7.3.4 Inzidenz der ersten Tumordiagnose	29
Abbildung 4: Inzidenz des ersten Malignoms nach Nierentransplantation	30
7.3.5 Überleben nach Transplantation und Tumordiagnose	31
Abbildung 5: Überleben nach Transplantation	33
Abbildung 6: Überleben mit Tumor	34
Tabelle 5: Überleben nach Diagnose des ersten Karzinoms bei Nierentransplantierten	36
Abbildung 7: Überleben nach ausgewählten Tumordiagnosen	37
7.4 Diskussion	38
7.4.1 Charakteristika der Nierentransplantierten mit und ohne Karzinom	38
7.4.2 Risikofaktoren für Tumorerkrankungen nach Nierentransplantation	40
7.4.3 Inzidenzen von Tumorerkrankungen nach Nierentransplantation	42
7.4.4 Mortalität von Karzinomen nach Nierentransplantation	44
7.4.5 Die verschiedenen Krebsentitäten und ihre epidemiologische Analyse	46
7.4.5.1 Nierenzellkarzinome	46
7.4.5.2 Malignome des Gastrointestinaltrakts	49
7.4.5.3 Malignome der Prostata und des urogenitalen Systems	51
7.4.5.4 Karzinome der Atmungsorgane	53
7.4.5.5 Gynäkologische Tumore	54
7.4.5.6 PTLD und Tumore der übrigen Organsysteme	56
7.4.6 Kritischer Diskurs zur vorliegenden Studie	57
7.5 Zusammenfassung und Ausblick	58
7.5.1 Ergebnisse in der Zusammenfassung sowie im nationalen und inter-nationalen Vergleich	58
7.5.2 Prävention als Konsequenz	60
7.5.3 Validere Daten zu Hautveränderungen sind nötig	64
7.6 Literaturverzeichnis	65
8 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	75
8.1 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen	76
9 LEBENSLAUF	78
10 PUBLIKATIONSLISTE	80
11 DANKSAGUNG	82

3 *Abbildungsverzeichnis*

Abbildung 1: Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien	13
Abbildung 2: Zuordnung der Patienten in Untersuchungsgruppen	19
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Tumore nach Nierentransplantation	24
Abbildung 4: Inzidenz des ersten Malignoms nach Nierentransplantation.....	30
Abbildung 5: Überleben nach Transplantation	33
Abbildung 6: Überleben mit Tumor	34
Abbildung 7: Überleben nach ausgewählten Tumordiagnosen.....	37

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswahlkriterien für die Match-Patienten	16
Tabelle 2: Deskriptive Analysen nierentransplanterter Patienten.....	21
Tabelle 3: Charakteristika aller Tumore nach Nierentransplantation	25
Tabelle 4: WHO Klassifikation der PTLD	28
Tabelle 5: Überleben nach Diagnose des ersten Karzinoms bei Nierentransplantierten .	36

5 *Abkürzungsverzeichnis*

ANZDATA	Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry
ANZOD	Australia and New Zealand Organ Donation Registry
CCCC	Charité Comprehensive Cancer Center
CI	Konfidenzintervall; englisch: <i>Confidence Interval</i>
CUP	Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor; englisch: <i>Cancer of Unknown Primary</i>
DSO	Deutschen Stiftung Organtransplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESRD	Finale Nierenerkrankung, englisch: <i>End-Stage Renal Disease</i>
GIT	Tumore des Gastrointestinaltrakts
GODT	Global Observation on Donation and Transplantation
GYN	Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane
HEMA	PTLD und Tumore des blutbildenden Systems
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; englisch: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IQR	Interquartilsabstand; englisch: <i>Interquartile Range</i>
KT	Nierentransplantation; englisch: <i>Kidney Transplantation</i>
LUNG	Tumore der Atmungsorgane
NMSC	Nicht-melanotischer Hautkrebs; englisch: <i>Non-melanoma Skin Cancer</i>
OPTN	Organ Procurement and Transplantation Network
other	alle übrigen Tumore
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTLD	Lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation; englisch: <i>Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder</i>
RCC	Nierenzellkarzinom; englisch: <i>Renal Cell Carcinoma</i>
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standardabweichung; englisch: <i>Standard Deviation</i>

Tumorerkrankungen bei nierentransplantierten Patienten

SIR	Standardisiertes Inzidenzverhältnis; englisch: <i>Standard Incidence Ratio</i>
SOT	Organtransplantation; englisch: <i>Solid Organ Transplantation</i>
STCS	Swiss Transplant Cohort Study
URO	Tumore des Urogenitaltrakts ohne RCC
WHO	Weltgesundheitsorganisation; englisch: <i>World Health Organization</i>

6 Abstract

6.1 Englisch

Background

De-novo malignancies after kidney transplantation represent one major cause for mortality after transplantation. However, most of the studies are limited due to small sample size, short follow-up or lack of information about cancer specific mortality.

Methods

This long-term retrospective analysis included all adult patients with complete follow-up that underwent kidney transplantation between 1995 and 2016 at Charité Universitätsmedizin Mitte. All patients with diagnosis of malignancy excluding non-melanoma skin cancer (NMSC) were identified and a matched control group was assigned to the kidney transplant recipients with post-transplant malignancies.

Results

1417 patients matched the inclusion criteria. 179 malignancies post transplant were diagnosed in 154 patients (n=21 with two, n=2 patients with three different malignancies). Mean age at cancer diagnosis was 60.3±13.3 years. Overall incidence of de-novo malignancies except NMSC was 1% per year post transplant. Cancer of the kidney was the most common entity (n=49; incidence 4.20 per 1000 patient years; cancer specific mortality 12%), followed by cancer of the gastro-intestinal tract (n=30; 2.57; 50%), urinary system (n=24; 2.06; 13%), respiratory system (n=18; 1.54; 89%), female reproductive system (n=15; 1.29; 13%), post-transplant lymphoproliferative disorders and haematological tumours (n=14; 1.20; 21%), cancers of unknown primary (n=7; 0.60 100%) and others (n=22; 1.89; 27%). Male sex and time on dialysis were associated with de-novo malignancies after transplantation.

Conclusion

De-novo malignancies continue to be a serious problem after kidney transplantation. To improve long-term outcome after kidney transplantation, prevention and cancer screening should be more tailored and intensified.

6.2 Deutsch

Hintergrund

Tumorerkrankungen nach Nierentransplantation stellen einen Hauptgrund für transplantationsassoziierte Mortalität dar. Jedoch sind die meisten Studien zu diesem Thema durch kleine Kohorten, kurze Nachverfolgungszeiträume oder mangelnde Informationen über krebsspezifische Mortalität limitiert.

Methoden

Diese Studie analysiert retrospektiv alle Patienten mit vollständigem Follow-up, die am Standort Mitte der Charité Berlin zwischen 1995 und 2016 nierentransplantiert wurden. Alle Patienten mit diagnostizierten Krebserkrankungen wurden, unter Ausschluss des nicht-melanotischen Hautkrebs (NMSC), herausgefiltert und einem passenden tumorfreien Transplantierten der Kontrollgruppe („Match-Patient“) zugeordnet.

Ergebnisse

Bei 154 der 1417 eingeschlossenen Patienten fanden sich nach Nierentransplantation insgesamt 179 Tumore (n=21 hatte zwei, n=2 Patienten hatten drei verschiedene Malignome). Das Erkrankungsalter lag bei 60,3 ±13,3 Jahren. Die Gesamtinzidenz ohne NMSC betrug 1% pro Jahr nach Transplantation. Das Nierenzellkarzinom stellte die häufigste Entität dar (n=49; Inzidenz: 4,20 pro 1000 Patientenjahre; krebsspezifische Mortalität: 12%), gefolgt von Tumoren des Gastrointestinaltrakts (n=30; 2,57; 50%), des Urogenitaltrakts (n=24; 2,06; 13%), des Respirationstrakts (n=18; 1,54; 89%), der weiblichen Geschlechtsorgane (n=15; 1,29; 13%) und des hämatologischen Systems inklusive der Posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (n=14; 1,20; 27%). Ferner fanden sich Karzinome mit unbekanntem Primärtumor (n=7; 0,60; 100%) und die inhomogene Gruppe aller übrigen Tumore (n=22; 1,89; 27%). Männliches Geschlecht und Dauer der Dialysepflicht waren mit dem Neuauftreten von Tumoren nach Transplantation assoziiert.

Schlussfolgerung

Das Auftreten von Tumoren nach Nierentransplantation bleibt ein ernstzunehmendes Problem. Zur Verbesserung der Langzeit Erfolge nach Nierentransplantation sollten Krebsprävention und Screening angepasst und intensiviert werden.

7 *Dissertation*

7.1 Einleitung

Der Wunsch nicht funktionierende Körperteile auszutauschen ist sehr alt. Schon lange bedient man sich künstlicher Materialien, die Körperfunktionen übernehmen sollen. Diese Implantate und Prothesen haben sich in der Medizin etabliert und sind nach wie vor bei gewissen Indikationen das Therapiemittel der Wahl. Dem gegenüber steht andererseits die Übertragung von organischen Geweben oder Körperteilen zu Heilzwecken. Dies bezeichnet man aus medizinischer Perspektive als Transplantation [lateinisch trans = *hinüber*; planta = *Setzling, Pflänzling*; vgl. Stowasser 2. Auflage, Wien 1969, (1)]. Auf diese Form der Therapie fokussiert die vorliegende Arbeit.

7.1.1 Geschichte der Transplantation

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung der Bundesrepublik Deutschland berichtet, dass bereits vor 2500 Jahren erste reale Transplantationen stattgefunden haben (2). Die damaligen Techniken dürften mit der modernen Transplantationsmedizin allerdings wenig gemeinsam gehabt haben. Erst durch die Entdeckung von moderner Anästhesie in der Mitte des 19. Jahrhunderts wurden schmerzfreie Operationen im größeren Stil möglich. Mit der Entdeckung der Antibiotika wurden zusätzlich Infektionen eingedämmt. Es sollte allerdings noch etwas Zeit vergehen bis es zu den ersten dauerhaft erfolgreichen Transplantationen kam. Im Jahre 1954 gelang Joseph E. Murray in den Vereinigten Staaten von Amerika die erste erfolgreiche Organspende beim Menschen, eine Nierentransplantation (3). In Deutschland hat Berlin einen besonderen Stellenwert in der Transplantationsmedizin. Am Klinikum Westend wurde am 27.11.1963 die erste Nierentransplantation in Deutschland durchgeführt. Der Erfolg dieser Pionierleistung war jedoch (noch) von kurzer Dauer. Die 21-jährige Empfängerin verstarb am 6. post-operativen Tag. Die Bemühungen der beiden Urologen Wilhelm Brosig und Reinhold Nagel wurden allerdings wenig später von länger anhaltendem Erfolg gekrönt. Im Mai 1964 gelang den beiden Ärzten und deren Team, abermals am Klinikum Westend, die erste langfristige erfolgreiche Nierentransplantation in Deutschland (2, 4, 5). Sicherlich wurden die Erfolge der Pionierzeit durch die

unbefriedigenden Langzeitergebnisse, die unter den heutigen Lagen, relativiert (5). Dennoch kann vom Beginn einer neuen Transplantationsära gesprochen werden.

7.1.2 Transplantationen heute – Fortschritte und Probleme

Mittlerweile ist eine Transplantation die beste Therapie bei finalen Organerkrankungen (6). Es lassen sich dadurch nicht nur Lebensjahre retten sondern auch eine Zunahme der Lebensqualität erreichen (7). Hinzu kommen ökonomische Aspekte. Durch eine Transplantation lassen sich Kosten sparen (8).

Der durchschnittliche Gewinn an Lebenszeit liegt bei 4,4 Jahren pro Transplantatempfänger. Stellt man diese Kalkulation nur für Nierentransplantationen an, ist dieser Wert sogar noch etwas höher (7). Diese klaren Erfolge unterstreichen die therapeutische Kraft von Organtransplantationen (SOT, englisch: *solid organ transplantation*). Neben den unbestreitbaren Vorteilen dieser Therapie gibt es, wie bei jeder Therapie, auch Nebeneffekte. Chirurgische Problematiken und medizinische Schwierigkeiten können sowohl das Patienten- als auch das Transplantatüberleben negativ beeinflussen. Operative Komplikationen, Infektionen oder immunologische Probleme, um nur einige Herausforderungen exemplarisch zu nennen, stellen Hürden dar. Neben Verbesserungen im Bereich der Hygiene, Anästhesie und Chirurgie wurden in den letzten Jahrzehnten ebenfalls Fortschritte im diagnostischen, therapeutischen und pharmazeutischen Bereich erlangt. Gleichzeitig konnte durch Forschung und klinische Erfahrung ein weiterer großer Wissenszuwachs im Bereich der gesamten Medizin und auf dem Feld der Transplantation erreicht werden. Als Folge daraus haben in den letzten Jahrzehnten chirurgische Komplikationen und akute Abstoßungsreaktionen abgenommen und sich sowohl das Patienten- als auch Transplantatüberleben nach Organtransplantation merklich verbessert (9-11). Nach erfolgter Organtransplantation haben, neben Abstoßungsreaktionen und Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse und Karzinome einen wichtigen Einfluss auf die Langzeitprognose. Es gilt, diese Komplikationen im besten Fall gänzlich zu vermeiden. Gelingt dies nicht, lässt sich über gute Therapien ebenfalls ein langes Transplantat- und Patientenüberleben erreichen. In den USA und Europa verbessert sich das Patienten- und Transplantatüberleben stetig bei einer Verschiebung der Todesursachen. Infektionen, die in Europa und den USA noch bis in die 80iger Jahre eine führende Rolle in der Todesstatistik nach Transplantation spielten, nehmen im Anteil ab.

Gleichzeitig versterben signifikant mehr Transplantierte an den Folgen von Malignomen oder kardiovaskulären Events (11). Dies steht im Kontrast zu Untersuchungen aus Schwellenländern. Dort ist der Anteil der Patienten, die nach Transplantation als Folge von Infektionen versterben, nach wie vor hoch (12). Wesentliche Gründe für die Abnahme infektionsassoziierter Tode in den führenden Industrienationen sind die verbesserte (und frühere) Diagnostik und Fortschritte im therapeutischen Bereich (13). Das Erregerspektrum hat sich zwar über die letzten Jahrzehnte verschoben, dennoch bleiben opportunistische Infektionen das Hauptproblem. Sie zeichnen sich nach wie vor für den Großteil der infektionsassozierten Mortalität nach Transplantation verantwortlich (14). Neben einer Abnahme der tödlichen Verläufe hat der therapeutische Fortschritt zu einem längeren Überleben mit Infektion geführt. Es kommt also zu einer Verzögerung des Versterbens, was sich in vielen Analysen abbildet. So nahm beispielsweise insbesondere die Mortalität innerhalb des ersten Jahres mit Transplantat signifikant ab. Gleichzeitig stieg das generelle Patientenüberleben nach SOT stetig (14). Die dezidierten Gründe für die Abnahme infektionsassoziierter Mortalität mit der einhergehenden Verschiebung zu anderen Todesursachen sind vielfältig und sollen hier nur angedeutet werden (15-17). Einigkeit besteht darüber, dass das sich verändernde transplantierte Patientenkollektiv zu dieser Entwicklung entscheidend beiträgt. Durch die über Jahre guten Erfolge beim vergleichsweise gesunden Patienten wurde (und wird noch immer) die Indikation zur Transplantation schrittweise erweitert. Das für eine Transplantation gelistete Patientenkollektiv verschiebt sich kontinuierlich in Richtung „Risikopatient“. Es werden beispielsweise vermehrt ältere Menschen transplantiert, die bereits multiple systemische Begleiterkrankungen mitbringen. Konkret bedeutet dies, dass mehr Personen transplantiert werden, die bereits vor Transplantation wegen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder Diabetes therapiert werden. Es zeichnen sich noch andere Trends ab: Die Dauer der Dialyse vor Transplantation hat beispielsweise in den letzten Jahrzehnten im Durchschnitt zugenommen. Gleichzeitig wurde das immunsuppressive Regime nach Transplantation stetig verbessert (11, 14, 17). Diese Aspekte sind nur einige unter vielen, die zu einer Abnahme infektionsassoziierter Mortalität nach Transplantation in den Industrienationen beitragen. Diese Abnahme in absoluten Zahlen spiegelt sich in den Sterbestatistiken wider. Andere Todesursachen rücken in den Vordergrund. Es kommt also zu einer Verschiebung von transplantationsassoziierter Mortalität. Als Beispiel sei genannt, dass die

immunsuppressive Therapie nach Transplantation zwar eine Abstoßungsreaktion verhindert, aber auf Dauer leider zu einem gegenteiligen Gesundheitseffekt beiträgt. Erkrankungen wie Bluthochdruck und Hyperlipidämie können provoziert werden beziehungsweise sich verschlechtern. Dies führt mitunter zu mehr Atherosklerose, koronaren Herzerkrankungen und Herzinfarkten (11). Dies äußert sich insbesondere bei den Risikopatienten mit Vorerkrankungen. So erklärt man, dass kardiovaskuläre Ereignisse als Todesursache nach Transplantation, insbesondere bei älteren Organempfängern, eine führende Rolle spielen (18).

7.1.2.1 Tumore nach Transplantation

Neben kardiovaskulären Ereignissen hat, als Folge der verbesserten Langzeitprognose nach Transplantation, die Inzidenz von Tumoren zugenommen (19). Diese Zunahme schlägt sich auch in der Todesstatistik nieder. Karzinome sind in Europa und den USA mittlerweile einer der drei führenden Mortalitätsgründe nach Organtransplantation (11, 12).

Schaut man sich die Malignome nach SOT im Detail an, fallen verschiedene Aspekte auf. Einerseits findet sich eine Zunahme der Inzidenzen von Tumorerkrankungen im zeitlichen Verlauf nach Transplantation (20). Das bedeutet, dass die Anzahl der neu auftretenden Karzinome mit dem zeitlichen Abstand zur Transplantation zunimmt. Andererseits kommt hinzu, dass transplantierte Menschen per se mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Krebs entwickeln, als die allgemeine Bevölkerung (21-24). Das generelle Tumorrisiko wird also durch die Transplantation erhöht. Dieses erhöhte Risiko variiert für die verschiedenen Tumorarten und hat wahrscheinlich multifaktorielle Gründe. Als einer der Hauptursachen wird die mit der Transplantation einhergehende chronische Gabe von immunsupprimierenden Medikamenten gesehen. Diese Medikamente scheinen neben der unmittelbaren Unterdrückung des Immunsystems, was als krebsfördernd betrachtet wird, möglicherweise zusätzlich einen direkten krebsstimulierenden Effekt zu erzeugen (19, 24, 25). Insbesondere für virusassoziierte Krebsarten, beispielsweise Neoplasien die mit humanen Papillomaviren oder Herpesviren vergesellschaftet sind, wird dies angenommen (20). Die Verteilung der Krebsentitäten nach SOT, sowie deren Inzidenzen und Mortalitäten, richtet sich nach dem transplantierten Organ (24). In Japan wurden in zwei verschiedenen Studien herztransplantierte und lungentransplantierte Patienten nachuntersucht. Es zeigte sich bei den Patienten eine andere Verteilung der Malignome. Gleichzeitig war die generelle

Krebsinzidenz gegenüber anderen Organtransplantationen erhöht. Man führte diesen Effekt auf die unterschiedlich aggressiven immunsuppressiven Regime zurück, die sich in Abhängigkeit vom transplantierten Organ unterscheiden (26, 27). Diese Beobachtungen wurden nicht nur in Japan gemacht. Verschiedene Krebsinzidenzen in Abhängigkeit des transplantierten Organs wurden von mehreren Autoren aus verschiedenen Ländern der Welt beschrieben. Zu unterstreichen ist dabei als Gemeinsamkeit die gesteigerte Inzidenz gegenüber der Allgemeinbevölkerung (28-31). Neben dem Neuauftreten von Malignomen nach Transplantation, kann es auch zu einem Wiederauftreten von zuvor diagnostizierten und therapierten Tumoren kommen. Eine vorangegangene Krebsdiagnose gilt im Falle einer Transplantation als Risikofaktor für das erneute Entwickeln von Karzinomen (32, 33). Dies ist jedoch keine absolute Kontraindikation für eine Transplantation. Die therapierte Krebsart sowie der zeitliche Abstand zwischen Diagnose und Transplantation spielen eine Rolle. Je nach Tumorentität wird das Einhalten gewisser Wartezeiten zwischen Krebstherapie und Organtransplantation empfohlen (24).

Eine weitere Möglichkeit der Tumorentwicklung nach Transplantation besteht in der Übertragung eines Karzinoms mit dem transplantierten Organ (34). Genaue Daten zur Häufigkeit dieser unbeabsichtigten Krebsübertragung bestehen nicht, es kann aber davon ausgegangen werden, dass es sich glücklicherweise um ein seltenes Ereignis handelt (35). Diese Form der Transmission ist sehr tragisch und wird versucht durch eine adäquate Spenderauswahl so gering wie möglich zu halten.

Die Frage, inwieweit die erhöhte Krebsinzidenz nach SOT mit einer erhöhten Mortalität einhergeht wurde ebenfalls zu beantworten versucht. Das Risiko als Transplantiertes an Krebs zu versterben gilt gegenüber der Normalbevölkerung als erhöht. Au et al. bezifferten die Risikoerhöhung im Durchschnitt auf den Faktor 2,5 (21). Eine Untersuchung aus Taiwan errechnete sogar eine dreimal so hohe Krebsmortalität (28). Dieser Faktor unterliegt allerdings vielen Einflussfaktoren und richtet sich maßgeblich nach dem Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt. Das Risiko eines tumorassoziierten Versterbens ist für junge Transplantierte gegenüber der nicht transplantierten Referenzgruppe höher als für ältere (21). In diesen Mortalitätsuntersuchungen spielen ferner die Krebsart als auch das transplantierte Organ eine Schlüsselrolle (28, 36).

Die Tumorgröße als auch die Aggressivität sind im Falle einer Krebserkrankung entscheidende prognostische Faktoren. Es wurde gezeigt, dass insbesondere Karzinome nach SOT eher in fortgeschrittenen Stadien detektiert werden und sich als

biologisch besonders aggressiv präsentieren (22). Diese Tatsachen erschweren die Therapie und Reduzieren die Heilungschancen. Dies mag erklären, weshalb Tumore bei Transplantierten häufig zum Tode führen. In einer kanadischen Analyse rangierte krebsassoziiertes Versterben nach SOT besonders weit vorne und präsentierte in der Mortalitätsanalyse sogar die zweithäufigste Todesursache (23).

Inzidenz- und Mortalitätsanalysen sind mit einem weltweiten Blick von enormer Wichtigkeit. Die *Global Observation on Donation and Transplantation* (GODT) zählte im Jahr 2016 weltweit 135'860 transplantierte Organe, eine Zunahme von 7,25% gegenüber 2015 und mehr als 10% Zunahme gegenüber 2014 (37). Eine weitere Zunahme der weltweit transplantierten Organe wurde von der GODT ebenfalls in dem im Oktober 2019 erschienen Report zur weltweiten Transplantationsaktivität für das Jahr 2017 beschrieben, wenn auch weniger ausgeprägt ($n_{2017}=139'024$) (38). Es darf erwartet werden, dass diese Anzahl global betrachtet noch weiter ansteigen wird, da die Anzahl an weltweit durchgeführten Transplantationen weniger als 10% des globalen Bedarfs deckt (37). Gleichzeitig ist zu erwarten, dass sich die Langzeitprognose von Transplantation in Schwellenländern ebenfalls verbessert und europäischen und nordamerikanischen Standard annehmen wird (12). Mit Hinblick auf die Menge an globalen Transplantationen, sowie der stetigen Zunahme der Lebenserwartung nach Transplantation, ist das Wissen über transplantationsassoziierte Tumore von enormer Wichtigkeit.

7.1.3 Nierentransplantationen im Fokus

Gemäß GODT waren während der letzten Jahre knapp zwei Drittel der weltweit transplantierten Organe Nieren ($n_{2017}=90'306$ beziehungsweise $n_{2016}=89'823$), die meisten davon allogene Totspenden (37, 38). Dies bedeutet, dass das gespendete Organ einem anderen Menschen nach Feststellung des Hirntods („Leichenspende“ / „Totspende“) entnommen wurde. Dem gegenüber stehen Organspenden von lebenden Person („Lebendspende“), eine im Fall von Nierentransplantation ebenfalls gängige Form der Spende. Die *allogene* Spende ist im Falle einer Nierentransplantation der Normalfall. Deutlich seltener sind Spender und Empfänger eineiige Zwillinge, also genetisch identisch. In diesem Fall spricht man von *syngener* Transplantation. Auch in Deutschland ist die Niere das am häufigsten transplantierte Organ. Gemäß der *Deutschen Stiftung Organtransplantation* (DSO) wurden 2019 in Deutschland 2132

Nierentransplantationen (KT, englisch: *Kidney Transplantation*) durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von 56,6% aller im Jahr 2019 durchgeführter Organtransplantationen in Deutschland (39). Ein Wert, der sich im Wesentlichen gegenüber den vorangegangenen Jahren kaum änderte (40).

Durch den großen Anteil an Nierentransplantationen profitieren von dem Wissen über Tumorerkrankungen bei nierentransplantierten Patienten alle Transplantationsprogramme. Überraschenderweise ist die Anzahl an Studien, die sowohl Inzidenzen als auch Mortalitäten von Tumoren nach allogener Nierentransplantation beschreiben, überschaubar. Es wurde bereits dargelegt, dass das Auftreten von Krebserkrankungen nach Nierentransplantation ein ernsthaftes Problem darstellt und zunimmt (25, 41). Mit Hinblick auf die Tumormortalität gibt es widersprüchliche Untersuchungen. Es gibt Annahmen, dass die Krebsmortalität von nierentransplantierten Patienten auf Grund von konkurrierenden Ereignissen möglicherweise nur wenig erhöht sei (32). Dem gegenüber stehen Untersuchungen, die bei nierentransplantierten Patienten neben erhöhten Inzidenzen auch erhöhte Mortalitäten beschrieben (23). Hinzu kommt, dass sich die Inzidenzen, Mortalitäten und Risikofaktoren für eine Krebsentwicklung regional und individuell unterscheiden (25, 36, 41-44). Epidemiologische Untersuchungen und Analysen können diese Unklarheiten bereinigen und Hilfestellung für zukünftige Therapien und Behandlungsstrategien geben. Dabei besteht die grundsätzliche Problematik, dass sich Risikofaktoren, Inzidenzen und Mortalitäten von Krebserkrankungen schwer präzise messen lassen. Dies gilt sowohl für transplantierte Personen als auch für die Allgemeinbevölkerung, aber insbesondere für seltene Ereignisse.

7.1.4 Fragestellung

Die meisten Studien, die sich mit Inzidenzen und Mortalitäten nach Nierentransplantation beschäftigen haben ihre Limitationen in kleinen Kohorten, kurzen Untersuchungszeiträumen, mangelnder Information über krebspezifische Mortalitäten oder stützen sich auf Daten aus nationalen Registern. Beispielsweise werden viele Daten im *Cincinnati Transplant Tumor Registry* und im *Australia and New Zealand Organ Donation registry* (ANZOD) gesammelt. In Deutschland werden Daten zu Krebserkrankungen im Zentrum für Krebsregisterdaten, einer Institution des Robert Koch-Instituts (RKI) gesammelt. Nationale Register haben viele Vorteile und schließen

eine große Anzahl an Patienten ein. Allerdings erfolgen die Meldungen an diese Register häufig unvollständig. Dies führt möglicherweise zu einer Unterschätzung der echten Krebsinzidenz und Mortalität (41). Registerdaten haben folglich eine gewisse Ungenauigkeit. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es potentielle Daten- und Meldelücken soweit wie möglich zu reduzieren. Die Analysen sollen auf soliden und verlässlichen Daten basieren, die über einen langen Zeitraum erhoben wurden. Dazu wurden für die vorliegende Studie systematisch alle medizinischen Aufzeichnungen verschiedener Institutionen der Charité Universitätsmedizin Berlin und die des örtlichen Krebsregisters analysiert und zusammengeführt. Die Studie zielt darauf ab Risikofaktoren, Verteilung, Inzidenzen und Mortalitäten von Tumoren bei nierentransplantierten Personen exakt zu beschreiben. Sie soll dadurch insbesondere folgende Fragen beantworten:

1. Welche Verteilung von Tumoren treten nach Nierentransplantation auf?
2. Wie hoch sind die Tumorinzidenzen und das tumorassoziierte Versterben nach Nierentransplantation?
3. Welche klinische Relevanz haben diese Ergebnisse für zukünftige Behandlungen?

7.2 Material und Methodik

7.2.1 Einschlusskriterien

Die vorliegende Studie analysiert retrospektiv alle zum Zeitpunkt der Transplantation volljährigen Personen (≥ 18 Jahre), die erstmalig zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2016 am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin nierentransplantiert wurden. Entsprechend wurden zum Zeitpunkt der Nierentransplantation minderjährige Patienten ausgeschlossen. Ebenso wurden Personen ausgeschlossen die mehrere Nierentransplantate erhielten, sofern die erste transplantierte Niere außerhalb des oben genannten Zeitraums lag oder alio loco transplantiert wurde. Mehrfach transplantierte Patienten, deren erste Transplantation oben genannte Kriterien erfüllte, wurden in die Studie eingeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium war eine lückenlose, einwandfreie und nachvollziehbare Dokumentation der einzelnen Transplantierten.

Die einzuschließende Kohorte wurde mittels der Patientendokumentationssoftware der Charité Universitätsmedizin Berlin herausgefiltert. Zur Sicherstellung einer soliden Datengrundlage wurden die Krankenakten und Arztbriefe nach durchgeführter Nierentransplantation verwendet. Gleichzeitig wurden alle vorhandenen Einträge der Studienakte sowie Aufzeichnungen von früheren Charité Aufenthalten analysiert. Ebenfalls wurde die klinikinterne, webbasierte Datenbank T-Base[®] zur Datenvervollständigung verwendet. Diese Datenbank entstand im Jahre 1996 aus einer Kooperation der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie des Universitätsklinikums Charité Berlin (CCM) und dem Institut für Informatik der Humboldt-Universität zu Berlin. T-Base[®] dient der Erfassung und Verarbeitung von Daten nierentransplantierten Patienten. Alle nierentransplantierten Personen sind mit einer elektronischen Akte versehen, die feste medizinische Daten, Spenderdaten, den ambulanten Patienten- und Medikamentenverlauf sichert. Zusätzlich sind auch die Ergebnisse aller an der Charité durchgeführten klinischen und paraklinischen Untersuchungen dort abgespeichert (45, 46). Zur Gewährleistung einer hohen Datenqualität wurden ferner die Akteneinträge der transplantierten Patienten im Charité Comprehensive Cancer Center (CCCC) abgefragt. Das CCCC ist eine Institution der Charité, in der die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Tumormedizin unter den verschiedenen Charité Centren, den interdisziplinären Organtumorzentren und Fachdisziplinen übergreifend organisiert und koordiniert wird. Zusätzlich erhält das

CCCC epidemiologische Daten (zum Beispiel Todesdaten) von Behörden. Dazu zählt beispielsweise das Einwohnermeldeamt. Transplantierte, die aus verschiedenen Gründen die Weiter- und Nachbehandlung nach Nierentransplantation an anderen Zentren als der Charité wahrnahmen, wurden jährlich angerufen, um ein regelmäßiges Follow-up zu gewährleisten. Ließ sich durch das Zusammentragen der verschiedenen Quellen kein vollständiges Follow-up nachvollziehen, wurden die Patienten aus der Untersuchung ausgeschlossen (Abbildung 1, Seite 13).

Die eingeschlossenen Personen wurden ab dem Tag der Nierentransplantation analysiert. Für Patienten, die innerhalb des Untersuchungszeitraums mehrfach transplantiert wurden, wurde das Datum der ersten Nierentransplantation für alle weiteren Analysen gewählt. Der Beobachtungs- und Analysezeitraum endete am 31.07.2017. Lag der letzte Patientenbesuch und Akteneintrag in unsere Zentrum vor dem 31.07.2017 wurde das Datum des letzten Eintrags zur weiteren Analyse verwertet. Im Falle des Versterbens des Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums endete der Analysezeitraum entsprechend mit dem Todesdatum.

Die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Organspenden und Transplantation sind im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und der Deklaration von Istanbul. Es wurde keine illegalen kommerziellen Transaktionen getätigt. Es wurden keine Organe von zum Tode verurteilter Häftlinge oder andere unethische Praktiken zur Organrekrutierung angewendet. Alle Untersuchungen wurden durch den Ethikausschuss 1 der Ethikkommission der Charité genehmigt (Antragsnummer: EA1/048/14).

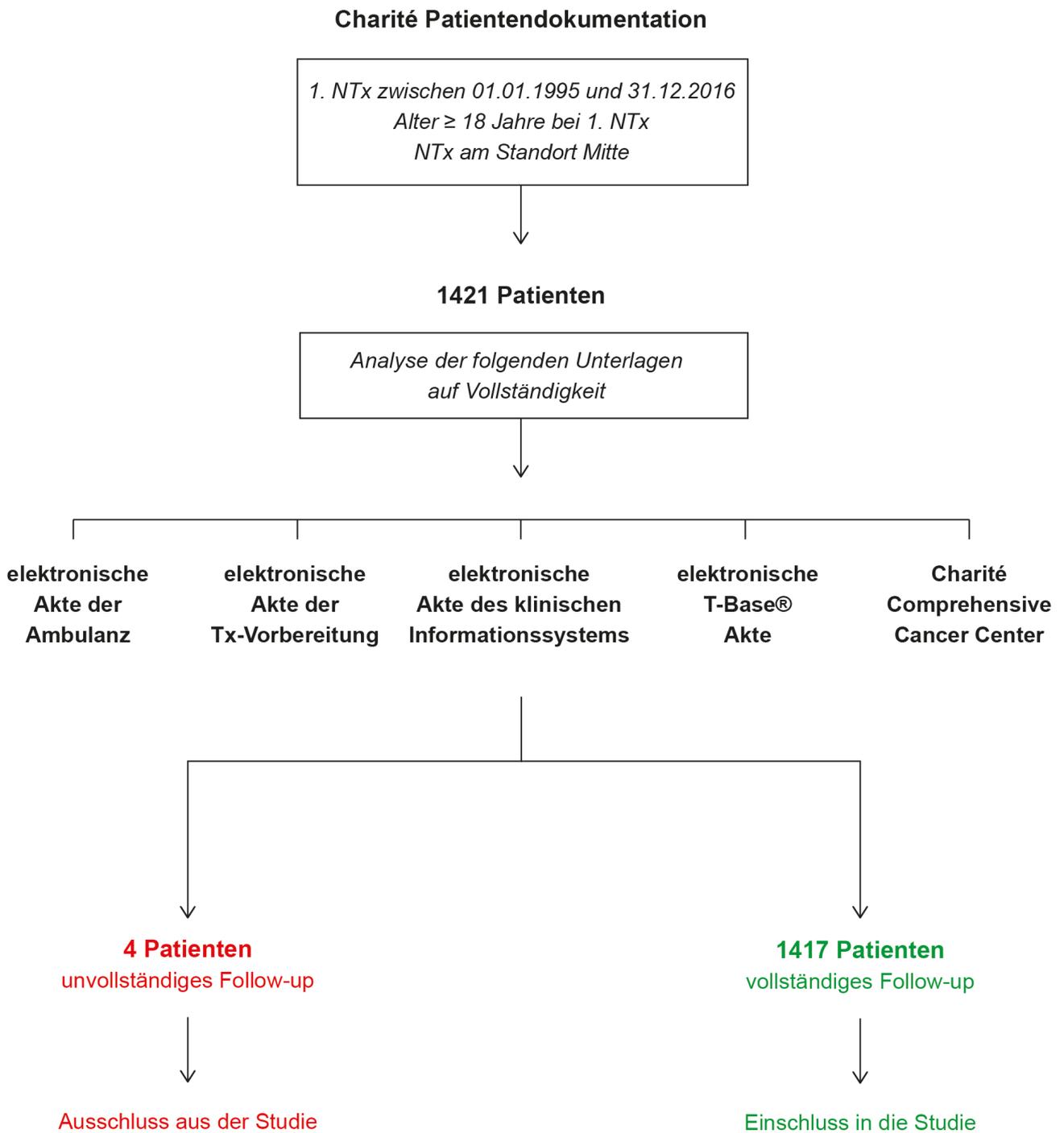


Abbildung 1: Patientenrekrutierung und Einschlusskriterien

Schematische Darstellung zum Vorgehen der Patientenrekrutierung und der Sicherstellung von lückenlosem Follow-up

7.2.2 Immunsuppression

Das am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin gängige Therapieschema, welches auch die in dieser Studie beschriebene Kohorte betrifft, wurde bereits in einer früheren Veröffentlichung unseres Teams beschrieben (47). Anbei eine kurze Zusammenfassung. Die initiale Immunsuppression beinhaltet eine Induktionstherapie (Anti-Interleukin 2 Rezeptor Antikörper), Calcineurin Inhibitoren (Cyclosporin, Tacrolimus), Mycophenolate und Steroide. Antithymoglobulin (ATG) wurde an unserem Zentrum kaum verwendet (47).

7.2.3 Patientengruppen und Tumore

Alle eingeschlossenen Patienten wurden nach bösartigen Tumordiagnosen gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, englisch: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) untersucht. Der nicht-melanotische Hautkrebs (NMSC, englisch: *Non-melanoma Skin Cancer*; ICD-10 Code: C44) wurde, analog zu den Analysen zum Krebsgeschehen in Deutschland vom RKI, nicht in die Tumorauswertung miteingeschlossen (48, 49). Transplantierte mit einem Tumor gemäß der genannten Definition im zeitlichen Verlauf nach Nierentransplantation wurden in der „Tumorgruppe“ zusammengefasst. Alle eingeschlossenen Patienten, die nach Transplantation keinen Tumor entwickelten, wurden der tumorfreien „Kontrollgruppe“ zugeordnet.

Malignome wurden mittels der elektronischen Patientenakten der behandelnden Klinik, dem klinischen Informationssystem der Charité Berlin, der T-Base[®] Datenbank und dem Datenpool des Charité Comprehensive Cancer Center ermittelt. Rezidive von Tumoren deren Datum der Erstdiagnose zeitlich nach dem Datum der Transplantation lag, wurden nicht als neuer Tumor gewertet. Entwickelte ein Patient mehr als einen Tumor nach Nierentransplantation, so wurde für alle patientenbezogenen Analysen ausschließlich der erste Tumor nach Transplantation betrachtet. Nicht-melanotischer Hautkrebs wurde, wie eingangs erwähnt, nicht als maligner Tumor gewertet. Patienten deren Patientendokumentation ein NMSC erwähnte entfielen also auf die Kontrollgruppe, sofern kein anderes malignes Karzinom gemäß der vorliegenden Definition detektiert wurde. Identisch wurde verfahren mit Patienten mit Tumoren in der prä-transplantären Anamnese. Sie wurden ebenfalls der tumorfreien Kontrollgruppe

zugeordnet, sofern sie nach der Transplantation keinen malignen Tumor entwickelten. Dieses Procedere wurde analog dem Vorgehen aller anderen tumorfreien Transplantierten gewählt. Fand sich bei diesen Patienten ein Karzinom nach der Nierentransplantation, dann entfielen sie auf die Tumorgruppe (Abbildung 2, Seite 19). Der Zeitraum zwischen Datum der Nierentransplantation und Datum der ersten Tumordiagnose wurde für alle eingeschlossenen Patienten mit malignem Karzinom errechnet. Im Fall der Patienten der Tumorgruppe mit prä-transplantärem Karzinom wurde analog das Datum der ersten Tumordiagnose nach Nierentransplantation verwendet. Bei allen Patienten der Tumorgruppe wurde, im Fall des Versterbens innerhalb des Untersuchungszeitraums, der Todesgrund herausgearbeitet. Stand der Patiententod im Zusammenhang mit der Tumordiagnose, beispielsweise durch ein Rezidiv, eine Metastase oder eine palliative Situation, wurde der Tod als Tumor assoziiert gewertet. Alle Patienten der Tumorgruppe, die aus anderen Gründen verstarben, beispielsweise an Infektionen oder kardiovaskulären Ereignissen, wurden nicht in dieser Kategorie gezählt.

Um statistische Verzerrungen als Folge von epidemiologischen und demographischen Unterschieden zwischen den Transplantierten mit und ohne Tumor zu reduzieren, wurde jedem Transplantierten mit malignem Karzinom ein passender Transplantierter der tumorfreien Kontrollgruppe („Match-Patient“) zugeordnet. Die resultierende Gruppe namens Match-Kontrollen entspricht in der Anzahl der eingeschlossenen Transplantierten folglich der Tumorgruppe ($n_{\text{Tumorgruppe}} = n_{\text{Match-Kontrolle}}$). Der tumorfreie transplantierte „Match-Patient“ sollte aus Gründen der Vergleichbarkeit dem Transplantierten mit Krebsdiagnose möglichst ähnlich sein. Folgende Kriterien wurden bei der Auswahl des Match-Patienten berücksichtigt: Die Beobachtungsdauer nach Nierentransplantation durfte im Falle des Match-Patienten nicht kürzer sein als der Zeitraum zwischen Transplantation und Tumordiagnose des korrespondierenden Tumor-Patienten. Die Beobachtungsdauer nach Transplantation („Follow-up“) ist, sofern kein Verlust des Transplantats auftrat, mit der Dauer der Immunsuppression gleichzusetzen. Durch dieses Auswahlkriterium wurde sichergestellt, dass die Dauer der Immunsuppression des Match-Patienten nicht kürzer war, als die des Tumor-Patienten bis zur Tumordiagnose. Anders ausgedrückt durfte der tumorfreie Kontrollpatient nicht die Immunsuppression beendet haben, bevor der korrespondierende Tumor-Patient das erste Karzinom nach Transplantation entwickelt hatte. Dieses Vorgehen wurde auch angewendet, im Falle einer Tumorentwicklung

nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie. Dieser Fall hatte keinen Einfluss auf die Auswahl des korrespondierenden Match-Patienten. Als Auswahlkriterium wurde ebenfalls der gesamte Zeitraum zwischen Transplantation und Tumordiagnose berücksichtigt. Ein weiteres Auswahlkriterium für den Match-Patienten war das Patientenalter, welches zum Zeitpunkt der Transplantation auf ± 4 Jahre identisch zum Patienten aus der Tumorgruppe sein musste. Handelte es sich um einen geschlechtsspezifischen Krebs, beispielsweise um einen Tumor der Prostata oder der Ovarien, musste das Geschlecht des Match-Patienten dem des Patienten mit Malignom entsprechen. Ferner wurde, um die Transplantationsära und das zu diesem Zeitpunkt vorherrschende immunsuppressive Regime vergleichbar zu halten, das Jahr der Transplantation ebenfalls auf ± 4 Jahre identisch gewählt. Fanden sich mehrere Patienten der Kontrollgruppe, die als Match-Patient geeignet waren, wurde immer der Patient mit der kleinsten Differenz in den genannten Kriterien gewählt, das gleiche Geschlecht bevorzugt und die längste Beobachtungsdauer nach Transplantation gewählt. Die Auswahl der potentiellen Match-Patienten wurde computerunterstützt vorgenommen.

Tabelle 1: Auswahlkriterien für die Match-Patienten

Auswahlkriterium	Bedingung
Patientenalter bei 1. NTx	Identisch ± 4 Jahre
Transplantationsära / Jahr der 1. NTx	Identisch ± 4 Jahre
Geschlecht	Identisch, wenn Tumor geschlechtsspezifisch Bevorzugt identisch, wenn Tumor geschlechtsunspezifisch
Immunsuppression	Dauer bei Match-Patient mindestens so lange wie Zeitraum zw. 1. NTx und Tumordiagnose des Tumor-Patienten

NTx - Nierentransplantation

Die tumorfreien Match-Patienten wurden entsprechend der in Tabelle 1 genannten Kriterien aus der gesamten Gruppe der tumorfreien Transplantierten herausgefiltert und zugeordnet. Für jeden Match-Patienten wurde ein individuelles virtuelles Tumordiagnosedatum errechnet. Dazu wurde der Zeitraum zwischen Nierentransplantation und Diagnosedatum des ersten Malignoms für jeden einzelnen Patienten der Tumorgruppe auf den Tag genau errechnet. Dieser Zeitraum wurde auf die tumorfreien Match-Patienten übertragen. Es ergab sich für jeden Match-Patienten ein virtuelles Tumordiagnosedatum, welches gemessen am Zeitraum nach Transplantation identisch zum korrespondierenden Tumor-Patienten ist. Alle Berechnungen der Match-Patienten die das Datum der Tumordiagnose verwenden wurden also ausgehend von dem identischen Zeitpunkt nach Transplantation des korrespondierenden Tumor-Patienten erstellt.

7.2.4 Statistik

SPSS (Version 24.0.0.0, IBM, Chicago, IL USA) und Excel (Version 14.1.0., Microsoft® Excel® für Mac 2011) wurden zur Errechnung, Auswertung und Darstellung der Ergebnisse verwendet. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD, englisch: *Standard Deviation*) angegeben, wenn die Schiefe zwischen -1 und 1 rangierte. Anderenfalls wurde der Median +/- SD oder der Interquartilsabstand (IQR, englisch: *Interquartile Range*) berechnet und angegeben. Signifikante Unterschiede wurden auf dem Level $p < 0,05$ berechnet. Dazu wurde im Fall von normalverteilten Daten der t-Test verwendet. Für alle anderen Daten wurde der Man-Whitney-U-Test angewendet. Zur Berechnung des kumulativen Risikos eines Malignoms, der prognostizierten Tumorinzidenz, dem Überleben nach Transplantation und dem Überleben nach Diagnose eines Tumors wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet.

7.3 Ergebnisse

7.3.1 Patientenkohorte und Tumore

1421 volljährige Personen wurden zwischen dem 01.01.1995 und dem 31.12.2016 erstmalig am Standort Mitte der Universitätsmedizin Charité nierentransplantiert. 1417 Transplantierte erfüllten die Einschlusskriterien ($n_{\text{Tx-Patient}}=1417$). In 4 Fällen ließ sich kein vollständiges Follow-up gewährleisten, weshalb diese Patienten für die weiteren Analysen ausgeschlossen wurden (Abbildung 1, Seite 13). Der Anteil der Transplantierten, die wegen mangelnder Dokumentation ausgeschlossen wurden beläuft sich damit auf 0,28%. Während des Untersuchungszeitraums fanden sich nach Transplantation insgesamt 179 maligne Tumore ($n_{\text{Tumor}}=179$) bei 154 Patienten ($n_{\text{Tumor-Patient}}=154$). Die Differenz zwischen der Anzahl der Malignome und der Anzahl der Transplantierten mit Krebsdiagnose lässt sich durch 23 Personen erklären, die mehr als einen Tumor entwickelten. Insgesamt gab es 21 Patienten, die an zwei und zwei Patienten die an drei Malignomen erkrankten. Bei 45 Patienten fanden sich im Zeitraum vor der ersten Transplantation insgesamt 52 Tumore. Vier dieser 45 Patienten entwickelten nach Transplantation jeweils ein Karzinom (Abbildung 2, Seite 19).

Tumorerkrankungen bei nierentransplantierten Patienten

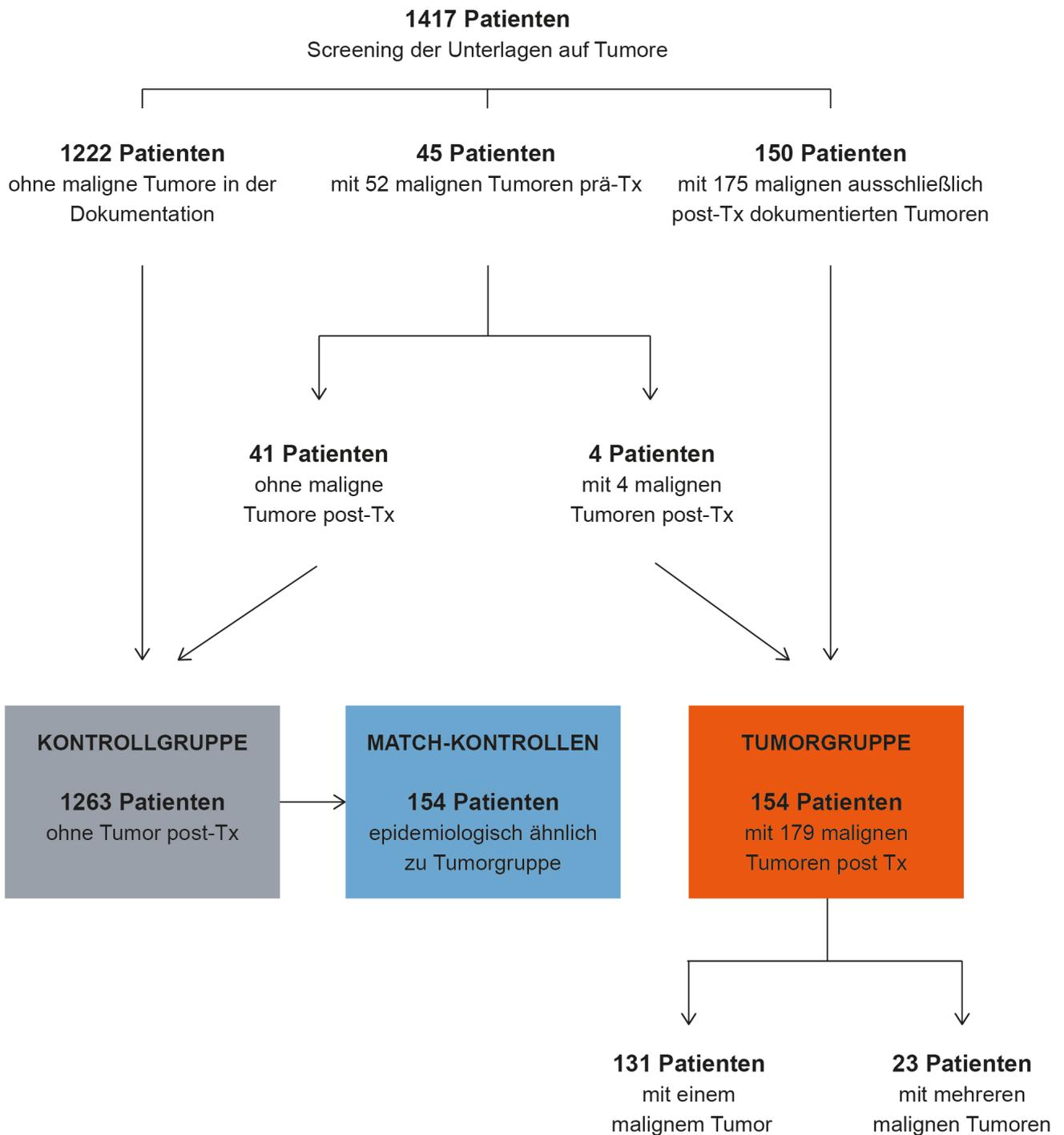


Abbildung 2: Zuordnung der Patienten in Untersuchungsgruppen

Algorithmus der Patientenzuordnung in die verschiedenen Untersuchungsgruppen:

Kontrollgruppe = grau;

Match-Kontrollen = blau;

Tumorgruppe = orange;

7.3.2 Epidemiologische Ergebnisse nach Nierentransplantation

Insgesamt belief sich der Untersuchungszeitraum auf 11666 Patientenjahre. 39% der in die Analyse eingeschlossenen 1417 Patienten war weiblich. Der Frauenanteil der 154 Transplantierten mit Krebs lag bei 30%. Die detaillierten Ergebnisse der epidemiologischen und demographischen Charakteristika und Unterschiede der verschiedenen Gruppe sind in Tabelle 2 (*Seite 21*) aufgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Analyse kurz zusammengefasst. Frühere Untersuchungen beschrieben die Dauer der Immunsuppression und das Patientenalter als zwei wichtige Prädiktoren für das Auftreten von Malignomen nach SOT im Allgemeinen und bei nierentransplantierten Patienten im Speziellen (41, 43). Die Immunsuppression beginnt mit der Transplantation und wird in der vorliegenden Arbeit mit der „Beobachtungszeit nach Transplantation“ beschrieben. In der für diese Arbeit untersuchten Kohorte zeigte sich zwischen den Transplantierten mit Tumor („Tumorgruppe“) im Vergleich zu allen tumorfreien Transplantierten („Kontrollgruppe“) sowohl ein Altersunterschied zum Zeitpunkt der Transplantation als auch ein Unterschied in der Dauer der Immunsuppression. Wie in Tabelle 2 aufgeführt, lag das Durchschnittsalter tumorerkrankter Transplantierte zum Zeitpunkt der Transplantation bei $54,5 \pm 13,9$ Jahren. Sie waren damit signifikant älter ($p < 0,001$) als die tumorfreie Kontrollgruppe, deren durchschnittliches Alter sich auf $49,3 \pm 14,8$ Jahre berechnete. Ebenso ist aus Tabelle 2 ersichtlich, dass die tumorfreie Kontrollgruppe durchschnittlich $8,0 \pm 5,3$ Jahre nach Transplantation beobachtet wurde. Die damit einhergehende Dauer der Immunsuppression war insgesamt signifikant kürzer ($p < 0,001$) als die der Tumorgruppe ($9,8 \pm 5,1$ Jahre; Tabelle 2).

Um Verzerrungseffekte als Folge von Patientenalter und Immunsuppression in den statistischen Analysen gering zu halten wurden im Vorfeld aus der Gesamtgruppe der tumorfreien Transplantierten so genannte „Match-Patienten“ ausgewählt. Das genaue Auswahlverfahren und die Auswahlkriterien dieser Match-Patienten sind im Kapitel „Material und Methodik“ ausgiebig erläutert und in Tabelle 1 (*Seite 16*) visualisiert. Die Ergebnisse und resultierenden demographischen Charakteristika der Match-Patienten sind ebenfalls in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Deskriptive Analysen nierentransplantierte Patienten

	Tumorgruppe (Transplantierte mit Tumor)	Match-Patienten (ohne Tumor)	p	Kontrollgruppe (Transplantierte ohne Tumor)	p
Anzahl an Transplantierten	n=154	n=154		n=1263	
Alter bei Transplantation Jahre (\pm SD)	54,5 (\pm 13,9)	54,5 (\pm 13,8)	0,996	49,3 (\pm 14,8)	<0,001
Alter bei Tumordiagnose Jahre (\pm SD)	60,3 (\pm 13,3)	n. a.		n. a.	
Spenderalter Jahre (\pm SD)	53,4 (\pm 15,5)	55,2 (\pm 15,1)	0,314	52,7 (\pm 14,7)	0,586
Lebendspenden n (%)	36 (23%)	45 (29%)	0,300	428 (34%)	0,008
Beobachtungsdauer nach Transplantation Jahre (\pm SD)	9,8 (\pm 5,1)	10,8 (\pm 4,7)	0,060	8,0 (\pm 5,3)	<0,001
weibliches Geschlecht n (%)	46 (30%)	61 (40%)	0,094	507 (40%)	0,014
Re-Transplantationen im Beobachtungszeitraum, n (%)	12 (8%)	4 (3%)	0,069	38 (3%)	0,008
Dauer der Dialyse vor Transplantation Monate (IQR)	49 (27-74)	32 (16-67)	0,011	43 (17-77)	0,212
Mismatche, n (\pm SD)	2,8 (\pm 1,7)	2,9 (\pm 1,7)	0,554	2,7 (\pm 1,7)	0,658
Beobachtungsdauer nach Tumordiagnose [†] Jahre (\pm SD)	4,0 (\pm 3,8)	5,0 (\pm 3,6)	0,013	n. a.	
5-Jahres Transplantatüberleben zensiert für Tod	88,7%	91,4%	0,448	87,6%	0,645
10-Jahres Transplantatüberleben zensiert für Tod	73,1%	78,5%	0,573	74,2%	0,708

† im Falle von Match-Patienten ausgehend vom „virtuellen“ Datum der Tumordiagnose, entsprechend des korrespondierenden Tumor-Patienten (detaillierte Erläuterung > Material und Methodik)

Wie beabsichtigt gleicht das durchschnittliche Lebensalter der Match-Patienten zum Zeitpunkt der Nierentransplantation (54,5 ±13,8 Jahre) dem der Tumorgruppe und unterscheidet sich lediglich in der Standardabweichung. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,996$). Die Dauer der Immunsuppression („Beobachtungsdauer nach Transplantation“) des Match-Patienten musste länger sein, als der Zeitraum zwischen erster Nierentransplantation und erster Tumordiagnose des korrespondierenden Tumor-Patienten (Tabelle 1). Dieses Auswahlkriterium konnte im Vorfeld ebenfalls erreicht werden: Für jeden Tumor-Patienten wurde ein geeigneter Match-Patient gefunden. Die „Beobachtungsdauer nach Transplantation“ betrug im Durchschnitt für die tumorfreien Match-Patienten 10,8 ±4,7 Jahre (Tabelle 2). Im Vergleich mit der gesamten tumorfreien Kontrollgruppe („Transplantierte ohne Tumor“) und der Tumorgruppe („Transplantierte mit Tumor“) war dieser Zeitraum länger. In fast allen Fällen ist dieser Zeitraum mit der Dauer der Immunsuppression gleichzusetzen. Der Unterschied dieser Zeiträume ist auf dem Niveau $p<0,05$ jedoch nicht signifikant ($p=0,06$; Tabelle 2).

Es lassen sich noch weitere Schlüsse aus der in Tabelle 2 dargestellten Analyse ziehen. Tumorerkrankte waren eher männlich (70% versus 60% [Kontrollgruppe]) und erhielten seltener eine Lebendspende (23% versus 29% [Match-Kontrollen] versus 34% [alle Kontrollen]). Offensichtlich scheinen auch die Mehrfachtransplantationen sowie die Dauer der Dialyse vor Transplantation mit der Entwicklung eines Malignoms assoziiert zu sein. Die Patienten der Tumorgruppe erhielt anteilig häufiger eine Re-Transplantation (8%) und waren durchschnittlich länger dialysepflichtig (49 Monate, IQR: 27-74 Monate) als die Kontrollgruppen (jeweils 3%; Match-Patienten: 32 Monate, IQR 16-67 Monate; Kontrollgruppe: 43 Monate, IQR 17-77 Monate). Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen fand sich im Alter des Organspenders (53,4 ±15,5 Jahre [Tumorgruppe] versus 55,2 ±15,1 [Match-Patienten] versus 52,7 ±14,7 [Kontrollgruppe]). Das 5- und 10-Jahres-Transplantatüberleben war im Falle der Match-Patienten (91,4% und 78,5%) gegenüber der Tumorgruppe leicht erhöht (88,7% und 73,1%), aber nicht auf statistisch signifikantem Niveau ($p=0,448$ und $p=0,573$). Auch das durchschnittliche Transplantatüberleben der Kontrollgruppe unterschied sich nur wenig von der Tumorgruppe ($p=0,645$ und $p=0,708$). Die durchschnittliche Zahl der „Mismatche“, also die Fälle einer Nichtübereinstimmungen der Organe, bewegte sich in allen drei Gruppen in einer ähnlichen Größenordnung. Die minimalen Unterschiede erreichten kein signifikantes Niveau ($p=0,554$ und $p=0,658$). Die durchschnittliche

Beobachtungszeit nach Tumordiagnose, also das weitere „Follow-up“ mit Krebs, betrug im Falle der Tumorgruppe $4,0 \pm 3,8$ Jahre. Per Definition kann dieser Zeitraum bei Transplantierten ohne Tumor nicht errechnet werden. Dennoch wurde dieser Zeitraum für die tumorfreien Match-Patienten ausgehend von einem individuellen „virtuellen“ Tumordiagnosedatum ermittelt. Eine genaue Beschreibung zur Ermittlung dieses Datums findet sich im Kapitel „Material und Methodik“ der vorliegenden Arbeit. Im Prinzip wurde dieses Datum für jeden einzelnen Match-Patienten errechnet, ausgehend vom Zeitraum zwischen Transplantation und Tumordiagnose des korrespondierenden Tumor-Patienten. Im Fall der Match-Patienten war dieser virtuelle Zeitraum, die sogenannte „Beobachtungsdauer nach Tumordiagnose“, mit $5,0 \pm 3,6$ Jahren signifikant länger als im Falle der Tumorgruppe ($p=0,013$; Tabelle 2, Seite 21).

7.3.3 Charakteristika und Verteilung aller Malignome

Insgesamt fanden sich 179 verschiedene Malignome bei 154 Patienten der Tumorgruppe. Die verschiedenen Tumore wurden nach Organsystemen zu Kategorien zusammengefasst. Das Nierenzellkarzinom wurde auf Grund der Häufigkeit und wegen der vorangegangenen Nierentransplantation als eigene Kategorie gewertet und nicht zu den urogenitalen Tumoren gezählt. Die Tumore, die sich keiner speziellen Kategorie zuordnen ließen und mengenmäßig selten waren, wurden unter „other“ zusammengefasst. Eine genauere Aufschlüsselung und graphische Darstellung der Tumorverteilung und Eigenschaften aller verschiedenen Tumore findet sich auf den folgenden Seiten in Abbildung 3 (Seite 24) und Tabelle 3 (Seite 25).

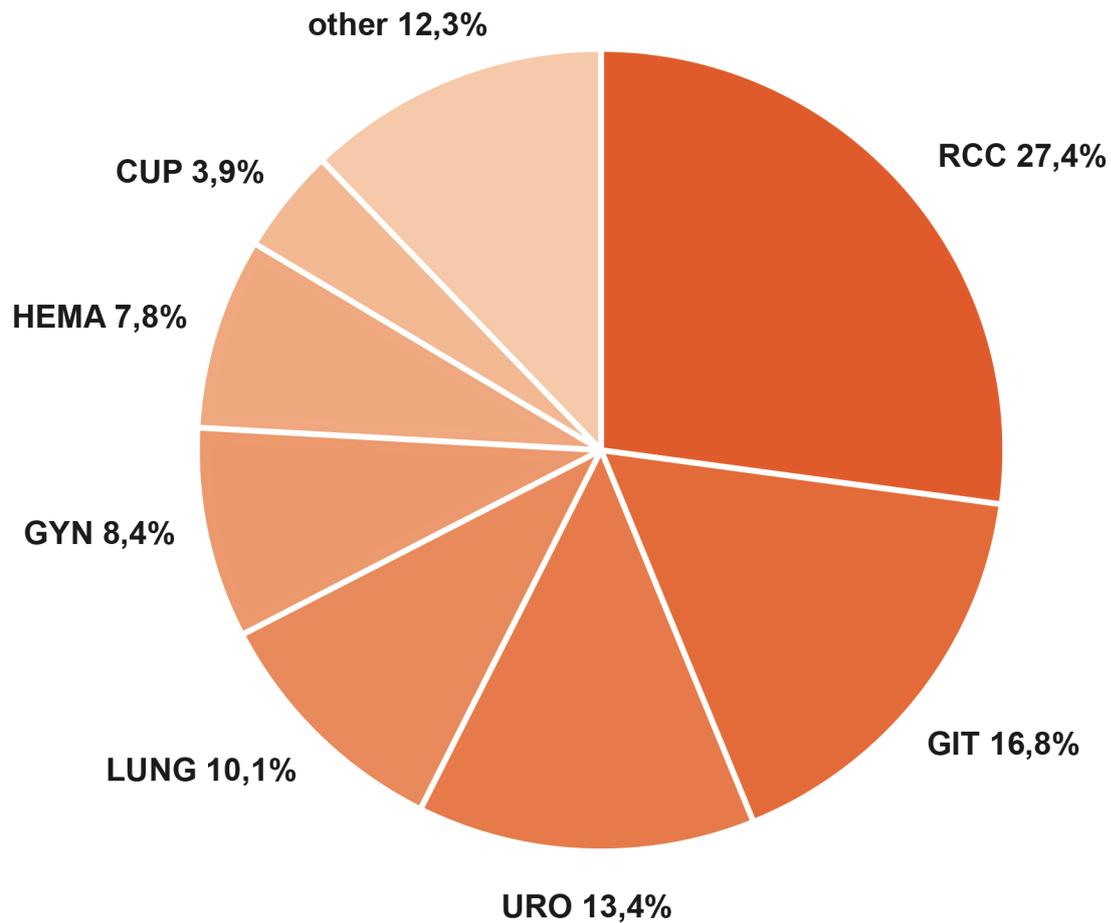


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der Tumore nach Nierentransplantation

Alle Tumore (n=179) aufgeteilt nach Gruppen und deren prozentualem Anteil

RCC – Nierenzellkarzinom, englisch: Renal Cell Carcinoma;

GIT – Gastrointestinale Tumore;

URO – Urogenitale Tumore ohne RCC;

LUNG – Tumore der Atmungsorgane;

GYN – Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane;

HEMA – PTLD und Tumore des blutbildenden Systems;

CUP – Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor, englisch: Cancer of Unknown Primary,

other – alle übrigen Tumore

Tabelle 3: Charakteristika aller Tumore nach Nierentransplantation

Tumor-entität	n	Zeitraum zwischen Diagnose und Transplantation Jahre (\pm SD)	Alter bei Diagnose, Jahre (IQR)	Weiblich, n (%)	Tumormortalität n (%)	Inzidenz [†]
RCC	49	6,7 (\pm 4,9)	61 (48-69)	6 (12%)	6 (12%)	4,20
GIT	30	5,7 (\pm 3,8)	69 (62-73)	7 (23%)	15 (50%)	2,57
URO	24	5,2 (\pm 3,1)	66 (60-71)	2 (8%)	3 (13%)	2,06
LUNG	18	5,6 (\pm 4,6)	69 (64-75)	5 (28%)	16 (89%)	1,54
GYN	15	6,6 (\pm 4,2)	44 (36-55)	14 (93%)	2 (13%)	1,29
HEMA	14	5,1 (\pm 3,1)	57 (48-71)	6 (43%)	3 (21%)	1,20
CUP	7	9,5 (\pm 4,9)	69 (63-74)	4 (57%)	7 (100%)	0,60
other	22	6,5 (\pm 5,0)	64 (47-70)	8 (36%)	6 (27%)	1,89
all	179	6,2 (\pm 4,3)	65 (52-71)	52 (29%)	58 (32%)	15,34

Alle Tumore (n=179) aufgeteilt nach Gruppen und deren epidemiologische Charakteristika
RCC – Nierenzellkarzinom, englisch: Renal Cell Carcinoma;
GIT – Gastrointestinale Tumore;
URO – Urogenitale Tumore ohne RCC;
LUNG – Tumore der Atmungsorgane;
GYN – Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane;
HEMA – PTLD und Tumore des blutbildenden Systems;
CUP – Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor, englisch: Cancer of Unknown Primary,
other – alle übrigen Tumore† errechnet pro 1000 Patientenjahre

Insgesamt wurden 16 der 179 Tumore nach Beenden der immunsupprimierenden Therapie diagnostiziert. Das Absetzen der Immunsuppressiva war eine Folge des Verlusts der transplantierten Niere. Bei einem der 154 Patienten wurde ein Darmkrebs innerhalb von 4 Wochen nach KT diagnostiziert. Es ist naheliegend, dass dieser Krebs bereits vor der Transplantation existierte und erst danach klinisch auffällig wurde. In einem anderen Fall wurde der Krebs mit dem transplantierten Organ übertragen. Dieser Fall von Brustkrebs beim Mann als Folge einer KT wurde von unserer Gruppe bereits publiziert (50). Insgesamt vier Transplantierte der Tumorgruppe hatten jeweils ein Karzinom in der prä-transplantären Anamnese. Es handelte sich dabei um Patienten aus den Kategorien RCC, GYN und HEMA, In allen vier Fällen war das Karzinom, welches sich im Analysezeitraum entwickelte, abweichend vom Malignom, welches vor der Transplantation therapiert wurde. Weitere wichtige Ergebnisse zu den einzelnen Kategorien werden im Folgenden zusammengefasst.

Das Nierenzellkarzinom (RCC; englisch: *Renal Cell Carcinoma*; ICD-10 Code: C64) war mit einer Inzidenz von 4,20 pro 1000 Patientenjahren in der vorliegenden Studie die am häufigsten gefundene Krebsart nach KT. Insgesamt gab es 49 Fälle, davon 6 Fälle bei Frauen. In fast allen Fällen manifestierte sich das Karzinom in der eigenen Niere. In einem Fall fand sich ein RCC in der transplantierten Niere. Gemessen an allen Krebskategorien belief sich der Anteil von RCC auf mehr als ein Viertel (Abbildung 3). RCC wurde im Durchschnitt $6,7 \pm 4,9$ Jahre nach Transplantation diagnostiziert und die Transplantierten waren zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 61 (IQR 48-69) Jahre alt (Tabelle 3) In elf Fällen trat das Nierenzellkarzinom nicht als Primärtumor auf, sondern zu einem späteren Zeitpunkt nach bereits vorangegangener anderer Tumordiagnose (Patienten mit RCC als Erstmalignom: n=38). In einem Fall wurde eine RCC als dritter Tumor eines Patienten diagnostiziert.

Am zweit häufigsten, insgesamt 30 Mal, mit einer Inzidenz von 2,57 pro 1000 Patientenjahre, fanden sich Tumore des Gastrointestinaltrakts (GIT). Diese Gruppe setzt sich aus 17 Tumoren des Dünn-, Dick-, Blind- und Enddarms, sechs Tumoren der Leber und der Gallengangsysteme, drei Tumoren der Speiseröhre und jeweils zwei Tumoren des Pankreas und des Magens zusammen. Einer der beiden Pankreaskarzinome war bei Diagnose schon soweit fortgeschritten, dass er bereits das gesamte Pankreatiko-Biliäre-System infiltrierte. Dieser Tumor wurde als vom Pankreas ausgehend gewertet. Im Vergleich zu RCC nach KT entwickelten sich die Tumore des Verdauungstrakts im Durchschnitt früher nach Transplantation ($5,7 \pm 3,8$ Jahre) bei

durchschnittlich älteren Transplantierten (69 Jahre, IQR 62-73). Im direkten Vergleich zu RCC war der Frauenanteil (23%) und die Mortalität als Folge der Tumorerkrankung (50%) bei GIT höher (Tabelle 3).

Obwohl RCC gesondert ausgewertet wurde, stellten die übrigen urogenitalen Tumore (URO) noch immer eine große Gruppe dar. Die insgesamt 24 Malignome setzten sich aus 15 Karzinomen der Prostata, sechs Tumoren der Blase (davon zwei bei Frauen), zwei Malignomen des Hodens und einem des Ureters zusammen. Die Inzidenz dieser Tumorgruppe belief sich auf 2,06 pro 1000 Patientenjahre. Gemessen an den anderen Tumorentitäten und auch im Vergleich zu RCC wurden die Malignome des Urogenitaltrakts vergleichsweise früh nach Transplantation diagnostiziert (5,2 ±3,1 Jahre). Die primär männliche Gruppe (92%) war zum Diagnosezeitpunkt im Mittel 66 (IQR 60-71) Jahre alt und verstarb selten (13%) an den direkten Konsequenzen des Krebses (Tabelle 3). Die drei führenden Krebskategorien, sprich RCC, GIT und URO, machten zusammen bereits über die Hälfte der beschriebenen Malignome aus (Abbildung 3).

Die 18 Malignome der Atmungsorgane (ICD-10 Code: C34 – „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) wurden als LUNG zusammengefasst. Die Diagnose wurde durchschnittlich 5,6 ±4,6 Jahre nach Transplantation bei eher älteren Männern (69 Jahre, IQR 64-75; weibliches Geschlecht: 28%) gestellt. Insgesamt starben 16 Personen als Folge des Tumors (89%). Die Inzidenz dieser Tumorkategorie lag bei 1,54 pro 1000 Patientenjahre (Tabelle 3).

Ein Mann wurde von den Tumoren aus dem Bereich der Frauenheilkunde, die in der vorliegenden Arbeit als GYN zusammen gefasst wurden, betroffen. In diesem singulärem Fall eines Mamma Karzinoms beim Mann wurde der Tumor mit dem Transplantat übertragen (50). Die übrigen neun Tumore der Brustdrüse betrafen Frauen. Durch zwei Zervixkarzinome, zwei Malignome der Vulva und einem Tumor des Endometriums summiert sich die Gruppe der gynäkologischen Tumore auf 15 mit einer Inzidenz von 1,29 pro 1000 Patientenjahre. Das Erkrankungsalter (44 Jahre, IQR 36-55) war vergleichsweise niedrig. Die Diagnose wurde durchschnittlich 6,6 ±4,4 Jahre nach Transplantation gestellt und führte in 2 Fällen zum Tod (Tabelle 3).

Tumore des blutbildenden Systems und die posttransplantationslymphoproliferative Erkrankungen (PTLD, englisch: *Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder*) wurden unter HEMA zusammengefasst. Die Inzidenz lag bei 1,20 pro 1000 Patientenjahren. Die World Health Organization (WHO) klassifiziert die PTLD in verschiedene histologische

Subtypen (Tabelle 4) (51). Gemäß dieser Klassifikation fanden sich in der vorliegenden Arbeit neun B-Zelltumore sowie ein T-Zell-Lymphom. Ferner wurde auf Grund des extranodalen Befalls (in einem Fall als Dritttumor) in vier weiteren Fällen die Diagnose PTLD gestellt. Diese Tumore wurden für die vorliegende Arbeit nicht in die WHO Klassifikation eingeordnet. Die Geschlechterverteilung war annähernd ausgeglichen (Frauenanteil 43%), der Diagnosezeitpunkt lag durchschnittlich $5,1 \pm 3,1$ Jahre nach Transplantation und das Erkrankungsalter im Mittel bei 57 (IQR 48-71) Jahren. Der Großteil der Patienten mit einem Karzinom der Kategorie „HEMA“ starb nicht an diesem Tumor (Mortalität 21%; Tabelle 3)

Tabelle 4: WHO Klassifikation der PTLD

Histologischer Subtyp	Häufigkeit (%)
Frühe Läsionen Plasmazellhyperplasie Infektiöse Mononukleose-ähnliche PTLD	ca. 5
Polymorphe PTLD	ca. 15-20
Monomorphe B-Zell-PTLD (Klassifikation entsprechend der WHO-Klassifikation für B-Zell-Lymphome) diffus großzelliges Lymphom (immunoblastisch, zentroblastisch, anaplastisch) Burkitt / Burkitt-ähnliches Lymphom Plasmazell-Myelom Plasmozytom-ähnliches Lymphom	> 60
Hodgkin-Lymphom oder Hodgkin-ähnliche PTLD	< 5

In Anlehnung an Trappe et al. (51)

Bei insgesamt sieben Transplantierten konnte sich kein Primärtumor (CUP, englisch: *Cancer of Unknown Primary*) finden lassen. Die Inzidenz dieser in 100% der Fälle zum Tod führenden Diagnose lag bei 0,60 pro 1000 Patientenjahre. Die zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 69 (IQR 63-74) Jahre alten Patienten waren im Mittel seit $9,5 \pm 4,9$ Jahren transplantiert und in 4 Fällen (57%) weiblich (Tabelle 3).

22 Tumore ließen sich in keine der oben genannten Kategorien einordnen und wurden unter „other“ zusammengefasst. Diese inhomogene Gruppe von 22 Malignomen setzt sich aus diversen vereinzelt Tumoren zusammen. Es wurden fünf Kaposi Sarkome, vier Schilddrüsentumore, drei Malignen Melanome, sechs Tumore des Kopf-Hals-Bereichs (Stimmrinne, Parotis, Tonsillen und Larynx), drei Sarkome und ein Neuroendokriner Tumor gezählt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 64 (IQR 47.70) Jahren. Die Diagnose erfolgte durchschnittlich $6,5 \pm 5,0$ Jahre nach Transplantation. Acht Tumore dieser Gruppe wurden bei Frauen gefunden. Die Inzidenz belief sich auf 1,89 pro 1000 Patientenjahre. Die Tumormortalität dieser Gruppe lag bei 27% (Tabelle 3).

7.3.4 Inzidenz der ersten Tumordiagnose

Die Tumorzinzidenz nach Nierentransplantation der vorliegenden Kohorte errechnet sich auf 15,34 pro 1000 Patientenjahre (Tabelle 3, Seite 25). Für diese Kalkulation wurde im Fall der 23 Transplantierten mit mehreren Malignomen ausschließlich das erste Karzinom gewertet. Die Inzidenz wurde für die 154 ausgewerteten Fälle für die ersten zehn Jahre nach Nierentransplantation in Abbildung 4 (Seite 30) visualisiert. Es errechnete sich eine prognostizierte Tumorzinzidenz von 1,2% (CI 0,6-1,8%) nach einem Jahr. Schlüsselte man diesen Wert nach Geschlechtern auf, ergibt sich für Frauen 0,6% (CI 0,0-1,2%) und für Männer 1,7% (CI 0,9-2,5%). Die Inzidenz veränderte sich über die Zeit. Nach fünf Jahren errechneten sich 6,2% (CI 4,8-7,5%; Frauen: 4.7%, CI 2.7-6.7%; Männer: 7.1%, CI 5.3-8.9%) und nach zehn Jahren 14.0% (CI 11.6-16.6%; Frauen 11.1%, CI 7.6-14.6%, Männer 15.8%, CI: 12.7-18.9%) (Abbildung 4 ohne geschlechtsspezifischen Werte).

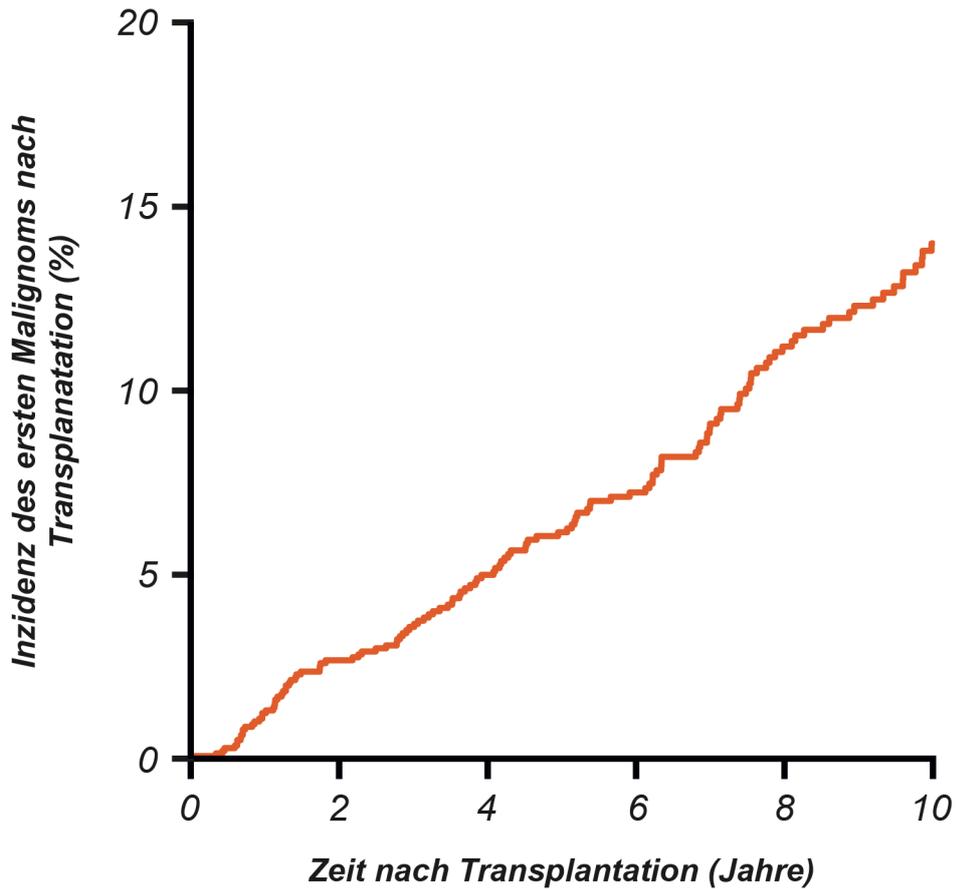


Abbildung 4: Inzidenz des ersten Malignoms nach Nierentransplantation

Inzidenz des ersten malignen Tumors in Prozent für die ersten 10 Jahre nach der ersten Nierentransplantation

7.3.5 Überleben nach Transplantation und Tumordiagnose

Das Überleben nach Nierentransplantation wurde für alle in dieser Studie eingeschlossenen Patienten berechnet. In Abbildung 5 (Seite 33) wurde das Überleben nach Transplantation der Patienten mit Tumor ($n_{\text{Tumor-Patient}}=154$) gegenüber allen tumorfreien Transplantierten ($n_{\text{Kontrolle}}=1263$; Graphik A) und gegenüber den Match-Patienten ($n_{\text{Match}}=154$; Graphik B) als Kaplan-Meier-Kurve visualisiert. Die errechnete Mortalität der Tumorgruppe betrug nach einem Jahr 2,6% (CI 0,1-5,1%) im Vergleich zu 3,0 % (CI 2,1-4,0%) aller Kontrollen beziehungsweise 0,0% der ausgewählten Match-Kontrollen. Die Sterblichkeit nahm im weiteren Verlauf zu. In Zahlen sank das Überleben im Falle der Karzinom Patienten auf 83,6% (CI 77,8-89,5%) nach fünf Jahren und auf 62,0% (CI 53,7-70,2%) nach zehn Jahren. Bei den tumorfreien Transplantierten zeigten sich geringere Sterberaten. Das Überleben betrug im Falle der Kontrollgruppe 89,4% (CI 87,5-91,2%) nach fünf und 75,2% (CI 72,2-78,2%) nach zehn Jahren. Im Falle der Match-Kontrollen beliefen sich die Werte auf 96,0% (CI 92,8-99,1%) nach fünf und 77% (CI 70,3-85,1%) nach zehn Jahren. Diese Unterschiede sind jeweils statistisch signifikant ($p=0,002$ [alle Kontrollen] beziehungsweise $p=0,001$ [Match-Patienten]).

Es wurde nicht nur das Überleben nach Transplantation, sondern auch das weitere Überleben der Transplantierten nach Tumordiagnose analysiert. Dieser Zeitraum wurde im Falle der 23 Transplantierten mit mehreren Tumoren nur für die erste Tumordiagnose errechnet. Im Fall der Match-Patienten wurden für die Berechnungen virtuelle Tumordaten zu Grunde gelegt. Die genaue Beschreibung zur Errechnung des jeweiligen virtuellen Tumordatums findet sich im Kapitel „Material und Methodik“. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode in Abbildung 6 (Seite 34) visualisiert. Gerade in den ersten Jahren nach Tumordiagnose zeigte sich ein niedrigeres Überleben der Transplantierten mit Karzinom im Vergleich zu den Match-Patienten: Die Überlebenskurve der Tumorgruppe fällt insbesondere in den ersten Jahren nach Tumordiagnose steiler ab als die der Match-Patienten und es kommt zu einem scherenartigen auseinanderklaffen der beiden Kurven (Abbildung 6). Die Mortalität der Tumorgruppe betrug ein Jahr nach Diagnose 23,9% (CI 17,1-30,7%), deutlich mehr im Vergleich zu 4,1% (CI 1,0-7,2%) der Match-Patienten. Im weiteren Verlauf werden die Kurven zunehmend paralleler. Die Überlebenskurve der Tumorgruppe (orange) bleibt dabei durchgehend unter der Kurve der Match-Patienten

Tumorerkrankungen bei nierentransplantierten Patienten

(blau; Abbildung 6). Fünf Jahren nach Tumordiagnose betrug die Sterblichkeit der Tumorgruppe 46,1% (CI 37,4-54,8%) und stieg auf 63,1% (CI 52,8-73,4%) nach zehn Jahre. Für die Match-Patienten errechnete sich eine Mortalität von 19,0% (CI 11,9-26,2%) nach fünf und 46,6% (CI 11,9-26,2%) nach zehn Jahren. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch hoch signifikant auf dem Niveau $p < 0,001$.

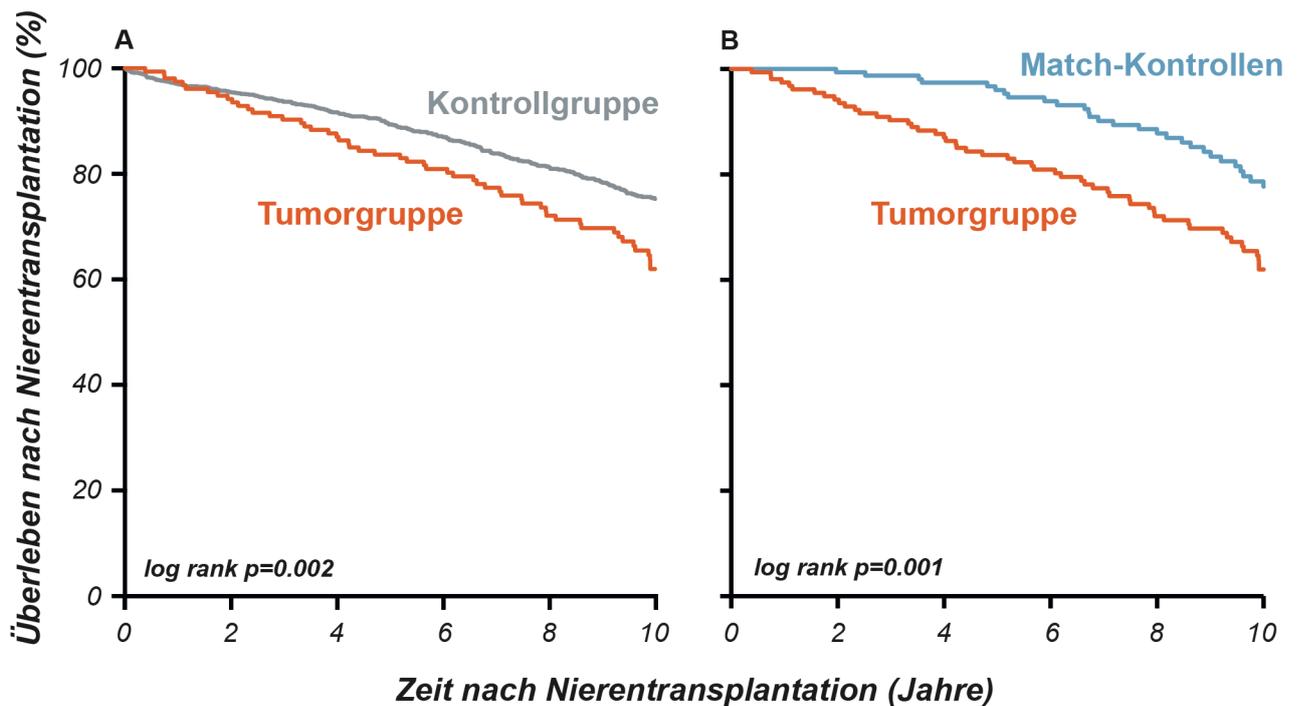


Abbildung 5: Überleben nach Transplantation

Kaplan-Meier-Darstellung des prozentualen Überlebens der transplantierten Patienten für die ersten 10 Jahre nach der ersten Nierentransplantation

Graphik A: Transplantierte mit Tumor (Tumorgruppe; orange; n=154) im Vergleich mit allen Transplantierten ohne Tumor (Kontrollgruppe; grau; n=1263)

Graphik B: Transplantierte mit Tumor (Tumorgruppe; orange; n=154) im Vergleich mit den tumorfreien Match-Patienten (Match-Kontrollen; blau; n=154). Das Auswahlverfahren der Match-Patienten ist im Kapitel „Material und Methodik“ detailliert erklärt.

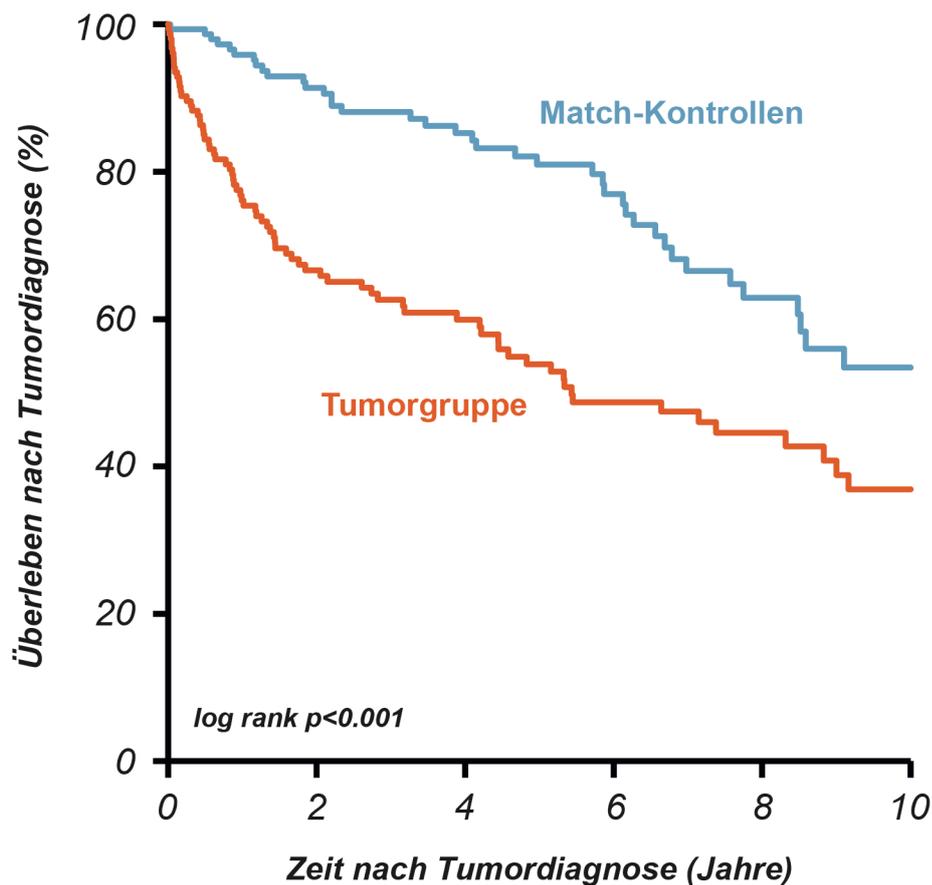


Abbildung 6: Überleben mit Tumor

Kaplan-Meier-Darstellung des prozentualen Überlebens der nierentransplantierten Patienten für die ersten zehn Jahre nach der ersten Tumordiagnose für alle Transplantierten mit Tumor (Tumorgruppe; orange) und die korrespondierenden Match-Kontrollen (blau). Das Überleben nach Tumordiagnose der tumorfreien Match-Kontrollen wurde entsprechend des Zeitraums zwischen Transplantation und Krebsdiagnose des korrespondierenden Tumor-Patienten berechnet. Die detaillierte Beschreibung für dieses Vorgehen findet sich im Kapitel „Material und Methodik“

Die genannten Analysen betrachten das Überleben der jeweiligen gesamten Gruppe sowohl nach Transplantation als auch nach Tumordiagnose. Das Überleben wurde ferner getrennt für die verschiedenen Erst malignome berechnet und in Tabelle 5 (Seite 36) zusammengefasst: Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose eines RCC als Ersttumor war hoch (95%) und blieb im weiteren Verlauf hoch (3-Jahres-Rate: 89%; 5-Jahres-Rate: 80%). Aus Graphik A der Abbildung 7 (Seite 37) geht hervor, dass der Unterschied im Überleben nach Tumordiagnose zwischen den Transplantierten mit RCC und den korrespondierenden Match-Patienten gering und statistisch nicht signifikant ist ($p=0,967$). Im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten fand sich lediglich bei den Patienten mit Erst malignomen aus dem gynäkologischen Formenkreis ein besseres Überleben nach dem ersten und dritten Jahr nach Diagnose. Das 5-Jahres-Überleben der Kategorie „GYN“ war mit 80% ebenfalls hoch (Tabelle 5). Ein gegenteiliges Bild zeichnete sich für die beiden anderen großen Kategorien GIT und LUNG. Das geschätzte Überleben der LUNG Patienten nach einem (38%), drei (15%) und fünf Jahren (8%) wurde nur noch von der Kategorie CUP unterboten, wo dieser Wert bereits nach einem Jahr auf 17% und im weiteren Verlauf auf 0% gesunken war (Tabelle 5). Das Überleben der LUNG Patienten wurde als Kaplan-Meier-Darstellung in Graphik D der Abbildung 7 ebenfalls gegenüber den korrespondierenden Match Patienten aufgetragen: Es zeigt sich ein statistisch signifikant besseres Überleben der Match-Patienten ($p<0,01$). Das Überleben der Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltrakts (GIT) war ebenfalls von einem im Vergleich zu den anderen Kategorien niedrigem geschätzten Überleben gekennzeichnet (1-Jahr: 61%, 3-Jahre: 35% und 5-Jahre: 21%; Tabelle 5). Es unterscheidet sich statistisch signifikant von den Ergebnissen der korrespondierenden Match-Patienten ($p<0,001$; Graphik B der Abbildung 7). Die Kategorien URO, die hauptsächlich aus Tumoren der Prostata gebildet wird, und HEMA, die Blutkrebs und PTLD zusammenfasst, zeichneten sich durch insgesamt hohe geschätzte Überlebenswerte aus. Nach einem Jahr lagen diese bei 87% (URO) und 92% (HEMA) und sanken im weiteren Verlauf auf 72% und 66% (URO) beziehungsweise 85% und 75% (HEMA) (Tabelle 5). Im Falle der Transplantierten der URO Gruppe unterschied sich das weitere Überleben mit Tumor nicht signifikant von den Match-Patienten (Graphik C der Abbildung 7). In der Gruppe der übrigen Tumore („other“) fand sich ein geschätztes Überleben von 71% nach einem Jahr, welches auf 54% im weiteren Verlauf sank (Tabelle 5). Berechnet man diese Werte sowohl für die gesamte Kohorte der Match-Patienten als auch für alle

Erstmalignome der Patienten der Tumorgruppe, ergibt sich für das 1-Jahres Überleben 76% (Tumorgruppe) beziehungsweise 96% (Match-Patienten). Dieser Wert sinkt mit der Zeit auf 63% („alle“) beziehungsweise 86% („Match-Kontrollen“) nach 3 Jahren und auf 54% („alle“) beziehungsweise 81% („Match-Kontrollen“) nach 5 Jahren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Überleben nach Diagnose des ersten Karzinoms bei Nierentransplantierten

Tumorentität	Patienten mit Erstmalignom, n	1-Jahres Überleben	3-Jahres Überleben	5-Jahres Überleben
RCC	38	95%	89%	80%
GIT	28	61%	35%	21%
URO	23	87%	72%	66%
LUNG	15	38%	15%	8%
GYN	12	100%	100%	80%
HEMA	13	92%	85%	75%
CUP	6	17%	0%	0%
other	19	71%	54%	54%
alle	154	76%	63%	54%
Match-Kontrollen	154	96%	88%	81%

RCC – Nierenzellkarzinom, englisch: Renal Cell Carcinoma;

GIT – Gastrointestinale Tumore;

URO – Urogenitale Tumore;

LUNG – Tumore der Atmungsorgane;

GYN – Tumore der weiblichen Geschlechtsorgane;

HEMA – PTLD und Tumore des blutbildenden Systems;

CUP – Krebserkrankungen ohne Primärkrebs, englisch: Cancer of Unknown Primary;

other – alle übrigen Tumore;

alle – Summe aller ersten Malignome

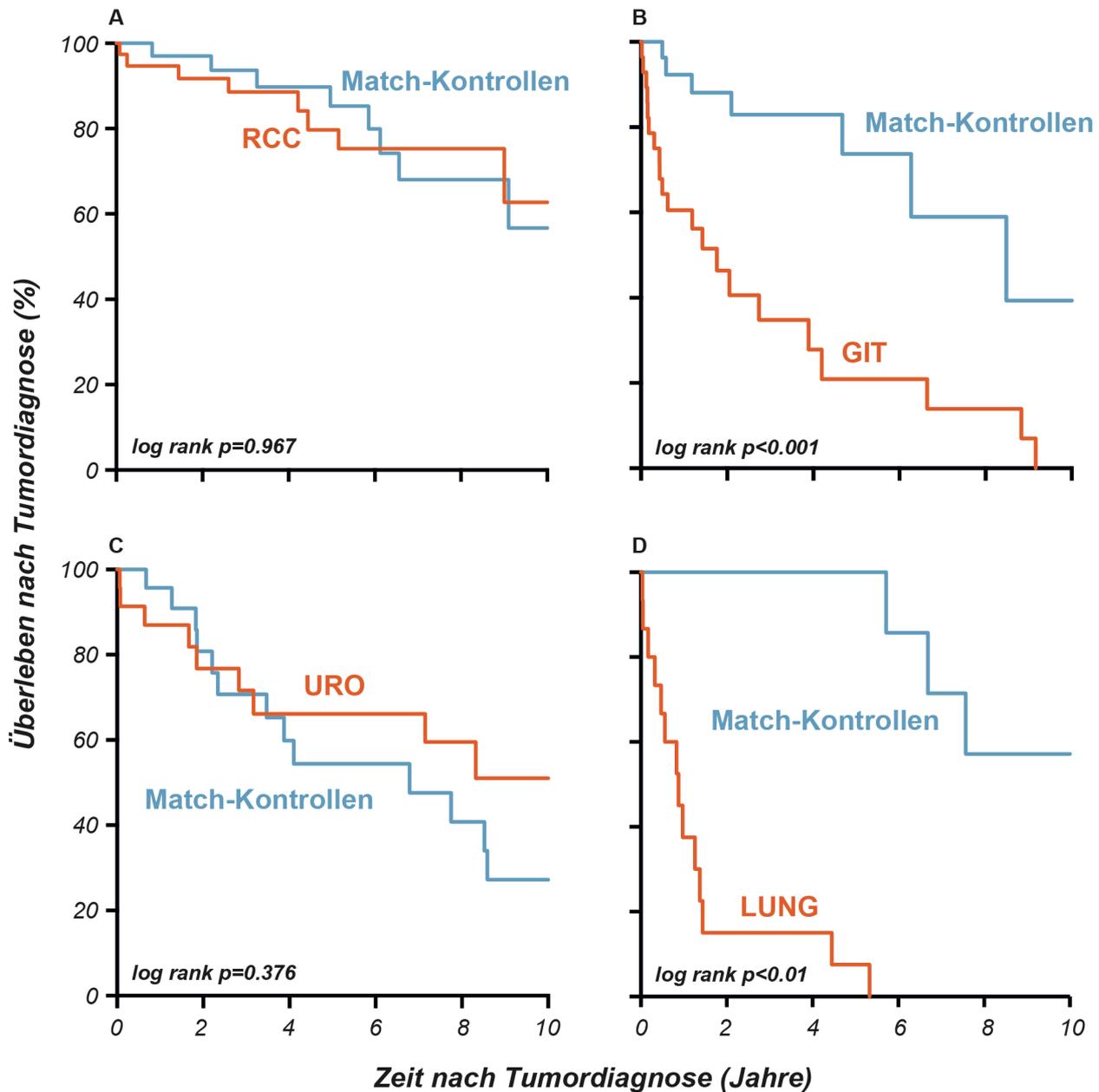


Abbildung 7: Überleben nach ausgewählten Tumordiagnosen

Kaplan-Meier-Darstellung des prozentualen Patientenüberlebens für die ersten zehn Jahre nach der ersten Tumordiagnose für Transplantierte mit ausgewählten Tumoren (orange) und deren korrespondierenden Match-Kontrollen (blau)

Graphik A: Überleben mit Nierenzellkarzinom (RCC)

Graphik B: Überleben mit Karzinomen des Gastrointestinaltrakts (GIT)

Graphik C: Überleben mit Karzinomen des Urogenitaltrakts (ohne RCC) (URO)

Graphik D: Überleben mit Karzinomen des Respirationstrakts (LUNG)

7.4 Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht systematisch alle volljährigen Patienten auf maligne Tumore, die am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin zwischen dem 01.01.1995 und 31.12.2016 erstmalig nierentransplantiert wurden. Nicht-melanotischer Hautkrebs (ICD-10: C44) wurde nicht als maligner Tumor gewertet.

7.4.1 Charakteristika der Nierentransplantierten mit und ohne Karzinom

Mit verbesserten Langzeiterfolgen und zunehmendem Überleben nach Nierentransplantation ist die Inzidenz von Malignomen nach Transplantation in den letzten Jahrzehnten gestiegen (41). Die Patientencharakteristika der vorliegenden Kohorte, wie beispielsweise Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, Alter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose und Geschlechterverteilung (Tabelle 2, Seite 21) sind im Einklang mit den Daten anderer europäischer und internationaler Studien. Dies zeigt sich beispielsweise an einer Untersuchung aller Transplantierten in Ontario (Kanada): Die Studie analysierte 11'061 SOTs über einen Zeitraum von 20 Jahren und bezifferte das Durchschnittsalter bei Transplantation auf 49 Jahre mit einem Frauenanteil von 36,2% (23). In einer spanischen Studie waren die nierentransplantierten Patienten ohne Tumor zum Zeitpunkt der Transplantation durchschnittlich $47,9 \pm 14,2$ Jahre alt und unterschieden sich damit nur unwesentlich von dem durchschnittlichen Alter der Kontrollgruppe der vorliegenden Studie ($49,3 \pm 14,8$ Jahre; Tabelle 2). Der Frauenanteil aller am spanischen Zentrum nierentransplantierten Patienten belief sich auf 37,2% (im Vergleich zu 39,0% in der vorliegenden Studie) (16). Ähnlich Ergebnisse zeigten sich ebenfalls in einer schweizerischen Untersuchung, in der Nierentransplantierte durchschnittlich 53,9 Jahre (IQR 41,7–62,9) alt und in 64,9% männlich waren (52). Die nierentransplantierten Patienten der Datenbank des Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) der USA hatten in einer vorangegangenen Untersuchung ebenfalls ähnliche „Baseline Charakteristika“ wie die Patienten der vorliegenden Kohorte. Diese Untersuchung von Sampaio et. al zeigte auch, dass tumorfreie Nierenempfänger durchschnittlich signifikant jünger transplantiert wurden ($49,3 \pm 13,2$ Jahre) als Personen mit einem Tumor im Verlauf nach Transplantation ($55,5 \pm 11,5$ Jahre) (53). Tumorerkrankte nierentransplantierte Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation in der bereits genannten spanischen Studie von Buxeda

et al. ebenfalls älter ($48,3 \pm 13$ Jahre) als die tumorfreie Gruppe (16). Die Transplantierten mit Tumor der vorliegenden Untersuchung gleichen im Alter zum Zeitpunkt der Transplantation ($54,5 \pm 13,9$ Jahre; Tabelle 2) eher den amerikanischen Patienten (53). Im Gegensatz zur spanischen Studie und im Einklang mit den Daten von Sampaio et al. ist der Altersunterschied zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen den tumorerkrankten und tumorfreien Transplantierten statistisch signifikant ($p < 0,001$ bei Sampaio et al. und in der vorliegenden Studie; Tabelle 2) (16, 53). Ein Ziel des Auswahlverfahrens der Match-Patienten war es diesen Altersunterschied anzugleichen, da Alter zum Zeitpunkt der Transplantation als Risikofaktor für die Krebsentwicklung gilt (54-56). Mit Hinblick auf das Patientenalter bei Transplantation hat dies gut geklappt. Das durchschnittliche Alter der Match-Patienten ($54,5 \pm 13,8$ Jahre) variiert kaum von der Tumorguppe ($p = 0,996$; Tabelle 2).

Die vorliegende Studie unterstützt ebenfalls ältere Ergebnisse sowie die Aussagen aktueller Übersichtsarbeiten, dass eher männliche als weibliche Transplantierte einen Tumor entwickeln (54, 55). Diese Aussage ist mit Vorsicht zu interpretieren, da per-se mehr männliche als weibliche Patienten transplantiert werden. Dennoch, in der vorliegenden Studie waren die Transplantierten mit Tumor auf statistisch signifikantem Niveau seltener weiblich (30%) als die Gesamtkohorte aller Transplantierten (39%), beziehungsweise als die tumorfreie Kontrollgruppe (40%, $p = 0,014$; Tabelle 2).

Ebenfalls in der durch Engels et al durchgeführten Analyse der Datenbank des OPTN als auch in der von Adami et al durchgeführten Studie der schwedischen Bevölkerung zeigten sich sowohl nach SOT als auch nach KT ein signifikant höherer Anteil an männlichen Patienten unter den Transplantierten mit Tumoren als unter allen Transplantierten (31, 57). Dies wurde ebenfalls von Sampaio et al. (60,4% männlich der Transplantierten; 65,4% männlich der Tumorerkrankten) und Buxeda et al. beschrieben, wobei dieser Effekt in der spanischen Untersuchung weniger ausgeprägt war (16, 53). Grundsätzlich haben sich die Patientencharakteristika der Tumorerkrankten nierentransplantierten Patienten in den letzten 40 Jahren geändert. Einem hohen Anteil männlicher Transplantierte blieb allerdings konstant und findet sich in allen Epochen (43).

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind Transplantierte zum Zeitpunkt der Tumordiagnose jünger. Diese Tatsache zeigte sich bereits zu Beginn der Transplantationsära und gilt auch noch heute (41, 52, 58, 59). Hoshida et al. beschrieben in einem 1997 erschienenen Artikel über nierentransplantierte Patienten in

Japan ein durchschnittliches Alter bei Tumordiagnose von 40 Jahren, was deutlich unter den damaligen Werten der japanischen Referenzbevölkerung (64 Jahre) lag (60). Dieser Trend findet sich bis heute und bestätigte sich beispielsweise auch in einer 2019 erschienen Studie bei nierentransplantierten Patienten der Swiss Transplant Cohort Study (STCS) (52). Eine systematische Untersuchung der nierentransplantierten Patienten der Semmelweis Universität in Ungarn beschrieb eine Veränderung des Alters bei Tumordiagnose während der letzten Jahrzehnte. Waren die nierentransplantierten Patienten zum Zeitpunkt der Tumordiagnose 1990 noch durchschnittlich 35,7 ($\pm 14,1$) Jahre alt, hatte sich dieser Wert im Jahr 2013 auf 56,5 ($\pm 10,9$) Jahre verschoben (43). Durch das steigende Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Transplantation verschiebt sich auch das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Tumordiagnose auf spätere Zeitpunkte. Allgemein kann man sagen, dass die Patienten in älteren Studien zum Zeitpunkt der Transplantation als auch zum Zeitpunkt der Tumorerkrankung jünger waren. Diese Veränderung konnten Vegsö et al. deutlich für das eigene Zentrum zeigen (43). Trotz der durchschnittlichen Alterszunahme bei Tumordiagnose bleibt es bei einem durchschnittlich jüngeren Erkrankungsalter der transplantierten Bevölkerung gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Legt man die Daten des RKI zur deutschen Bevölkerung zu Grunde bestätigt sich diese Feststellung auch für die vorliegende Kohorte. Für die Jahre 2013 und 2014 errechnete das RKI ein mittleres Tumordiagnosealter, unabhängig von Typ des Tumors und unter Ausschluss von NMSC, von 70 Jahren für Männer und 69 Jahre für Frauen (48). Demgegenüber steht ein durchschnittliches Erkrankungsalter der in dieser Arbeit nierentransplantierten Gruppe von 60,3 $\pm 13,3$ Jahren (Tabelle 2, Seite 21). In einer Studie über Tumore nach KT aus dem Jahr 2007 aus dem Großraum München waren die nierentransplantierten Patienten bei Tumordiagnose sogar noch etwas jünger (55,4 $\pm 11,2$ Jahre) als in der vorliegenden Studie (41). Dieser Unterschied lässt sich, wie bereits erläutert, mit dem Alter der Studie (Analysezeitraum 1978 bis 2005) erklären.

7.4.2 Risikofaktoren für Tumorerkrankungen nach Nierentransplantation

Die vorliegende Untersuchung unterstützt neben der Assoziation von Tumoraufreten mit männlichem Geschlecht sowie hohem Alter zum Zeitpunkt der Transplantation auch weitere frühere Ergebnisse. Insbesondere, dass das Auftreten eines Malignoms vergesellschaftet ist mit einer Totspende und der Dauer der Dialyse vor

Nierentransplantation. In einem kürzlich erschienen Review zu Risikofaktoren für Krebsentwicklung nach KT wurden diese bekannten Erkenntnisse bestätigt (61). Die durchschnittliche Dauer der Nierenersatztherapie vor KT betrug in einer spanischen Studie bei den Tumor-Patienten 23 (IQR: 11-41) Monate und unterscheidet sich damit nicht wesentlich von den Nierentransplantierten ohne Tumor (22 Monate, IQR 11-40) (16). Damit sind die Zeiträume jeweils kürzer, als die der vorliegenden Kohorte. Dies spiegelt die deutlich kürze Wartezeit auf ein Spenderorgan in Spanien wider. Auch in Norwegen werden deutlich kürzere Wartezeiten als in der vorliegenden Studie umgesetzt. Selbst im Falle einer Krebsdiagnose vor Transplantation beträgt die Wartezeit nach Tumordiagnose ein Jahr (62). Tumorerkrankte Nierentransplantierte erhielten in der vorliegenden Studie durchschnittlich 49 Monate (IQR: 27-74; Tabelle 2, Seite 21) bis zur Nierentransplantation eine Dialyse. Insgesamt also länger als die Kontrollen, im Vergleich zu den Match-Kontrollen (32 Monate, IQR 16-67) sogar auf signifikantem Niveau ($p=0,013$; Tabelle 2). Die Dauer der Dialyse als Risikofaktor für das Auftreten von Malignomen nach Transplantation wurde bereits vor 20 Jahren beschrieben (63). Karami et al. zeigten in einer Studie basierend auf Daten aus den USA, dass eine verlängerte Dialyse einer der größten Risikofaktoren für Krebs, insbesondere für das Nierenzellkarzinom darstellt (64). Der Einfluss der Dialyседauer auf das Entwickeln eines RCC wurde ebenfalls mit Hinblick auf die Nierengrunderkrankung gezeigt, analysiert und diskutiert (65). Es wurde die Hypothese postuliert, dass die Dauer der Dialyse eher bereits existierende, allerdings noch schlummernde maligne Tumore zum Ausbruch bringt als Neu-Malignome zu provozieren (21). In einer groß angelegten Studie basierend auf Daten aus den USA, Europa, Australien und Neuseeland wurde gezeigt, dass die Dauer der Dialyse einen Risikofaktor für Krebs auch ohne Transplantation darstellt. Dies gilt insbesondere für junge Patienten (66). Dieser Risikofaktor wird durch die Transplantation nicht eliminiert (63). Dennoch ist der Umkehrschluss, dass nach langer Dialyse keine Transplantation angezeigt ist, falsch. Nierentransplantationen bringen dem Patienten Lebensdauer und Lebensqualität (7). Neben der Dauer der Dialyse spielt die Quelle des transplantierten Organs ebenfalls eine Rolle (67). Es wurde bereits gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit einen malignen Krebs zu entwickeln reduziert ist bei Empfängern von Lebendspenden. (56, 68). Diese Annahme gilt auch für die in dieser Studie untersuchte Kohorte. Die Transplantierten mit Tumor erhielten seltener eine Lebendspende (23%) als die Match-Patienten (29%). Im Vergleich zu allen tumorfreien Patienten (34%) war dieser

Unterschied statistisch signifikant ($p=0,008$; Tabelle 2). Die Empfänger von Lebendspenden sind meist jünger und warten kürzer auf das gespendete Organ. Dadurch reduziert sich die Dauer der Dialyse, Abstoßungsreaktionen nehmen ab und Re-Transplantationen sind seltener. Auf diese Weise werden bereits viele der diskutierten Risikofaktoren reduziert und gleichzeitig versprechen Lebendspenden die besten Langzeiterfolge (69).

In der vorliegenden Studie hatten vier Patienten der Tumorgruppe ein Karzinom in der prä-transplantären Anamnese. Karzinome vor Transplantation gelten als Risikofaktor für ein malignes Karzinom nach Transplantation. Dies wurde in mehreren Reviews bestätigt (15, 19). Um zu verhindern, dass Karzinome erneut auftreten, die vor Transplantation erstmalig diagnostiziert wurden, werden zwischen Tumortherapie und Transplantation gewisse Wartezeiten empfohlen, die sich nach Art des Malignoms richten (19, 70). Betrachtet man diese vier Patienten anteilig an den 45 Patienten mit einem Karzinom in der Anamnese vor Transplantation, errechnet sich eine Rate von $4/45 = 8,9\%$. Diese unterscheidet sich kaum von der Rate der Transplantierten mit Tumor an allen nierentransplantierten Patienten der vorliegenden Studie (154 Patienten von 1417 Patienten, 10,9%). Offensichtlich konnte in der vorliegenden Kohorte der Einfluss einer der Transplantation vorangegangenen Krebserkrankung auf eine Malignom nach Transplantation gering gehalten werden. Bemerkenswert ist auch, dass keiner der vier Patienten ein Rezidiv des prä-transplantären Tumors entwickelte.

7.4.3 Inzidenzen von Tumorerkrankungen nach Nierentransplantation

Die Tatsache, dass eine Nierentransplantation für sich alleine bereits ein Risikofaktor für das Auftreten maligner Karzinome ist wird vor allem durch zwei Ergebnisse unterstrichen. Einerseits wird dies bekräftigt durch die Ergebnisse zur Krebsinzidenz andererseits durch den Zeitpunkt der Tumordiagnose nach Transplantation. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein steiler Anstieg der Tumorinzidenz während der ersten beiden Jahre nach Transplantation (1,2% pro Jahr). Im weiteren Verlauf stieg die Inzidenz weiterhin konstant allerdings weniger stark (Abbildung 4, Seite 30). Sie blieb dabei zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zu den RKI Daten zur Tumorinzidenz der Allgemeinbevölkerung erhöht. Das RKI gibt in einer Publikation für das Jahr 2013 eine Tumorinzidenz von 0,35% für Frauen und 0,43% für Männer an (48). Ausgehend von dem „Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry“ (ANZDATA) wurde

errechnet, dass eine 40-jährige Transplantierte eine ähnliche Tumorzinzidenz wie eine 70-jährige Nicht-transplantierte aufweist. Bei Männern fand sich eine ähnliche Tendenz (56). Basierend auf ANZDATA lag gemäß Webster et al. die Tumorzinzidenz eines 50-jährigen Transplantierten, was dem durchschnittlichen Alter der vorliegenden Kohorte entspricht (Tabelle 2, Seite 21), bei ungefähr 1,3-1,7% (56). Dieser Inzidenzwert entspricht annähernd dem, der für die vorliegende Kohorte gefunden wurde. Die Ergebnisse der meisten anderen internationalen Single-Center Studien sind im Einklang mit den vorliegenden Daten und beschreiben ähnliche Tumorzinzidenzen. Eine japanische Studie beschrieb eine kumulative Inzidenz von 1,1% im ersten und 4,4% innerhalb der ersten fünf Jahre nach Transplantation (71). Eine 12-Jahres Analyse aus Singapur beschrieb eine kumulative Tumorzinzidenz von 1%, 4% und 10% nach einem, fünf beziehungsweise zehn Jahren nach Transplantation (72). Sampaio et al. errechneten für die USA ausgehend von den Daten des OPTN eine Tumorzinzidenz von 8,03 pro 1000 Patientenjahre nach KT (53). In einer Single Center Studie aus Italien errechnete sich nach Ausschluss von NMSC eine Tumorzinzidenz von 7,2 pro 1000 Patientenjahre bei deutlich weniger eingeschlossenen nierentransplantierten Patienten (n=535) (73). Diese Werte liegen unter dem Wert der vorliegenden Kohorte, der sich auf 15,34 pro 1000 Patientenjahre beläuft (Tabelle 3, Seite 25). Die Autoren der italienischen Studie stellten bereits fest, dass die Tumorzinzidenz ihres Zentrums im internationalen Vergleich niedriger ist. Die Autoren nennen dafür verschiedene Gründe, wobei das jüngere Transplantationsalter mit größerer Standardabweichung ($48 \pm 22,3$ Jahre) und die kürzere Beobachtungsdauer ebenfalls zu den Unterschieden beitragen dürften (73). Diese Unterschiede erklären auch die unterschiedliche Tumerverteilung mit nur einem einzigen Fall von Prostata Karzinom am italienischen Zentrum. Generell lag der Anteil an Transplantierten mit Tumor gemessen an allen Transplantierten in der vorliegenden Studie (10,9%) höher als in der italienischen Studie (7%) und als in der Untersuchung von Sampaio et al. (3,4%), allerdings unter den Münchner Werten (17,4%) (41, 53, 73). Der von Sampaio et al. gemessene vergleichsweise niedrige Anteil sowie die niedrige Inzidenz kann als ein Hinweis auf die in der Einleitung bereits erwähnte potentielle Unterschätzung der wirklichen Inzidenz als Folge unvollständiger Patientenmeldungen an zentral geführte Register interpretiert werden (41). Diese Annahme gilt möglicherweise nur eingeschränkt für die zentralen Register in Australien und Neuseeland. ANZDATA wird im Speziellen für Neoplasien und Sterblichkeit eine hohe Genauigkeit attribuiert, was in einer 2019 erschienen Studie bestätigt wurde (74).

Webster et al. werteten ANZDATA mit Hinblick auf Neoplasien bei transplantierten Patienten aus und fanden ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Studie. Unter den weit über 10'000 eingeschlossenen Transplantierten belief sich der Anteil der transplantierten Patienten mit Tumor auf 10,5% (56). Eine Studie aus Spanien beschrieb 107 Transplantierte mit Tumor bei 1450 eingeschlossenen Transplantierten (7,3%). Die grundsätzlichen Charakteristiken der spanischen Studie, wie eingeschlossener Zeitraum und sowie Tumorkriterien waren ähnlich zu der vorliegenden Studie (25).

In der vorliegenden Kohorte fanden sich 44,6% der beschriebenen Tumore innerhalb der ersten fünf und 81,0% innerhalb der ersten zehn Jahre nach Transplantation. Dies entspricht den Daten aus früheren Untersuchungen. Eine Analyse aus einem Zentrum in Ungarn zeigte, dass 20% der Malignome innerhalb des ersten Jahres auftraten (43). Eine Studie aus dem Großraum München registrierte 45% aller Tumore innerhalb der ersten fünf, beziehungsweise 71% innerhalb der ersten zehn Jahre nach Transplantation (41). Es wurde festgestellt, dass Krebs meist früh nach Transplantation auftritt und die Inzidenz insbesondere in zeitlicher Nähe zur Transplantation erhöht ist (56). Hoshida et al. beschrieben in einer Untersuchung aus Japan das erste Jahr nach Transplantation als das risikobehaftetste für ein Krebsentstehen (60). Miao et al. bezeichneten die ersten sechs Jahre nach Transplantation als den wahrscheinlichsten Zeitraum für das Auftreten eines Malignoms (22). Diese zeitliche Nähe zwischen dem Auftreten eines Großteils der Tumore und der vorangegangenen Transplantation wurde in vorangegangenen Studien im Zusammenhang mit der Immunsuppression gesehen. Es wurde postuliert, dass die nach der Transplantation eingesetzte immunsuppressive Therapie schlummernde Karzinome beschleunigt und vordatiert (41). Diese Theorie führt folglich zu einem jüngeren Lebensalter der Transplantierten bei Tumordiagnose im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Gleichzeitig schafft sie eine Verbindung zwischen Lebensdosis der Immunsuppression (in Form der Dauer der immunsuppressiven Therapie) und der Inzidenz von Malignomen (21, 41, 43, 52, 75).

7.4.4 Mortalität von Karzinomen nach Nierentransplantation

Es wird immer wieder diskutiert, in wie weit sich die gesteigerte Tumorzinzidenz nach Transplantation in der Tumormortalität niederschlägt. Es wurden Vermutungen geäußert, dass das tumorassoziierte Versterben auf Grund anderer Todesursachen

nicht zwingend erhöht sein muss (32). Jedoch scheinen Karzinome nach Transplantation grundsätzlich mit einer erhöhten Mortalität einherzugehen. Für Tumore nach Nierentransplantation wurde beispielsweise ein genereller Anstieg der krebsassoziierten Todesfälle um den Faktor 2,5 berechnet (21). Die vorliegenden Daten unterstützen frühere Feststellungen einer gesteigerten Tumormortalität bei transplantierten Patienten (52, 76). Dies wird beispielsweise durch die Daten zum Überleben der Tumorgruppe der vorliegenden Kohorte unterstrichen. Im Vergleich zu den tumorfreien Transplantierten zeigte sich bei nierentransplantierten Patienten mit Tumor ein signifikant schlechteres Überleben, sowohl gemessen am Zeitraum nach Nierentransplantation (Abbildung 5, Seite 33) als auch am Zeitraum nach Tumordiagnose (Abbildung 6, Seite 34). In der vorliegenden Studie zeigte sich im Vergleich zu den Match-Patienten vor allem in den ersten Jahren nach Tumordiagnose eine erhöhte Mortalität der Tumorgruppe. In Abbildung 6, die das Überleben mit Tumor visualisiert, fällt insbesondere die Kurve der Tumorgruppe (orange) in den ersten Jahren steil ab. Dies ändert sich mit der Zeit und das Gefälle der beiden Kurven gleicht sich an, so dass die Kurven ungefähr vier Jahre nach Tumordiagnose annähernd parallel verlaufen. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Mortalität ab diesem Zeitpunkt zwischen den beiden Gruppen (Match-Patienten und Tumorgruppe) ähnlich ist. Umgekehrt lässt sich schlussfolgern, dass die weitere Lebenserwartung mit Tumor ab Erreichen eines bestimmten Zeitpunkts nach Tumordiagnose ähnlich zu tumorfreien Patienten ist. Es wurde bereits gezeigt, dass die Tumormortalität abhängig ist von Alter, Geschlecht, Transplantationsjahr und Krebsart (77). Krebspezifische, beziehungsweise unmittelbar mit dem Tumor vergesellschaftete Mortalität tritt vor allem früh nach Tumordiagnose auf (21). Offensichtlich scheinen weniger aggressive Tumore, die ein durchschnittlich längeres Überleben zulassen, nicht mit einer erhöhten spezifischen Tumormortalität nach Nierentransplantation einherzugehen. Das bedeutet, dass zu späteren Zeitpunkten andere Todesursachen wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen oder Infektionen in den Vordergrund rutschen. Man kann unterstellen, dass diese „anderen“ Todesursachen zwischen Transplantierten mit Tumor und tumorfreien Patienten ähnlich verteilt sind. Diese Überlegungen könnten in Teilen als Erklärung dienen, weshalb die sich die in Abbildung 6 gezeigten Kurven angleichen. Interessanterweise, unabhängig von der Tatsache ob der Transplantierte einen Tumor entwickelte, zeigte sich im Überleben des Transplantats kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 2, Seite 21).

7.4.5 Die verschiedenen Krebsentitäten und ihre epidemiologische Analyse

Die Verteilung und Häufigkeit der verschiedenen Tumorentitäten nach Transplantation variiert einerseits in Abhängigkeit vom transplantierten Organ und unterscheidet sich andererseits von der nicht-transplantierten Bevölkerung (21, 43). Die hohe Prävalenz von Nierenzellkarzinomen (RCC), Tumoren des Gastrointestinaltrakts (GIT) und des Urogenitaltrakts (URO) in der vorliegenden Arbeit (Abbildung 3, Seite 24) bestätigt Ergebnisse früherer Untersuchungen zu Malignomen nach SOT im Allgemeinen und KT im Speziellen (52, 57, 78, 79).

7.4.5.1 Nierenzellkarzinome

Nierenzellkarzinome (RCC) nehmen in der vorliegenden Untersuchung eine Sonderstellung ein. Einerseits betreffen sie unmittelbar das in die Transplantation involvierte Organ. Andererseits repräsentiert RCC den häufigsten Tumor in der vorliegenden Untersuchung. Aus diesen Gründen wurde RCC gesondert betrachtet und nicht zusammen mit den anderen Tumoren aus dem urogenitalen Organsystem ausgewertet.

Die Häufigkeit von RCC und auch der Anteil an allen Malignomen in der vorliegenden Untersuchung weichen eklatant von der Gesamtbevölkerung ab. Das Robert Koch-Institut registrierte für Deutschland in einer 2017 erschienen Veröffentlichung mit dem Titel „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ RCC bei Frauen mit einem Gesamtanteil von 2,4% aller registrierten Tumore auf Platz 11 der Häufigkeitsstatistik (48). Bei Männern fanden sich mehr Fälle, so dass RCC mit einem Anteil von 3,8% aller Malignome die sechst häufigste Tumorentität darstellte. Vergleicht man die vom RKI errechneten Inzidenzen für RCC, nämlich 13,3 (Frauen) beziehungsweise 23,9 (Männer) pro 100'000 Patientenjahre mit denen der vorliegenden Untersuchung (420 pro 100'000 Patientenjahre; eine geschlechterspezifische Analyse erfolgte nicht; Tabelle 3, Seite 25), zeigt sich der Unterschied deutlich (48). Engels et al. bezifferten diesen Wert auf 126 pro 100'000 Patientenjahre in einer großen retrospektiven Analyse in den USA. Das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR, englisch: *Standard Incidence Ratio*) wurde dabei für RCC in nierentransplantierten Patienten mit 6,66 (CI: 6,12 - 7,23) angegeben (31). In einer aktuelleren schweizerischen Untersuchung lag das SIR für RCC nach KT sogar deutlich höher (22,26 CI: 11,84 - 38,07) (52). Die Erkenntnis, dass

insbesondere Nierenzellkarzinome nach Nierentransplantation häufig sind, ist nicht neu und findet sich in weltweiten Untersuchungen (31, 59, 72, 80, 81). Der Häufigkeitsunterschied gegenüber anderen Organtransplantationsprogrammen und gegenüber Nicht-transplantierten wurde in früheren Studien zu beziffern versucht. Es wurde errechnet, dass RCC nach KT im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beziehungsweise im Vergleich zur Personen die andere Organe als die Niere transplantiert bekamen, ungefähr um den Faktor 4,9 - 15 häufiger ist (36, 43, 75, 79, 80, 82). Als ein möglicher Grund für die Erhöhung wird häufig die Entartung von Nierenzysten der Eigenniere als Erklärung genannt. Nierenzysten finden sich häufig bei Patienten mit finaler Nierenerkrankung (ESRD, englisch: *End-Stage Renal Disease*), die transplantiert werden (31, 52). Dies erklärt auch, weshalb RCC seltener in der gespendeten Nieren gefunden wird (64). Eine Tatsache, die auch auf die vorliegende Studie zutrifft: mit einer Ausnahme wurde RCC ausschließlich in der eigenen Niere gefunden. Eine Meta-Analyse zu RCC nach KT, die 22 Studien mit insgesamt 320'190 Patientenjahren einschloss, bestätigte diese Feststellung und errechnete eine geringere gepoolte Inzidenz von RCC in der transplantierten Niere (83). Karami et al. erklären die gesteigerte Inzidenz von RCC nach KT durch eine andere Pathophysiologie und sehen veränderte biologische Mechanismen bei Patienten mit ESRD (64). In der vorliegenden Studie wurden die Grunderkrankungen, die zu ESRD führten und auch die Indikationen für KT nicht einzeln ausgewertet. Neuzillet et al. analysierten in einer retrospektiven Studie RCC in 24 französischen Universitätskliniken. Die Arbeitsgruppe verglich Patienten der Allgemeinbevölkerung mit Patienten mit ESRD und KT. Es fand sich, dass Patienten mit ESRD gegenüber der Allgemeinbevölkerung zum Zeitpunkt der Tumordiagnose jünger (55 ± 12 Jahre) waren (59). Diese Erkenntnis fand sich auch in Asien (Singapur: 52 Jahre versus 57 Jahre), der Schweiz, den USA und bestätigte sich in der vorliegende Studie (52, 64, 65). Zum Zeitpunkt der Tumordiagnose waren die Patienten unseres Zentrum 61 (IQR: 48-69) Jahre alt und damit jünger als das vom RKI errechnete mittlere Erkrankungsalter der Gesamtbevölkerung in Falle von RCC (Frauen: 72 Jahre; Männer 67-68 Jahre) (48).

Im Vergleich zu den anderen Tumorgruppen gehört RCC in der vorliegenden Studie eher zu den später auftretenden Entitäten. Im Durchschnitt lag die Diagnose $6,7 \pm 4,9$ Jahre nach Transplantation (Tabelle 3). Ähnliche Werte fanden sich in der Studie von Neuzillet und Kollegen (70 Monate) und bei Filocamo et al. in einer italienischen Untersuchung (61,8 Monate) (59, 84). Übersichtsarbeiten beziffern diesen Zeitraum mit

einer großen Zeitspanne. Die durchschnittliche Dauer zwischen Transplantation und Diagnose eines RCC reicht in den verschiedenen Studien von 16 Monaten bis 13 Jahre (83).

Ein entscheidender Faktor für den Patienten ist neben der Tumordiagnose auch die weitere Prognose der Erkrankung. Die Literatur beschreibt eine niedrige Mortalität für RCC nach KT mit sehr gutem Überleben nach Diagnose (21, 81). Eine Meta-Analyse fand heraus, dass die Mortalität von RCC nach KT, im Gegensatz zur Inzidenz, unabhängig vom Publikationsjahr der Studie ist. Das bedeutet, dass sich die Inzidenz von RCC in Abhängigkeit des untersuchten Zeitraums veränderte, die Mortalität jedoch gleich (niedrig) blieb (83). Auf Grund der Häufigkeit von RCC nach KT wurde ein systematisches Screening in nierentransplantierten Patienten schon vor Jahren diskutiert. Das Überleben nach Diagnose lag damals bereits auf hohem Niveau. Die therapeutischen Konsequenzen eines systematischen Screenings blieben deswegen unklar (65, 85). In der vorliegenden Untersuchung ist die Mortalität der Patienten mit Nierenzellkarzinom ebenfalls niedrig. Im Vergleich zu den anderen Tumorgruppen, die allesamt Organsysteme und keine einzelnen Tumore darstellen, sogar die niedrigste der vorliegenden Studie (Tabelle 3). Vergleicht man diese Werte mit den Daten des Robert Koch-Instituts finden sich keine großen Unterschiede. Die relative Überlebensrate für die Jahre 2013 – 2014 wurde für 5 Jahre nach Diagnose eines RCC für die deutsche Bevölkerung auf durchschnittlich 77% (je nach Bundesland zwischen 73% und 79%) beziffert (48). In der vorliegenden Studie liegt dieser Wert bei 80% (Tabelle 5, Seite 36). Ähnliche Werte zeigten sich ebenfalls nach KT in Frankfurt am Main (Deutschland) mit 83,5% und in Portugal (91,3%) (80, 81). Neben der hohen Überlebensrate zeigt sich in der vorliegenden Studie ferner eine geringe Tumormortalität (12%, Tabelle 3). Neuzillet et al. hatten dies ebenfalls festgestellt. Interessanterweise beschrieben die französischen Autoren bei nicht Nierenerkrankten (ohne ESRD) sogar eine signifikant höhere Tumormortalität im Falle von RCC (27,6%; $p < 0,001$) (59). Das gute Outcome und die geringe Mortalität von RCC nach KT könnten eine Folge der engmaschigen klinischen und labordiagnostischen Kontrollen der transplantierten Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium sein. Daraus resultiert eine frühe Detektion von low-stage und low-grade Tumoren. Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Tumordiagnose möglicherweise noch subjektiv asymptomatisch (52, 59). Diese These wird unterstützt durch Untersuchungen zu nierentransplantierten Patienten mit fortgeschrittenen RCC. Wie bei jeder Tumorerkrankung richtet sich das

Outcome maßgeblich nach der Tumorgröße und dem Tumorstadium bei Diagnose (65). Es zeigte sich nämlich auch, dass das Überleben von RCC in fortgeschrittenen Stadien bei Transplantierten schlechter ist als in der nicht-transplantierten Allgemeinbevölkerung (22).

7.4.5.2 Malignome des Gastrointestinaltrakts

Malignome des Verdauungssystems sind sowohl häufig nach Organtransplantation, als auch in der nicht-transplantierten Bevölkerung (36, 43, 48, 86). In Deutschland ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Krebsart bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Die Inzidenz beläuft sich dabei gemäß RKI für Frauen auf 67,6 pro 100'000 Patientenjahre und liegt bei Männern mit 83,4 sogar noch etwas höher (48). In jedem Fall liegt die Inzidenz deutlich unter der, die in der vorliegenden Studie für GIT gefunden wurden (257 pro 1000'00 Patientenjahre; Tabelle 2, Seite 21). Gastrointestinale Tumore treten insbesondere nach Nierentransplantation vermehrt auf. Ausgehend von Daten aus den USA wurde altersadjustiert für nierentransplantierte Patienten ein ungefähr doppelt so hohes Risiko für die Entwicklung eines Tumors des Verdauungstrakts errechnet (36). In einer Studie aus Porto (Portugal) beschrieben die Autoren Rocha et al. kolorektale Karzinome mit einem Gesamtanteil von 21,2% sogar als häufigste Krebsart nach KT (86). Dieser Wert liegt deutlich über dem der vorliegenden Studie, vor allem wenn man bedenkt, dass die als GIT zusammengefassten Tumore auch Karzinome des Pankreas, des Ösophagus und der Leber beinhalten. Deren Summe macht 16,8% der Gesamttumore aus (Abbildung 3, Seite 24). Reduziert man die 30 Tumore dieser Kategorie auf die 17 gefundenen kolorektalen Karzinome wird der Unterschied zu den portugiesischen Werten deutlicher. Man muss allerdings relativierend sagen, dass die portugiesische Studie in fast allen Daten gemessen an anderen weltweiten Untersuchungen Extremwerte repräsentiert. Andere Untersuchungen aus verschiedenen Ländern kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Studie. Die gilt sowohl für Studien aus Asien [z.B. Singapur, (72)], als auch für die im Folgenden detaillierter diskutierten Studien aus Zentraleuropa und den USA. In der schweizerischen Untersuchung namens STCS entfielen unter den 66 der nach Nierentransplantation gefunden Tumoren sieben auf die Kategorie GIT (52). Die Ergebnisse aus der Goethe-Universität Frankfurt am Main zeigen ebenfalls in eine ähnliche Richtung. Insgesamt entfielen dort 11,8% aller Tumore auf die Kategorie GIT. Dabei wurde, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, NMSC in der Analyse

berücksichtigt. Unter Auslassung von Hautkrebs stellt GIT somit sogar die zweithäufigste Tumorgruppe nach RCC dar (80). Auch in der Münchner Untersuchung waren kolorektale Karzinome ähnlich häufig vertreten (41). Im Vergleich zu den portugiesischen Daten (Rocha et al.: Alter in Jahren bei Transplantation: $44,3 \pm 12,1$ und bei Tumordiagnose: $54,3 \pm 11,0$) waren die Patienten der Charité Universitätsmedizin Berlin zum Transplantations- und Diagnosezeitpunkt älter (Alter bei Diagnose von GIT: 69 Jahre; Tabelle 3, Seite 25) und verstarben häufiger an den Krebsfolgen (Tumormortalität 7,14% [Rocha et al.] versus 50% [Tabelle 3]) (86). In einer Analyse zu kolorektalen Karzinomen nach SOT aus den USA fanden sich für nierentransplantierte Patienten ähnliche epidemiologische Charakteristika wie in der vorliegenden Studie (87). Es bestätigte sich auch für die Tumorkategorie GIT der Trend, dass Tumorerkrankungen bei nierentransplantierten Menschen früher auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter im Falle von Darmkrebs (ICD-10: C18-C21) lag 2013/2014 für die deutsche Gesamtbevölkerung gemäß RKI zwischen 72 (Männern) und 75 (Frauen) Jahren. Dabei ist festzuhalten, dass „mehr als die Hälfte der Patienten [...] jenseits des 70. Lebensjahres“ erkranken (Robert Koch-Institut, Krebs in Deutschland für 2013/2014; Seite 36: (48)). Das RKI beziffert die absolute Überlebensrate für Darmkrebs nach 5 Jahren auf durchschnittlich 51% (Männer) bis 52% (Frauen) (48). Damit ist das Überleben besser als in der vorliegenden nierentransplantierten Gruppe (5-Jahres Überleben: 21%; Tabelle 5, Seite 36). Grundsätzlich kann gesagt werden, dass das Überleben und die Prognose von GIT nach SOT entscheidend von der TNM Klassifikation abhängt. Die meisten Studien beschreiben eine ungünstige Prognose, die im Vergleich zur nicht-transplantierten Bevölkerung reduziert ist (23, 48, 87-89). Bei diesen Überlegungen sollte allerdings nicht außer Acht gelassen werden, dass die Kategorie GIT eine ganzes Organsystem abbildet, in dem Darmkrebs die größte Gruppe darstellt. Karzinome der Leber (ICD-10: C22), der Gallenblase und Gallenwege (ICD-10: C23 - C24) sowie der Bauchspeicheldrüse (ICD-10: C25) treten ebenfalls in der Allgemeinbevölkerung auf. Die Tumorarten zeichnen sich alle durch eine schlechte Prognose mit hoher Mortalität aus (48). Würde man die Daten des RKI nicht nach ICD Diagnose sondern ähnlich auswerten wie in der vorliegenden Studie, wäre der Unterschied in der Prognose und dem Überleben noch immer deutlich, wenn auch weniger ausgeprägt.

7.4.5.3 Malignome der Prostata und des urogenitalen Systems

In der vorliegenden Studie wurden Nierenzellkarzinome, wie bereits dargelegt, aus verschiedenen Gründen nicht zu den Tumoren des urogenitalen Systems gezählt. Einer der Hauptgründe ist, dass die Niere als transplantiertes Organ in dieser Studie einen besonderen Fokus erfährt. Daraus resultierte, dass die Gruppe „URO“, die insgesamt aus 24 Fällen besteht, hauptsächlich aus Prostatakarzinomen (PCa; ICD-10: C61; n=15) gebildet wird. Dieser Umstand trägt maßgeblich zum hohen Anteil des männlichen Geschlechts (92%; Tabelle 3, Seite 25) dieser Tumorkategorie bei.

Eine erhöhte Inzidenz von PCa nach KT zeigte sich in weltweiten Untersuchungen. Dies gilt sowohl für eine kürzlich erschienene Veröffentlichung zu nierentransplantierten Patienten in der Schweiz (STCS), als auch für eine Untersuchungen aus den USA zu Karzinomen nach SOT (52, 90). Trotz des vergleichsweise hohen Anteils an Karzinomen der Prostata in der vorliegenden Studie, ist die Inzidenz insgesamt gemessen an früheren Studien weniger ausgeprägt (52, 78, 80, 81). Der Hauptgrund dafür dürfte in verschiedenen Screening Strategien liegen. Die Inzidenz von PCa ist eindeutig abhängig davon, ob systematische Vorsorgeuntersuchungen stattfinden. Werden bei Männern beispielsweise standardmäßig digital rektale Untersuchungen und Messungen des prostataspezifischen Antigens (PSA) angeboten und durchgeführt, führt dies zwangsläufiger zu einer höheren Inzidenz. Auch das gezielte Suchen im Rahmen von Obduktionen hat Einfluss auf die Prävalenz. Dies trägt zu der großen Spannweite an Ergebnissen zu PCa nach KT bei und erklärt, weshalb PCa in manchen Zentren als häufigste Krebsform beschreiben wurde (Antunes et al.), während an anderen Zentren PCa eine untergeordnete Rolle spielte (Gioco et al.) (73, 81). Die seit 2011 deutlich rückläufige Inzidenz von PCa in Deutschland, bei im Vergleich zu anderen Ländern Mitteluropas generell niedrigen Werten, wird vom RKI ebenfalls mit der zurückgehenden Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung erklärt. Das RKI nennt für 2013/2014 eine rohe Erkrankungsrate von ungefähr 150 pro 100'000 Personen pro Jahr (48). Demgegenüber steht eine Inzidenz der gesamten URO Gruppe von 208 pro 100'000 Patientenjahre in der vorliegenden Untersuchung (Tabelle 3).

Verallgemeinernd und wenig überraschend kann gesagt werden, dass PCa ein Krebs der älteren Männer ist. Antunes et al. und Rocha et al. zeigten in verschiedenen Untersuchungen aus verschiedenen portugiesischen Zentren (Coimbra und Porto) ein spätes Auftreten von PCa nach Transplantation. Das durchschnittliche Diagnosealter

lag in den genannten Untersuchungen bei $62,6 \pm 6,1$ Jahren (Coimbra) und $64,1 \pm 5,4$ Jahren (Porto) (81, 86). Dies ist vergleichbar mit den Werten aus der vorliegenden Studie (66 IQR: 60-71; Tabelle 3). Zum Vergleich, das durchschnittliche Diagnosealter für Karzinome der Prostata lag für die gesamtdeutsche Bevölkerung in den Jahren 2013 und 2014 mit 71 beziehungsweise 72 Jahren etwas höher (48).

Wie bereits diskutiert werden die Inzidenz und damit auch das Diagnosealter durch Früherkennungsuntersuchungen beeinflusst. Eine weitere entscheidende Frage adressiert die Mortalität dieser Diagnose. Für die nierentransplantierte Gruppe der vorliegenden Kohorte lässt sich sagen, dass keiner der in dieser Studie diagnostizierten PCa zum Tode führte. Gleichzeitig zeigte sich, dass das Überleben der Transplantierten der URO Gruppe ähnlich und statistisch nicht signifikant verschieden zu den Match-Kontrollen ausfiel (Abbildung 7C). Auch frühere Studien nach Transplantation kamen zu diesem Ergebnis. Noone et al. fanden sogar eine etwas geringere Sterblichkeit unter Patienten mit Prostatakrebs. Dies sollte jedoch nicht dahingehend gedeutet werden, dass PCa das Sterberisiko minimiert (76). Antunes et al. beschrieben eine 1- und 5-Jahres Überlebensrate nach Diagnose eines PCa von 86,2% und fanden nur einen Todesfall, der dem Krebs attribuiert werden konnte (81). Diese Überlebensraten ähneln der vorliegenden Untersuchung (URO: 87% und 72%; Tabelle 5, Seite 36). Blickt man auf die absolute Überlebensrate der vom RKI untersuchten Bevölkerung liegt das 5-Jahres-Überleben je nach Bundesland zwischen 74% und 78% (48). Um den Einfluss eines PCa auf die Sterblichkeit zu verstehen, hilft ein Blick auf das relative Überleben. Dabei wird die krebsbedingte Mortalität abgebildet. Ein Wert von 100% bedeutet, dass über einen gewissen Zeitraum genauso viele Leute verstorben sind, wie auch dies ohne Krebsdiagnose zu erwarten gewesen wäre. Für das Prostatakarzinom wurde vom RKI ein relatives 5-Jahres-Überleben von 89-93% errechnet (48). Das bedeutet demnach, dass die Krebsmortalität in der Allgemeinbevölkerung ebenfalls gering ist. Patienten mit Prostatakarzinom sterben also eher an anderen Ursachen. Dies gilt für Nierentransplantierte genauso wie die vom RKI untersuchte Bevölkerung Deutschlands. Abschließend soll nicht unerwähnt bleiben, dass die Kategorie URO nicht nur aus Prostatakarzinomen besteht. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich auch sechs Tumore der Blase sowie insgesamt drei Malignome des Ureters und Hodens. Es wurde bereits gezeigt, dass die Inzidenz für Karzinome des Urothels nach KT gesteigert ist und Blasenkrebs regelmäßig nach KT beschrieben wird (91). Dies zeigte sich ebenfalls in einer deutschen Untersuchung zu Nierentransplantation der Goethe-Universität

Frankfurt am Main (80). Gemessen an der vorliegenden Untersuchung wurden in der Frankfurter Studie deutlich mehr Blasenkarzinome beschrieben. Die Werte der vorliegende Studie decken sich eher mit denen aus internationalen Studien (92, 93).

7.4.5.4 Karzinome der Atmungsorgane

Insgesamt entfielen etwas mehr als 10% der Tumor (Abbildung 3, Seite 24) auf die Atmungsorgane. Für diese 13 Malignome der Lungen (ICD-10: C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und Lunge“) errechnete sich in der vorliegenden Studie eine Inzidenz von 1,54 pro 1000 Patientenjahre (Tabelle 3, Seite 25).

Die Erkenntnis, dass Tumore der Bronchien und Lungen häufig nach SOT im Allgemeinen und nach KT im Speziellen auftreten ist nicht neu. Engels et al. beschrieben basierend auf Daten aus den USA für nierentransplantierte Patienten eine ähnlich signifikante Erhöhung der Inzidenz von Lungenkrebs (115,3 pro 100'000 Patientenjahre) wie in der vorliegenden Studie (31). Analog zur gesteigerten Inzidenz von Nierenzellkarzinomen nach Nierentransplantation findet sich eine ausgeprägte Zunahme von Lungenkrebs insbesondere bei Empfängern eines Lungentransplantats (23, 41, 52, 53). Diese spiegelt sich eindrücklich in der Untersuchung von Engels et al. wider. Die Inzidenz des Lungenkrebs präsentierte sich bei Lungentransplantierten (626,4 pro 100'000 Patientenjahre) im Vergleich zu Nierentransplantierten um ein vielfaches höher (31). Eine französische Studie, die mehrere Transplantationszentren einschloss, beschrieb ebenfalls eine ähnliche Inzidenz für Lungenkrebs nach KT wie die vorliegende Studie (1,89 pro 1000 Patientenjahre) (94). Auch in der Studie aus dem Großraum München zeigte sich eine Zunahme von Lungenkrebs bei nierentransplantierten Patienten (41). In der STCS belief sich der Anteil der Tumore der Atmungsorgane unter Berücksichtigung von Lungenkrebs (ICD-10: C34) und mit Einschluss der bösartigen Neubildung der Trachea (ICD-10: C33) bei nierentransplantierten Patienten auf 8/66 (12,1%) (52). Der Wert lag damit auf ähnlichem Niveau wie in der vorliegenden Studie (LUNG 10,1%; Abbildung 3).

Darüberhinaus sind Karzinome der Atmungsorgane häufige Krebsarten in der Allgemeinbevölkerung. Lungenkrebs rangiert in Deutschland bei Männern auf Platz 2 der häufigsten Krebsarten und macht 13,9% aller Krebsarten aus. Diese Werte sind bei Frauen nur geringfügig kleiner (dritthäufigste Tumorart mit anteilig 8,5%) (41, 48). Das RKI bezifferte die Erkrankungsrate für die Jahre 2013 und 2014 auf jeweils knapp 47 (Frauen) und knapp 90 (Männer) pro 100'000 Personen. Interessanterweise weicht das

Erkrankungsalter der vorliegenden Studie (69 Jahre, IQR: 64-75, Tabelle 3) nicht sonderlich von den Werten des RKI (69-70 Jahre) ab (48). Dies steht im Kontrast zu der Untersuchung von Rousseau-Garaniol et al., die das durchschnittliche Erkrankungsalter auf 60 Jahre bezifferten, mit einem durchschnittlichen Zeitraum von 7 Jahren zwischen Transplantation und Diagnose (94). Unabhängig von KT bleibt inhalativer Tabakrauch der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs für alle Patienten (94, 95).

Das Überleben nach Diagnose eines Lungenkarzinoms ist generell schlecht, sowohl nach KT als auch in der Allgemeinbevölkerung (48, 52, 76). In der vorliegenden Untersuchung bezifferte sich das 1-Jahres-Überleben auf 38%. Dies ist der zweitschlechteste Wert der vorliegenden Untersuchung (Tabelle 5, Seite 36). Vergleichbare Überlebenswerte wurden bereits in früheren Untersuchungen beschrieben (35,7%) (95). Gemessen an den tumorfreien Matchkontrollen war das Überleben signifikant schlechter ($p < 0,01$; Abbildung 7D, Seite 37). Das RKI zählt Krebserkrankungen der Atmungsorgane (ICD-10: C33 und C34) ebenfalls zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, wobei das absolute Überleben nach 5-Jahren mit 13-18% (relatives 5 Jahresüberleben: 15-20%) besser ist als in der vorliegenden Kohorte (8%, Tabelle 5) (48). In einer Untersuchung von Noone et al. aus den USA galt Lungenkrebs sogar als der Krebs mit der höchsten Mortalität unter allen Organtransplantierten. Ganz besonders ausgeprägt war dieser Effekt in der Untersuchung von Noone et al. bei Patienten älter als 50 Jahre (76). In der vorliegenden Studie lag die Tumormortalität mit 89% ebenfalls sehr hoch (Tabelle 5). In einer Untersuchung aus Ontario (Kanada) war Lungenkrebs die häufigste Todesursache als Folge von Krebs (21%) unter Transplantierten (23). Eine Feststellung, die sich für die vorliegende Studie in absoluten Zahlen ($n=16$) als auch in Relation zu den anderen krebsassoziierten Todesfällen ($16/58 = 27,6\%$; Tabelle 5) bestätigen lässt. Die Feststellung, dass insbesondere nierentransplantierte Frauen ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs haben, lässt sich aus den vorliegenden Daten dagegen nicht ablesen (16). Unter den 18 Patienten mit Lungenkrebs waren lediglich 5 Frauen (28%), ein Wert der sich nicht sonderlich vom Frauenanteil der Tumorgruppe unterscheidet (29%; Tabelle 3).

7.4.5.5 Gynäkologische Tumore

Innerhalb der 15 Malignome der weiblichen Geschlechtsorgane, die hier als GYN zusammengefasst wurden, stellen Karzinome der Brustdrüse (ICD-10: C50) die größte

Gruppe dar (10 Fälle). In einer früheren Untersuchung von ausschließlich weiblichen nierentransplantierten Patientinnen präsentierte sich, nach Ausschluss von Hautkrebs, das Mamma Karzinom als häufigste weibliche Tumorentität (96). Dies gilt mit großem Abstand auch für die vom RKI angegebenen Werte für die Bevölkerung Deutschlands. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag gemäß RKI für Frauen dabei 2013 und 2014 bei 64 Jahren (obwohl knapp 30% der Erkrankten jünger als 55 Jahre waren) (48). An dieser Stelle zeigt sich ein massiver Unterschied zu den epidemiologischen Maßzahlen der vorliegenden Untersuchung. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der vorliegenden Kohorte ist mit 44 Jahren (IQR: 36-55) das jüngste aller untersuchten Gruppen (Tabelle 3, Seite 25). Mit Blick auf die Dauer der Tumordiagnose nach Transplantation ($6,6 \pm 4,2$ Jahre; Tabelle 3) lässt sich schlussfolgern, dass insbesondere Patientinnen die jung transplantiert wurden Malignome aus dem gynäkologischen Formenkreis entwickeln. Eine Analyse des Registers der ERA-EDTA (englisch: *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*) ergab, dass die Inzidenz für Zervix- und Uteruskarzinome sogar ausschließlich bei jungen Patientinnen erhöht ist. Nach der Menopause fand sich kein Unterschied zu der nicht-transplantierten Kohorte (97). Im vorliegenden Fall lag die Inzidenz für GYN bei 1,29 pro 1000 Patientenjahre und wurde nicht nach Alter aufgeschlüsselt (Tabelle 3). Dieser Wert ist in Einklang mit anderen früheren Untersuchungen, die eine Zunahme von Tumoren des gynäkologischen Formenkreises nach KT fanden (98). Frühere Untersuchungen beschrieben vor allem eine Zunahme der Mortalität gynäkologischer Tumore im Falle einer frühen Tumordiagnose nach Transplantation (23). Acuna et al. berechneten in einer Untersuchung aus Kanada für Brustkrebs und gynäkologische Tumore eine im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten niedrige standardisierte Mortalitätsrate (23). Auch die in dieser Studie beschriebene Tumormortalität (13%; Tabelle 5, Seite 36) rangierte im Vergleich mit den anderen Tumorkategorien im unteren Bereich.

Entgegen der Erwartung eines hundertprozentigen Frauenanteils dieser Gruppe fand sich in der vorliegenden Untersuchung unter den Erkrankten auch ein Mann (Tabelle 3). In diesem Fall wurde der Brustkrebs mit dem Transplantat übertragen (50). Diese Form der Tumortransmission ist in der vorliegenden Untersuchung glücklicherweise ein Einzelfall und auch generell selten (15).

7.4.5.6 PTLD und Tumore der übrigen Organsysteme

Non-Hodgkin Lymphome, wie B-Zell-Lymphome und polymorphe PTLD sind häufige Tumore nach SOT (31, 53). Die Inzidenz dieser Lymphome variiert je nach Untersuchung, Land und transplantiertem Organ. Die Gesamtmortalität ähnelt dabei den Daten der vorliegenden Studie (Tabelle 3, Seite 25) (53, 99, 100). Es wurde gezeigt, dass viele PTLD den Ursprung in B-Zellen haben (Tabelle 4, Seite 28), eine Aussage die auch auf die vorliegende Arbeit zutrifft (51). Ebenso scheint das Epstein-Barr-Virus (EBV) eine entscheidende Rolle in der Pathogenese zu spielen (101). Für nierentransplantierte Patienten in entwickelten Ländern ist die Inzidenz von PTLD vergleichsweise gering und durch einen biphasischen Verlauf gekennzeichnet. Einen erster Anstieg verzeichnet man im ersten Jahr nach Transplantation, ein weiteres Maximum tritt erst Jahre später auf (51, 102). Dies lässt sich auch auf die vorliegende Arbeit übertragen. Drei Tumore dieser Kategorie fanden sich vergleichsweise früh nach Transplantation, elf weitere erst nach mehr als 5 Jahren nach Transplantation. Einer dieser Patienten entwickelte eine PTLD als dritten Tumor und verstarb an den Konsequenzen des Tumors. In diesem Fall handelte es sich um eine zerebrale Manifestation der PTLD, eine vergleichsweise seltene Manifestation, die durch ein besonders schlechtes Überleben gekennzeichnet ist (102).

Karzinome mit unklarem Primarius (CUP), die erst durch Metastasen klinisch auffällig werden, machen in der Gesamtbevölkerung ungefähr 3-5% aller malignen Tumore aus. Diese aggressiven Tumore zeichnen sich meist durch eine schlechte Prognose aus (103). Dies lässt sich für die vorliegende nierentransplantierte Kohorte bestätigen (Tabelle 5, Seite 36).

Basierend auf Daten von ANZDATA zeigte sich eine deutliche Steigerung der Inzidenz des Kaposi Sarkoms sowie von Malignome des Larynx und der Schilddrüse gegenüber der Allgemeinbevölkerung (98). Vajdic et al. bezifferten die durchschnittliche Dauer zwischen Transplantation und Diagnose eines Schilddrüsenkrebs auf 10,7 ±8,8 Jahre beziehungsweise eines Kaposi Sarkoms auf 6,2 ±6,3 Jahre (98). Auch drei der vier Transplantierten der vorliegenden Studie entwickelten einen Schilddrüsenkrebs vergleichsweise spät (im siebten, zehnten und elften Jahr) nach KT. In einer eigens angefertigten Arbeit zu Karzinomen der Schilddrüse nach SOT fand sich ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung um den Faktor 2,5 erhöhtes Risiko, wobei Empfänger von Nieren unter allen Organtransplantierten die höchste Inzidenz zeigten (104). Auch in

der STCS von Lengwiler et al. fand sich für nierentransplantierte Patienten eine signifikant erhöhte SIR für Karzinome der Schilddrüse. Es fanden sich zwar ebenfalls eine erhöhte SIR für Malignome der Mundhöhle und des Pharynx, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war (52).

7.4.6 Kritischer Diskurs zur vorliegenden Studie

Die Stärken dieser Studie liegen in der hohen Datenqualität. Einerseits konnte eine vollständige und lange Nachverfolgung der Patienten nach Nierentransplantation gewährleistet werden. Lediglich vier der 1421 Patienten (0,28%) der am Standort Mitte der Universitätsmedizin Charité Berlin transplantierten Patienten wurden wegen mangelndem Follow-up ausgeschlossen (Abbildung 1, Seite 13) Durch die Reduktion auf ein einziges Zentrum wurde eine einheitliche Dokumentation und eine hohe sowie verlässliche Datenqualität über einen langen Zeitraum sichergestellt. Daraus resultiert das Wissen über die gesamte medizinische Geschichte eines jeden Einzelnen in der Studie eingeschlossenen nierentransplantierten Patienten. Diese Daten in Kombination mit denen aus dem Charité Comprehensive Cancer Center, welches zusätzlich Meldedaten integriert, schaffen eine sehr gute und valide Analysegrundlage. Dennoch, die Reduktion auf den Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin als Ort der Nierentransplantation führt zu einer reduzierten Patientenzahl. Eine größere Anzahl an Transplantierten hätte zusätzliche Analysen ermöglicht, beispielsweise eine Spezifizierung nach Geschlechtern oder eine weitere Auffächerung der Tumorkategorien in einzelne Malignome.

Auch wenn die Datenerhebung sowie die Dokumentation unmittelbar erfolgte und somit der Nachteil eines „Recall-Bias“ reduziert werden konnte, liegt der größte Nachteil dieser Studie in der retrospektiven Datenauswertung. Dieser Nachteil sollte allerdings nicht überbewertet werden. Eine Cochrane Analyse beschäftigte sich mit dem Einfluss des Studiendesigns auf die Ergebnisse und fand zwischen observierenden Studien und Fall-Kontroll-Studien nur wenig Unterschied (105). Durch die Herausarbeitung der Match-Kontrollen konnten ebenfalls statistische Verzerrungseffekte als Folge von epidemiologischen Unterschieden minimiert werden. Insbesondere der Einfluss des Alters bei Transplantation, der Dauer der Immunsuppression sowie Besonderheiten der verschiedenen Transplantationsären konnten dadurch vergleichbar gehalten werden. Insbesondere das standardmäßig angewandte immunsuppressive Therapieregime wie

auch Fortschritte in der Diagnostik sind von der Transplantationsära abhängig. Durch das Matching konnten diese Einflüsse auf die Entwicklung eines Karzinoms nach Transplantation reduziert und zwischen den Match-Partnern angeglichen werden. Ferner wurde durch das Match-Verfahren der Einfluss des Geschlechts auf sex-spezifische Karzinome ausgeschlossen.

Es ist bekannt, dass Immunsuppression ein Risikofaktor für den nicht-melanotischen Hautkrebs (ICD-10: C44) darstellt (106, 107). Eine erhöhte Inzidenz wurde insbesondere nach SOT im Allgemeinen und nach KT im Speziellen beschrieben (36, 54, 108). Gleichzeitig weiß man, dass Hautveränderungen unter Immunsuppression aggressiver sind (101). Dennoch wurde NMSC in der vorliegenden Studie aus verschiedenen Gründen nicht in die Analyse integriert. Zum einen orientierte sich diese Studie mit Hinblick auf die Darstellung der Krebsarten an internationalen Studien. Dort wird der nicht-melanotische Hautkrebs üblicherweise nicht berücksichtigt. Andererseits findet die dermatologische Betreuung häufig wohnortsnah im ambulanten Setting statt. Es kann also die lückenlose Erfassung über das Vorliegen oder auch Entfernen eines NMSC nicht gewährleistet werden. Die mangelnde Qualität der Daten zu NMSC führte letztlich dazu, diese gänzlich aus der Studie auszuschließen. Aus identischem Grund wurde NMSC in der aktuellen Publikation vom RKI zum Krebs in Deutschland ebenfalls nicht in die weitere Analyse miteingeschlossen (48).

7.5 Zusammenfassung und Ausblick

7.5.1 Ergebnisse in der Zusammenfassung sowie im nationalen und internationalen Vergleich

Die vorliegende Untersuchung untersuchte systematisch alle volljährigen Patienten auf maligne Tumore, die zwischen dem 01.01.1995 und 31.12.2016 erstmalig am Standort Mitte der Charité Universitätsmedizin Berlin nierentransplantiert wurden. Nicht-melanotischer Hautkrebs (ICD-10: C44) wurde nicht als maligner Tumor gewertet. 1417 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, vier Patienten wurden im Vorfeld wegen unvollständigen Follow-up aus der Studie ausgeschlossen. Die Studie verfügt insgesamt über eine hohe und valide Datenqualität durch den Abgleich und das Zusammentragen verschiedener Dokumentationsquellen. Ferner besticht die vorliegende Arbeit durch einen langen Beobachtungszeitraum (01.01.1995 bis

31.07.2016; 11666 Patientenjahre). Insgesamt wurden nach Nierentransplantation 179 Tumore bei 154 Patienten gefunden, wobei das Nierenzellkarzinom die häufigste Entität darstellte und 27,4% aller malignen Tumore ausmachte. Die weiteren gefunden Karzinome wurden nach Organsystemen zusammengefasst. Die übrigen Tumore des Urogenitaltrakts (13,4%), sowie Karzinome des Gastrointestinaltrakts (16,8%) und der Atmungsorgane (10,1%) stellten ebenfalls anteilmäßig große Gruppen dar. Inzidenzen, Mortalitäten, das Überleben nach Transplantation, das weitere Überleben nach Tumordiagnose sowie epidemiologische Charakteristika der Tumore und der Transplantierten mit und ohne Tumor wurden berechnet. Die Gesamtinzidenz von malignen Karzinomen ohne NMSC betrug 1% pro Jahr nach Transplantation. Die Patienten mit Tumor waren zum Zeitpunkt der Tumordiagnose im Durchschnitt $60,3 \pm 13,3$ Jahre alt. Aus der gesamten Gruppe der tumorfreien Nierentransplantierten wurden einzelne Match-Patienten herausgearbeitet, die sich in grundsätzlichen epidemiologischen Charakteristika nicht von den tumorerkrankten Patienten unterschieden. Dadurch wurden statistische Verzerrungseffekte als Folge epidemiologischer Unterschiede reduziert. Es zeigte sich, dass die Tumor-Patienten im Vergleich mit tumorfreien Nierentransplantierten eher männlich und vor Transplantation länger dialysepflichtig waren sowie häufiger eine Leichenspende erhalten hatten. Damit unterstreicht die vorliegende Studie im Wesentlichen die in früheren Untersuchungen formulierten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Malignoms (61, 63, 64).

Mit Blick auf die Allgemeinbevölkerung, gemessen an der vom RKI im Jahr 2017 erschienen Publikation aus dem Zentrum für Krebsregisterdaten mit dem Titel „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ ist die Inzidenz der vorliegenden Kohorte für nahezu alle gefunden Tumore erhöht bei durchschnittlich jüngerem Erkrankungsalter (48). Eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte und vorgezogene Krebsinzidenz konnte also für die vorliegende Kohorte bestätigt werden. Im Gegenteil zu früheren Untersuchungen galt dies für die Krebsmortalität nur bedingt (41, 66, 109, 110). In der für die vorliegende Kohorte gezeigten Verteilung von Malignomen sticht insbesondere eine erhöhte Inzidenz der Karzinome des urogenitalen Systems hervor. Einerseits fand sich eine hohe Anzahl an Nierenzellkarzinome des nicht-transplantierten Organs. Andererseits waren Karzinome der Prostata stark vertreten, deren Inzidenz, wie ausgiebig diskutiert, maßgeblich von systematischen Screening Untersuchungen abhängt. Diese Resultate sind im Einklang mit internationalen (USA, Singapur, Frankreich, Portugal) und nationalen Ergebnissen (Frankfurt am Main) (31, 59, 72, 80,

81). Für beide Tumorarten zeigte sich für unsere Kohorte ein exzellentes Überleben nach Tumordiagnose. Es fand sich mit Hinblick auf das Überleben kein signifikanter Unterschied zu den Match-Kontrollen und auch zu den RKI Daten waren die Unterschiede gering.

Ein gegenteiliges Bild zeichnet sich für die anderen großen Organgruppen. Wie in früheren Studien beschrieben fanden sich viele Tumore des Verdauungstrakts mit erhöhter Mortalität und eher schlechter Prognose (41, 80, 86). Es bestätigte sich auch, dass die generell schlechte Prognose nach Diagnose eines Lungenkrebs in der Allgemeinbevölkerung im Falle einer vorangegangenen Organtransplantation nicht besser wird (48, 52, 76). Hinzu kommt, dass die Inzidenz von Lungenkrebs gegenüber der Normalbevölkerung gesteigert ist (23, 41, 52, 53). Bei den Tumoren aus dem Bereich der Gynäkologie, welche insbesondere durch Brustkrebs charakterisiert sind, fällt in der vorliegenden Untersuchung vor allem das junge Erkrankungsalter auf. Dieses liegt für Brustkrebs sowohl unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter der Allgemeinbevölkerung als auch unter dem durchschnittlichen Tumordiagnosealter der gesamten vorliegenden tumorerkrankten transplantierten Kohorte (48, 96).

7.5.2 Prävention als Konsequenz

Durch die bereits erreichten Verbesserungen im Bereich der Immunsuppression haben sich die Langzeitergebnisse nach Transplantation während der letzten Jahrzehnte verbessert (9-11). Dies führte zu einer Zunahme der Krebsinzidenz und Krebsmortalität nach Transplantation (20-24, 98, 111). Diese Effekte betrachtet man als direkte unerwünschte Folge der mit Transplantationen einhergehenden chronischen Gabe von immunsupprimierenden Medikamenten (19, 24, 25). Es wurden bereits große Erfolge im Bereich der Immunsuppression erreicht, dennoch wird sich die Grundproblematik der gesteigerten Krebsinzidenz kaum ganz verhindern lassen. Denkbar wäre, dass sich in Zukunft durch weiteren medizinischen Fortschritt eine Krebsentwicklung (noch) weiter verzögern und die Inzidenzkurve abflachen lässt. Alle dazu beitragenden Maßnahmen der Primärprävention gehören konsequent weiter verfolgt und rücken aktuell mehr in den Fokus (112). Trotzdem, bis es soweit ist und Menschen von primärpräventiven Interventionen profitieren, werden Jahre bis Jahrzehnte vergehen. In der Zwischenzeit sollten andere Maßnahmen zur Steigerung des Patientenüberlebens ergriffen werden.

Eine Konsequenz der Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte also sein, dass man die Sekundärprävention in den Vordergrund rückt. Die Programme für Krebscreening sollten an die Krebsinzidenzen und Mortalitäten nach Nierentransplantation angepasst werden (87, 113, 114). Das Ziel sollte sein, dass Malignome im Frühstadium erkannt werden, um eine kurative Therapie zu ermöglichen, beziehungsweise die Mortalität bei hoher Lebensqualität zu verzögern.

Es wurde bereits gezeigt, dass fortgeschrittene Malignome bei nierentransplantierten Patienten ein schlechteres Outcome haben als in der allgemeinen Bevölkerung (22, 65). Als gelungenes Beispiel für erfolgreiche Sekundärprävention steht die gute Prognose der Transplantierten mit Nierenzellkarzinom. Die empfohlenen engmaschigen klinischen, radiologischen und labordiagnostischen nephrologischen Kontrollen nach Nierentransplantation werden als Hauptgrund für die häufig frühe Diagnose von RCC diskutiert (52, 59). Diese sollten nicht nur auf das Transplantat abzielen, sondern immer die eigenen Nieren miteinschließen. Im Falle von Prostata Karzinom ist die Mortalität offensichtlich per-se gering und die therapeutische Konsequenz als Folge einer zeitigen Diagnose in der Allgemeinbevölkerung schon Gegenstand der Diskussion (115). In die vorliegende Arbeit wurde die in früheren Studien beschriebene geringe Mortalität von Prostatakarzinom bei nierentransplantieren Patienten bestätigt (76, 81). Die internationalen Gesellschaften empfehlen regelmäßige Kontrollen des PSA Wertes und digital rektale Untersuchungen bei nierentransplantierten Patienten älter als 50 Jahren mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren (101, 116). Dennoch wurde noch nicht abschließend geklärt, inwieweit im Falle von PCa ein systematisches Screening transplantierten Patienten zu einer weiteren Verbesserung des Langzeitüberlebens sowie einer gesteigerten Lebensqualität beitragen kann (117, 118). Erst nach Beantwortung dieser Zweifel sollte über eine Anpassung oder Veränderung der Screening Empfehlungen für Prostatakarzinom bei männlichen Transplantierten diskutiert werden.

Eine gegenteilige Überlegung drängt sich mit Blick auf die Tumore des Verdauungssystems und der Lunge auf. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich, passend zu früheren Untersuchungen, viele Tumore des Gastrointestinaltrakts. Die Mortalität dieser Karzinome als auch das Überleben nach Diagnose präsentierten sich in der vorliegenden Studie vergleichsweise schlecht. Für kolorektale Karzinome wurde basierend auf Daten des Registers der ERA-EDTA postuliert, dass die Inzidenz gegenüber der Allgemeinbevölkerung erst zehn Jahre nach Transplantation steigt (97).

Dem Gegenüber stehen mehrere andere Untersuchungen, die zusätzlich zu einem früheren Inzidenzanstieg ebenfalls eine schlechte Prognose, vor allem bei fortgeschrittenen Karzinomen beschreiben (23, 48, 87-89). Diese teils widersprüchlichen Ergebnisse unterstreichen vor allem frühere Forderungen, dass bisherige Programme zur Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung konsequent ausgewertet werden sollten (15). In Deutschland wird ab fortgeschrittenem Alter entweder regelmäßig eine Koloskopie (alle 5 bis 10 Jahre) oder ein Hämoccult-Test empfohlen. Die ERA-EDTA empfiehlt, dass man die nationalen Empfehlungen ebenfalls auf nierentransplantierte Patienten anwenden soll (116). Dennoch könnte als unmittelbare Folge der vorliegenden Daten beispielsweise eine Anpassung der Intervalle und Zeiträume des Darmkrebscreening bei nierentransplantierten Patienten überlegt werden. Es wurde bereits vermutet, dass nierentransplantierte Patienten davon profitieren würden (101). In den USA empfehlen Kasiske et al. beispielsweise transplantierten Patienten über 50 Jahren Koloskopien in kürzeren Intervallen und jährliche Stuhltestungen (101). Ähnliche Interventionen könnten für die vorliegende nierentransplantierte Kohorte angewendet und ausgewertet werden.

Vergleichbare Überlegungen gelten für Karzinome der Atmungsorgane. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für Lungenkrebs. Dies gilt für die Allgemeinbevölkerung und ganz besonders für Transplantierte (48, 77). Ein frühes Detektieren von Krebserkrankung der Lungen und Bronchien verbessert die Prognose maßgeblich und entscheidet über einen kurativen oder palliativen Therapieansatz. Deswegen wurde von Zhang et al. in einer Studie aus China ein Thorax-CT als regelmäßige Screening Maßnahme bei Transplantierten empfohlen. Das Intervall sollte sich dabei nach der Rauchanamnese richten und im Falle von ehemals starken Rauchern halbjährlich gewählt werden (95). In einem Cochrane Review wurde gezeigt, dass regelmäßige CT Untersuchung die Lungenkrebsmortalität starker Raucher senken kann, wenn gleich diese Erkenntnis nicht zur Empfehlung eines systematischen Screenings in der Allgemeinbevölkerung führt (119). Für die nierentransplantierte Kohorte muss ein striktes Rauchverbot gelten. Ferner sollte der Nutzen von regelmäßigen CT Untersuchungen als Screening für nierentransplantierte Hochrisikopatienten weiter untersucht werden.

Auch unter Transplantierten ist Brustkrebs der häufigste Krebs der Frau. In Deutschland gibt es seit einigen Jahren das Mammografie-Screening als Leistung der gesetzlichen Krankenkasse zur Früherkennung von Brustkrebs für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Europäische Experten haben in einer Leitlinie für nierentransplantierte

Patientinnen ebenfalls ein regelmäßiges Brustkrebs Screening empfohlen und verweisen mit Hinblick auf die Frequenz auf die jeweils nationalen Empfehlungen (116). Wie bereits diskutiert tritt Brustkrebs bei transplantierten Patientinnen im Durchschnitt früher auf und gilt als aggressiver (101). In der vorliegenden Kohorte lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 44 Jahren (IQR: 36-55). Ein Großteil der Patientinnen ist folglich jünger als das in Deutschland vom Mammografie-Screening erfasste Alter. Eine frühere regelmäßige Vorsorgeuntersuchung nach Karzinomen der Mamma für nierentransplantierte Frauen zu empfehlen scheint auf den ersten Blick naheliegend. Die amerikanischen Leitlinien gehen in diese Richtung und beinhalten die Option einer ein- bis zweijährigen Mammographie bei jüngeren (40-49 Lebensjahre) symptomlosen nierentransplantierten Patientinnen. Es wird gleichzeitig allerdings auch darauf hingewiesen, dass die Evidenz zum Nutzen dieser Maßnahme kontrovers ist (101). Mit Hinblick auf die vorliegende Studie kann gesagt werden, dass bereits jetzt wenig Patienten an Brustkrebs verstarben und die Überlebensraten auf den obersten Positionen rangierten. Dennoch könnte ein Ausweiten der Screening Maßnahmen auf jüngere Patientinnen sinnvoll sein. Die Lebensqualität ließe sich möglicherweise steigern und die Invasivität der Therapiemaßnahmen reduzieren. Diese Fragestellung sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Wie bereits diskutiert ist unter allen Organtransplantationsprogrammen das Risiko für nierentransplantierte Patienten eine lymphoproliferative Erkrankung nach Transplantation (PTLD) zu erleiden am geringsten. Es gibt Präventionsempfehlungen die Krankheit gänzlich zu verhindern, beziehungsweise früh zu detektieren. Diese zielen auf engmaschige regelmäßige Untersuchungen vor allem innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation sowie insbesondere auf den Zusammenhang mit einer EBV Infektion und T-Zell-Depletion ab (101, 102, 120).

Karzinome mit unklarem Primarius, die erst durch Metastasen klinisch auffällig werden, lassen sich per Definition nicht früh detektieren (103). Maßnahmen zur sekundär Prävention erscheinen hier nicht sinnvoll. Glücklicherweise ist diese Diagnose mit anteilig knapp 4% aller Karzinome vergleichsweise selten. Auf Grund der Seltenheit der Tumore, die in der Kategorie „other“ zusammengefasst wurden, scheint ein systematisches Screening in diesen Fällen ebenfalls nicht sinnvoll. Abschließend kann unterstrichen werden, dass es weitere Studien braucht um den Nutzen von angepassten Screening Empfehlungen zu überprüfen (113, 121).

7.5.3 Validere Daten zu Hautveränderungen sind nötig

Für zukünftige Untersuchungen sollte der nicht-melanotische Hautkrebs mit einbezogen werden. Die weltweit zunehmende Inzidenz von NMSC nimmt organtransplantierte Personen höchstwahrscheinlich nicht aus (122). In Deutschland kann die genaue Inzidenz für NMSC in der Allgemeinbevölkerung und bei Nierentransplantierten nur geschätzt werden (48, 107). Sonnenexposition gilt nicht nur als wichtiger Risikofaktor für NMSC in der Allgemeinbevölkerung (48, 123). Bereits mehrfach wurde die gesteigerte Inzidenz von NMSC bei Patienten mit SOT in Abhängigkeit von der kumulativen UV Exposition gezeigt (101). Zukünftige Untersuchungen sollten ferner transplantationsspezifische potentielle Risikofaktoren miteinbeziehen. In der Schweiz wird allen Transplantierten ein jährliches Hautkrebsscreening empfohlen, unabhängig vom empfangenen Organ (124). In den USA richtet sich die Frequenz nach dem Alter und sieht maximal eine jährliche Untersuchung vor (101). Die Experten für Europa schlagen als Sekundärprävention engmaschige Kontrolle im halbjährlichen Intervall vor (125). In Deutschland gibt es dermatologische Nachsorgekonzepte für Organtransplantierte, insbesondere an der Charité Universitätsmedizin Berlin wurde ein risikoadaptiertes dermatologisches Nachsorgekonzept initiiert (107). Grundsätzlich heißt die deutsche Empfehlung, dass der Arzt mit dem immunsupprimierten Patienten ein regelmäßiges adäquates Screeningintervall vereinbaren soll und es weiterer Forschung zu diesem Thema bedarf (106). Für Hautveränderungen gilt, dass eine frühe Diagnose das übergeordnete Ziel ist (101). Hier setzt auch die Forderung der vorliegenden Arbeit an. Einerseits den transplantierten Patienten zu einem konsequenten dermatologischen Screening zu motivieren und ihn ebenfalls in der Selbstuntersuchung zu schulen. Andererseits die Screening Untersuchungen in domo durchzuführen und alle suspekten Hautveränderungen konsequent histologisch aufzuarbeiten. So ließe sich eine valide Datengrundlage für NMSC nach Nierentransplantation schaffen, exaktere Inzidenzen berechnen und Empfehlungen für Screeningintervalle erarbeiten. Idealerweise lassen sich diese Werte in Zukunft mit den Inzidenzen von NMSC der deutschen Allgemeinbevölkerung vergleichen. Das RKI macht Hoffnung in Zukunft auf valide Daten zu NMSC in Deutschland zurückgreifen zu können. Es berichtet, dass einige Register in Deutschland in den letzten Jahren erfolgreiche Anstrengungen unternommen haben auch niedergelassene Hautärzte in die Registrierung einzubeziehen um auf diese Weise Meldelücken zu schließen (48).

7.6 Literaturverzeichnis

1. Stowasser JM. lateinisch-deutsches Schulwörterbuch. Wien: Verl. des Wiss. Antiquariats Geyer 1969.
2. Zahlen und Fakten, Geschichte: 2020 [Available from: <https://www.organspende-info.de/zahlen-und-fakten/geschichte.html>. accessed: 20. May 2020
3. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. J Am Med Assoc. 1956;160(4):277-82.
4. EB. Geburtstag. Dtsch Arztebl International. 1997;94(7):396-.
5. Deutsche Gesellschaft Urologie KD. Kapitel 15 Die Entwicklung der organbezogenen Operationen in der Urologie. 2007. p. 152-5.
6. Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. Clin Kidney J. 2018;11(3):389-93.
7. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, Khalpey Z, Riaz IB, Kaplan B, Halazun KJ, Busuttill RW, Gruessner RW. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. JAMA Surg. 2015;150(3):252-9.
8. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, Muirhead N. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney Int. 1996;50(1):235-42.
9. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med. 2000;342(9):605-12.
10. Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008. Am J Transplant. 2010;10(4 Pt 2):961-72.
11. Howard RJ, Patton PR, Reed AI, Hemming AW, Van der Werf WJ, Pfaff WW, Srinivas TR, Scornik JC. The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation. Transplantation. 2002;73(12):1923-8.
12. Riella LV. Understanding the causes of mortality post-transplantation - there is more than meets the eye. J Bras Nefrol. 2018;40(2):102-4.
13. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357(25):2601-14.
14. Kinnunen S, Karhapaa P, Juutilainen A, Finne P, Helanterä I. Secular Trends in Infection-Related Mortality after Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(5):755-62.
15. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the transplant recipient. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(7).

16. Buxeda A, Redondo-Pachon D, Perez-Saez MJ, Bartolome A, Mir M, Pascual-Dapena A, Sans A, Duran X, Crespo M, Pascual J. Gender differences in cancer risk after kidney transplantation. *Oncotarget*. 2019;10(33):3114-28.
17. Pippias M, Jager KJ, Kramer A, Leivestad T, Sanchez MB, Caskey FJ, Collart F, Couchoud C, Dekker FW, Finne P, Fouque D, Heaf JG, Hemmelder MH, Kramar R, De Meester J, Noordzij M, Palsson R, Pascual J, Zurriaga O, Wanner C, Stel VS. The changing trends and outcomes in renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(5):831-41.
18. Sørensen VR, Heaf J, Wehberg S, Sørensen SS. Survival Benefit in Renal Transplantation Despite High Comorbidity. *Transplantation*. 2016;100(10):2160-7.
19. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, Almenar L, Arias M, Casafont F, Del Castillo D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, Herrero JI, Jara P, Morales JM, Navarro M, Oppenheimer F, Prieto M, Pulpon LA, Rimola A, Roman A, Seron D, Ussetti P, Group AW. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012;26(4):261-79.
20. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer*. 2009;125(8):1747-54.
21. Au EH, Chapman JR, Craig JC, Lim WH, Teixeira-Pinto A, Ullah S, McDonald S, Wong G. Overall and Site-Specific Cancer Mortality in Patients on Dialysis and after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2019.
22. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, Woodle ES. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation*. 2009;87(9):1347-59.
23. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, Baxter NN. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):463-9.
24. AlBugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28(2):76-83.
25. Pendon-Ruiz de Mier V, Navarro Cabello MD, Martinez Vaquera S, Lopez-Andreu M, Aguera Morales ML, Rodriguez-Benot A, Aljama Garcia P. Incidence and Long-Term Prognosis of Cancer After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(9):2618-21.
26. Kimura Y, Yanase M, Mochizuki H, Iwasaki K, Toda K, Matsuda S, Takenaka H, Kumai Y, Kuroda K, Nakajima S, Watanabe T, Ikura MM, Wada K, Matsumoto Y, Seguchi O, Fukushima S, Fujita T, Kobayashi J, Fukushima N. De novo malignancy in heart transplant recipients: A single center experience in Japan. *J Cardiol*. 2019;73(3):255-61.
27. Miyazaki T, Oto T, Okumura M, Date H, Shiraishi T, Okada Y, Chida M, Kondo T, Nagayasu T. De novo malignancy after lung transplantation in Japan. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(9):543-8.

28. Tsai HI, Lee CW, Kuo CF, See LC, Liu FC, Chiou MJ, Yu HP. De novo malignancy in organ transplant recipients in Taiwan: a nationwide cohort population study. *Oncotarget*. 2016.
29. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. De novo cancer-related death in Australian liver and cardiothoracic transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13(5):1296-304.
30. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10(8):1889-96.
31. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, Copeland G, Finch JL, Fleissner ML, Goodman MT, Kahn A, Koch L, Lynch CF, Madeleine MM, Pawlish K, Rao C, Williams MA, Castenson D, Curry M, Parsons R, Fant G, Lin M. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306(17):1891-901.
32. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1868-75.
33. Brattstrom C, Granath F, Edgren G, Smedby KE, Wilczek HE. Overall and cause-specific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation*. 2013;96(3):297-305.
34. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, Taranto S, Gockerman JP, Shapiro R, Sharma V, Swinnen LJ, Yoshida A, Ison MG. Donor-transmitted malignancies in organ transplantation: assessment of clinical risk. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1140-7.
35. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*. 2002;74(3):358-62.
36. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4(6):905-13.
37. Organ Donation and Transplantation Activities 2016. September 2018. Doi: <http://www.transplant-observatory.org/download/2016-activity-data-report/> accessed: 20. May 2020
38. Organ Donation and Transplantation Activities 2017 Report. Oktober 2019. Doi: <http://www.transplant-observatory.org/download/2017-activity-data-report/> accessed: 13. Aug 2020
39. Deutsche-Stiftung-Organtransplantation. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2019. 2020. Report No.: ISBN 978-3-943384-23-9. Doi:
40. Deutsche-Stiftung-Organtransplantation. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland 2018. 2019. Report No.: ISBN 978-3-943384-22-2. Doi:

41. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, Jauch KW, Guba M. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int.* 2007;71(12):1271-8.
42. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int.* 2014;85(6):1395-403.
43. Vegso G, Toth A, Toronyi E, Perner F, Mathe Z. Changes in Tumor Characteristics in Kidney Transplanted Patients Over the Last 40 Years. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2198-200.
44. Hall EC, Segev DL, Engels EA. Racial/ethnic differences in cancer risk after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(3):714-20.
45. TBase - An Internet-based transplantation database Workshop on Concurrency, Specification and Programming, CS&P 1998 [Available from: <http://wwwmayr.in.tum.de:8080/leabib/advanced.search?dist0=0&submit=Suchen&where0=citkey&what0=%22Schroter-Trzebiatowski-Fritsche%2F98%22>. accessed: 23. May 2020
46. Hohberger AB. Epidemiologie, Risikofaktoren und Konsequenzen einer Lymphozele nach einer Nierentransplantation. In: Berlin CUB-MKMSNdMFC-U, editor. 2019.
47. Huber L, Lachmann N, Niemann M, Naik M, Liefeldt L, Glander P, Schmidt D, Halleck F, Waiser J, Brakemeier S, Neumayer HH, Schonemann C, Budde K. Pretransplant virtual PRA and long-term outcomes of kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2015;28(6):710-9.
48. Institut RK. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert Koch Institut; 2017. Doi: 10.17886/rkipubl-2017-007.
49. Institut RK. Bericht zum Krebsgeschehn in Deutschland 2016. Robert Koch Institut; 2016 Doi: 10.17886/rkipubl-2016-014. <http://www.krebsdaten.de/krebsbericht> accessed 23. May 2020
50. Matser YAH, Terpstra ML, Nadalin S, Nossent GD, de Boer J, van Bommel BC, van Eeden S, Budde K, Brakemeier S, Bemelman FJ. Transmission of breast cancer by a single multiorgan donor to 4 transplant recipients. *Am J Transplant.* 2018;18(7):1810-4.
51. Trappe R, Oertel S, Riess H. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie transplantationsassoziiertes lymphoproliferativer Erkrankungen. *Dtsch Arztebl International.* 2006;103(48):3259-.
52. Lengwiler E, Stampf S, Zippelius A, Salati E, Zaman K, Schafer N, Schardt J, Siano M, Hofbauer G, The Swiss Transplant Cohort S. Solid cancer development in solid organ transplant recipients within the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20078.

53. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*. 2012;94(10):990-8.
54. Rashti SL. Themes in Literature Related to Incidence, Risk, and Prevention of Cancer in Solid-Organ Transplantation Recipients on Immunosuppressive Therapy. *Cancer Nurs*. 2019;42(1):E28-E35.
55. Bhat M, Mara K, Dierkhising R, Watt KDS. Immunosuppression, Race, and Donor-Related Risk Factors Affect De novo Cancer Incidence Across Solid Organ Transplant Recipients. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(9):1236-46.
56. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(9):2140-51.
57. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, Ekblom A, Adami HO, Granath F. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221-7.
58. Kyllonen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1:S394-8.
59. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, Long JA, Gigante M, Paparel P, Poissonnier L, Baumert H, Escudier B, Lang H, Rioux-Leclercq N, Bigot P, Bernhard JC, Albiges L, Bastien L, Petit J, Saint F, Bruyere F, Boutin JM, Brichart N, Karam G, Branchereau J, Ferriere JM, Wallerand H, Barbet S, Elkentaoui H, Hubert J, Feuillu B, Theveniaud PE, Villers A, Zini L, Descazeaux A, Roupert M, Barrou B, Fehri K, Leuret T, Tostain J, Terrier JE, Terrier N, Martin L, Dugardin F, Galliot I, Staerman F, Azemar MD, Irani J, Tisserand B, Timsit MO, Sallusto F, Rischmann P, Guy L, Valeri A, Deruelle C, Azzouzi AR, Chautard D, Mejean A, Salomon L, Rigaud J, Pfister C, Soulie M, Kleinclauss F, Badet L, Patard JJ, Comite de Transplantation de l'Association Francaise dU, Comite de Cancerologie de l'Association Francaise dU. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol*. 2011;60(2):366-73.
60. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, Xu N, Fujita MQ, Satoh T, Ichikawa Y, Kurihara K, Imanishi M, Matsuno T, Aozasa K. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer*. 1997;71(4):517-20.
61. Cheung CY, Tang SCW. An update on cancer after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(6):914-20.
62. Dahle DO, Grotmol T, Leivestad T, Hartmann A, Midtvedt K, Reisæter AV, Mjøen G, Pihlstrøm HK, Næss H, Holdaas H. Association Between Pretransplant Cancer and Survival in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(10):2599-605.
63. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet*. 2000;355(9218):1886-7.
64. Karami S, Yanik EL, Moore LE, Pfeiffer RM, Copeland G, Gonsalves L, Hernandez BY, Lynch CF, Pawlish K, Engels EA. Risk of Renal Cell Carcinoma Among

- Kidney Transplant Recipients in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(12):3479-89.
65. Goh A, Vathsala A. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(1):86-92.
66. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jones E, Disney AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*. 1999;354(9173):93-9.
67. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int*. 2000;58(2):491-9.
68. Serrano OK, Bangdiwala AS, Vock DM, Chinnakotla S, Dunn TB, Finger EB, Kandaswamy R, Pruett TL, Najarian JS, Matas AJ, Chavers BM. Post-Transplant Malignancy after Pediatric Kidney Transplantation: Retrospective Analysis of Incidence and Risk Factors in 884 Patients Receiving Transplants Between 1963 and 2015 at the University of Minnesota. *J Am Coll Surg*. 2017;225(2):181-93.
69. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2098-110.
70. Chapman JR, Sheil AG, Disney AP. Recurrence of cancer after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1830-1.
71. Horie K, Tsuchiya T, Iinuma K, Maekawa Y, Nakane K, Kato T, Mizutani K, Koie T. Risk factors and incidence of malignant neoplasms after kidney transplantation at a single institution in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(11):1323-30.
72. Teo SH, Lee KG, Lim GH, Koo SX, Ramirez ME, Chow KY, Kee T. Incidence, risk factors and outcomes of malignancies after kidney transplantation in Singapore: a 12-year experience. *Singapore Med J*. 2019;60(5):253-9.
73. Gioco R, Corona D, Agodi A, Privitera F, Barchitta M, Giaquinta A, Alba I, D'Errico S, Pinto F, De Pasquale C, Pistorio ML, Veroux P, Veroux M. De Novo Cancer Incidence and Prognosis After Kidney Transplantation: A Single Center Analysis. *Transplant Proc*. 2019;51(9):2927-30.
74. Sypek MP, Dansie KB, Clayton P, Webster AC, McDonald S. Comparison of cause of death between Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry and the Australian National Death Index. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(3):322-9.
75. Frasca GM, Sandrini S, Cosmai L, Porta C, Asch W, Santoni M, Salviani C, D'Errico A, Malvi D, Balestra E, Gallieni M. Renal cancer in kidney transplanted patients. *J Nephrol*. 2015;28(6):659-68.
76. Noone AM, Pfeiffer RM, Dorgan JF, Magder LS, Bromberg JS, Lynch CF, Morris CR, Pawlish KS, Engels EA. Cancer-attributable mortality among solid organ transplant recipients in the United States: 1987 through 2014. *Cancer*. 2019.

77. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68(12):1859-64.
78. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, Sandrini S, Piredda GB, Scolari MP, Rigotti P, Busnach G, Messa P, Donati D, Schena FP, Maresca MC, Tisone G, Veroux M, Sparacino V, Pisani F, Citterio F, Immunosuppression, Cancer Study G. Risk of de novo cancers after transplantation: results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. *Eur J Cancer*. 2013;49(2):336-44.
79. Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Busnach G, Fratino L, Ettore GM, De Paoli P, Citterio F, Serraino D. Epidemiology of de novo malignancies after solid-organ transplantation: immunosuppression, infection and other risk factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(8):1251-65.
80. Tsaor I, Karalis A, Probst M, Blaheta RA, Scheuermann EH, Gossmann J, Kachel HG, Hauser IA, Jonas D, Obermuller N. Development of urological cancers in renal transplant recipients: 30-year experience at the Frankfurt Transplant Center. *Cancer Sci*. 2010;101(11):2430-5.
81. Antunes H, Tavares-da-Silva E, Oliveira R, Carvalho J, Parada B, Bastos C, Figueiredo A. De Novo Urologic Malignancies in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2018;50(5):1348-54.
82. Wisgerhof HC, van der Geest LG, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, le Cessie S, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Incidence of cancer in kidney-transplant recipients: a long-term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(2):105-11.
83. Chewcharat A, Thongprayoon C, Bathini T, Aeddula NR, Boonpheng B, Kaewput W, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, Sharma K, Torres-Ortiz A, Leeaphorn N, Mao MA, Khoury NJ, Cheungpasitporn W. Incidence and Mortality of Renal Cell Carcinoma after Kidney Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(4).
84. Filocamo MT, Zanazzi M, Li Marzi V, Guidoni L, Villari D, Dattolo E, Nicita G. Renal cell carcinoma of native kidney after renal transplantation: clinical relevance of early detection. *Transplant Proc*. 2009;41(10):4197-201.
85. Shapiro R, Kaplan B. Native renal cysts and dialysis duration are risk factors for renal cell carcinoma in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(1):10.
86. Rocha A, Malheiro J, Fonseca I, Martins LS, Dias L, Almeida M, Pedroso S, Henriques AC. Noncutaneous neoplasms after kidney transplantation: analysis at single center. *Transplant Proc*. 2013;45(3):1102-5.
87. Merchea A, Shahjehan F, Croome KP, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM. Colorectal Cancer Characteristics and Outcomes after Solid Organ Transplantation. *J Oncol*. 2019;2019:5796108.
88. Benoni H, Eloranta S, Ekblom A, Wilczek H, Smedby KE. Survival among solid organ transplant recipients diagnosed with cancer compared to nontransplanted cancer patients-A nationwide study. *Int J Cancer*. 2019.

89. Aguiar B, Santos Amorim T, Romaozinho C, Santos L, Macario F, Alves R, Campos M, Mota A. Malignancy in Kidney Transplantation: A 25-Year Single-center Experience in Portugal. *Transplant Proc.* 2015;47(4):976-80.
90. Arron ST, Raymond AK, Yanik EL, Castenson D, McCulloch CE, Clarke CA, Paddock LE, Niu X, Engels EA. Melanoma Outcomes in Transplant Recipients With Pretransplant Melanoma. *Dermatol Surg.* 2016;42(2):157-66.
91. Hickman LA, Sawinski D, Guzzo T, Locke JE. Urologic malignancies in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2018;18(1):13-22.
92. Muruve NA, Shoskes DA. Genitourinary malignancies in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2005;80(6):709-16.
93. Elkentaoui H, Robert G, Pasticier G, Bernhard JC, Couzi L, Merville P, Ravaud A, Ballanger P, Ferriere JM, Wallerand H. Therapeutic management of de novo urological malignancy in renal transplant recipients: the experience of the French Department of Urology and Kidney Transplantation from Bordeaux. *Urology.* 2010;75(1):126-32.
94. Rousseau-Gazaniol C, Fraboulet S, Couderc LJ, Kreis H, Borie R, Tricot L, Anglicheau D, Martinez F, Doubre H, Bonnette P, Mellot F, Massiani MA, Pelle G, Sage E, Moisson P, Delahousse M, Zemoura L, Chapelier A, Hamid AM, Puyo P, Longchamp E, Legendre C, Friard S, Catherinot E. Lung cancer in renal transplant recipients: A case-control study. *Lung Cancer.* 2017;111:96-100.
95. Zhang SX, Liu Y. [Primary lung cancer in Chinese renal transplant recipients: a single-center analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2017;37(6):715-20.
96. Helmy S, Marschalek J, Bader Y, Koch M, Schmidt A, Kanzler M, Gyoeri G, Polterauer S, Reinthaller A, Grimm C. Risk Factors for De Novo Malignancies in Women After Kidney Transplantation: A Multicenter Transversal Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2016;26(5):967-70.
97. Brunner FP, Landais P, Selwood NH. Malignancies after renal transplantation: the EDTA-ERA registry experience. *European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant.* 1995;10 Suppl 1:74-80.
98. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M, Chapman JR, Webster AC, Kaldor JM, Grulich AE. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006;296(23):2823-31.
99. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B, French PWG. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant.* 2006;6(11):2735-42.
100. Yoon JH, Lee S, Kim HJ, Lee JW, Min WS, Chung BH, Yang CW, Kim YS, Kim JI, Moon IS, Oh EJ, Park GS, Cho SG. Comparative analysis of post-transplant lymphoproliferative disorder after kidney transplantation versus hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int.* 2014;27(7):721-32.

101. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, Roth D, Scandling JD, Singer GG. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. J Am Soc Nephrol. 2000;11 Suppl 15:S1-86.
102. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clinical transplantation. 2019;33(9):e13652.
103. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet. 2012;379(9824):1428-35.
104. Kitahara CM, Yanik EL, Ladenson PW, Hernandez BY, Lynch CF, Pawlish KS, Engels EA. Risk of Thyroid Cancer Among Solid Organ Transplant Recipients. Am J Transplant. 2017;17(11):2911-21.
105. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(4).
106. Oncology GGPi. Evidence-based Guideline on Prevention of Skin Cancer. April 2014.
107. Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E. Skin Changes Following Organ Transplantation. Dtsch Arztebl International. 2014;111(11):188-94.
108. Stoff B, Salisbury C, Parker D, O'Reilly Zwald F. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. Transplant Rev (Orlando). 2010;24(4):172-89.
109. Penn I. Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. Clin Transpl. 1998:147-58.
110. Hollenbeak CS, Todd MM, Billingsley EM, Harper G, Dyer AM, Lengerich EJ. Increased incidence of melanoma in renal transplantation recipients. Cancer. 2005;104(9):1962-7.
111. Vajdic CM, McCaughan GW, Grulich AE. Cancer risk after organ transplantation. JAMA. 2012;307(7):663; author reply -4.
112. Zylka-Menhorn V. Deutscher Krebskongress 2020: Das Potenzial der Prävention erforschen und ausschöpfen. Dtsch Arztebl International. 2020;117(9):428-9.
113. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, Kim SJ, Baxter NN. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. Am J Transplant. 2017;17(1):103-14.
114. Rossetto A, Tulissi P, De Marchi F, Gropuzzo M, Vallone C, Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D, Montanaro D, Risaliti A. De Novo Solid Tumors After Kidney

Transplantation: Is It Time for a Patient-Tailored Risk Assessment? Experience From a Single Center. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2116-20.

115. Force USPST, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Ebell M, Epling JW, Jr., Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;319(18):1901-13.

116. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.3. Cancer risk after renal transplantation. Solid organ cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 4:32, 4-6.

117. Sherer BA, Warrior K, Godlewski K, Hertl M, Olaitan O, Nehra A, Deane LA. Prostate cancer in renal transplant recipients. *Int Braz J Urol.* 2017;43(6):1021-32.

118. Becher E, Wang A, Lepor H. Prostate Cancer Screening and Management in Solid Organ Transplant Candidates and Recipients. *Reviews in urology.* 2019;21(2-3):85-92.

119. Manser R, Lethaby A, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson MJ, Campbell D. Screening for lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013;2013(6):Cd001991.

120. Kasiske BL, Kukla A, Thomas D, Wood Ives J, Snyder JJ, Qiu Y, Peng Y, Dharnidharka VR, Israni AK. Lymphoproliferative disorders after adult kidney transplant: epidemiology and comparison of registry report with claims-based diagnoses. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2011;58(6):971-80.

121. Engels EA. Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: There Is Still Much to Learn and Do. *Am J Transplant.* 2017;17(8):1967-9.

122. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Advances in experimental medicine and biology.* 2014;810:120-40.

123. Bashline B. Skin Cancer: Squamous and Basal Cell Carcinomas. *FP essentials.* 2019;481:17-22.

124. Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, Binet I, Hunger R, Kempf W, Laffitte E, Lapointe AC, Pascual M, Pelloni F, Serra A. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Swiss Med Wkly.* 2009;139(29-30):407-15.

125. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 4:31-6.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Aslan Fröhlich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Tumorerkrankungen bei nierentransplantierten Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8.1 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Dr. med. Felix Aslan Fröhlich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Artikel in PlosOne:

Fröhlich FA, Halleck, F., Lehner, L., Schrezenmeier, E.V., Naik, M., Schmidt, D., Khadzhynov, D., Kast, K., Budde, K. and Staeck, O. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. PloS one. 2020;15(11):e0242805.

Beitrag im Einzelnen: Der Beitrag des Promovenden an diesem Artikel lag im Verfassen des Manuskripts inklusive der Literaturrecherche und Diskussion. Ferner in der unter „Methods“ beschriebenen retrospektiven Datenerhebung, insbesondere in der Auswertung der Transplantierten mit Tumor. Transplantations-, Tumordiagnose- und Sterbedaten sowie tumorassoziierte Mortalität wurden vom Promovenden herausgearbeitet. Ferner entwickelte er die Match-Kontrollen und ordnete diese entsprechend der Kriterien den Transplantierten mit Tumor zu. Aus dieser Auswertung sind die Graphiken „Figures 1 – 5“ entstanden. „Figure 1“ wurde vollständig vom Promovend erstellt. Die Graphiken „Figures 2 – 5“ und die Graphik „S1 Fig“ wurden von PD Dr. Staeck als Rohfassung erstellt und vom Promovenden gestaltet, beschriftet und ausgearbeitet. Die Tabelle „table 1“ wurde von PD Dr. Staeck als Rohfassung erstellt. Die Tabellen „table 2 and 3“ wurden von PD Dr. Staeck und dem Promovenden erstellt. Die Tabelle „S1 Table“ wurde vollständig vom Promovenden erstellt. Die finale Gestaltung, Beschriftung und Ausarbeitung aller Tabellen erfolgte durch den Promovenden.

Publikation 2: Abstract bei „ERA-EDTA, 56. Kongress Budapest, Ungarn, 13 - 16. Juni 2019“:

Staeck O, Halleck F, Khadzhynov D, Lehner L, Schrezenmeier E, Kast K, Budde K, **Froehlich FA**. FP790 Malignancies after kidney transplantation: a long-term observational study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34(Supplement_1 %@ 0931-0509).

Abzurufen unter folgendem Link [letztmalig Abgerufen am 16.09.2020]:

https://academic.oup.com/ndt/article/34/Supplement_1/gfz106.FP790/5515867

Beitrag im Einzelnen: Der Beitrag des Promovenden an diesem Abstract lag in der unter „Methods“ beschriebenen retrospektiven Datenerhebung, insbesondere in der Auswertung der Transplantierten mit Tumor. Transplantations-, Tumordiagnose- und Sterbedaten sowie tumorassoziierte Mortalität wurden vom Promovenden herausgearbeitet. Ferner entwickelte er die Match-Kontrollen und ordnete diese entsprechend der Kriterien den Transplantierten mit Tumor zu. Aus dieser Auswertung sind die Figures 1A-D entstanden. Figure 1B wurde vollständig vom Promovend erstellt. Figure 1A, C & D wurden von PD Dr. Staeck als Rohfassung erstellt und vom Promovenden gestaltet, beschriftet und ausgearbeitet.

Publikation 3: Abstract bei „2018 American Transplant Congress, Seattle, Washington, USA, 2- 6. Juni 2018“:

Khadzhynov D., Halleck F., **Froehlich F.**, Lehner L., Schrezenmeyer E., Budde K., Staeck O. Malignancies in Kidney Transplant Recipients: A Long-Term Observational Study. Program. American Journal of Transplantation. 2018;18(S4 %@ 1600-6135):5-244. [Abstract D77].

Abzurufen unter folgendem Link [letztmalig Abgerufen am 16.09.2020]:

<https://atcmeetingabstracts.com/abstract/malignancies-in-kidney-transplant-recipients-a-long-term-observational-study/>

Beitrag im Einzelnen: Der Beitrag des Promovenden an diesem Abstract lag in der unter „Methods“ beschriebenen retrospektiven Datenerhebung, insbesondere in der Auswertung der Transplantierten mit Tumor. Dazu gehört insbesondere das Herausarbeiten der Tumordiagnose- und Sterbedaten sowie der Tumorart. Die Zusammenfassung der Tumore zu Gruppen erfolgte durch den Promovenden. Die aus dieser Ausarbeitung basierenden Figures 1A und B wurde zusammen mit PD Dr. Staeck anteilig erstellt. Der Anteil des Promovenden lag in Erstellung der Legende und Achsenbeschriftung.

Publikation 4: Abstract bei „ERA-EDTA, 55. Kongress, Kopenhagen, Dänemark, 24. – 27. Mai 2018“: Staeck O, Halleck F, **Froehlich FA**, Lehner L, Schrezenmeier E, Budde K, Khadzhynov D. FP713 DE NOVO MALIGNANCIES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: A LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(suppl_1):i286-i %@ 0931-509

Abzurufen unter folgendem Link [letztmalig Abgerufen am 16.09.2020]:

https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl_1/i286/4997813

Beitrag im Einzelnen: Der Beitrag des Promovenden an diesem Abstract lag in der unter „Methods“ beschriebenen retrospektiven Datenerhebung, insbesondere in der Auswertung der Transplantierten mit Tumor. Dazu gehört insbesondere das Herausarbeiten der Tumordiagnose- und Sterbedaten sowie der Tumorart. Die Zusammenfassung der Tumore zu Gruppen erfolgte durch den Promovenden. Auf der statistischen Auswertung dieser Daten basiert Figure 1. Die Gestaltung von Figure 1A und B wurde zusammen mit PD Dr. Staeck erstellt. Der Anteil des Promovenden lag in Erstellung der Legende und der Achsenbeschriftung.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

9 Lebenslauf

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

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

10 Publikationsliste

Original Research Article

Fröhlich FA, Halleck, F., Lehner, L., Schrezenmeier, E.V., Naik, M., Schmidt, D., Khadzhynov, D., Kast, K., Budde, K. and Staeck, O. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. PloS one. 2020;15(11):e0242805.

Strübing, I., M. Gröschel, S. Schwitzer, A. Ernst, **F. Fröhlich**, D. Jiang, P. Boyle and D. Basta (2020). „Neuroprotective Effect of Near-Infrared Light in an Animal Model of CI Surgery." *Audiol Neurootol*: 1-7.

Basta D, Gröschel M, Strübing I, Boyle P, **Fröhlich F**, Ernst A, Seidl R. Near-infrared-light pre-treatment attenuates noise-induced hearing loss in mice. *PeerJ*. 2020;8:e9384.

Fröhlich F, Gröschel M, Strübing I, Ernst A, Basta D. „Apoptosis in the cochlear nucleus and inferior colliculus upon repeated noise exposure“. *Noise & health*. 2018;20(97):223-231.

Fröhlich F, Ernst A, Strübing I, Basta D, Gröschel M. „Apoptotic mechanisms after repeated noise trauma in the mouse medial geniculate body and primary auditory cortex“. *Exp Brain Res*. 2017;235(12):3673-3682.

Fröhlich F, Basta D, Strübing I, Ernst A, Gröschel M. „Time course of cell death due to acoustic overstimulation in the mouse medial geniculate body and primary auditory cortex“. *Noise & health*. 2017;19(88):133-139.

Abstracts

Staeck O, Halleck F, Khadzhyonov D, Lehner L, Schrezenmeier E, Kast K, Budde K, **Froehlich FA**. FP790 Malignancies after kidney transplantation: a long-term observational study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(Supplement_1 %@ 0931-0509).

Khadzhyonov D., Halleck F., **Froehlich F.**, Lehner L., Schrezenmeier E., Budde K., Staeck O. Malignancies in Kidney Transplant Recipients: A Long-Term Observational Study. Program. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(S4 %@ 1600-6135):5-244. [Abstract D77];

Staeck O, Halleck F, **Froehlich FA**, Lehner L, Schrezenmeier E, Budde K, Khadzhyonov D. FP713 De-novo Malignancies After Kidney Transplantation: A Long-Term Observational Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(suppl_1):i286-i %@ 0931-509.

Dissertation

Fröhlich, F. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.): „Einfluss wiederholter Lärmexposition auf die Auslösung von Zelltodmechanismen in der zentralen Hörbahn“. Charité Universitätsmedizin Berlin 27.02.2015

Original Research Article „accepted for publication“

Eva Schrezenmeier, Lukas Johannes Lehner, Marina Merkel, Manuel Mayrdorfer, Wiebke Düttmann-Rehnolt, Marcel Naik, **Felix Fröhlich**, Lutz Liefeldt, Mareen Pigorsch, Frank Friedersdorff, Danilo Schmidt, Matthias Niemann, Nils Lachmann, Klemens Budde, Fabian Halleck: „What happens after graft loss? A large, long-term, single center observation“

11 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Klemens Budde und Herrn PD Dr. Oliver Staeck. Neben der Überlassung des Themas und der guten Betreuung haben sie durch konstruktive Gespräche und die unkomplizierte Zusammenarbeit eine sehr große Hilfe dargestellt. Sie standen jederzeit und immer spontan für Rückfragen, Hilfestellungen, Diskussionen und Ideen zur Verfügung. Ein weiteres Dankeschön gilt dem gesamten Team der Nephrologie, das die Datenpflege und Datenerhebung unterstützt hat, sowie an Dr. Eva Schrezenmeier, die mich in dieses Team vermittelt hat.

Meine Familie hatte großen Anteil an dieser Promotion. Ihr hattet immer Verständnis, habt mich motiviert und mich in jeder Hinsicht unterstützt. Ich liebe euch sehr. Euch, insbesondere Malika und Moritz, ist diese Arbeit gewidmet.