

Aus der Klinik für Urologie und Urochirurgie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel)

Perioperative Bluttransfusion in der Nierentumorchirurgie – Der Einfluss auf die Nierenfunktion und das onkologische Langzeitergebnis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Johannes David Maria de Gilde

aus
Grasse, Frankreich
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdts

Doktorvater: Prof. Dr. med. Maximilian Kriegmair

Inhaltsverzeichnis

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS.....	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. EINLEITUNG	10
1.1. Einführung.....	10
1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren	10
1.3. Stadien und histologische Einteilung.....	10
1.3.1. TNM-Klassifikation.....	10
1.3.2. Grading nach Fuhrman/WHO/ISUP	11
1.3.3. Pathologische Subtypen nach WHO	11
1.4. Klinik und Diagnostik des Nierenzellkarzinoms.....	11
1.5. Therapie des Nierenzellkarzinoms	12
1.5.1. Operative Therapie.....	12
1.5.2. Therapie fortgeschrittener Nierentumore.....	12
1.6. Komplikationen in der Nierentumorchirurgie	13
1.7. Nachsorge	13
1.8. Krankheitsverlauf (Rückfall und Metastasen).....	13
1.9. Bluttransfusionen und onkologisches Langzeitergebnis	14
1.10. Blutgruppensysteme als Risikofaktor für maligne Tumore	15
1.11. Bluttransfusionen und Nierenfunktion	16
1.12. Fragestellung und Zielsetzung.....	16
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1. PatientInnenkollektiv	18

2.2.	Einschluss- und Ausschlusskriterien	18
2.3.	Studienplanung und Datenerhebung.....	18
2.4.	Follow-up.....	19
2.5.	Erhobene Parameter	20
2.5.1.	Präoperative klinische Daten.....	20
2.5.2.	Pathologische Parameter	21
2.5.3.	Chirurgische Parameter.....	22
2.5.4.	Komplikationen	23
2.5.5.	Blutungsparameter	23
2.5.6.	EK-Transfusion.....	23
2.5.7.	Blutgruppen	24
2.5.8.	Nierenfunktion	24
2.5.9.	Spezielle Subgruppen	25
2.6.	Statistische Analyse	25
3.	ERGEBNISSE	27
3.1.	Deskriptive Analyse.....	27
3.1.1.	PatientInnenkollektiv.....	27
3.1.2.	Präoperative klinische Daten.....	27
3.1.3.	Tumor	28
3.1.4.	Operation Parameter	29
3.1.5.	Postoperative Komplikationen.....	30
3.1.6.	Blutungswerte.....	30
3.1.7.	EK-Transfusion	31
3.1.8.	Blutgruppen	32
3.1.9.	Nierenfunktion	32
3.1.9.1.	Gesamtkollektiv.....	32
3.1.9.2.	Vergleich RN vs. PN	32
3.1.9.3.	Subgruppen	33
3.2.	Überleben.....	34
3.2.1.	Gesamtkohorte	34
3.2.2.	Primär lokalisiert (M0) vs. primär metastasiert (M1).....	35
3.3.	Perioperative EK-Transfusion	36
3.3.1.	Präoperative klinische Daten.....	37
3.3.2.	Tumor-Histopathologie	37
3.3.3.	Operation.....	39

3.3.4.	Komplikationen	39
3.3.5.	Blutungswerte	39
3.3.6.	Blutgruppen	40
3.3.7.	Nierenfunktion	41
3.4.	Onkologische Parameter und Kaplan-Meier-Überlebenskurven	41
3.4.1.	Onkologische Parameter: periop. EK-Transfusion	41
3.4.2.	Onkologische Parameter: CKD präop.	44
3.4.3.	Onkologische Parameter: Blutgruppe.....	46
3.4.4.	Onkologische Parameter: Anzahl EKs	48
3.4.5.	Onkologische Parameter: Alter EKs	51
3.4.6.	Onkologische Parameter Subgruppe primär metastasierte: EK-Transfusion	53
3.4.7.	Onkologische Parameter Gesamtkohorte: EK-Transfusion.....	56
3.5.	Blutgruppen und Nierenfunktion	57
3.5.1.	AB0 und Nierenfunktion.....	57
3.5.2.	Rhesus D und Nierenfunktion.....	58
3.6.	Uni- und multivariate Regressionsanalyse M0	59
3.6.1.	Einflussfaktoren Progressionsfreies Überleben.....	59
3.6.2.	Einflussfaktoren Gesamtüberleben	60
3.6.3.	Einflussfaktoren Krebs-spezifisches Überleben	60
3.6.4.	Einflussfaktoren Akutes Nierenversagen.....	61
3.6.5.	Einflussfaktoren Chronische Nierenfunktionsverschlechterung	61
3.6.6.	Einflussfaktoren EK-Transfusion	62
3.7.	Uni- und multivariate Regressionsanalyse – Gesamtkohorte (M0 & M1)....	63
3.7.1.	Einflussfaktoren Gesamtüberleben	63
3.7.2.	Einflussfaktoren Krebs-spezifisches Überleben	64
3.7.3.	Einflussfaktoren Chronische Nierenfunktionsverschlechterung	64
3.7.4.	Einflussfaktoren EK-Transfusion	65
3.8.	Uni- und multivariate Regressionsanalyse – Primär Metastasierte (M1)	66
3.8.1.	Einflussfaktoren Gesamtüberleben	66
3.8.2.	Einflussfaktoren Krebs-spezifisches Überleben	66
3.8.3.	Einflussfaktoren Chronische Nierenfunktionsverschlechterung	67
3.8.4.	Einflussfaktoren EK-Transfusion	67
4.	DISKUSSION.....	68
4.1	EK-Transfusion und onkologisches Langzeitergebnis	68

4.2	Perioperative EK-Transfusion und Nierenfunktion	71
4.2.1	Periop. EK-Transfusion und akutes Nierenversagen	71
4.2.2	Periop. EK-Transfusion und chronische Nierenfunktionsverschlechterung	72
4.3	Ausblick	74
4.4	Stärken und Limitationen.....	75
5. ZUSAMMENFASSUNG		76
6. LITERATURVERZEICHNIS.....		78
7. ANHANG		86
7.1.	Abfrageprotokoll	86
8. LEBENS LAUF		88
9. DANKSAGUNG		89
10. EIDESSTAATLICHE VERSICHERUNG.....		90

Abbildungsverzeichnis

Grafik 1: Gesamtüberleben Gesamtkohorte	35
Grafik 2: Gesamtüberleben M0 vs. M1	35
Grafik 3: Progressionsfreies Überleben, Vergleich perioperative EKT, M0	42
Grafik 4: Gesamtüberleben, Vergleich perioperative EKT, M0	43
Grafik 5: Krebs-spezifisches Überleben, Vergleich perioperative EKT, M0	43
Grafik 6: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, Vergleich perioperative EKT, M0	44
Grafik 7: Progressionsfreies Überleben, Vergleich präoperatives Chronic-Kidney-Disease-Stadium, M0	45
Grafik 8: Gesamtüberleben, Vergleich Chronic-Kidney-Disease-Stadium präoperativ, M0	45
Grafik 9: Krebs-spezifisches Überleben & Chronic Kidney Disease präoperativ, M0	46
Grafik 10: Progressionsfreies Überleben & AB0, M0	47
Grafik 11: Gesamtüberleben & AB0, M0	47
Grafik 12: Krebs-spezifisches Überleben & AB0, M0	47
Grafik 13: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & AB0, M0	48
Grafik 14: Progressionsfreies Überleben & Anzahl Erythrozytenkonzentrate, M0	49
Grafik 15: Gesamtüberleben & Anzahl Erythrozytenkonzentrate, M0	50
Grafik 16: Krebs-spezifisches Überleben & Anzahl Erythrozytenkonzentrate, M0	50
Grafik 17: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & Anzahl EKs, M0	51
Grafik 18: Progressionsfreies Überleben & Alter Erythrozytenkonzentrat, M0	52
Grafik 19: Gesamtüberleben & Alter Erythrozytenkonzentrate, M0	53
Grafik 20: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & Alter Erythrozytenkonzentrate	53
Grafik 21: Gesamtüberleben & perioperative EKT, M1	54
Grafik 22: Krebs-spezifisches Überleben & EKT, M1	55
Grafik 24: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & EKT, M1	55
Grafik 25: Gesamtüberleben EKT, M0 & M1	56
Grafik 26: Krebs-spezifisches Überleben EKT, M0 & M1	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Einteilung Nierenzelltumore nach WHO [10]	11
Tabelle 2: Nachsorgeprotokoll Nierenzellkarzinom	13
Tabelle 3: BMI-Klassifikation nach WHO	20
Tabelle 4: ECOG-Performance-Score nach ECOG 1982 (79)	20
Tabelle 5: TNM-Klassifikation und Grading	22
Tabelle 6: Komplikationen nach Clavien-Dindo (82);	23
Tabelle 7: Anämie Referenzwerte	23
Tabelle 8: GFR-Stadien nach KDIGO	24
Tabelle 9: AKIN-Klassifikation des akuten Nierenversagens	25
Tabelle 10: Präoperative klinische Daten des Gesamtkollektivs	28
Tabelle 11: Histopathologische Parameter des Gesamtkollektivs	29
Tabelle 12: Operationsparameter	29
Tabelle 13: Postoperative Komplikationen	30
Tabelle 14: Blutungswerte	31
Tabelle 15: EK-Transfusion	31
Tabelle 16: Blutgruppensysteme	32
Tabelle 17: Nierenfunktion und Vergleich RN vs. PN	33
Tabelle 18: Subgruppen	33
Tabelle 19: Follow-up	34
Tabelle 20: Onkologische Parameter M0 vs. M1	36
Tabelle 21: Vergleich perioperative EKT, präoperative klinische Daten	37
Tabelle 22: Vergleich perioperative EKT, Tumor	38
Tabelle 23: Vergleich perioperative EKT, Operation	39
Tabelle 24: Vergleich perioperative EKT, Komplikationen	39
Tabelle 25: Vergleich perioperative EKT, Blutungswerte	40
Tabelle 26: Vergleich perioperative EKT, Blutgruppen	40
Tabelle 27: Vergleich perioperative EKT, Nierenfunktion	41
Tabelle 28: Vergleich perioperative EKT, Onkologische Parameter	42
Tabelle 29: Vergleich präoperatives CKD, Onkologische Parameter, M0	44
Tabelle 30: Onkologische Parameter Blutgruppen AB0, M0	46
Tabelle 31: Anzahl perioperativer Erythrozytenkonzentrate, M0	48
Tabelle 32: Vergleich Anzahl perioperativer Erythrozytenkonzentrate, Onkologische Parameter, M0; 1 - 2 vs. ≥ 3 ;	49
Tabelle 33: Medianes alter perioperativer Erythrozytenkonzentrate, M0	51
Tabelle 34: Medianes Alter perioperativer Erythrozytenkonzentrate, Onkologische Parameter, M0	52
Tabelle 35: Vergleich perioperative Erythrozytenkonzentrate, Onkologische Parameter, M1	54
Tabelle 36: Vergleich periop. EKT, Onkologische Parameter, M0 & M1	56
Tabelle 37: AB0-Blutgruppen und Nierenfunktion, M0	57
Tabelle 38: Rhesus D und Nierenfunktion, M0	58
Tabelle 39: Uni- und multivariate Analyse, Progressionsfreies Überleben, M0	59
Tabelle 40: Uni- und multivariate Analyse, Gesamtüberleben, M0	60
Tabelle 41: Uni- und multivariate Analyse, Krebs-spezifisches Überleben, M0	60
Tabelle 42: Uni- und multivariate Analyse, Akutes Nierenversagen, M0	61
Tabelle 43: Uni- und multivariate Analyse, Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, M0	62
Tabelle 44: Uni- und multivariate Analyse, Wahrscheinlichkeit EK-Transfusion, M0	62
Tabelle 45: Uni- und multivariate Analyse, Gesamtüberleben, M0 & M1	63
Tabelle 46: Uni- und multivariate Analyse, Krebs-spezifisches Überleben, M0 & M1	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 47: Uni- und multivariate Analyse, Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, M0 & M1	64
Tabelle 48: Uni- und multivariate Analyse, Wahrscheinlichkeit EK-Transfusion, M0 & M1	65
Tabelle 49: Uni- und multivariate Analyse, Gesamtüberleben, M1	66
Tabelle 50: Uni- und multivariate Analyse, Krebs-spezifisches Überleben, M1	66
Tabelle 51: Uni- und multivariate Analyse, Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, M1	67
Tabelle 52: Uni- und multivariate Analyse, Wahrscheinlichkeit EK-Transfusion, M1	67

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKIN	Acute-Kidney-Injury
ANV	Akutes Nierenversagen
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CKD	Chronic Kidney-Disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomografie
DM	Diabetes Mellitus
ECOG	Performance Score, entworfen durch die Eastern Cooperative Oncology Group
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKT	Erythrozytenkonzentrat-Transfusion
FU	Follow-up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HIF	Hypoxia-induced-factor
Histolog.	Histologische(r)
HR	Hazard-Ratio
IFN	Interferon
IL	Interleukin
Intraop.	Intraoperativ/e/r
IQR	Inter-Quartil-Range
ISUP	International Society of Urothology
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
männl.	männlich
MDR	Multi-Drug-Resistant-Protein
Mo.	Monat/e/n
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
M-Stadium	Metastasierungs-Stadium
mTOR	mechanistic/mammalian Target of Rapamycin
n	Anzahl
NCC	Nephral Cell Carcinoma = Nierenzellkarzinom
neg.	negativ
NIEDAT	Nierentumorchirurgie-Datenbank
NK-T-Zellen	Natural-Killer-T-Zellen
N-Status	Nodus-Status
PN	partielle Nephrektomie = Nierentumorexzision= Nierenteilresektion
RN	radikale Nephrektomie
OP	Operation
OR	Odds-Ratio
PD-1	Programmed Death Cell Protein 1
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
Periop.	Perioperativ/e/r
pos.	positiv
Postop.	Postoperativ/e/r
pT	pathologische Tumorausdehnung
RR	Relatives Risiko
R-Status	Resektionsstatus

Abkürzungsverzeichnis

TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis
TRIM	Transfusion-related immune suppression
T-Stadium	Tumor-Stadium
UCLA	University of California, Los Angeles
UICC	Union internationale contre le cancer
UISS	UCLA integrated staging system
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
weibl.	weiblich
WHO	World-Health-Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Einführung

Die Nieren sind als wichtiges Stoffwechselorgan an verschiedensten Körperfunktionen beteiligt, so etwa in der Kontrolle des Kreislaufs, im Hormonhaushalt, zur Entgiftung und im Wasser- und Elektrolythaushalt. Beeinflusst durch äußere und innere Faktoren können in den Zellen der Niere Mutationen auftreten, was im schlimmsten Fall zur Entstehung von Nierentumoren führen kann. Die aktuelle Standardtherapie bei Nierentumoren ist die Operation, bei der die Niere teilweise oder komplett entfernt wird. Im Rahmen einer solch großen Operation kann es zu einem perioperativen Blutverlust kommen, welcher eine Bluttransfusion im Sinne einer Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (EKT) erforderlich macht. In dieser Studie wurden die Auswirkungen einer perioperativen Transfusion von EKs auf das onkologische und das funktionelle Langzeitergebnis der PatientInnen untersucht.

1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren

Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland circa 15.000 Menschen an Nierenzellkarzinom, wobei Männer in etwa doppelt so häufig betroffen waren wie Frauen (1). Damit gehörte der Nierenzellkarzinom insgesamt zu den zehn häufigsten Tumorarten in Deutschland, wobei er bei Männern mit einem Anteil von 3,8 % an sechster Stelle und bei Frauen mit 2,4% an elfter Stelle aller Krebsneuerkrankungen lag.

Das Nierenzellkarzinom ist mit seinem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren bei Männern und von 72 Jahren bei Frauen eher eine Erkrankung älterer Menschen.

Der Anstieg der absoluten Erkrankungsraten seit Ende der 1990er Jahre ist unter anderem wohl auf eine älter-werdende Gesellschaft zurückzuführen, die altersstandardisierten Raten blieben in Deutschland in diesem Zeitraum konstant (1).

Insgesamt liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 77 % (1). Die Prognose ist jedoch stark abhängig vom Tumorstadium. So liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I bei 97 %, im Stadium 2 bei 87 %, im Stadium III bei 69 % und im Stadium IV nur noch bei 14 % (2). Mehr als die Hälfte der Tumore werden schon in den frühen Stadien (T1 und T2) diagnostiziert (1). Die Sterberaten befinden sich aktuell auf einem leicht rückläufigen Niveau, was unter anderem auf die frühe Diagnosestellung durch vermehrten Einsatz und Verbesserung der bildgebenden Verfahren in den letzten Jahren zurückzuführen ist (3).

Als epidemiologische Haupt-Risikofaktoren für das Entstehen von Nierenzellkarzinom wurden Rauchen (OR dosisabhängig 1,3 - 9,3) und Adipositas (OR 1,1 - 4,6), als Risikomarker Hypertonie (RR 1,1 - 2,2), verschiedene berufliche Schadstoffexpositionen, Thiazide (OR 2,3 - 4,0) und Harnwegsinfekte identifiziert (4). Als nicht-modifizierbarer Risikofaktor spielt eine familiäre genetische Disposition in einem geringen Anteil an Fällen eine Rolle. Das Nierenzellkarzinom tritt in 4 % der Fälle in Kombination mit erblichen genetischen Syndromen auf, zum Beispiel dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (1). Außerdem stellt die terminale Niereninsuffizienz einen nicht-modifizierbaren Risikofaktor dar.

1.3. Stadien und histologische Einteilung

1.3.1. TNM-Klassifikation

Für die klinische Einteilung des Nierenzellkarzinoms wird die „Tumor-Nodes-Metastasis“-Klassifikation (TNM) genutzt (5, 6). Dazu wird die pathologische

Tumorausdehnung (pT), die Lymphknoteninvasion (N) und die Fernmetastasierung (M) bestimmt. Obwohl der Score nur eine eingeschränkte Prognosekraft hat und andere multifaktorielle Prognosemodelle bestehen, zählt er zusammen mit dem Grading nach Fuhrmann immer noch zum Goldstandard für die histologische Charakterisierung von Nierenzelltumoren (2). Für die Stadieneinteilung der TNM-Klassifikation und des Gradings siehe 2.4.2.

1.3.2. Grading nach Fuhrman/WHO/ISUP

Das Grading der Nierenzellkarzinome nach Fuhrman (7) (bis 2014) und nach WHO/ISUP (8) (ab 2014) beschreibt die histologischen Merkmalen der Tumorzellkerne und teilt in 4 Grade ein. Diese Einteilung korreliert mit der Metastasierung. Für das Grading nach Fuhrman siehe 2.4.2.

1.3.3. Pathologische Subtypen nach WHO

Nierenzellkarzinome werden durch die Pathologie nach der WHO-Klassifikation von 2004 (9) in Subtypen eingeteilt. Die mit Abstand häufigste Entität stellt das klarzellige Nierenzellkarzinom (NCC) dar, gefolgt von dem papillären NCC. Die Einteilung der Nierenzellkarzinome und deren Inzidenz finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: WHO-Einteilung Nierenzelltumore nach WHO [10]

Nierenzellkarzinome	Inzidenz
Klarzelliges Nierenzellkarzinom	75 %
Multilokuläres klarzelliges Nierenzellkarzinom	Selten
Papilläres Nierenzellkarzinom Typ 1 & 2	10 %
Chromophobes Nierenzellkarzinom	5 %
Ductus-Bellini-Karzinom	1 %
Medulläres Nierenzellkarzinom	Selten
Xp11-Translokationskarzinom	Selten
Karzinom assoziiert mit Neuroblastom	Selten
Muzinös tubuläres und Spindelzellkarzinom	Selten
Unklassifiziertes Nierenzellkarzinom	4-6 %

1.4. Klinik und Diagnostik des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom zeigt in der Regel keine Frühsymptome.

Die häufigsten Symptome sind eine schmerzlose Hämaturie, Flankenschmerzen, Fieber, Gewichtsverlust und Anämie (10). Die historische klinische Trias von Makrohämaturie, tastbarem Tumor im Unterbauch und Flankenschmerz tritt nur bei einem geringen Anteil (6-10 %) der PatientInnen auf (11, 12).

Bei 40 % besteht sogar keines dieser drei Symptome. Paraneoplastische Symptome können infolge einer Hormonproduktion des Tumors auftreten und äußern sich beispielsweise über Knochenschmerzen (Parathormon-related-protein), Hypertonie (Renin), Polyglobulie (Erythropoetin), Gewichtsverlust und Fieber (Stauffer-Syndrom, wohl durch IL-6). (10)

25-45 % aller Nierenzellkarzinome sind bildmorphologische Zufallsbefunde im Rahmen einer Routineuntersuchung oder einer aus einem anderen Grund erfolgen Bildgebung (13). Wenn die Tumore in einem frühen, lokalisierten Stadium entdeckt werden ist die Erkrankung durch eine chirurgische Intervention meist gut behandelbar (14).

In 25 - 30 % der Fälle präsentieren sich PatientInnen mit NCC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit Metastasen (15). Am häufigsten finden sich Metastasen in der

Lunge (45 %), den Knochen (30 %), den Lymphknoten (22 %), der Leber (20 %), der Nebenniere (9 %) und dem Zentralen Nervensystem (ZNS) (8 %) (16).

Als Basisdiagnostik steht die Sonographie des Abdomens zur Verfügung. Bei sonographischem Verdacht auf einen Nierentumor sollte jedoch zur Bestimmung der lokalen Ausbreitung und Umgebungsdiagnostik eine weiterführende Bildgebung erfolgen. Hier gilt das CT-Abdomen von der Leberkuppe bis zur Symphyse gemäß der aktuellen Leitlinien als Standarddiagnostik (2).

1.5. Therapie des Nierenzellkarzinoms

1.5.1. Operative Therapie

Die operative Therapie stellt aktuell den Standard in der kurativen Therapie des Nierenzellkarzinoms dar. Diese kann als partielle oder radikale Nephrektomie erfolgen. Bei der radikalen Nephrektomie wird die Niere im Ganzen mitsamt umgebender Fettkapsel entfernt. Falls intraoperativ oder in der präoperativ erfolgten Bildgebung kein Verdacht auf Nebennieren- oder Lymphknotenmetastasen besteht, werden die Nebenniere und die Lymphknoten heutzutage dabei nicht mehr standardmäßig entfernt. Bei der partiellen Nephrektomie (PN) erfolgt je nach Größe und Lage des Tumors eine Keil- oder Polresektion der Niere.

Prinzipiell deutet die aktuelle Datenlage daraufhin, dass sofern technisch möglich (natürlich auch unter Berücksichtigung der Gesamtkonstellation) eine partielle Nephrektomie durchgeführt werden sollte. Hierdurch kann funktionelles Nierengewebe erhalten werden kann, was wiederum zu einem langfristigen Erhalt der Nierenfunktion beiträgt (17). Die Eingriffe können jeweils offen-chirurgisch oder minimalinvasiv-laparoskopisch und ggf. Roboter-assistiert durchgeführt werden.

Auch bei Tumoren im metastasierten Stadium kann eine operative Therapie erfolgen, insbesondere falls ein großer Primarius mit lokaler Beschwerdesymptomatik oder eine Oligometastasierung mit der Möglichkeit einer chirurgischen Sanierung vorliegt. Historisch gesehen konnte im Zeitalter der Zytokin-Therapie für die zytoreduktive Nephrektomie, also die Entfernung des Tumors im metastasierten Stadium, eine Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie gezeigt werden. Heutzutage deuten aktuelle Studien darauf hin, dass die Entfernung der tumortragenden Niere bei einem selektionierten Kollektiv einen Überlebensvorteil erbringen könnte. Hier sollte eine individuelle und interdisziplinäre Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (18-20).

1.5.2. Therapie fortgeschrittener Nierentumore

Das Nierenzellkarzinom gilt als Chemotherapie- und Bestrahlungs-resistent (21). Auf Grund von Multi-Drug-Resistance-Genprodukten, z.B. dem MDR-1, spricht der Tumor nicht gut auf herkömmliche Chemotherapeutika an (22).

Bei klarzelligem NCC wird eine klassische Chemotherapie nicht empfohlen.

Seit 2005 wurde in der medikamentösen Therapie die klassische Zytokin-Therapie (Interleukin-2 und Interferon-Alpha) durch den Einsatz von sogenannten zielgerichteten Therapien abgelöst, durch welche verbesserte Progressionsfreie- und Gesamtüberlebensraten erreicht werden konnten (23).

Die bei der zielgerichteten Therapie eingesetzten Substanzen zielen darauf ab, den dysregulierten Pathway des HIF-alpha zu inhibieren. Hierbei kommen heutzutage vorrangig die sogenannten Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) zum Einsatz, welche zielgerichtet bestimmte Rezeptoren und andere Schlüsselstellen in Signaltransduktionskaskaden an der Zelloberfläche von Tumorzellen oder intrazellulär hemmen. Hierbei stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung wie Axitinib, Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib oder Lenvatinib, welche sich unter anderem in ihrem Target

und in ihrem Nebenwirkungsprofil unterscheiden. Diese werden mit Immun-Checkpoint-Blockern kombiniert, wie zum Beispiel mit den PD-1-Antikörpern Novolumab oder Pembrolizumab (2) oder mit dem CTLA4-Inhibitor Ipilimumab. Typische Nebenwirkungen der TKI-Therapie sind das Fatigue-Syndrom, gastrointestinale Beschwerden und Blutbildveränderungen. Die eingesetzten Medikamente lösen in 8 – 28 % einen Abbruch der Therapie aus (24).

1.6. Komplikationen in der Nierentumorchirurgie

Die Operationsverfahren partielle und radikale Nephrektomie haben trotz hoher Standardisierung eine nicht zu vernachlässigende perioperative Komplikationsrate zwischen 15 und 30 % (25-27). Die häufigste allgemeine Komplikation stellt die eine Infektion dar, gefolgt von kardiovaskulären Ereignissen. Zu den häufigsten Operations-spezifischen Komplikationen zählen Urinleckagen, akutes Nierenversagen und retroperitoneale Blutungen (28). Eine solche Operation kann mit einem relevanten intra- und postoperativen Blutverlust einhergehen, welcher die Gabe von Bluttransfusionen erforderlich macht.

In Abhängigkeit von Operationsart, Komorbidität und Institution erhalten zwischen 6 und 21 % der PatientInnen perioperative Bluttransfusionen (29, 30). Als Risikofaktoren für eine perioperative Bluttransfusion wurden eine Tumorgröße von > 4 cm (31), ein ASA-Score von ≥ 3 (OR = 2,9) und das Rauchen (OR = 3,5) (32) identifiziert.

1.7. Nachsorge

Die Nachsorge nach Lokaltherapie des Nierenzellkarzinoms erfolgt standardisiert und risikoadaptiert nach den aktuellen Leitlinien (2). Zur Einteilung in die Risikogruppen werden neben der TNM-Einteilung auch der R-Status und die Therapieart einbezogen. Im nicht-fernmetastasierten Stadium werden zur Nachsorge die klinische Untersuchung, Laborparameter, die Sonographie und eine CT Abdomen/Thorax empfohlen.

Für die Nachsorgeintervalle siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Nachsorgeprotokoll Nierenzellkarzinom modifiziert nach AWMF 2017 (2); OP = Operation; CT = Computertomographie

Untersuchungszeitpunkt in Monaten post OP	3	6	12	18	24	36	48	60	84	108
Niedriges Rezidivrisiko										
Laborwertkontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X		
CT Thorax			X		X		X			
CT Abdomen	(X)				X		X			
Mittleres Rezidivrisiko										
Laborwertkontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax		X	X		X	X	X	X	X	X
CT Abdomen	(X)		X			X		X	X	X
Hohes Rezidivrisiko										
Laborwertkontrolle	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Thorax		X	X	X	X	X	X	X	X	X
CT Abdomen	(X)	(X)	X		X			X	X	X

1.8. Krankheitsverlauf (Rückfall und Metastasen)

Beim Nierenzellkarzinom treten trotz primär kurativer Operation in ca. 20 % Rezidive und Spätmetastasen auf (33, 34). Am häufigsten sind dabei Lungenmetastasen oder

Lokalrezidive innerhalb der ersten 3 – 5 Jahre nach Operation anzutreffen (35). Sogar mehr als 10 Jahre nach Operation in kurativer Intention kommt es bei ca. 7 % der bis dahin progressionsfreien PatientInnen zu Rezidiven und Spätmetastasierungen (36). Obwohl diese Studie eine lebenslange Nachsorge notwendig erscheinen ließ, ist dies in den aktuellen Leitlinien nicht verankert (2).

Trotz geregelter Nachsorgeintervalle weisen nur 5 % der Metastasierungsfälle solitäre bzw. oligometastasierte Befunde auf, die einer Metastasen Chirurgie zugänglich sind (2).

Die Progressionswahrscheinlichkeit ist abhängig vom Tumorstadium. Diese liegt für pT1-Tumoren bei 3 - 7 %, für pT2 bei 14 – 27 % und für pT3 bei 26 – 54 % (35). Rezidive treten dabei vor allem bei pT3-Tumoren, Metastasen in allen Tumorstadien auf (35).

Spontane Regression von Fernmetastasen kommt in 0,4 - 0,8 % der metastasierten PatientInnen vor (37).

Nach partiellen Nephrektomien treten in bis zu 5 % der Fälle Lokalrezidive auf (2), die bei frühzeitiger Diagnosestellung häufig erneut nierenerhaltend operiert oder ablatiert werden können.

Zur Vorhersage der Prognose wurde im Jahr 2002 das UCLA Integrated Staging System (UISS) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreiheit und Krebs-spezifisches Überleben entworfen (38). Dies teilt anhand des TNM-Status, des Fuhrmann-Gradings und des ECOG-Performance-Scores in 3 Risikogruppen ein.

Zur Risikostratifizierung im metastasierten Stadium kommen der MSKCC-Score nach Motzer et al. (39) und der IMDC-Score nach Heng et al. zum Einsatz (40). Diese Scores beinhalten klinische Faktoren wie den Zeitraum bis zur Einleitung einer systemischen Therapie, den Performance-Status der PatientInnen und verschiedene Laborparameter (Hb, LDH, Thrombozyten, absolute Neutrophilenanzahl).

1.9. Bluttransfusionen und onkologisches Langzeitergebnis

Im perioperativen Zeitraum sind onkologische PatientInnen vielen verschiedenen Faktoren ausgesetzt, die ein Wiederauftreten des Tumors begünstigen können. Bei der Operation und der damit verbundenen Tumormanipulation können Tumorzellen frei werden, die potentiell zur Entstehung von Metastasen führen (41). Durch den Gebrauch von Anästhetika wie Opioiden wird die Funktion von Blutzellen, vor allem T-Zellen und Lymphozyten, eingeschränkt, wodurch die körpereigene Tumorabwehr geschwächt wird (42). Zusätzlich steht der Körper durch das Trauma der Operation, Infektionen, Unterernährung und Unterkühlung unter physischem und auch psychischem Stress. Dies wird im Allgemeinen als Post-Aggressionssyndrom beschrieben.

Während Bluttransfusionen eine lebensrettende Ressource im operativen Umfeld darstellen, sind sie mit Risiken wie Verwechslungen, allergischen Reaktionen und Infektionen verbunden. Auch immunsuppressive Effekte werden durch Bluttransfusionen hervorgerufen, diese werden als TRIM (Transfusion-related immune suppression) beschrieben.

Vor der Zeit des Einsatzes von immunsuppressiven Medikamenten wurden Bluttransfusionen sogar benutzt, um die Abstoßung einer Spenderniere nach Nierentransplantation zu verhindern (43).

Hervorgerufen wird die Immunsuppression vor allem durch Leukozyten und deren Mediatoren im Spenderpräparat. Dazu gehören Cytokine, Eikosanoide und Wachstumsfaktoren, von denen viele auch Tumor-fördernd wirken (42). Obwohl die Erythrozytenkonzentrate heutzutage standardmäßig Leukozyten-depletiert transfundiert werden, können nicht alle Leukozyten eliminiert werden und es bleiben

Cytokine in den Erythrozytenkonzentraten erhalten (42). In solch einem immunosuppressivem, infektionsförderndem Milieu können sich Mikro-Metastasen in peripherem Gewebe ansiedeln, dort der körpereigenen Abwehr entgehen und sich zu klinisch manifesten Metastasen entwickeln.

Insgesamt sind die immunmodulatorischen und potentiell tumorfördernden Effekte von Erythrozytenkonzentraten vielschichtig und der Mechanismus nicht vollkommen geklärt.

Für verschiedene Tumorentitäten wurde der statistische Zusammenhang von perioperativen Bluttransfusionen und onkologischem Krankheitsprogress in Meta-Analysen untersucht und vor allem für das kolorektale und das hepatozelluläre Karzinom, sowie für die Hals-Kopf-Tumore beschrieben (44-47). Der Einfluss der perioperativen EK-Transfusion als unabhängiger Risikofaktor für Krankheitsprogress wurde jedoch durch andere Studien in Frage gestellt, in denen ein Zusammenhang zwischen Bluttransfusionen und Einfluss auf das onkologische Langzeitergebnis nicht gezeigt werden konnte. Dort wird er häufig als Ausdruck von assoziierten negativen Prognosefaktoren interpretiert. (48-51).

Für das Nierenzellkarzinom wurde in einigen Studien ein Zusammenhang mit Krankheitsprogress aufgezeigt, jedoch kamen auch hier die Studien zu gegensätzlichen Ergebnissen (30, 52-56).

Soubra et al. (54) (n = 14.379) und Soria et al. (53) (n = 649) stellten einen Effekt von perioperativen Bluttransfusionen auf das Krebs-spezifische Überleben fest.

Im Gegensatz dazu war bei Park et al. (52) (n = 3832) und bei Linder et al. (30) (n = 2318) kein Effekt auf das Krebs-spezifische Überleben identifiziert. Bei Linder et al. wurde jedoch ein unabhängiger Einfluss auf das Gesamtüberleben gezeigt.

Die Studien Abu-Ghanem (55) (n = 1159) und Tsivian (56) (n = 1056) zeigten wiederum einen Einfluss sowohl auf das Gesamtüberleben, als auch auf das Krebs-spezifische Überleben.

Der Zusammenhang von einer erhöhten Anzahl von perioperativen EKs (vor allem ≥ 3) und Tumorprogression ist vor allem bei Magen-Darm-Tumoren beschrieben (46, 57, 58).

Generell ist anzunehmen, dass bei komplexeren Fällen mit komplizierten Operationen, größeren und invasiveren Tumoren auch eine erhöhte Anzahl von EK verabreicht wird. Die Konsequenz einer Massentransfusion ist das Risiko der Koagulopathie, welche das Rezidiv-Risiko erhöhen könnte. Hierzu existieren jedoch keine Studien.

Ein Effekt auf das onkologische Langzeitergebnis bei kolorektalen Karzinomen wurde auch für das Alter der EKs beschrieben, wobei die Mechanismen dafür ebenfalls unbekannt sind (59).

In Mausmodellen für Leukämie und Mamma-Karzinom hatte das erhöhte Alter von Erythrozytenkonzentrate eine Auswirkung auf die Tumorprogression (60). In einer klinischen Studie mit kolorektalen Karzinomen wurde wiederum für ein niedrigeres Alter (< 21 Tage) eine Assoziation mit der Tumorprogression gefunden (59). Eine Theorie hierfür ist die vermehrte Freisetzung von Stoffen aus eosinophilen Granulozyten bei älteren EK-Präparaten, die potentiell das Tumorwachstum hemmen. Eine andere klinische Studie zu kolorektalen Karzinomen kam zu keinem Effekt in Bezug auf das Alter der EKs (58).

1.10. Blutgruppensysteme als Risikofaktor für maligne Tumore

Bei malignen Tumoren des Pankreas und des Magens wurde in klinischen Studien ein Einfluss der vorliegenden Blutgruppe auf die Krebsentstehung beschrieben (61, 62). So ist die Blutgruppe A ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Pankreas-Karzinomen (63).

Bei PatientInnen mit Nierenzellkarzinom wurde bei Vorliegen der Blutgruppe 0 ein niedrigeres Gesamt- sowie Progressionsfreies Überleben beschrieben (64). Die AB0-Allelen befinden sich auf dem Genlocus 9q34.2 und kodieren für Glykosyltransferasen, die bei vielen verschiedenen Tumoren verändert sind. Aberrante Glykosylierung ist ein Kennzeichen von Tumorzellen und ist assoziiert mit der Progression von Tumoren (65). Die Blutgruppenantigene des AB0-Systems sind auch auf den Epithelien der Niere und ableitenden Harnorgane zu finden (66). Während das Nierenzellkarzinom selbst diese Antigene nicht trägt, deuten die Ergebnisse einer vorliegenden Studie darauf hin, dass das Antigen an der Streuung der Veränderung der Adhäsion und Signalisierung der Zellen durch mutierte Zellen im Umkreis beteiligt sein könnte (64).

1.11. Bluttransfusionen und Nierenfunktion

Nach einer NCC-Operation besteht ein relativ hohes Risiko, ein akutes oder ein chronisches Nierenversagen zu entwickeln. Abhängig von der Operationsart und individuellen Faktoren entwickeln nach 10 Jahren 12 – 22 % eine chronische Niereninsuffizienz (67). Die Rate an akuten Nierenversagen ist abhängig von der Operationsart und der Definition zwischen 54 und 95% (68-70).

Bei kardiologischen Interventionen ist die perioperative EK-Transfusion ein Prädiktor für ein akutes Nierenversagen (71). Zum Beispiel wurde nach TAVI (Transcatheter aortic valve implantation) für die EK-Transfusion eine OR von 2,03 für die Entstehung von AKI beobachtet (72).

Das Risiko, nach einer postoperativen akuten Nierendysfunktion auch ein chronisches Nierenversagen zu entwickeln, ist hoch und hängt vom Ausmaß der akuten Dysfunktion ab (73, 74).

Studien über die Auswirkung von perioperativen Bluttransfusionen auf die kurz- und langfristige Nierenfunktion in der Nierentumorchirurgie fehlen bisher.

1.12. Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen der Nierentumorchirurgie benötigen PatientInnen häufig EKs. Die Auswirkungen auf das onkologische Langzeitergebnis und der Einfluss auf die Nierenfunktion sind bisher nicht ausreichend untersucht worden.

Somit verfolgt diese retrospektive Arbeit mehrere Zielsetzungen:

- Der Zusammenhang zwischen einer perioperativen EK-Transfusion im Rahmen einer partiellen oder radikale Nephrektomie und langfristigen onkologischen Langzeitergebnis-Parametern (Progressionsfreies Überleben, Krebs-spezifisches Überleben, Gesamtüberleben) soll dargestellt und hierbei die Rolle der EK-Transfusion als unabhängigen Risikofaktor untersucht werden.
- Des Weiteren soll der Einfluss der Blutgruppen AB0 und Rhesus auf das onkologische Langzeitergebnis bei NCC geprüft werden.
- Die Studie soll den Einfluss der perioperativen EK-Transfusion auf die kurz- und langfristige Nierenfunktion evaluieren.
- Prädiktive Faktoren für die perioperative EK-Transfusion in der Nierentumorchirurgie sollen analysiert werden.

In Fällen, bei denen eine Nierenzellkarzinom-Operation nicht zwingend früh-elektiv erfolgen muss, könnte eine kurzfristige Verzögerung der Operation erfolgen, um das Risiko einer perioperativen EK-Transfusion zu verringern. Hier könnte eine präoperative Anhebung des Hämoglobinspiegels durch die Substitution von Eisen oder eine Erythropoetin-Gabe erfolgen, um eine intra- oder postoperative EK-Transfusion weniger wahrscheinlich zu machen. Zusätzlich bestehen bereits

verschiedene Strategien zur Reduktion von Blutverlust und EK-Transfusionen, von der Gabe von Tramexansäure über die Aufbereitung des intraoperativ verlorenen Blutes bis zu veränderten Transfusions-Triggern (75). Somit könnte die EK-Transfusion in einem begrenzten Rahmen einen modifizierbaren Risikofaktor ausmachen.

Durch das bessere Verständnis des Einflusses von perioperativer EK-Transfusion auf wichtige Langzeitergebnis- und Funktionsparameter lassen sich Schlüsse auf den Stellenwert und das Risiko von perioperativen Erythrozytentransfusionen in der onkologischen Therapie ziehen.

2. Material und Methoden

2.1. PatientInnenkollektiv

In der Klinik für Urologie und Urochirurgie des Universitätsklinikums Mannheim (UMM) werden fortlaufend PatientInnen, bei denen eine Operation aufgrund eines Verdachts auf ein Nierenzellkarzinom durchgeführt wurde, in die Nierentumor-Datenbank (NIEDAT) aufgenommen. Aus dieser Datenbank wurden Fälle zwischen dem 01.01.2005 und 31.12.2015 identifiziert und im Rahmen dieser Studie ausgewertet. Diese Zeitspanne wurde gewählt, da ab 2005 durch eine strukturierte Erfassung der Daten im klinischen Informationssystem der Universitätsklinik Mannheim eine hohe Datenqualität erreicht werden konnte und um einen möglichst langen Nacherfassungszeitraum zu erreichen.

2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Radikale oder partielle Nephrektomie aufgrund eines NCC zwischen Januar 2005 und Dezember 2015
- histopathologischer OP-Befund mit Nachweis eines Nierenzellkarzinoms
- Nacherfassungszeitraum von mindestens sechs Monaten, wenn nicht zuvor verstorben
- Alter von mindestens 18 Jahren
- Eintrag im Register der Transfusionsmedizin Mannheim im Rahmen der präoperativen Blutgruppenbestimmung
- schriftliche Zustimmung über die Datenbestimmung vorhanden

Ausschlusskriterien:

- kein Eintrag im Register der Transfusionsmedizin Mannheim
- Rezidiv-Operation eines Nierenzellkarzinoms
- kein vorliegender histopathologischer OP-Befund
- unklarer Progress-Status bei malignem Zweit-Tumor

2.3. Studienplanung und Datenerhebung

Die Studie wurde durch die Medizinische Ethik-Kommission II der medizinischen Fakultät Mannheim unter dem Zeichen 2014-811R-MA am 08.04.2014 sowie mittels einer Ergänzung am 01.08.2016 mit einem positiven Ethik-Votum versehen.

Das Studiendesign war retrospektiv.

Für die Erfassung und weitere Dokumentation des klinischen Verlaufs wurden in der NIEDAT Name, Geburtsdatum, behandelndes niedergelassenes ärztliches Personal, OP-Datum und die hausinterne Identifikationsnummer erfasst.

Die Akquirierung der weiteren Daten erfolgte entweder aus dem klinischen Informationssystem des Universitätsklinikums Mannheim, einem hausinternen elektronischen Erfassungssystem von PatientInnendaten, den Papierakten im Archiv der Klinik für Urologie der UMM, dem klinischen Informationssystem der Transfusionsmedizin Mannheim oder über Rücksprache mit dem niedergelassenen ärztlichen Personal.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das Progressionsfreie Überleben. Dies wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Operation und dem Auftreten eines Lokalrezidivs, einer Spätmetastasierung oder eines erneuten NCCs.

Die sekundären Endpunkte stellten das Krebs-spezifische Überleben, das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur chronischen Nierenfunktionsverschlechterung dar.

Das Krebs-spezifische Überleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen der Operation und dem Tod durch das NCC.

Das Gesamtüberleben beschrieb die Zeitspanne zwischen Operation und Tod jeglicher Ursache.

Für die Analyse des Einflusses von EK-Transfusionen auf die Nierenfunktion erfolgte eine Subgruppenanalyse der PatientInnen mit präoperativ normaler Nierenfunktion (CKD 1 – 2). Als Endpunkt wurde das Auftreten eines CKD Stadium 3 oder höher gewählt.

2.4. Follow-up

Als Dauer des Nacherfassungszeitraums wurde die Zeitspanne zwischen der OP und der letzten Meldung über den Gesundheitszustand definiert. Falls die PatientInnen ihre Nachsorge in der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt hatten, wurde das Follow-up durch das klinische Informationssystem der UMM erhoben. Falls die Nachsorge durch niedergelassene UrologInnen oder HausärztInnen durchgeführt wurde, wurde eine schriftliche, persönliche oder telefonische standardisierte Abfrage beim behandelnden niedergelassenen ärztlichen Personal durchgeführt. Diese Abfrage umfasste Fragen nach einer erfolgter Schnittbildgebung, einem stattgefundenem Lokalrezidiv, einer Spätmetastasierung, einem erneutem Nierenzellkarzinom, deren Lokalisation und Therapie, sowie die Frage nach dem Überleben und gegebenenfalls der Todesursache. Für das Abfrageprotokoll siehe 7. Anhang. Für einen Auszug aus dem Nachsorgeprotokoll siehe Tabelle 2.

Es wurden zwei Kreatininwerte erfasst, einer 9 - 15 Monate nach Operation und ein zweiter möglichst aktueller Wert. Die Wahl fiel auf das Intervall 9 - 15 Monate nach OP, da in dieser Periode der ärztliche Kontakt durch die gemäß der Leitlinien empfohlenen Bildgebung für alle Risikogruppen engmaschig erfolgte. Falls diese beiden Kreatininwerte nicht durch das Laborsystem der UMM erfasst werden konnten, wurden diese durch Abfrage bei den behandelnden niedergelassenen FachärztInnen vervollständigt.

Sofern die Zeitspanne von 9-15 Monaten nach Operation für die Nacherfassung des Kreatinin-Wertes nicht eingehalten werden konnte, wurde ein möglichst zeitlich nah gelegener zweiter Wert erfasst.

Bei all diesen Daten wurde der Behandlungszeitpunkt miterfasst.

Die Erhebung des Follow-ups wurde im Mai 2018 beendet.

Als Lokalrezidiv wurde gewertet, wenn der Tumor unilateral nach Resektion eines Nierenzellkarzinoms im Resektionsareal mit passender Histologie auftrat.

Eine Spätmetastasierung wurde definiert als ein Auftreten von Metastasen des Nierenzellkarzinoms nach der Operation.

Als erneutes NCC wurde ein Wiederauftreten eines Nierenzellkarzinom mit unterschiedlicher Lokalisation (ipsi- oder contralateral) gewertet.

Die Todesursache wurde als Krebs-spezifisch festgelegt, wenn in der Todesbescheinigung das Nierenzellkarzinom als Ursache angegeben war oder die behandelnden ÄrztInnen auf Grund der Krankheitsgeschichte dies als Todesursache werteten.

Nach der Erhebung des Follow-ups erfolgte die Auswertung der Daten anonymisiert.

2.5. Erhobene Parameter

2.5.1. Präoperative klinische Daten

Als präoperative Performance-Parameter wurden aus den Aufnahmebögen, den Stationsakten und den Entlassungsbrieffen folgende Daten erfasst:

- Geschlecht
 - Alter in Jahren
 - Body-Mass-Index in kg/m² (BMI) (siehe Tabelle 3)
- Der BMI wurde nach den WHO-Kriterien (76-78) eingeteilt.

Tabelle 3: BMI-Klassifikation nach WHO adaptiert nach WHO 1995, 2000 und 2004 (76-78); WHO = World Health Organisation; BMI = Body-Mass-Index

Klassifikation nach WHO	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50 – 24,99
Übergewicht	25,00 – 29,99
Adipositas I	30,00 – 34,99
Adipositas II	35,00 – 39,99
Adipositas III	≥ 40,00

- präoperativen ECOG-Performance-Score (siehe Tabelle 4)

Dieser 6-stufige Score wurde entwickelt, um die physische Situation von onkologischen PatientInnen zu beschreiben (79).

Für die Einteilung der Grade siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: ECOG-Performance-Score nach ECOG 1982 (79)

Grad	Definition
Grad 0	Vollständig aktiv, keine Einschränkung durch Erkrankung
Grad I	Eingeschränkt physisch leistungsfähig, gehfähig, leichte Arbeit möglich
Grad II	Gehfähig und selbst-versorgend, nicht arbeitsfähig
Grad III	Eingeschränkt selbstversorgend, mehr als 50% der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
Grad IV	Vollständig pflegebedürftig, nicht selbstversorgend, ständig an Bett oder Stuhl gebunden
Grad V	Tot

Der ECOG-Performance-Score wurde in die Gruppen ECOG 0 und ECOG ≥1 eingeteilt.

- kardiovaskuläre Risikofaktoren: Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum

Die Laborwerte stammen aus dem Laborsystem der UMM und umfassten präoperativ folgende Parameter:

- totales korrigiertes Calcium in mmol/l
- Albumin in g/l
- Laktatdehydrogenase in U/l
- Leukozyten in 10⁹/l
- Hämoglobin in mg/dl

- Thrombozyten in $10^3/l$
- Neutrophile Granulozyten in $10^9/l$
- Lymphozyten in $10^9/l$
- Quick-Wert in %
- attenuierte partielle Thromboplastinzeit in Sekunden
- Cholesterin in mg/dl
- Triglyzeride in mg/dl
- C-reaktives Protein (CRP) in mg/l
- Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$

Für die Laborwerte wurde der maximale Erhebungszeitraum 6 Monate präoperativ festgelegt, bis auf spezielle Erhebungszeiträume beim Kreatinin (siehe 2.5.8) und Hämoglobin (siehe 2.4.5).

2.5.2. Pathologische Parameter

Für die Tumorklassifikation wurde aus den Berichten der Pathologie folgende Parameter erhoben:

- Histologischer Subtyp
- Tumorstadium
- Grading nach Fuhrman
- TNM-Status (siehe Tabelle 5)
- Tumordurchmesser in cm
- Resektionsstatus (R-Status)
- Lymphvaskuläre Beteiligung (L-Status)
- Beteiligung großer venöser Gefäße (V-Status)

Der histologische Tumorsubtyp wurde durch die Pathologie des UMMs nach WHO 2004 (9) bestimmt. Für eine Aufteilung der Entitäten siehe Tabelle 1.

Falls mehrere Tumore auf einmal operiert wurden, so wurde der größte Tumordurchmesser verwendet.

Tumore von Operationen zwischen 2005 und 2009 wurden nach UICC 2002 (6th Edition) (5), wohingegen Tumore von Operationen nach 2009 nach UICC 2009 (7th Edition) (80) durch die Pathologie des UMM befundet wurden. Für die TNM-Klassifikation des Nierenzellkarzinoms nach UICC 2009 siehe Tabelle 5.

Tumore von 2005 bis 2013 wurden nach dem Fuhrman-Grading (7) eingeteilt, nach 2013 nach Fuhrman und der ISUP/WHO-Klassifikation (8, 81). Durch die Pathologie der UMM wurde nach 2013 zusätzlich die Fuhrman-Klassifikation verwendet, weswegen nur diese in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurde.

Tabelle 5: TNM-Klassifikation und Grading nach UICC, Furhman und AJCC (5-7, 80)

Klassifikation	Definition
<i>Primärtumor (T)</i>	
T1	Tumordurchmesser ≤ 7 cm, lokalisiert auf die Niere
T2	Tumordurchmesser > 7 cm, lokalisiert auf die Niere
T3	Tumor infiltriert größere Venen oder perinephrisches Gewebe, aber nicht in die ipsilaterale Nebenniere und nicht über die Gerota-Faszie hinaus
T4	Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus
<i>Regionale Lymphknoten (N)</i>	
N0	keine regionalen Lymphknoten-Metastasen
N1	Metastasen in regionalen Lymphknoten
<i>Fernmetastasierung (M)</i>	
M0	keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung
<i>Resektionsstatus (R)</i>	
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Residualtumor
R2	makroskopischer Residualtumor
<i>Fuhrman-Grading</i>	
G1	Kleine, runde, uniforme Nuclei, unauffällige Nucleoli
G2	Leicht irreguläre Nuclei, Nucleoli in 40x Vergrößerung sichtbar, Durchmesser 15 µm, offenes Chromatin
G3	Irreguläre Nuclei, Nucleoli in 10x Vergrößerung sichtbar, Durchmesser 20 µm, offenes Chromatin
G4	Mitosen, bizarre, multilobulierte pleomorphe Zellen + G3-Eigenschaften, Macronucleoli

2.5.3. Chirurgische Parameter

Die OP-spezifischen Daten umfassten folgende Angaben:

- Operationsart (radikale (RN) vs. partielle (PN) Nephrektomie)
- Operationstechnik (offen chirurgisch vs. minimalinvasiv)
- Ischämiezeit
- intraoperativer Blutverlust
- akutes Nierenversagen (ANV) nach AKIN (siehe Tabelle 8)

2.5.4. Komplikationen

Für die standardisierte Erfassung der Komplikationen wurden diese nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt.

Die Clavien-Dindo-Klassifikation (82) teilt die Komplikationen in sieben Grade nach deren benötigter Therapie ein. Für die Einteilung der Grade siehe Tabelle 6.

Tabelle 6: Komplikationen nach Clavien-Dindo (82);
EK = Erythrozytenkonzentrat

Grad	Definition
Grad I	Jegliche Abweichung des normalen postoperativen Verlaufs ohne Gabe von Medikamenten oder chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention. Erlaubt sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Ebenso bettseitig eröffnete Wunden
Grad II	Benötigte zusätzliche Medikamente, als jene, die in Grad I erlaubt sind und EK-Transfusion
Grad III	Benötigte chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention:
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine Intensivüberwachung benötigten:
Grad IVa	Einzelorganversagen (mit Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod

Bei der Einteilung in perioperative Komplikationen wurde ein Zeitraum vom Tag der Operation bis zum 30. Tag nach Operation festgelegt.

Die Komplikationen wurden hierbei in die Gruppen „Keine schwere Komplikation“ (Clavien-Dindo < III) und „Schwere Komplikation“ (Clavien-Dindo ≥ III) eingeteilt.

2.5.5. Blutungsparameter

Als Blutungsparameter wurden der intraoperative Blutverlust, der präoperative und der postoperative Hämoglobin-Wert erfasst.

Der präoperative Hämoglobin-Wert wurde maximal 30 Tage vor dem Tag der Operation erhoben.

Beim postoperativen Hämoglobinwert wurde der niedrigste Wert innerhalb von 30 Tagen nach Operation verwendet.

Die Hämoglobinwerte wurden geschlechtergetrennt den WHO-Kriterien von Anämie zugeordnet (83). Für die Einteilung nach WHO siehe Tabelle 8.

Tabelle 7: Anämie Referenzwerte
nach WHO 1968 (83)

Geschlecht	Anämie-Referenzwert
weiblich	< 12 mg/dl
männlich	< 13 mg/dl

Außerdem wurde der Hb-Abfall aus der Differenz von prä- und postoperativem Hb-Wert berechnet.

2.5.6. EK-Transfusion

Die Transfusions-spezifischen Daten EK-Transfusion und Blutgruppen (siehe 2.5.7) wurden über das klinischen Informationssystem der Transfusionsmedizin Mannheim erhoben.

Als Zeitraum der perioperativen EK-Transfusion wurde ein Zeitraum von 7 Tage vor Operation bis 30 Tage nach Operation festgelegt.

Autogene Bluttransfusionen wurden wegen der zu erwartenden veränderten immunologischen Antwort ausgeschlossen. Zu den EKs wurde außerdem die Anzahl und das jeweilige Alter des EKs von der Herstellung des Blutprodukts bis zum Zeitpunkt der Transfusion in Tagen erfasst.

Indikationen für die perioperative EK-Transfusion waren die Hämoglobin-Werte unter 6 g/dl, im Falle von zusätzlichen Risikofaktoren (koronare Herzerkrankung, Herzversagen, cerebrovaskuläre Erkrankung) Hämoglobin-Werte unter 8 g/dl und bei Zeichen einer anämischen Hypoxie (Tachykardie, Laktatazidose, Ischämie-Zeichen im EKG) Hämoglobin-Werte von unter 10 g/dl.

2.5.7. Blutgruppen

Es wurden folgende Blutgruppen erfasst:

- AB0
- Rhesus- D, E und C
- Kell

Bei der Analyse bezüglich der Blutgruppen wurde bei dem Rhesus-D-Blutgruppensystem nur D positiv (Genotyp Dd und DD) und D negativ (Genotyp dd) verglichen, bei den Parametern des Rhesus C, E und im Kell-Blutgruppensystem wurden die Antigenkonstellationen verglichen, zum Beispiel CC, Cc und cc.

2.5.8. Nierenfunktion

Für die Erhebung der Nierenfunktion wurden die Kreatininwerte präoperativ, vor Entlassung, 9 - 15 Monate nach Operation, sowie der aktuellste Wert erfasst.

Aus dem Kreatininwert, dem Geschlecht und dem Alter wurde nach der CKD-Epi-Formel die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) geschätzt. Diese wurde bei den beiden längerfristigen prä- und postoperativen Werten einem GFR-Stadium nach dem Chronic-Kidney-Disease-(CKD) Management-Richtlinien der KDIGO/KDOQI (84) zugewiesen. Durch die Nicht-Erfassung des Parameters Hautfarbe in der Datenbank musste für alle Personen die weiße Hautfarbe angenommen werden.

Die GFR-Stadien nach KDIGO finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 8: GFR-Stadien nach KDIGO (84); GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

GFR-Stadium nach KDIGO	GFR (ml/min/1,73m²)
G1	≥ 90
G2	60 - 89
G3a	45 - 59
G3b	30 - 44
G4	15 - 29
G5	< 15

Für das GFR-Stadiums wird im Folgenden der Begriff CKD-Stadium verwendet.

Aus dem Kreatininwert vor und nach der Operation wurde anhand des AKIN-Stadiums das Vorliegen eines akuten Nierenversagens berechnet.

Die AKIN-Klassifikation (85) beschreibt das akute Nierenversagen basierend auf zwei Serum-Kreatinin-Werten, gemessen innerhalb von 48h. Alternativ wird eine Veränderung in der Urinmenge als definierend angegeben, die jedoch in diesem Fall nicht gemessen wurde. Vereinfachend wird hier nur die Definition nach der Serum-Kreatininänderung verwendet.

Tabelle 9: AKIN-Klassifikation des akuten Nierenversagens modifiziert nach (85); AKIN = Acute Kidney Injury

AKIN-Grad	Definition
Grad 1	Erhöhung des Serumkreatininwertes auf 150 - 200 % oder um > 0,3 mg/dl
Grad 2	Erhöhung des Serumkreatininwertes auf mehr als 200 - 300 %
Grad 3	Erhöhung des Serumkreatininwertes auf mehr als 300 % oder Basis-Kreatininwert > 4 mg/dl oder Erhöhung um mehr 0,5 mg/dl

Die AKIN-Werte wurden als bivariate Parameter in die Gruppen AKIN 0 - 1 und AKIN 2 - 3 eingeteilt. Akutes Nierenversagen wurde definiert als das Auftreten von AKIN 2 – 3.

2.5.9. Spezielle Subgruppen

Aus der Gesamtpopulation wurden folgende speziellen Gruppen identifiziert: primär metastasierte Nierenzelltumoren, metachrone NCC und synchron bilaterale Tumoren.

Primär metastasiert wurde festgelegt für die PatientInnen, bei denen vor oder während der Operation des NCCs ein Verdacht auf Fernmetastasen geäußert wurde und sich dieser Verdacht durch eine anschließende pathologische oder bildgebende Untersuchung bestätigte.

Metachrones NCC wurde festgelegt für die PatientInnen, die vor ihrer Operation bereits ein Nierenzellkarzinom hatten und das erneute Auftreten wegen Lokalisation und/oder Histologie nicht als Rezidiv oder Metastase gewertet wurde.

Synchron bilateral wurde definiert für PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Operation in beiden Nieren eine Raumforderung zeigten, die jeweils als Nierenzellkarzinome durch die Pathohistologie identifiziert wurden.

2.6. Statistische Analyse

Zur Erfassung von PatientInnencharakteristika und Überleben wurden deskriptive Verfahren wie Median, Interquartilsabstand (IQR), Modus, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Konfidenzintervalle, Hazard- und Odds-Ratio und Häufigkeiten verwendet.

Falls nicht anders beschrieben, wurde nach der Nennung des Medians der IQR in Klammern und nach der Nennung von Häufigkeiten der Anteil am Gesamtklientel dieser Auswertung in Prozent angegeben. Am Ende des Satzes wurde die Anzahl vorhandener Werte mit n = angegeben.

Parameter einzelner Gruppen wurden durch den chi-quadrat-Test, den Pearson-, den Fischer-Exakt-Test, den Wilcoxon-Rangsummentest oder den Log-Rank-Test verglichen, je nach Datenqualität.

Der primäre Endpunkt war das Progressionsfreie Intervall, die sekundären Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das Tumor-spezifische Überleben, sowie das Überleben ohne chronische Nierenfunktionsverschlechterung in der Subgruppe der PatientInnen mit präoperativ normaler Nierenfunktion. Bei der Subgruppenanalyse wurde die Gruppe mit primär metastasierten Tumoren ausgeschlossen, daraufhin erfolgte die Auswertung der Gesamtpopulation und die der PatientInnen mit M1-Tumoren.

In die Auswertung der Gesamtkohorte flossen die Daten der Fälle mit primär metastasierten Tumoren und die übrigen Fällen, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, ein.

Alle Tests sind zwei-seitig durchgeführt worden, p - Werte von $< 0,05$ wurden als signifikant beschrieben.

Die statistische Analyse wurde mittels statistischer Software durchgeführt (JMP, 13.0.0, SAS Institute).

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Analyse

3.1.1. PatientInnenkollektiv

Vom initialen PatientInnenkollektiv von 1034 Personen wurden folgende PatientInnen ausgeschlossen: 75 ohne NCC, 9 ohne histologische Sicherung des Tumors, 74 mit minimales Follow-up von weniger als 6 Monaten, 11 Personen ohne Daten in der Datenbank der Transfusionsmedizin Mannheim, 4 Personen mit OP-Datum nicht zwischen 01.01.2005 und 31.12.2015 und 10 mit einer OP bei Rezidivtumor des NCC im Verlauf.

Somit ergab sich für die Analyse ein Gesamtkollektiv von 851 PatientInnen.

3.1.2. Präoperative klinische Daten

Von 851 PatientInnen waren 241 (28,3 %) weiblich und 610 (71,7 %) männlich.

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 64 (56 - 72) Jahre mit einem Minimum von 23 und einem Maximum von 91 Jahren (n = 851).

Der BMI betrug im Median (IQR) 27,0 (24,5 – 30,1) kg/m² (n = 784), für die Einteilung nach WHO-Kriterien siehe Tabelle 3.

Bei 698 (91,7 %) betrug der präoperative ECOG-Performance-Score 0, bei 63 (8,3 %) 1 oder mehr (n = 761).

In Tabelle 10 sind zusätzlich die kardiovaskulären Risikofaktoren Arterieller Hypertonus, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus aufgeführt (siehe unten).

Tabelle 10: Präoperative klinische Daten des Gesamtkollektivs
 IQR = Inter-Quartil-Range; BMI = Body-Mass-Index; WHO= World Health Organisation;
 ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; DM = Diabetes Mellitus

	Median / n	IQR / %	n Gesamt
Alter (Jahre)	64	56 - 72	851
BMI (kgKG/m ²)	27,0	24,5 - 30,1	784
BMI nach WHO	Anzahl	Anteil in %	n Gesamt
Untergewicht	4	0,5	784
Normalgewicht	219	27,9	784
Übergewicht	358	45,7	784
Adipositas I	152	19,4	784
Adipositas II	41	5,2	784
Adipositas III	10	1,3	784
Geschlecht			
weiblich	241	28,3	851
männlich	610	71,7	851
ECOG-Performance-Score			
ECOG 0	698	91,7	761
ECOG 1	45	5,9	761
ECOG 2	15	2,0	761
ECOG 3	3	0,4	761
ECOG 4 - 5	0	0	761
Art. Hypertonus			
Hypertonus	531	67,6	785
Kein Hypertonus	254	32,4	785
Nikotinkonsum			
aktiv	146	18,7	781
ehemals	122	15,6	781
nie	513	65,7	781
Diabetes mellitus			
Insulinpflichtiger DM	105	13,4	782
Nicht-insulinpflichtiger DM	41	5,2	782

3.1.3. Tumor

Der mediane Tumordurchmesser betrug 4,2 (2,6 - 6,5) cm (n = 835).

Bei 605 (71,6 %) PatientInnen wurde ein klarzelliges Nierenzellkarzinom festgestellt, bei 156 (18,5 %) ein papilläres, bei 51 (6,0 %) ein chromophobes, bei 3 (0,4 %) ein Ductus-Bellini-Karzinom, bei 12 (1,4 %) ein undifferenziertes und bei 18 (2,1 %) ein Nierenzellkarzinom anderer Histologie (n = 845).

Das Tumorstadium betrug bei 665 (78,5 %) PatientInnen pT1 oder 2, und bei 182 (21,4 %) pT3 oder 4 (n = 847).

In 42 (5,2 %) Fällen wurde histologisch ein N1-Status nachgewiesen (n = 806) und in 50 (5,9 %) ein M1-Status (n = 851).

In 809 (96,4 %) Fällen wurde eine R0-Resektion erreicht, bei 25 (3,0 %) lag eine R1 und bei 5 (0,6 %) eine R2-Resektion vor (n = 839).

Für eine weitere Differenzierung der Tumorstadien und weitere Parameter siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Histopathologische Parameter des Gesamtkollektivs
IQR = Inter-Quartil-Ränge

	Median / n	IQR / %	n Gesamt
<i>Tumor-Durchmesser (cm)</i>	4,2	2,6 - 6,5	835
<i>Histologie</i>	Anzahl	Anteil in %	n Gesamt
<i>klarzellig</i>	605	71,6	845
<i>papillär</i>	156	18,5	845
<i>chromophob</i>	51	6,0	845
<i>Ductus-Bellini</i>	3	0,4	845
<i>andere</i>	18	2,1	845
<i>undifferenziert</i>	12	1,4	845
<i>Tumor-Stadium</i>			
<i>pT1</i>	592	69,9	847
<i>pT2</i>	73	8,6	847
<i>pT3</i>	174	20,5	847
<i>pT4</i>	8	0,9	847
<i>N1</i>	42	5,2	806
<i>M1</i>	50	5,9	851
<i>L1</i>	28	3,9	720
<i>R1</i>	25	3,0	838
<i>R2</i>	5	0,6	838
<i>Kern-Grading</i>			
<i>G1</i>	189	23,0	823
<i>G2</i>	552	67,1	823
<i>G3</i>	79	9,6	823
<i>G4</i>	3	0,4	823
<i>Sarkomatoide Differenzierung</i>	11	1,4	782

3.1.4. Operation Parameter

Die partielle Nephrektomie (PN) war mit 513 (60,3 %) Eingriffen die am häufigsten durchgeführte Operation, bei den restlichen 338 (39,7 %) Operationen wurde eine radikale Nephrektomie (RN) durchgeführt (n = 851).

In 751 (88,5 %) Fällen wurde die Operation offen-chirurgisch durchgeführt, bei 98 (11,5 %) erfolgte sie minimalinvasiv (n = 849).

Unter den radikalen Nephrektomien wurden 80,4 % offen durchgeführt, in der Gruppe der partielle Nephrektomien betrug die Rate an offenen Operationen 93,8 % (p < 0,001).

Tabelle 12: Operationsparameter

OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie

	Anzahl	Anteil in %	n Gesamt
<i>Operationsart</i>			
<i>RN</i>	338	39,7	851
<i>PN</i>	513	60,3	851
<i>OP-Technik</i>			
<i>offen-chirurgisch</i>	751	88,5	849
<i>minimalinvasiv</i>	98	11,5	849
<i>OP-Technik nach OP-Art</i>	RN (%)	PN (%)	p < 0,001
<i>offen</i>	271 (80,4 %)	480 (93,8 %)	751
<i>minimalinvasiv</i>	66 (19,6 %)	32 (6,3 %)	98

3.1.5. Postoperative Komplikationen

Bei 486 (58,5 %) PatientInnen wurden keine postoperativen Komplikationen vermerkt, bei 259 (31,2 %) leichte (Dindo 1 & 2), bei 82 (9,9 %) schwere Komplikationen (Dindo 3 & 4) und 4 (0,5 %) starben infolge der Operation (n = 831).

Beim postoperativen akuten Nierenversagen betrug das AKIN-Stadium in 708 Fällen (85,4 %) 0 oder 1 in 121 (14,6 %) 2 oder 3. Für eine weitere Differenzierung der Komplikationen und AKIN-Stadien siehe Tabelle 13, für eine Auflistung der AKIN-Stadien nach OP-Art siehe Tabelle 15.

*Tabelle 13: Postoperative Komplikationen
AKIN = Acute-Kidney-Injury*

	Anzahl	Anteil in %	n Gesamt
<i>Komplikationen</i>			
<i>keine Komplikation</i>	486	58,5	831
<i>leichte Komplikation (Dindo 1 - 2)</i>	259	31,2	831
<i>schwere Kompl. (Dindo 3 - 4)</i>	82	9,9	831
<i>Tod (Dindo 5)</i>	4	0,5	831
<i>AKIN-Stadium postop.</i>			
<i>AKIN 0</i>	227	27,4	829
<i>AKIN 1</i>	481	58,0	829
<i>AKIN 2</i>	87	10,5	829
<i>AKIN 3</i>	34	4,1	829

3.1.6. Blutungswerte

Der präoperative Hämoglobinwert betrug im Median 14,0 (12,8 - 15,0) mg/dl (n = 848). Nach der Adjustierung nach den Anämiekriterien der WHO betrug der Anteil von weiblichen Patientinnen mit Anämie 18,7 %, der von männlichen Patienten 21,9 %. Bezüglich des Vorliegens einer Anämie unterschieden sich die Gruppen männlich und weiblich nicht (p = 0,350).

Der postoperative Hämoglobinwert betrug im Median 10,4 (9,0 - 11,7) mg/dl, wobei die Werte der weiblichen Patientinnen mit einem Median von 10,0 (9,0 - 11,0) mg/dl sich von der Gruppe der männlichen Patienten mit einem Median von 10,6 (9,0 - 12,8) mg/dl unterschieden (n = 844) (p < 0,001). Nach der Adjustierung nach den Anämiekriterien der WHO betrug der Anteil von weiblichen Patientinnen mit Anämie 90,3 %, der von männlichen Patienten 91,4 % (p = 0,592).

Der intraoperative Blutverlust betrug im Median 200 (100 - 400) ml, bei Männern und Frauen unterschieden sich die Werte mit einem Median von jeweils 200 (100 - 400) mit p = 0,624 nicht, wobei nur in n = 228 Fällen dieser Parameter erhoben wurden.

Ergebnisse

Tabelle 14: Blutungswerte

Hb = Hämoglobin; IQR = Inter-Quartil-Range

	Männer n = 610	Frauen n = 241	Gesamt	p-Wert
<i>Präoperativer Hb</i>	in mg/dl	in mg/dl	in mg/dl	
<i>Median (IQR)</i>	14,4 (13,2 - 15,3)	13,2 (12,3 - 14,0)	14,0 (12,8 - 15,0)	< 0,001
<i>Minimum</i>	8,7	9,7	8,7	
<i>Maximum</i>	19,4	17,8	19,4	
<i>Anämie präop.</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,350
<i>Anämie</i>	133 (21,9 %)	45 (18,7 %)	178 (21,0 %)	
<i>Keine Anämie</i>	474 (78,1 %)	196 (81,3 %)	670 (79,0 %)	
<i>n Gesamt</i>	607 (100 %)	241 (100 %)	848 (100 %)	
<i>Postoperativer Hb</i>	in mg/dl	in mg/dl	in mg/dl	< 0,001
<i>Median (IQR)</i>	10,6 (9,0 - 11,9)	10,0 (9,1 - 11,0)	10,4 (9,0 - 11,7)	
<i>Minimum</i>	4,8	6,3	4,8	
<i>Maximum</i>	16,7	14,3	16,7	
<i>Anämie postop.</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,592
<i>Anämie</i>	555 (91,4 %)	214 (90,3 %)	769 (91,1 %)	
<i>Keine Anämie</i>	52 (8,6 %)	23 (9,7 %)	75 (8,9 %)	
<i>n Gesamt</i>	607 (100 %)	237 (100 %)	844 (100 %)	
<i>Hb-Abfall</i>	in mg/dl	in mg/dl	in mg/dl	< 0,001
<i>Median (IQR)</i>	3,4 (2,5 - 4,5)	3,0 (2,2 - 4,0)	3,3 (2,4 - 4,3)	
<i>Minimum</i>	-1,2	0	-1,2	
<i>Maximum</i>	10,8	6,9	10,8	
<i>n Gesamt</i>	605	237	842	
<i>Intraop. Blutverlust</i>	in ml	in ml	in ml	0,624
<i>Median (IQR)</i>	200 (100 - 400)	200 (100 - 400)	200 (100 - 400)	
<i>Minimum</i>	20	50	20	
<i>Maximum</i>	2600	1400	2600	
<i>n Gesamt</i>	166	62	228	

3.1.7. EK-Transfusion

Es erhielten 93 (10,9%) PatientInnen eine perioperative Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs) (n = 851), wobei im Median 2 (2 - 5) EKs transfundiert wurden. Minimal wurde 1 EK, maximal 55 EKs transfundiert.

Das häufigste mediane Alter der EKs betrug 14 Tage, mit einem Minimum von 5,5 und einem Maximum von 33 Tagen (n = 93).

Tabelle 15: EK-Transfusion

EK = Erythrozytenkonzentrat; IQR = Inter-Quartil-Range

<i>EK-Transfusion</i>	Anzahl (%)	Median	Modus	IQR	Range	n Gesamt
<i>Perioperative Gabe</i>	93 (10,9 %)					851
<i>Keine periop. Gabe</i>	758 (89,1 %)					851
<i>Anzahl periop. EKs</i>		2		2 - 5	1 - 55	93
<i>Medianes Alter periop. EKs in Tagen</i>			14		5,5 - 33	93

3.1.8. Blutgruppen

Die Blutgruppe A stellte im ABO-Blutgruppensystem mit 392 (46,1 %) den größten Anteil dar, gefolgt von 340 (40,0 %) PatientInnen mit Blutgruppe 0, 76 (8,9 %) mit Blutgruppe B und 43 (5,1 %) mit Blutgruppe AB (n = 851).

In Bezug auf das Rhesus-D-System waren 711 (83,7 %) PatientInnen Rhesus positiv und 139 (16,4 %) Rhesus negativ (n = 850). Für weitere Blutgruppen siehe Tabelle 16.

Tabelle 16: Blutgruppensysteme

<i>ABO-Blutgruppe</i>	Anzahl	Anteil in %	n Gesamt
A	392	46,1	851
B	76	8,9	851
AB	43	5,1	851
0	340	40,0	851
<i>Rhesus D</i>			
D-pos.	711	83,7	850
D-neg.	139	16,4	850
<i>Rhesus C</i>			
CC	23	14,7	157
Cc	87	55,4	157
cc	47	29,9	157
<i>Rhesus E</i>			
EE	2	1,3	157
Ee	46	29,3	157
ee	109	69,4	157
<i>Kell codiert</i>			
KK	5	6,9	73
Kk	1	1,4	73
kk	67	91,8	73

3.1.9. Nierenfunktion

3.1.9.1. Gesamtkollektiv

In Bezug auf die Nierenfunktion präsentierten sich 621 (73,4 %) PatientInnen präoperativ mit einem CKD-Stadium von 1 oder 2, und 226 (26,7 %) mit einem Stadium von 3, 4 oder 5 (n = 847).

In der langfristigen Nacherfassung der Nierenfunktion, welche im Median 43 (25 - 71) Monate nach der Operation erhoben wurde, präsentierten sich 382 (49,7 %) PatientInnen mit einem CKD-Stadium von 1 oder 2, und 386 (50,3 %) mit einem Stadium von 3, 4 oder 5 (n = 768).

In der Subgruppe der PatientInnen mit präoperativ normaler Nierenfunktion wurde bei 204 (36,6 %) eine chronische Nierenfunktionsverschlechterung festgestellt (n = 558). Für weitere Details siehe Tabelle 17.

3.1.9.2. Vergleich RN vs. PN

Die Gruppen partielle Nephrektomie (PN) und radikale Nephrektomie (RN) unterschieden sich sowohl in Bezug auf präoperatives CKD-Stadium ($p = 0,014$), als auch auf die CKD im langfristigem Follow-up ($p < 0,001$), wobei der Anteil mit höheren Retentionsparametern in der Gruppe RN höher war.

Auch in Bezug auf das akute Nierenversagen unterschieden sich diese Gruppen ($p < 0,001$), ebenfalls mit höheren AKIN-Stadien in der Gruppe mit RN.

Tabelle 17: Nierenfunktion und Vergleich RN vs. PN

CKD = Chronic Kidney Disease; FU = Follow-up; IQR = Inter-Quartil-Range; AKIN = Acute Kidney Injury; RN = radikale Nephrektomie; PN= partielle Nephrektomie; OP= Operation

	RN	PN	Gesamt	p-Wert
<i>CKD-Stadium präop.</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,011
<i>Stadium 1</i>	74 (22,0 %)	150 (29,4 %)	224 (26,5 %)	
<i>Stadium 2</i>	159 (47,2 %)	238 (46,7 %)	397 (46,9 %)	
<i>Stadium 3</i>	85 (25,2 %)	105 (20,6 %)	190 (22,4 %)	
<i>Stadium 4</i>	11 (3,3 %)	15 (2,9 %)	26 (3,1 %)	
<i>Stadium 5</i>	8 (2,4 %)	2 (0,4 %)	10 (1,2 %)	
<i>n Gesamt</i>	337 (100 %)	510 (100 %)	847 (100 %)	
<i>CKD- Stadium Nacherfassung</i>				<0,001
<i>Median FU (IQR) in Mo. post OP</i>	46 (28 - 72)	41 (24 - 68)	43 (25 - 71)	
<i>Stadium 1</i>	14 (4,6 %)	63 (13,6 %)	77 (10,0 %)	
<i>Stadium 2</i>	85 (28,0 %)	220 (47,4 %)	305 (39,7 %)	
<i>Stadium 3</i>	158 (52,0 %)	139 (30,0 %)	297 (38,7 %)	
<i>Stadium 4</i>	32 (10,5 %)	26 (5,6 %)	58 (7,6 %)	
<i>Stadium 5</i>	15 (4,9 %)	16 (3,5 %)	31 (4,0 %)	
<i>n Gesamt</i>	303 (100 %)	464 (100 %)	768 (100 %)	
<i>Chronische Nierenfunktionsverschlechterung ja</i>				<0,001
<i>n Gesamt</i>	121 (57,6 %)	83 (23,9 %)	204 (36,6 %)	
	210 (100 %)	348 (100 %)	558 (100 %)	
<i>AKIN-Stage postop.</i>				<0,001
<i>AKIN 0</i>	53 (16,0 %)	174 (34,9 %)	227 (27,4 %)	
<i>AKIN 1</i>	221 (66,8 %)	260 (52,3 %)	481 (58,0 %)	
<i>AKIN 2</i>	43 (13,0 %)	44 (8,8 %)	87 (10,5 %)	
<i>AKIN 3</i>	14 (4,2 %)	20 (4,0 %)	34 (4,1 %)	
<i>n Gesamt</i>	331 (100 %)	498 (100 %)	829 (100 %)	

3.1.9.3. Subgruppen

Als spezielle Subgruppe wurden 50 (5,9 %) PatientInnen mit primär metastasierten Tumoren (M1), 35 (4,1 %) mit metachronem NCC und 29 (3,4 %) mit synchron bilateralen Tumoren identifiziert (n = 851).

Tabelle 18: Subgruppen

NCC = Nierenzellkarzinom

	Anzahl	Anteil in %
<i>Primär metastasiert</i>	50	5,9
<i>Metachrones NCC</i>	35	4,1
<i>Synchron bilateral</i>	29	3,4
<i>n Gesamt</i>	851	100

3.2. Überleben

3.2.1. Gesamtkohorte

Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 136 (16,0 %) PatientInnen. Nach 12 Monaten lebten noch 94,6 % der PatientInnen, nach 60 Monaten lebten noch 82,9 % der PatientInnen und nach 120 Monaten 70 %. Siehe dazu die Kaplan-Meier-Analyse in Grafik 1 und Tabelle 11.

Von den 136 verstorbenen PatientInnen verstarben 41,9 % auf Grund ihres Nierenzellkarzinoms, 34,6 % an ihrer Komorbidität und bei 23,5 % konnte kein Grund eruiert werden.

Der Gesamt-Nacherfassungszeitraum für das Gesamtkollektiv betrug im Median 46 (28 - 72) Monate mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 146 Monaten (n = 851). Das Progressionsfreie Überleben betrug im Median 45 (27 - 71) Monate, mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 146 Monaten (n = 812).

Das Krebs-spezifische Überleben betrug im Median 48 (30 – 73) Monate mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 146 Monaten (n = 851).

Für weitere Informationen siehe Tabelle 19.

Tabelle 19: Follow-up

IQR = Inter-Quartil-Range; M0= ohne primäre Metastasierung; M1= mit primärer Metastasierung

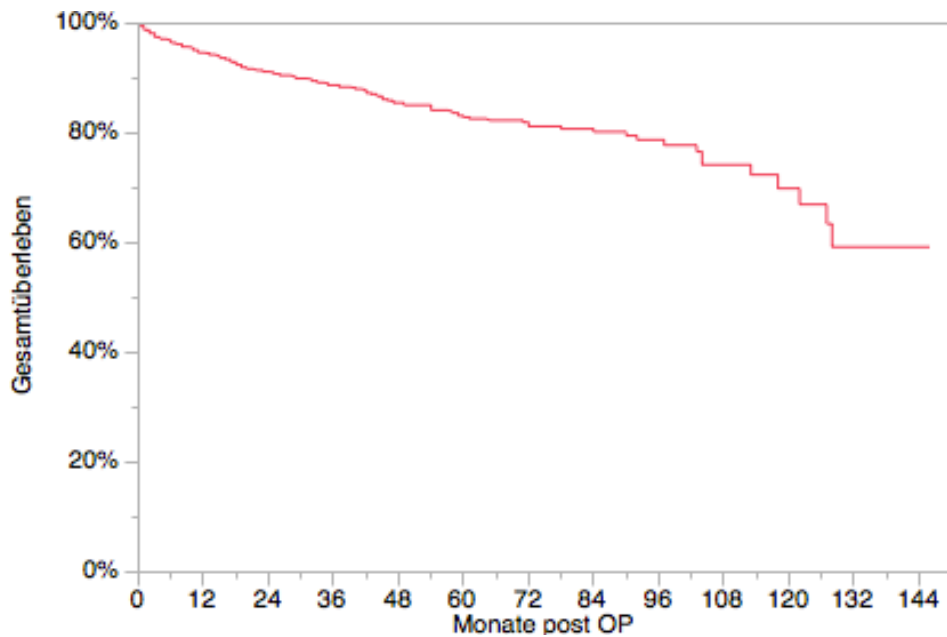
<i>Follow-up Gesamtkohorte</i>	Gesamt-Überleben	Progressionsfreies Überleben	Krebs-spezifisches Überleben
<i>Median (IQR)</i>	46 (28 - 72)	45 (27 - 71)	49 (31 - 73)
<i>Minimal</i>	0	0	1
<i>Maximal</i>	146	146	146
<i>n Gesamt</i>	851	801	851
<i>Follow-up, M0</i>			
<i>Median (IQR)</i>	48 (29 - 73)	45 (27 - 71)	49 (31 - 75)
<i>Minimal</i>	0	0	0
<i>Maximal</i>	146	146	146
<i>n Gesamt</i>	801	801	801
<i>Follow-up, M1</i>			
<i>Median (IQR)</i>	19 (5,75 – 34,25)		35 (24 – 78)
<i>Minimal</i>	1		1
<i>Maximal</i>	104		104
<i>n Gesamt</i>	50		50

Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 136 (16,0 %) PatientInnen. Nach 12 Monaten lebten noch 94,6 % der PatientInnen, nach 60 Monaten lebten noch 82,9 % der PatientInnen und nach 120 Monaten 70 %. Siehe dazu die Kaplan-Meier-Analyse in Grafik 1 und Tabelle 11.

Von den 136 verstorbenen PatientInnen verstarben 41,9 % auf Grund ihres Nierenzellkarzinoms, 34,6 % an ihrer Komorbidität und bei 23,5 % konnte kein Grund eruiert werden.

Für weitere Informationen siehe Tabelle 20.

Ergebnisse

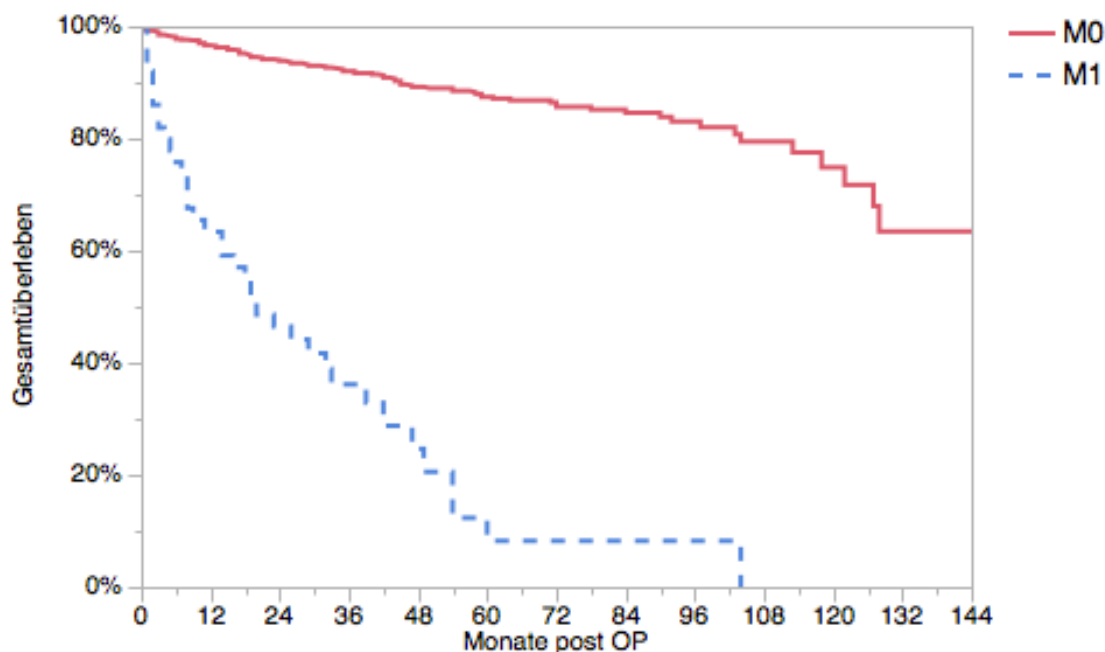


Grafik 1: Gesamtüberleben Gesamtkohorte

$n = 851$; verstorben $n = 136$; 1-Jahres-Überleben: 94,6 %; 5-Jahres-Überleben: 82,9 %; 10-Jahres-Überleben: 70,0 %

3.2.2. Primär lokalisiert (M0) vs. primär metastasiert (M1)

In der Gruppe der primär lokalisierten Tumore verstarben 90 (11,6 %) PatientInnen im Untersuchungszeitraum und in Gruppe mit primär metastasierten Tumoren (M1) 38 (76,0 %) ($p < 0,001$). Das 2-Jahres-Überleben betrug bei der Gruppe mit M0-Tumoren 93,9 % und bei M1-Status 46,5 %, das 5-JÜ betrug bei M0-Status 87,4 % und bei M1-Status 8,2 %.



Grafik 2: Gesamtüberleben M0 vs. M1

$p < 0,001$; $n = 851$; verstorben $n = 136$; 2-Jahres-Überleben: M0 = 93,9 %; M1 = 46,5%; 5-Jahres-Überleben: M0 = 87,4 %; M1 = 8,2 %

Die Gruppen unterschieden sich in Bezug auf die Todesursache, mit 29 (29,6 %) an NCC verstorbenen in der M0-Gruppe im Vergleich zu 28 (73,7 %) mit M1 ($n = 851$).

Lokalrezidive traten in der Gruppe mit M1 mit (8,0 %) anteilig am häufigsten auf, gefolgt von 27 (3,4 %) bei M0-Tumor, der Unterschied zwischen den Gruppen verfehlte jedoch die Signifikanzschwelle ($p = 0,103$).

Tabelle 20: Onkologische Parameter M0 vs. M1
NCC = Nierenzellkarzinom

	M0	M1	Gesamt	p-Wert
<i>Tod</i>	Anzahl (%)	Anzahl	Anzahl (%)	<0,001
<i>verstorben</i>	98 (12,2 %)	38 (76,0 %)	136 (16,0 %)	
<i>2-Jahres-Überleben</i>	93,9 %	46,5 %	91,1 %	
<i>5-Jahres-Überleben</i>	87,4 %	8,2 %	82,9 %	
<i>nicht verstorben</i>	703 (87,8 %)	12 (24,0 %)	715 (84,0 %)	
<i>n Gesamt</i>	801 (100 %)	50 (100 %)	851 (100 %)	
<i>Todesursache</i>				<0,001
<i>NCC</i>	29 (29,6 %)	28 (73,7 %)	57 (41,9 %)	
<i>Komorbidität</i>	43 (43,9 %)	4 (10,5 %)	47 (34,6 %)	
<i>ohne Angabe von</i> <i>Gründen</i>	26 (26,5 %)	6 (15,8 %)	32 (23,5 %)	
<i>Rezidiv</i>	27 (3,4 %)	4 (8,0 %)	31 (3,6 %)	0,103
<i>n Gesamt</i>	801 (100 %)	50 (100 %)	851 (100 %)	
<i>Erneutes NCC</i>	27 (3,4 %)	3 (6,0 %)	30 (3,5 %)	0,413
<i>n Gesamt</i>	801 (100 %)	50 (100 %)	851 (100 %)	

3.3. Perioperative EK-Transfusion

Die folgende Analyse wurden nach Ausschluss der primär metastasierten Tumoren durchgeführt. Für eine Subgruppenanalyse der Fälle mit primär metastasierten Tumoren siehe 3.4.6.

Das hier ausgewertete Kollektiv umfasste 801 PatientInnen.

Das Kollektiv wurde in die Gruppen mit und in die Gruppe ohne perioperative EK-Transfusion eingeteilt. Es erhielten 82 (10,2 %) PatientInnen perioperativ EKs.

3.3.1. Präoperative klinische Daten

PatientInnen, die perioperative EKs erhielten, waren im Median älter ($p < 0,001$). In der Gruppe mit EK-Transfusionen betrug der Anteil an PatientInnen mit präoperativem ECOG 1 oder höher 23,0 %, in der Gruppe ohne EK-Transfusion betrug der Anteil 6,4 % ($p < 0,001$). Der Anteil der PatientInnen mit präoperativem arteriellen Hypertonus sowie Diabetes war in der EK-Gruppe jeweils höher ($p < 0,001$). Für Details siehe Tabelle 21.

Tabelle 21: Vergleich perioperative EKT, präoperative klinische Daten

EKT = Erythrozytenkonzentrat-Transfusion; IQR = Inter-Quartil-Range; EK = Erythrozytenkonzentrat; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; DM = Diabetes mellitus

	Periop. EKT	Keine periop. EKT	Gesamt	p-Wert
	Median (IQR) / n (%)	Median (IQR) / n (%)	Median (IQR) / n (%)	
Alter	72 (65 – 77)	64 (55 – 71)	65 (56 – 77)	<0,001
ECOG präop.	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	<0,001
ECOG 0	57 (77,0 %)	603 (93,6 %)	660 (91,9 %)	
ECOG ≥ 1	17 (23,0 %)	41 (6,4 %)	58 (8,1 %)	
n Gesamt	74 (100 %)	644 (100 %)	718 (100 %)	
Art. Hypertonus				<0,001
Hypertonus	66 (85,7 %)	430 (65,3 %)	496 (67,4 %)	
Kein Hypertonus	11 (14,3 %)	229 (34,8 %)	240 (32,6 %)	
Diabetes mellitus				<0,001
DM	26 (33,8 %)	110 (16,8 %)	136 (18,6 %)	
Kein DM	51 (66,2 %)	546 (82,2 %)	597 (81,5 %)	

3.3.2. Tumor-Histopathologie

In der Gruppe mit EK-Transfusion war der Anteil der PatientInnen mit höhergradigen Tumoren (T3 - T4) mit 34,3 % höher als in der Gruppe ohne EK-Transfusion (17,8 %) ($p < 0,001$).

76,8% ($n = 63$) der transfundierten PatientInnen hatten ein klarzelliges Karzinom, 14,6 % ($n = 12$) ein papilläres, 3,7 % ($n = 3$) ein undifferenziertes, 2,4 % ($n = 2$) ein chromophobes und jeweils 1,2 % ($n =$ jeweils 1) ein Ductus-Bellini-Karzinom und ein NCC anderer Histologie.

Bei der Histologie war die Transfusionsrate bei dem Ductus-Bellini-Karzinom und dem undifferenzierten NCC mit 1 von 3 (33,3 %) und 3 von 9 (33,3 %) prozentual am höchsten. Bei den klarzelligigen NCC wurden 63 von 564 (11,2 %) PatientInnen transfundiert, bei dem papillären NCC 12 von 138 (8,7 %). Jedoch verfehlte der Unterschied zwischen den Gruppen die Signifikanzschwelle ($p = 0,054$) ($n = 795$).

In Bezug auf N-Stadium ($p = 0,023$) und Grading ($p = 0,003$) unterschieden sich die Gruppen dahingehend, dass Lymphknoten-positive und Tumoren mit höherem Kern-Grading häufiger in der Gruppe mit EK-Transfusionen vertreten waren ($p = 0,023$ und $p = 0,003$).

Ergebnisse

Tabelle 22: Vergleich perioperative EKT, Tumor
 EK = Erythrozytenkonzentrat

	Periop. EK- Transfusion	Keine periop. EK-Transfusion	Gesamt	p-Wert
<i>T-Stadium</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,001
<i>T1 - T2</i>	54 (65,9 %)	589 (82,4 %)	643 (80,7 %)	
<i>T3 - T4</i>	28 (34,2 %)	126 (17,6 %)	154 (19,3 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	715 (100 %)	797 (100 %)	
<i>N-Stadium</i>				0,023
<i>N0</i>	74 (91,4 %)	654 (96,9 %)	728 (96,3 %)	
<i>N+</i>	7 (8,6 %)	21 (3,1 %)	28 (3,7 %)	
<i>n Gesamt</i>	81 (100 %)	675 (100 %)	756 (100 %)	
<i>Grading</i>				0,003
<i>G1 - G2</i>	68 (82,9 %)	646 (93,4 %)	714 (92,3 %)	
<i>G3 - G4</i>	14 (17,1 %)	46 (6,7 %)	60 (7,8 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	692 (100 %)	774 (100 %)	
<i>Histologie</i>				0,054
<i>klarzellig</i>	63 (76,8 %)	501 (70,3 %)	564 (70,9 %)	
<i>papillär</i>	12 (14,6 %)	138 (19,4 %)	150 (18,9 %)	
<i>chromophob</i>	2 (2,4 %)	49 (6,9 %)	51 (6,4 %)	
<i>Ductus-Bellini</i>	1 (1,2 %)	2 (0,3 %)	3 (0,4 %)	
<i>undifferenziert</i>	3 (3,7 %)	6 (0,8 %)	9 (1,1 %)	
<i>andere</i>	1 (1,2 %)	17 (2,4 %)	18 (2,3 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	713 (100 %)	795 (100 %)	
<i>Sarkomatoide Differenzierung</i>				0,005
<i>neg</i>	73 (94,81 %)	651 (99,4 %)	724 (98,91 %)	
<i>pos</i>	4 (5,19 %)	4 (0,6 %)	8 (1,09 %)	
<i>n Gesamt</i>	77 (100 %)	655 (100 %)	732 (100 %)	

3.3.3. Operation

In der Gruppe der PatientInnen mit EK-Transfusion (n = 82) war bei 42,7 % eine radikale Nephrektomie durchgeführt worden, in der Gruppe ohne EK-Transfusion (n = 719) betrug der Anteil an radikale Nephrektomien 36,4 % (p = 0,279).

In Bezug auf die Operationstechnik war in der Gruppe mit EK-Transfusion die Rate an offenen-chirurgischen Operationen mit 91,5 % höher als in der Gruppe ohne EK-Transfusion (87,7 %), wobei die Gruppen sich nicht unterschieden (p = 0,373).

Tabelle 23: Vergleich perioperative EKT, Operation
EK = Erythrozytenkonzentrat; OP = Operation

	Periop. EK-Transfusion	Keine periop. EK-Transfusion	Gesamt	p-Wert
<i>Operationsart</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,279
<i>radikale Nephrektomie</i>	35 (42,7 %)	262 (36,4 %)	297 (37,1 %)	
<i>partielle Nephrektomie</i>	47 (57,3 %)	457 (63,6 %)	504 (62,9 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	719 (100 %)	801 (100 %)	
<i>OP-Technik</i>				0,373
<i>offen-chirurgisch</i>	75 (91,5 %)	629 (87,7 %)	704 (88,1 %)	
<i>minimalinvasiv</i>	7 (8,5 %)	88 (12,3 %)	95 (11,9 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	717 (100 %)	799 (100 %)	

3.3.4. Komplikationen

Die Gruppe mit EK-Transfusion hatte mit 34,2 % häufiger schwere Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III) als die Gruppe ohne perioperative EKs (7,5 %) (p < 0,001).

Ebenso unterschied sich das AKIN-Stadium postoperativ (p < 0,001), wobei in der EK-Gruppe ein höherer Anteil mit AKIN 2 - 3 festgestellt wurde.

Tabelle 24: Vergleich perioperative EKT, Komplikationen
EK = Erythrozytenkonzentrat; AKIN = Acute Kidney Injury

	Periop. EK-Transfusion	Keine periop. EK-Transfusion	Gesamt	p-Wert
<i>Komplikationen</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	<0,001
<i>keine schwere Kompl. (I - II)</i>	54 (65,9 %)	654 (92,5 %)	708 (89,7 %)	
<i>schwere Kompl. (Dindo \geq III)</i>	28 (34,2 %)	53 (7,5 %)	81 (10,3 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	707 (100 %)	789 (100 %)	
<i>AKIN-Stadium postop.</i>				<0,001
<i>AKIN 0</i>	19 (23,2 %)	201 (28,8 %)	220 (28,2 %)	
<i>AKIN 1</i>	40 (48,8 %)	408 (58,5 %)	448 (57,5 %)	
<i>AKIN 2</i>	12 (14,6 %)	68 (9,8 %)	80 (10,3 %)	
<i>AKIN 3</i>	11 (13,4 %)	20 (2,9 %)	31 (4,0 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	697 (100 %)	779 (100 %)	

3.3.5. Blutungswerte

Präoperativ zeigten sich in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion ein niedrigerer Hb-Wert, der mediane Hb betrug in der EKT-Gruppe 11,9 (10,9 - 13,4) mg/dl, bei der Gruppe ohne EKT im Median 14,2 (13,1 - 15,2) mg/dl (p < 0,001). Mit 62,2 % war ein höher Anteil an präoperativ anämischen PatientInnen in der Gruppe mit EKT im Vergleich zur nicht-transfundierte Gruppe mit 15,1% (p < 0,001).

In der postoperativen Phase hatte in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion 80 von 81 (98,8 %) eine Anämie, gegen 644 von 714 (90,2 %) in der nicht-transfundierten Gruppe ($p = 0,006$). Der intraoperative Blutverlust betrug in der Gruppe mit EK-Transfusion im Median 500 (100 - 700) ml ($n = 23$), in der nicht-transfundierten Gruppe mit 200 (100 - 388) ml ($n = 203$) ($p = 0,020$).

Tabelle 25: Vergleich perioperative EKT, Blutungswerte
EK = Erythrozytenkonzentrat; Hb = Hämoglobin; IQR = Inter-Quartil-Range

	Periop. EK-Transfusion	Keine periop. EK-Transfusion	Gesamt	p-Wert
Präoperativer Hb	in mg/dl	in mg/dl	in mg/dl	<0,001
Median (IQR)	11,9 (10,9 - 13,4)	14,2 (13,1 - 15,2)	14,0 (12,9 - 15,0)	
Anämie präop.	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	<0,001
Anämie	51 (62,2 %)	108 (15,1 %)	159 (19,9 %)	
keine Anämie	31 (37,8 %)	608 (84,9 %)	639 (80,1 %)	
n Gesamt	82 (100 %)	716 (100 %)	798 (100 %)	
Postoperativer Hb	in mg/dl	in mg/dl	in mg/dl	<0,001
Median (IQR)	7,7 (7,4 - 8,2)	10,7 (9,5 - 11,8)	10,5 (9,1 - 11,7)	
Anämie postop.	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,006
Anämie	80 (98,8 %)	644 (90,2 %)	724 (91,1 %)	
keine Anämie	1 (1,2 %)	70 (9,8 %)	71 (8,9 %)	
n Gesamt	81 (100 %)	714 (100 %)	795 (100 %)	
Intraop. Blutverlust	in ml	in ml	in ml	0,020
Median (IQR)	500 (100 - 700)	200 (100 - 388)	200 (100 - 400)	
n Gesamt	23	203	226	

3.3.6. Blutgruppen

Bezüglich der Blutgruppe des AB0-Systems unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander ($p = 0,119$) ($n = 806$), ebenso wenig bezüglich des Rhesus D-Systems ($p = 0,633$) ($n = 805$).

Tabelle 26: Vergleich perioperative EKT, Blutgruppen
EK = Erythrozytenkonzentrat

	Periop. EK-Transfusion	Keine periop. EK-Transfusion	Gesamt	p-Wert
AB0-Blutgruppe	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,119
A	45 (54,9 %)	326 (45,3 %)	371 (46,3 %)	
B	2 (2,4 %)	67 (9,3 %)	69 (8,6 %)	
AB	5 (6,1 %)	37 (5,1 %)	42 (5,2 %)	
0	30 (36,6 %)	289 (40,2 %)	319 (39,8 %)	
n Gesamt	82 (100 %)	719 (100 %)	801 (100 %)	
Rhesus D				0,633
D-pos	70 (86,4 %)	604 (84,0 %)	674 (84,3 %)	
D-neg	11 (13,6 %)	115 (16,0 %)	126 (15,8 %)	
n Gesamt	81 (100 %)	719 (100 %)	800 (100 %)	

3.3.7. Nierenfunktion

In der Gruppe mit EK-Transfusion war der Anteil an PatientInnen mit präoperativer höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung (CKD ≥ 3) mit 61 % höher als in der Gruppe ohne EK-Transfusion (22,1 %) ($p < 0,001$) ($n = 797$).

Im langfristigen Follow-up, welches im Median 45 (27 – 72) Monate nach OP erhoben wurde, hatten in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion 50 PatientInnen (61,0 %) ein CKD-Stadium von 3 - 4 ($n = 82$). In der Gruppe ohne perioperative EK-Transfusion betrug das CKD-Stadium bei 158 (22,1 %) PatientInnen 3 – 4 ($p < 0,001$). In der Subgruppenanalyse der PatientInnen mit präoperativ normaler Nierenfunktion hatten in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion 16 (59,3 %) eine chronische Nierenfunktionsverschlechterung ($n = 27$), in der nicht-transfunden Gruppe dagegen 173 (34,5 %) ($n = 502$) ($p = 0,013$).

Tabelle 27: Vergleich perioperative EKT, Nierenfunktion

CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat; FU = Follow-up; IQR = Inter-Quartil-Range

	Periop- Transfusion	EK-	Keine periop. EK- Transfusion	Gesamt	p-Wert
<i>CKD-Stadium präop.</i>	Anzahl (%)		Anzahl (%)	Anzahl (%)	< 0,001
<i>Stadium 1 - 2</i>	32 (39,0 %)		557 (77,9 %)	589 (73,9 %)	
<i>Stadium ≥ 3</i>	50 (61,0 %)		158 (22,1 %)	208 (26,1 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)		715 (100 %)	797 (100 %)	
<i>CKD-Stadium postop. (langfristig)</i>	Monate postop.		Monate postop.	Monate postop.	
<i>Median FU (IQR)</i>	37,5 (25,5 - 58,25)		46 (27 - 74)	45 (27 - 72)	
<i>Minimum</i>	1		1	1	
<i>Maximum</i>	129		147	147	
	Anzahl (%)		Anzahl (%)	Anzahl (%)	< 0,001
<i>Stadium 1 - 2</i>	16 (22,9 %)		347 (53,0 %)	363 (50,1 %)	
<i>Stadium 3 - 4</i>	54 (77,1 %)		308 (47,0 %)	362 (49,9 %)	
<i>n Gesamt</i>	70 (100 %)		655 (100 %)	725 (100 %)	
<i>Chronische Nierenfunktions- verschlechterung</i>					0,013
<i>ja</i>	16 (59,3 %)		173 (34,5 %)	189 (35,7 %)	
<i>nein</i>	11 (40,7 %)		329 (65,5 %)	340 (64,3 %)	
<i>n Gesamt</i>	27(100 %)		502 (100 %)	529 (100 %)	

3.4. Onkologische Parameter und Kaplan-Meier-Überlebenskurven

3.4.1. Onkologische Parameter: periop. EK-Transfusion

In der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion ($n = 59$) starben 23 (28,1 %) PatientInnen, in der Gruppe ohne EK-Transfusion ($n = 719$) dagegen 75 (10,4 %) ($p < 0,001$). Sowohl in Bezug auf Todesursache ($p = 0,340$), als auch in Bezug auf Krankheitsprogress ($p = 0,332$), Rezidiv ($p = 0,511$) und ein erneutes Nierenzellkarzinom ($p = 0,751$) zeigte sich kein Unterschied. Eine Spätmetastasierung trat in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion mit 18,3 % gegen 11,1 % tendenziell häufiger auf ($p = 0,070$).

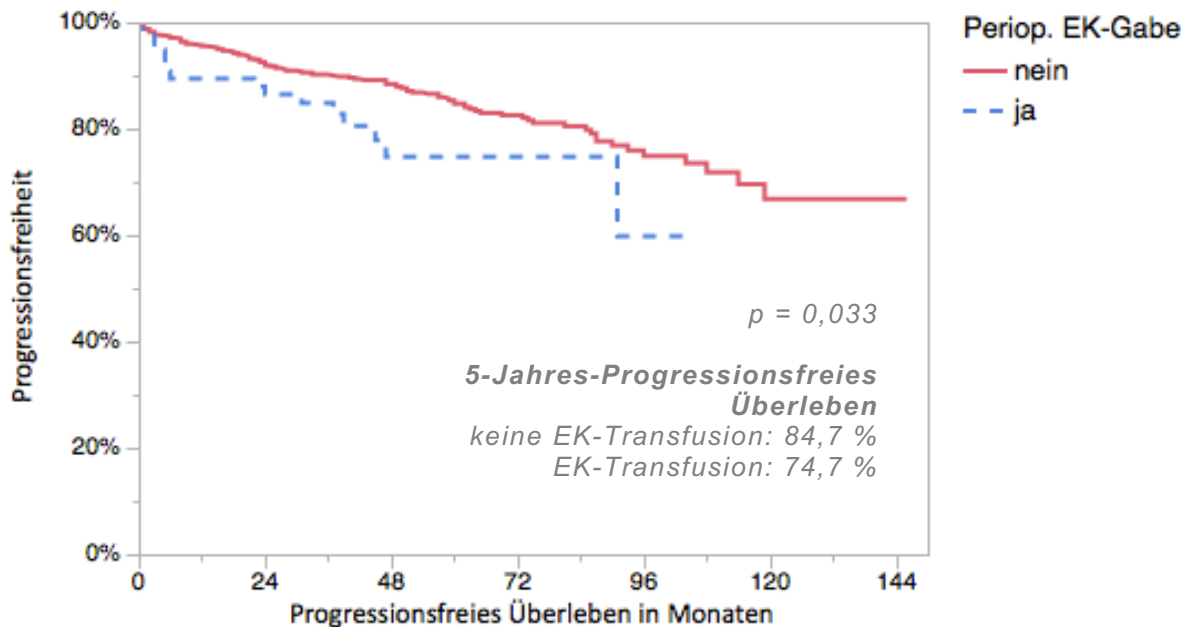
Ergebnisse

Tabelle 28: Vergleich perioperative EKT, Onkologische Parameter

EK = Erythrozytenkonzentrat; NCC = Nierenzellkarzinom

	Periop- EK- Transfusion	Keine periop. EK- Transfusion	Gesamt	p-Wert
<i>Tod</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	<0,001
<i>verstorben</i>	23 (28,1 %)	75 (10,4 %)	98 (12,2 %)	
<i>nicht verstorben</i>	59 (72,0 %)	644 (89,6 %)	703 (87,8 %)	
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	719 (100 %)	801 (100 %)	
<i>Todesursache</i>				
<i>NCC</i>	4 (17,4 %)	25 (33,3 %)	29 (29,6 %)	0,340
<i>Komorbidität</i>	12 (52,2 %)	31 (41,3 %)	43 (43,9 %)	
<i>ohne Angabe von</i>	7 (30,4 %)	19 (25,3 %)	26 (26,5 %)	
<i>Gründen</i>				
<i>Progress</i>	16 (19,5 %)	108 (15,0 %)	124 (15,5 %)	0,332
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	719 (100 %)	801 (100 %)	
<i>Rezidiv</i>	1 (1,2 %)	26 (3,6 %)	27 (3,4 %)	0,511
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	719 (100 %)	801 (100 %)	
<i>Erneutes NCC</i>	3 (3,7 %)	24 (3,3 %)	27 (3,4 %)	0,751
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	719 (100 %)	801 (100 %)	
<i>Spätmetastasierung</i>	15 (18,3 %)	80 (11,1 %)	95 (11,9 %)	0,070
<i>n Gesamt</i>	82 (100 %)	719 (100 %)	801 (100 %)	

Das Progressionsfreie Überleben unterschied sich im Log-Rank Test zwischen den Gruppen EK-Transfusion gegen keine EK-Transfusion ($p = 0,033$), wobei die Gruppe mit EK-Transfusion stets eine niedrigere Rate an Progressionsfreiheit aufwies. Die 5-Jahres-Progressionsfreiheit betrug in der Gruppe mit EK-Transfusion 74,7 %, in der Gruppe ohne EK-Transfusion dagegen 84,7 %.

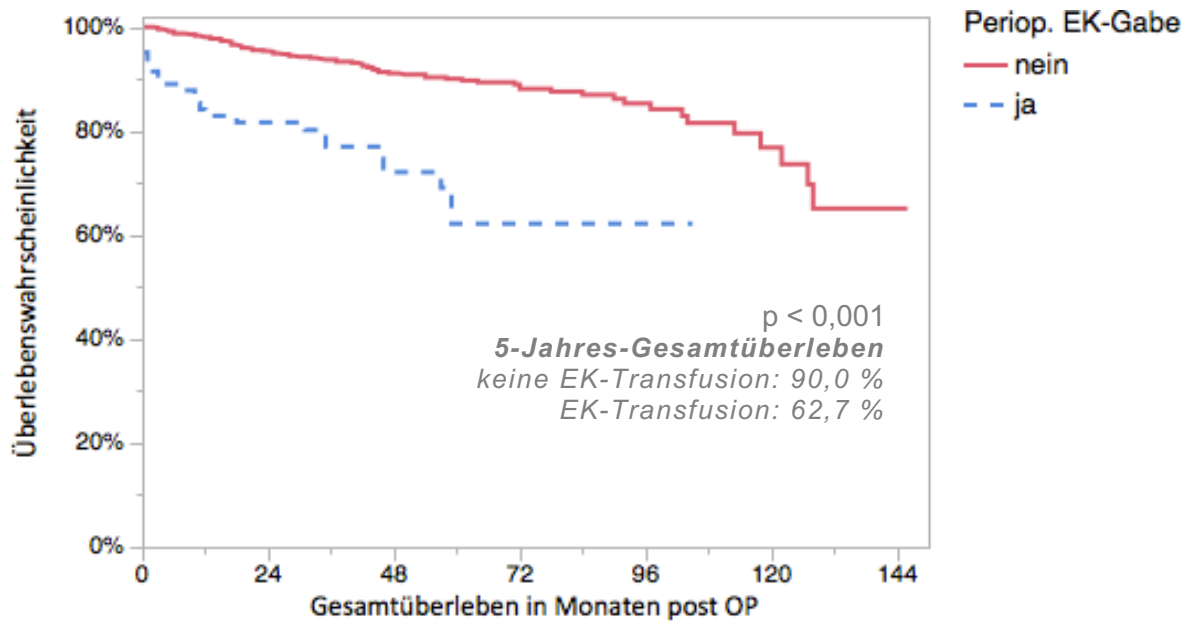


Grafik 3: Progressionsfreies Überleben, Vergleich perioperative EKT, M0
 $p = 0,033$, $n = 801$; Progress $n = 124$; 5-Jahres-Progressionsfreiheit: keine EK-Transfusion: 84,7 %; EK-Transfusion: 74,7 %; EK = Erythrozytenkonzentrat

In der Log-Rank-Analyse des Gesamtüberleben zeigte sich ein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne EKT ($p < 0,001$), wobei die Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion stets eine niedrigere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit hatte. Das 5-

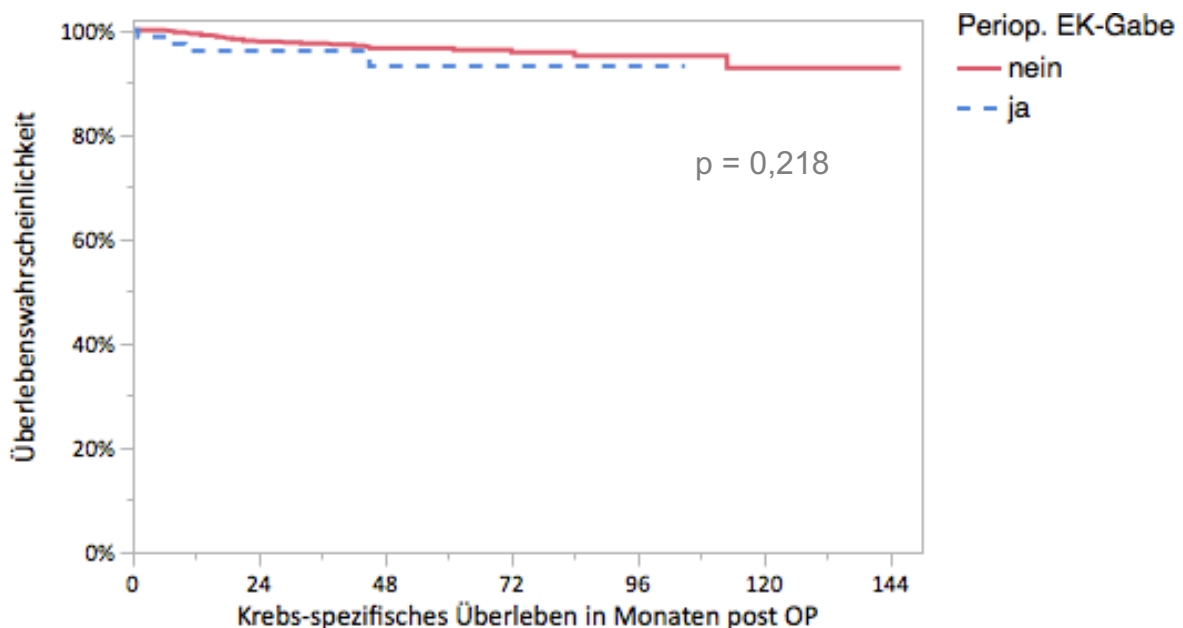
Ergebnisse

Jahres-Überleben in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion betrug 62,7 %, in der Gruppe ohne EK-Transfusion dagegen 90,7 %.



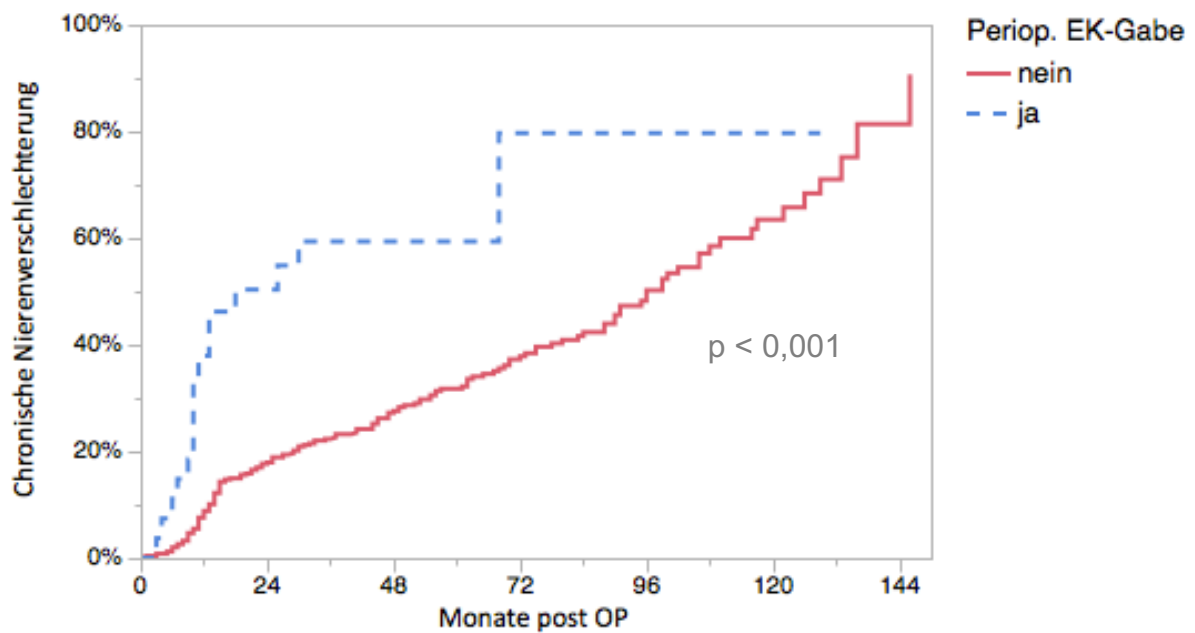
Grafik 4: Gesamtüberleben, Vergleich perioperative EKT, M0
 $p < 0,001$; $n = 801$; verstorben $n = 98$; 5-Jahres-Überleben: keine EK-Transfusion: 90,0 %; EK-Transfusion: 62,7 %; EK = Erythrozytenkonzentrat

Im der Log-Rank-Analyse des Krebs-spezifischen Überleben unterschieden sich die Gruppen nicht ($p = 0,218$).



Grafik 5: Krebs-spezifisches Überleben, Vergleich perioperative EKT, M0
 $p = 0,218$; $n = 801$; NCC-Tod $n = 29$

Im Log-Rank Test der chronische Nierenfunktionsverschlechterung unterschieden sich die beiden Kaplan-Meier Kurven ($p < 0,001$). Die Gruppe mit EK-Transfusion wies stets einen höheren Anteil an Personen mit chronischer Nierenfunktionsverschlechterung auf.



Grafik 6: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, Vergleich perioperative EKT, M0 $p < 0,001$; $n = 529$; Chronische Nierenfunktionsverschlechterung $n = 189$

3.4.2. Onkologische Parameter: CKD präop.

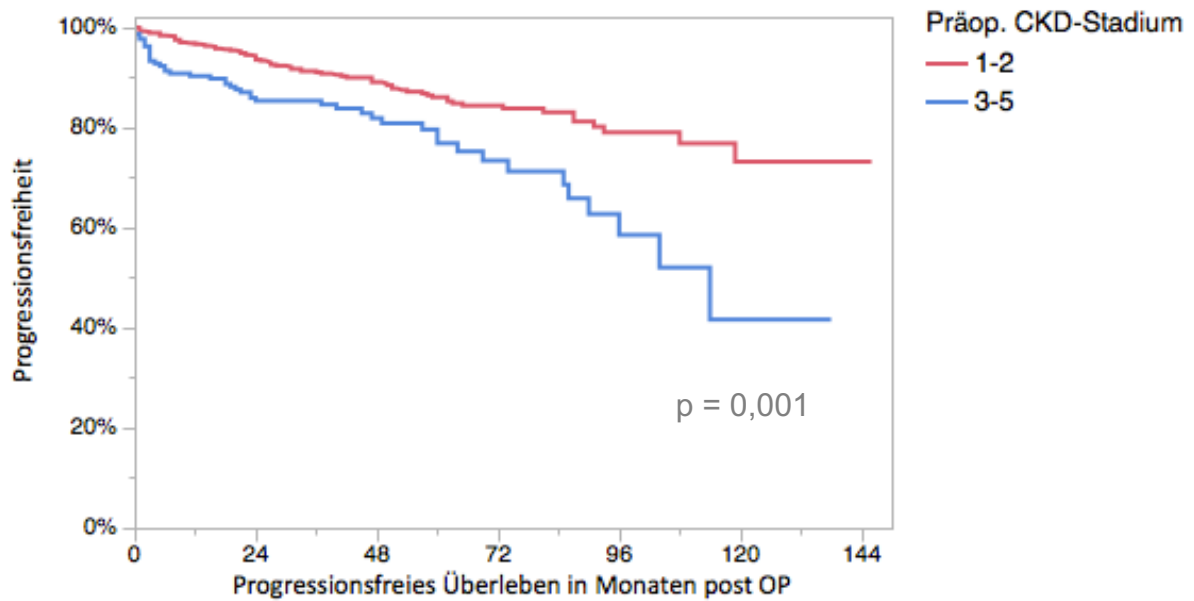
Für die Analyse der präoperativen Nierenfunktion als Einflussfaktor auf onkologische Parameter wurde eine Einteilung in die CKD-Stadien 1 - 2 und 3 - 5 vorgenommen. Im Beobachtungszeitraum verstarben 7,5 % der PatientInnen mit präoperativem CKD-Stadium 1 – 2, wohingegen 26,0 % der PatientInnen mit CKD-Stadium 3 – 5 verstarben ($p < 0,001$). Die Gruppen unterschieden sich in Bezug auf Progress ($p = 0,003$) und Spätmetastasierung ($p = 0,025$), wobei bei höhergradigen CKD-Stadium anteilig mehr Progresse und Spätmetastasen auftraten.

Tabelle 29: Vergleich präoperatives CKD, Onkologische Parameter, M0
CKD = Chronic Kidney Disease; NCC = Nierenzellkarzinom

	CKD präop. 1 - 2	CKD präop. 3 - 5	Gesamt	p-Wert
Tod				<0,001
verstorben	44 (7,5 %)	54 (26,0 %)	98 (12,3 %)	
nicht verstorben	545 (92,5 %)	154 (74,0 %)	699 (87,7 %)	
<i>n Gesamt</i>	589 (100 %)	208 (100 %)	797 (100 %)	
Todesursache				0,678
NCC	15 (34,1 %)	14 (25,9 %)	29 (29,6 %)	
Komorbidität	18 (40,9 %)	25 (46,3 %)	43 (43,9 %)	
ohne Angabe von Gründen	11 (25,0 %)	15 (27,8 %)	26 (26,5 %)	
Progress	77 (13,1 %)	46 (22,1 %)	123 (15,4 %)	0,003
<i>n Gesamt</i>	589 (100 %)	208 (100 %)	797 (100 %)	
Rezidiv	17 (2,9 %)	10 (4,8 %)	27 (3,4 %)	0,187
<i>n Gesamt</i>	589 (100 %)	208 (100 %)	797 (100 %)	
Erneutes NCC	18 (3,1 %)	8 (3,9 %)	26 (3,3 %)	0,650
<i>n Gesamt</i>	589 (100 %)	208 (100 %)	797 (100 %)	
Spätmetastasierung	61 (10,4 %)	34 (16,4 %)	95 (11,9 %)	0,025
<i>n Gesamt</i>	589 (100 %)	208 (100 %)	797 (100 %)	

In der Log-Rank-Analyse des Progressionsfreien Überlebens unterschieden sich die Gruppen ($p = 0,001$), wobei die Gruppe mit einer CKD von 3 - 5 eine niedrigere Rate an Progressionsfreiheit aufzeigte.

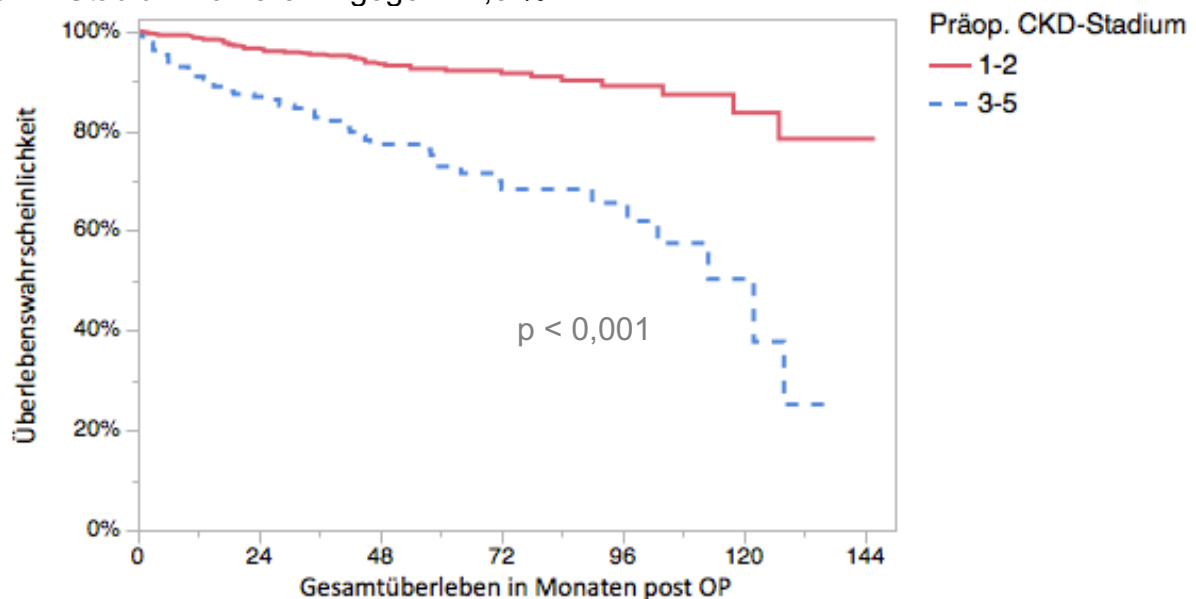
Ergebnisse



Grafik 7: Progressionsfreies Überleben, Vergleich präoperatives Chronic-Kidney-Disease-Stadium, M0

1 - 2 vs. 3 - 5; $p = 0,001$; $n = 797$; Progress $n = 123$; CKD = Chronic Kidney Disease

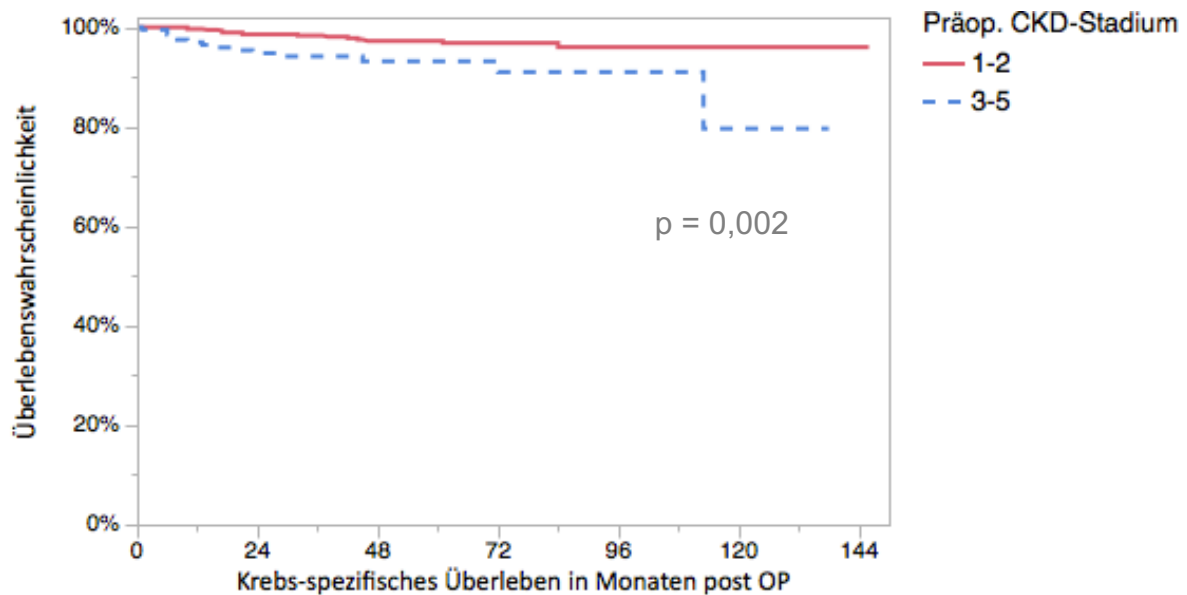
In der Log-Rank-Analyse des Gesamtüberlebens wies die Gruppe mit CKD-Stadium 3 - 5 ein niedrigeres Gesamtüberleben auf ($p < 0,001$). Das 5-Jahres-Überleben betrug in der Gruppe mit präoperativem CKD-Stadium von 1 - 2 92,4 %, in der Gruppe mit CKD-Stadium von 3-5 hingegen 72,8 %.



Grafik 8: Gesamtüberleben, Vergleich Chronic-Kidney-Disease-Stadium präoperativ, M0
 CKD 1 - 2 vs. 3 - 5; $p < 0,001$; $n = 797$; verstorben $n = 98$; 5-Jahresüberleben CKD 1 - 2: 92,4 %; CKD 3 - 5: 72,7 %; 10-Jahresüberleben CKD 1 - 2: 92,4 %; CKD 3 - 5: 72,8 %; CKD = Chronic Kidney Disease; CKD = Chronic Kidney Disease

In der Log-Rank-Analyse des Krebs-spezifischen Überlebens zeigte die Gruppe mit präoperativer CKD 3 - 5 eine niedrigere Überlebenschance ($p = 0,002$).

Ergebnisse



Grafik 9: Krebs-spezifisches Überleben & Chronic Kidney Disease präoperativ, M0 CKD 1 - 2 vs. 3 - 5; $p = 0,002$; $n = 797$; NCC-Tod $n = 29$; CKD = Chronic Kidney Disease

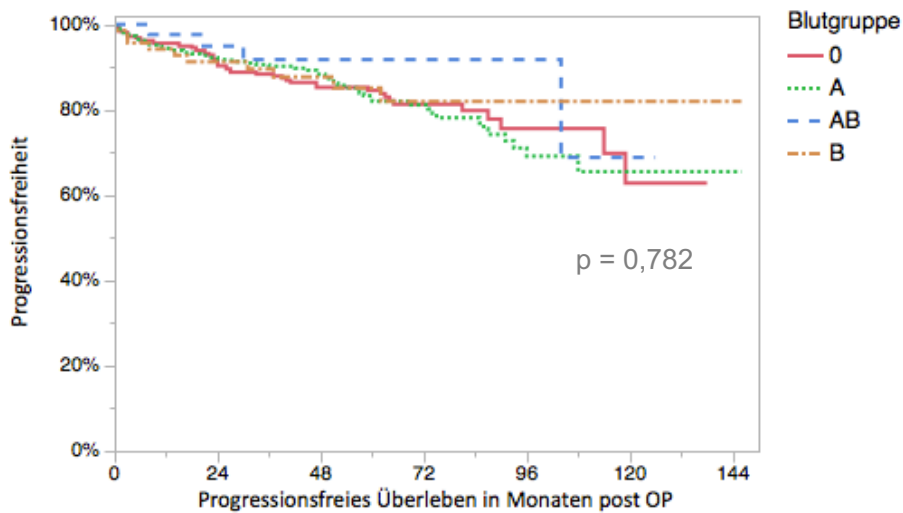
3.4.3. Onkologische Parameter: Blutgruppe

Die Blutgruppen 0, A, AB und B unterschieden sich in Bezug auf Tod ($p = 0,373$), Todesursache ($p = 0,592$), Progress ($p = 0,721$), Rezidiv ($p = 0,729$), erneutes NCC ($p = 0,133$) und Spätmetastasierung ($p = 0,795$) nicht voneinander. In der Log-Rank-Analyse des Progressionsfreiem ($p = 0,777$) Gesamt- ($p = 0,319$) und Krebs-spezifischem Überleben ($p = 0,565$) sowie chronischer Nierenfunktionsverschlechterung ($p = 0,738$) wurden keine Unterschiede zwischen den einzelnen AB0-Blutgruppen festgestellt. Für Einzelheiten siehe Tabelle 30 und Grafiken 10 - 13.

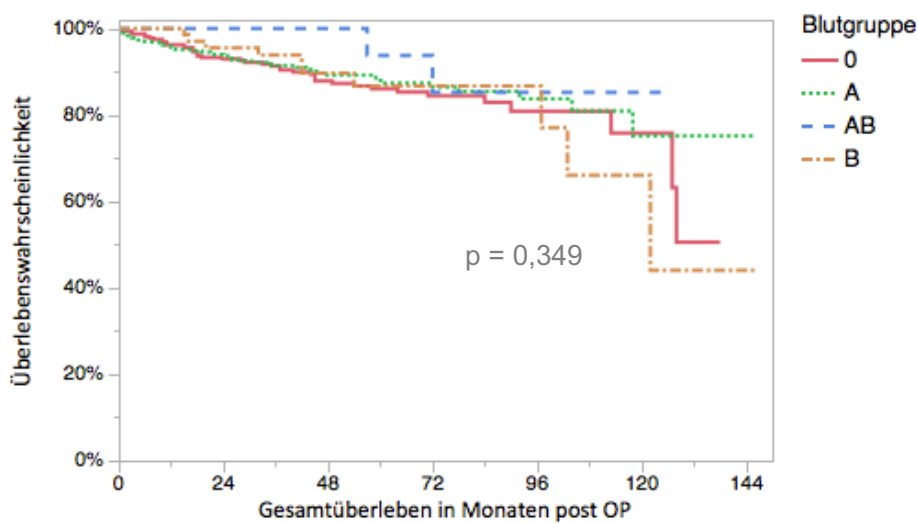
Tabelle 30: Onkologische Parameter Blutgruppen AB0, M0 NCC = Nierenzellkarzinom

Blutgruppe	0	A	AB	B	Gesamt	p-Wert
Tod						
verstorben	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
nicht verstorben	43 (13,5 %)	43 (11,6 %)	2 (4,8 %)	10 (14,5 %)	98 (12,2 %)	0,373
n Gesamt	276 (86,5 %)	328 (88,4 %)	40 (95,2 %)	59 (85,5 %)	703 (87,8 %)	
	319 (100 %)	371 (100 %)	42 (100 %)	69 (100 %)	801 (100 %)	
Todesursache						0,592
NCC	15 (34,9 %)	11 (25,6 %)	0 (0 %)	3 (30,0 %)	29 (29,6 %)	
Komorbidität ohne Angabe von Gründen	18 (41,9 %)	20 (46,5 %)	2 (100 %)	3 (30,0 %)	43 (43,9 %)	
	10 (23,3 %)	12 (27,9 %)	0 (0 %)	4 (40,0 %)	26 (26,5 %)	
Progress	50 (15,7 %)	60 (16,2 %)	4 (9,5 %)	10 (14,5 %)	124 (15,5 %)	0,721
n Gesamt	319 (100 %)	371 (100 %)	42 (100 %)	69 (100 %)	801 (100 %)	
Rezidiv	13 (4,1 %)	10 (2,7 %)	2 (4,8 %)	2 (2,9 %)	27 (3,4 %)	0,729
n Gesamt	319 (100 %)	371 (100 %)	42 (100 %)	69 (100 %)	801 (100 %)	
Erneutes NCC	10 (3,1 %)	17 (4,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	27 (3,4 %)	0,133
n Gesamt	319 (100 %)	371 (100 %)	42 (100 %)	69 (100 %)	801 (100 %)	
Spätmetastasierung	39 (12,2 %)	44 (11,9 %)	3 (7,1 %)	9 (13,0 %)	95 (11,9 %)	0,795
n Gesamt	319 (100 %)	371 (100 %)	42 (100 %)	69 (100 %)	801 (100 %)	

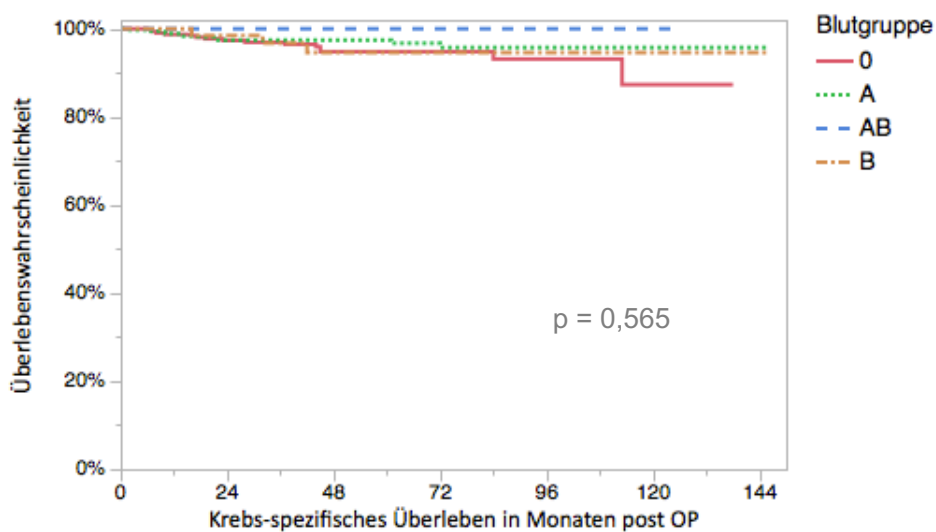
Ergebnisse



Grafik 10: Progressionsfreies Überleben & AB0, M0
 $p = 0,782$; $n = 801$; Progress $n = 124$

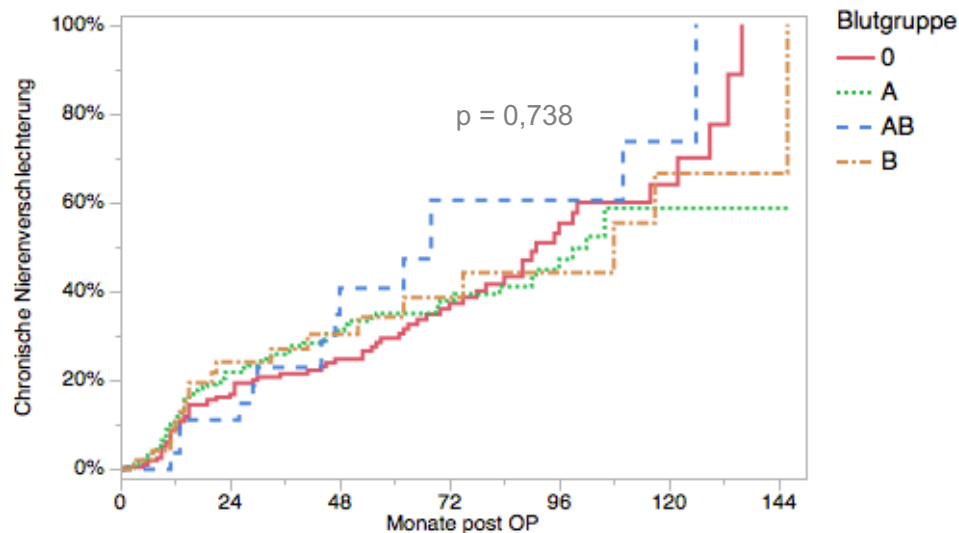


Grafik 11: Gesamtüberleben & AB0, M0
 $p = 0,349$; $n = 801$, verstorben $n = 98$



Grafik 12: Krebs-spezifisches Überleben & AB0, M0
 $p = 0,565$; $n = 801$; NCC-Tod $n = 29$

Ergebnisse



Grafik 13: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & AB0, M0
 $p = 0,738$; $n = 529$; Chronische Nierenfunktionsverschlechterung $n = 189$

3.4.4. Onkologische Parameter: Anzahl EKs

Die Anzahl transfundierter perioperativer EKs betrug im Median 2 (2 - 5).

Die Gruppen wurden aufgeteilt anhand des Medians von 2 in 1 - 2 ($n = 43$) und mehr als 2 EKs ($n = 39$).

Tabelle 31: Anzahl perioperativer Erythrozytenkonzentrate, M0

EK = Erythrozytenkonzentrate; IQR = Inter-Quartil-Range

Anzahl perioperativer EKs	Monate
Median (IQR)	2 (2 - 5)
	Anzahl
Minimum	1
Maximum	55
n Gesamt	82

In der Gruppe mit 1-2 EKs verstarben 23,3 %, in der mit 3 oder mehr EKs verstarben 33,3 % ($p = 0,336$).

In Bezug auf die Todesursache ($p = 0,576$), Progress ($p = 1,000$), Rezidiv ($p = 0,476$), erneutes NCC ($p = 0,602$) und Spätmetastasierung ($p = 0,776$) wurde ebenfalls kein Unterschied festgestellt.

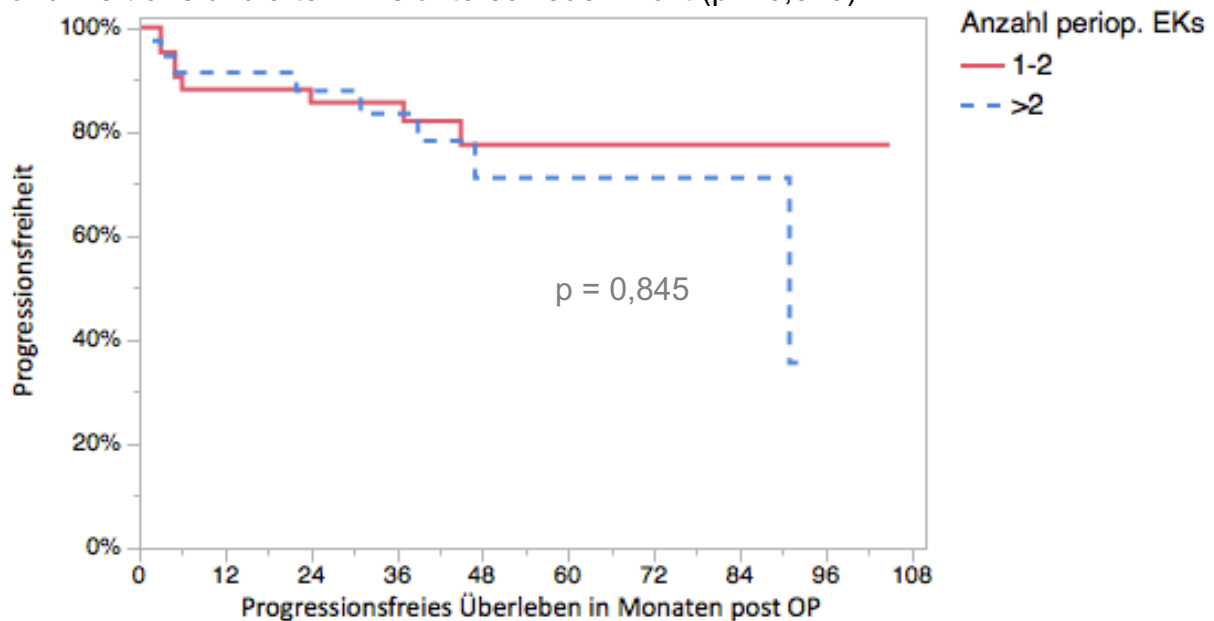
Ergebnisse

Tabelle 32: Vergleich Anzahl perioperativer Erythrozytenkonzentrate, Onkologische Parameter, M0; 1 - 2 vs. ≥ 3 ;

EK = Erythrozytenkonzentrate; NCC = Nierenzellkarzinom

Anzahl periop. EKs	1 - 2	≥ 3	Gesamt	p-Wert
Tod verstorben	Anzahl (%) 10 (23,3 %)	Anzahl (%) 13 (33,3 %)	Anzahl (%) 23 (28,1 %)	0,336
n Gesamt	43 (100 %)	39 (100 %)	82 (100 %)	
Todesursache NCC	1 (10,0 %)	3 (23,1 %)	4 (17,4 %)	0,576
Komorbidität ohne Angabe von Gründen	5 (50,0 %)	7 (53,9 %)	12 (52,2 %)	
	4 (40,0 %)	3 (23,1 %)	7 (30,4 %)	
Progress n Gesamt	8 (18,6 %)	8 (20,5 %)	16 (19,5 %)	1,000
	43 (100 %)	39 (100 %)	82 (100 %)	
Rezidiv n Gesamt	0 (0 %)	1 (2,6 %)	1 (1,2 %)	0,476
	43 (100 %)	39 (100 %)	82 (100 %)	
Erneutes NCC n Gesamt	1 (2,3 %)	2 (5,1 %)	3 (3,7 %)	0,602
	43 (100 %)	39 (100 %)	82 (100 %)	
Spätmetastasierung n Gesamt	7 (16,3 %)	8 (20,5 %)	15 (18,3 %)	0,776
	43 (100 %)	39 (100 %)	82 (100 %)	

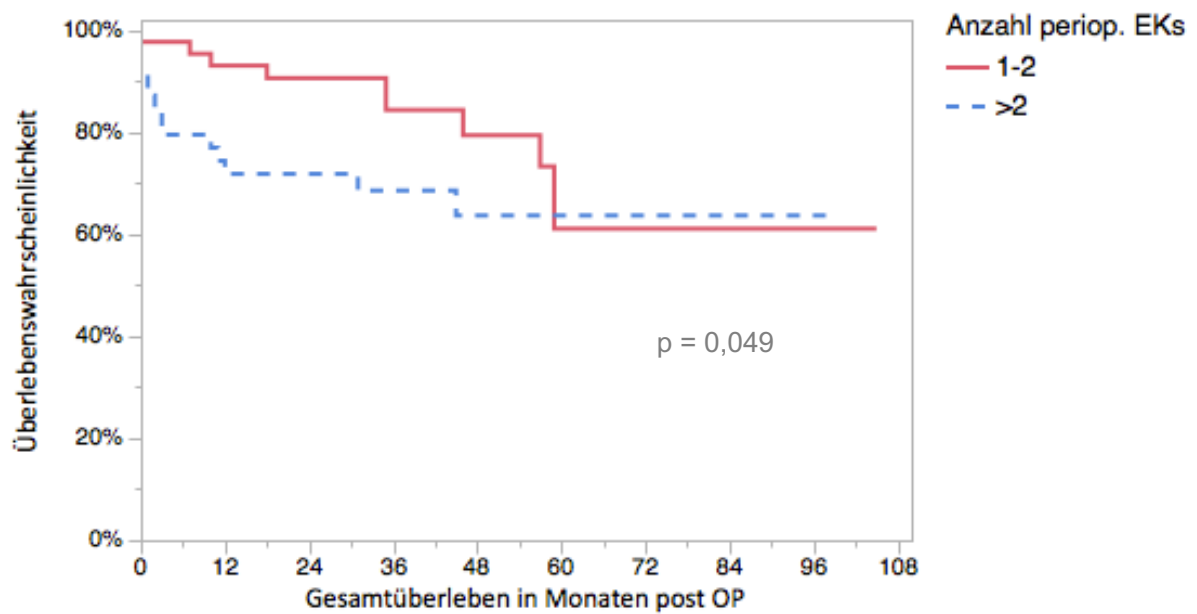
Die Kaplan-Meier-Kurven des Progressionsfreien Überlebens der Gruppen mit 1 - 2 und ≥ 3 transfundierten EKs unterschieden nicht ($p = 0,845$).



Grafik 14: Progressionsfreies Überleben & Anzahl Erythrozytenkonzentrate, M0 1 - 2 vs. ≥ 3 ; $p = 0,845$; $n = 82$, Progress $n = 16$; EK = Erythrozytenkonzentrate

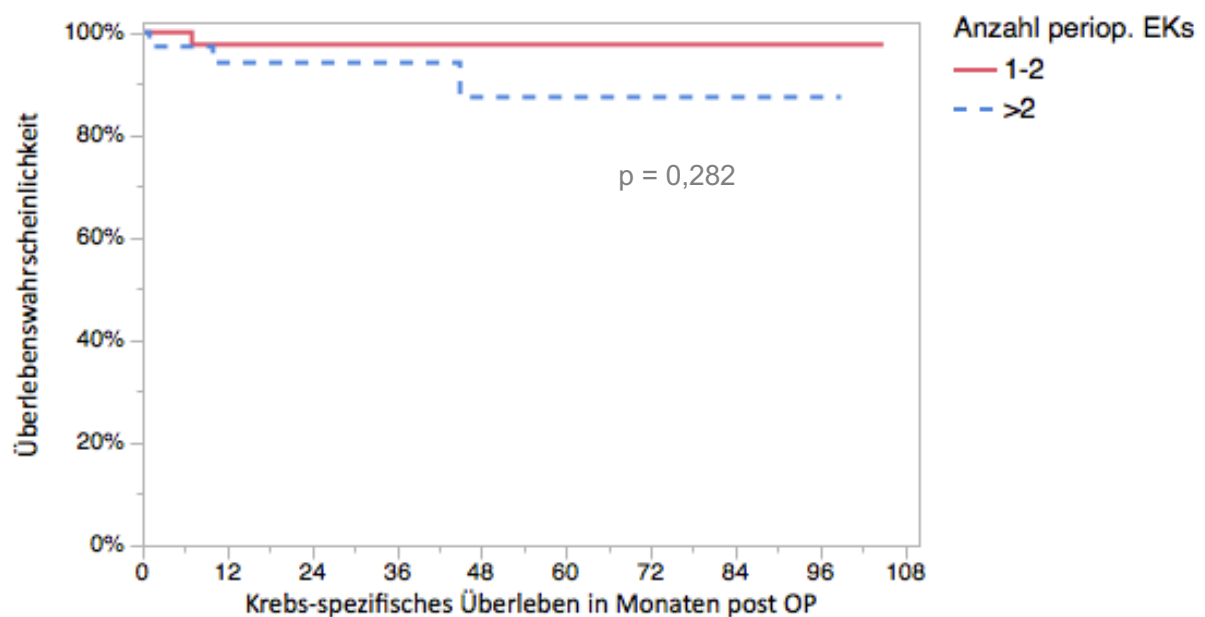
In Bezug auf das Gesamtüberleben war zwischen den Gruppen ein Unterschied feststellbar ($p = 0,049$), wobei sich die Kurven nach 60 Monaten Follow-up angleichen.

Ergebnisse



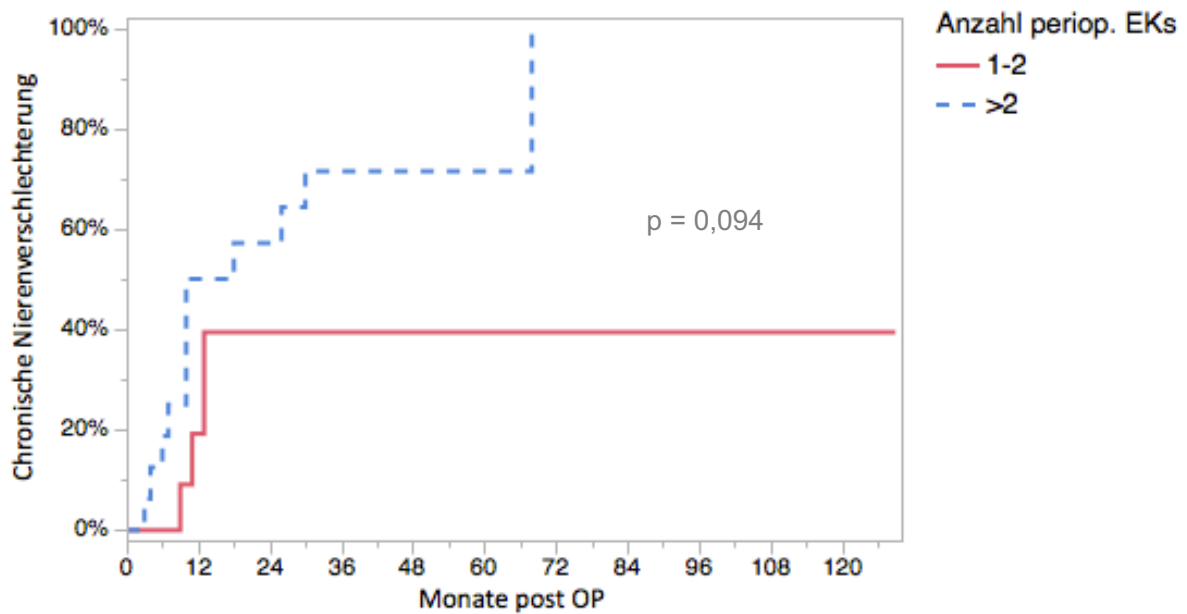
Grafik 15: Gesamtüberleben & Anzahl Erythrozytenkonzentrate, M0
1 - 2 vs. ≥ 3 ; $p = 0,049$; $n = 82$; verstorben $n = 23$; EK = Erythrozytenkonzentrate

Beim Krebs-spezifischen Überleben, unterschieden die Gruppen sich nicht voneinander ($p = 0,282$).



Grafik 16: Krebs-spezifisches Überleben & Anzahl Erythrozytenkonzentrate, M0
1 - 2 vs. ≥ 3 ; $p = 0,282$, $n = 82$, Krebs-spezifischer Tod $n = 4$; EK = Erythrozytenkonzentrate

Bei der chronischen Nierenfunktionsverschlechterung wurde in der Kaplan-Meier-Kurve kein Unterschied festgestellt ($p = 0,094$).



Grafik 17: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & Anzahl EKs, M0
 $p = 0,094$; $n = 27$; Chronische Nierenfunktionsverschlechterung $n = 11$; EK = Erythrozytenkonzentrate

3.4.5. Onkologische Parameter: Alter EKs

Der Modus des medianen Alters der verabreichten EKs betrug 20 Tage, mit einem Minimum von 5,5 und einem Maximum von 33 Tagen. Die Anzahl der untersuchten Werte betrug 82.

Tabelle 33: Medianes alter perioperativer Erythrozytenkonzentrate, M0
 EK = Erythrozytenkonzentrate

Medianes Alter peri-operativer EKs	Tage
Modus	20
Minimum	5,5
Maximum	33
	Anzahl
<i>n</i> Gesamt	82

Anhand des Modus wurden die Gruppen in 1 - 20 Tage ($n = 53$) und ≥ 21 Tage ($n = 29$) eingeteilt.

Die Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Tod ($p = 0,129$), Todesursache ($p = 0,319$), Progress ($p = 0,396$), Rezidiv ($p = 1,000$), Erneutes NCC ($p = 0,549$) und Spätmetastasierung ($p = 0,557$).

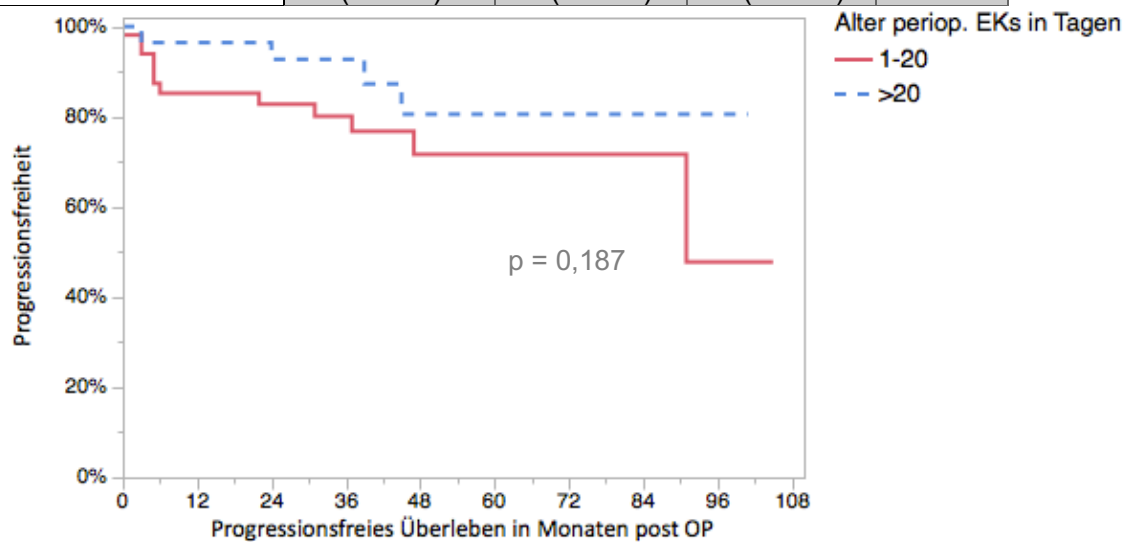
In der Log-Rank-Analyse wurden keine Unterschiede im Progressionsfreien Überleben ($p = 0,187$), im Gesamtüberleben ($p = 0,072$) und für die chronische Nierenfunktionsverschlechterung ($p = 0,063$) festgestellt. Für Einzelheiten siehe Tabelle 34 und Grafik 18 - 20.

Ergebnisse

Tabelle 34: Medianes Alter perioperativer Erythrozytenkonzentrate, Onkologische Parameter, M0

1 - 20 vs. ≥ 21 Tage; EK = Erythrozytenkonzentrate; NCC = Nierenzellkarzinom

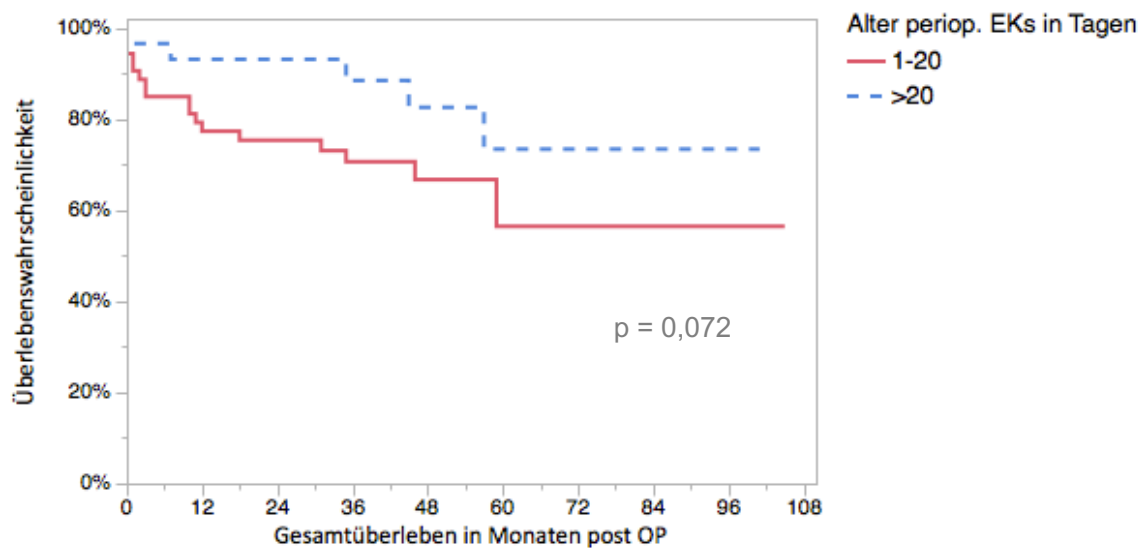
Medianes Alter EKs in Tagen	1-20	≥ 21	Gesamt	p-Wert
Tod verstorben n Gesamt	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,129
	18 (34,0 %)	5 (17,2 %)	23 (28,1 %)	
Todesursache NCC Komorbidität ohne Angabe von Gründen				0,319
	2 (11,1 %)	2 (40,0 %)	4 (17,4 %)	
Progress n Gesamt	10 (55,6 %)	2 (40,0 %)	12 (52,2 %)	0,396
	6 (33,3 %)	1 (20,0 %)	7 (30,4 %)	
Rezidiv n Gesamt	12 (22,6 %)	4 (13,8 %)	16 (19,5 %)	1,000
	53 (100 %)	29 (100 %)	82 (100 %)	
Erneutes NCC n Gesamt	1 (1,9 %)	0 (0 %)	1 (1,2 %)	0,549
	53 (100 %)	29 (100 %)	82 (100 %)	
Spätmetastasierung n Gesamt	3 (5,7 %)	0 (0 %)	3 (3,7 %)	0,557
	53 (100 %)	29 (100 %)	82 (100 %)	



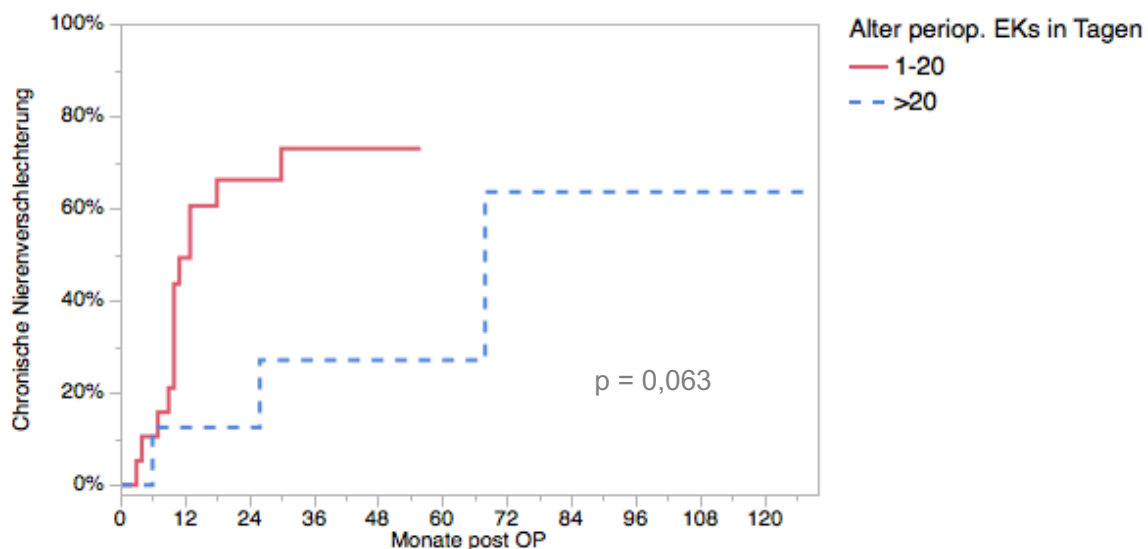
Grafik 18: Progressionsfreies Überleben & Alter Erythrozytenkonzentrat, M0

1 - 20 vs. ≥ 21 Tage; $p = 0,187$; $n = 82$; Progress $n = 16$; EK = Erythrozytenkonzentrate

Ergebnisse



Grafik 19: Gesamtüberleben & Alter Erythrozytenkonzentrate, M0
1 - 20 vs. ≥ 21 Tage; $p = 0,072$; $n = 82$; verstorben $n = 23$



Grafik 20: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & Alter Erythrozytenkonzentrate
1 - 20 vs. ≥ 21 Tage, M0; $p = 0,063$; $n = 27$; Chronische
Nierenfunktionsverschlechterung $n = 16$

3.4.6. Onkologische Parameter Subgruppe primär metastasierte: EK-Transfusion

Die Subgruppe mit primär metastasierten Tumoren ($n = 50$) wurde separat auf die Auswirkungen der EK-Transfusion untersucht.

In der Gruppe mit periop. EK-Transfusion ($n = 11$) starben 90,9 %, im Gegensatz zur Gruppe ohne EK-Transfusion ($n = 39$) 71,8 % ($p = 0,257$).

In der Todesursache unterschieden sich die beiden Gruppen voneinander ($p = 0,048$), wobei die Gruppe mit EK-Transfusion häufiger an der Komorbidität verstarb, dafür die ohne EK-Transfusion häufiger an dem NCC.

In Bezug auf Rezidiv ($p = 0,564$) und erneutes NCC ($p = 1,000$) unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander.

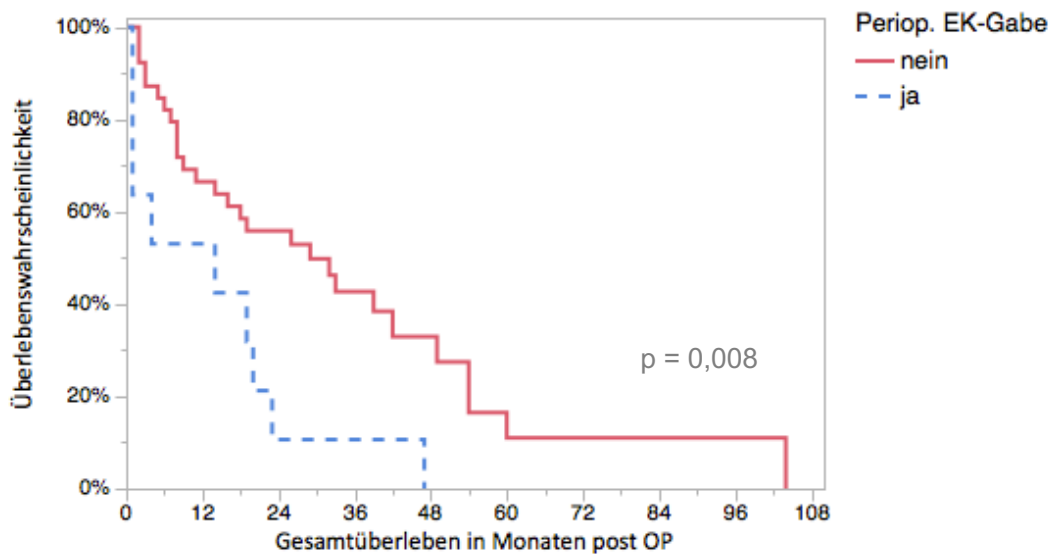
Ergebnisse

Tabelle 35: Vergleich perioperative Erythrozytenkonzentrate, Onkologische Parameter, M1

EK = Erythrozytenkonzentrat; NCC = Nierenzellkarzinom

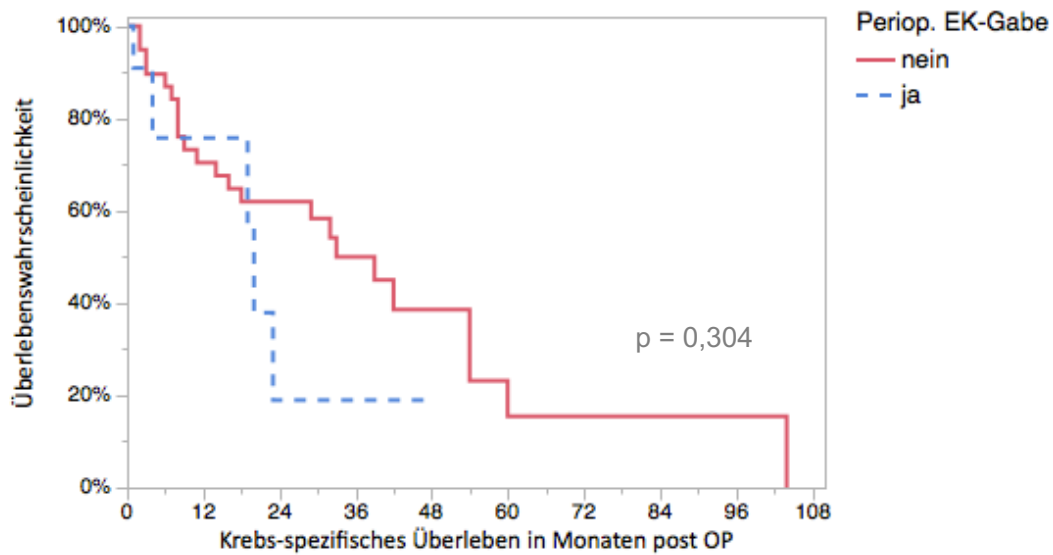
	Periop. EK-Transfusion	Keine EK-Transfusion	Gesamt	p-Wert
<i>Tod</i>				
<i>verstorben</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,257
	10 (90,9 %)	28 (71,8 %)	38 (76,0 %)	
<i>n Gesamt</i>	11 (100 %)	39 (100 %)	50 (100 %)	
<i>Todesursache</i>				0,048
<i>NCC</i>	5 (50,0 %)	23 (82,1 %)	28 (73,7 %)	
<i>Komorbidität</i>	3 (30,0 %)	1 (3,6 %)	4 (10,5 %)	
<i>ohne Angabe von</i>	2 (20,0 %)	4 (14,3 %)	6 (15,8 %)	
<i>Gründen</i>				
<i>Rezidiv</i>	0 (0 %)	4 (10,3 %)	4 (8,0 %)	0,564
<i>n Gesamt</i>	11 (100 %)	39 (100 %)	50 (100 %)	
<i>Erneutes NCC</i>	0 (0 %)	3 (7,7 %)	4 (8,0 %)	1,000
<i>n Gesamt</i>	11 (100 %)	39 (100 %)	50 (100 %)	

In der Log-Rank-Analyse unterschieden sich die Gruppen im Gesamtüberleben ($p = 0,008$) voneinander, wobei die Gruppe mit EK-Transfusion schneller verstarb. Beim Krebs-spezifischen Überleben ($p = 0,304$) und bei der chronischen Nierenfunktionsverschlechterung ($p = 0,160$) unterschieden sich die Gruppen nicht voneinander. Für Einzelheiten siehe Grafik 21 - 23.

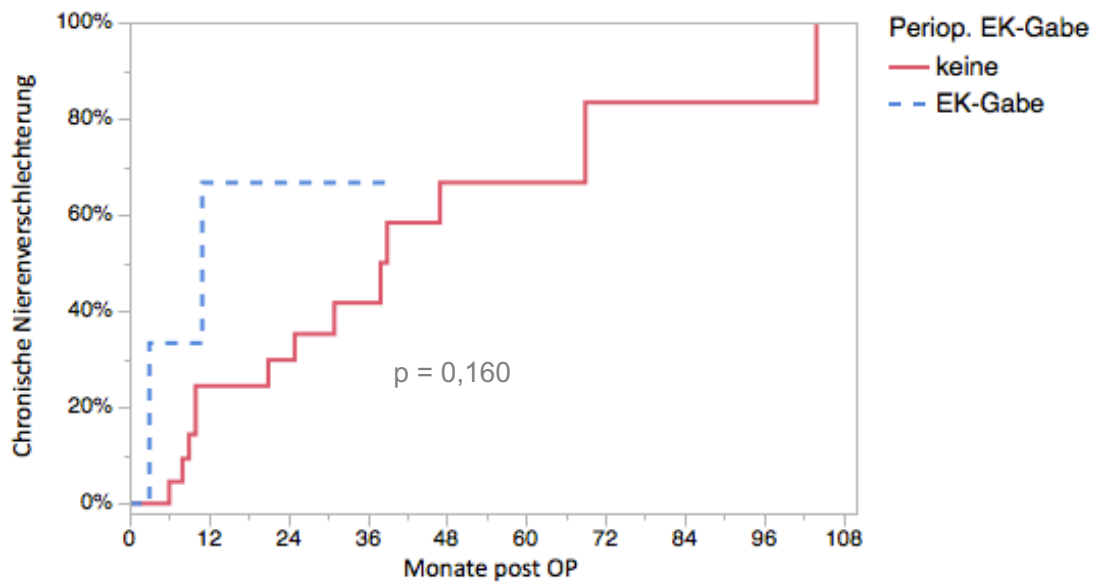


Grafik 21: Gesamtüberleben & perioperative EKT, M1
 $p = 0,008$; $n = 50$, verstorben $n = 38$; EK = Erythrozytenkonzentrat

Ergebnisse



Grafik 22: Krebs-spezifisches Überleben & EKT, M1
 $p = 0,304$; $n = 50$; NCC-Tod = 28; EK = Erythrozytenkonzentrat



Grafik 23: Chronische Nierenfunktionsverschlechterung & EKT, M1
 $p = 0,160$; $n = 29$; Chronische Nierenfunktionsverschlechterung $n = 15$; EK = Erythrozytenkonzentrat

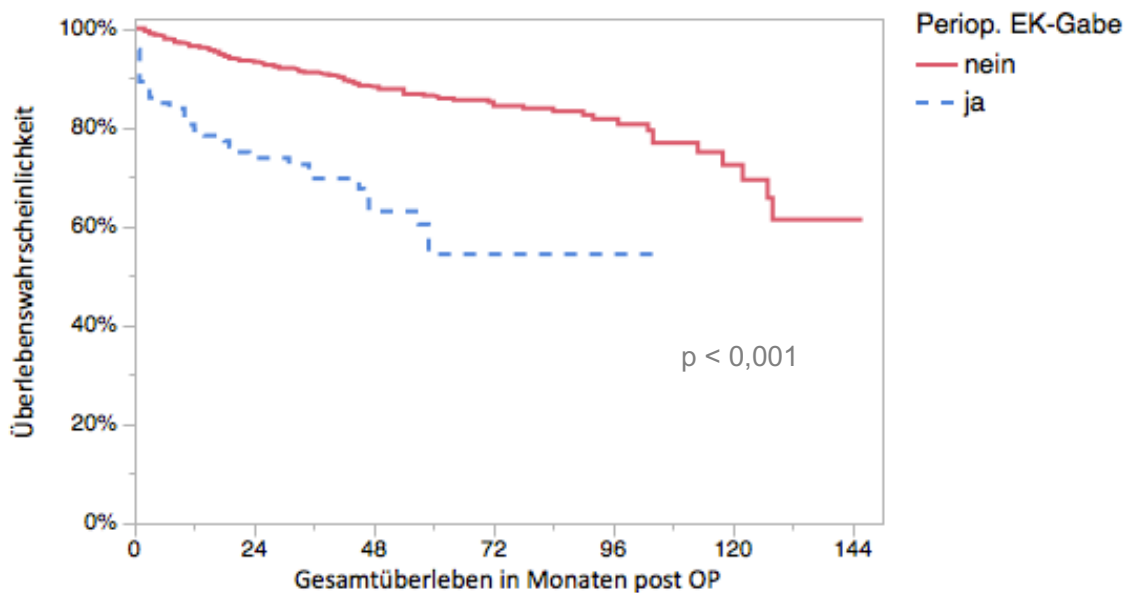
3.4.7. Onkologische Parameter Gesamtkohorte: EK-Transfusion

In der Gesamtkohorte (n = 851) verstarben in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion 33 (35,5 %) der PatientInnen, in der Gruppe ohne EK-Transfusion dagegen 103 (13,6 %) ($p < 0,001$). In Bezug auf die Todesursache unterschieden sich die Ergebnisse nicht ($p = 0,136$). Es verstarben in der Gruppe mit EK-Transfusion anteilig mehr Personen an ihrer Komorbidität (45,5 % vs. 31,1 %), in der Gruppe ohne EK-Transfusion verstarben anteilig mehr an dem NCC (27,3 % vs. 46,6%).

Tabelle 36: Vergleich periop. EKT, Onkologische Parameter, M0 & M1
EK = Erythrozytenkonzentrat; NCC = Nierenzellkarzinom

	Periop. EK-Transfusion	Keine EK-Transfusion	Gesamt	p-Wert
<i>Tod verstorben</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	< 0,001
	33 (35,5 %)	103 (13,6 %)	136 (16,0 %)	
<i>n Gesamt</i>	93 (100 %)	758 (100 %)	851 (100 %)	
<i>Todesursache</i>				0,136
<i>NCC</i>	9 (27,3 %)	48 (46,6 %)	57 (41,9 %)	
<i>Komorbidität</i>	15 (45,5 %)	32 (31,1 %)	47 (34,6 %)	
<i>ohne Angabe von Gründen</i>	9 (27,3 %)	23 (22,3 %)	32 (23,5 %)	

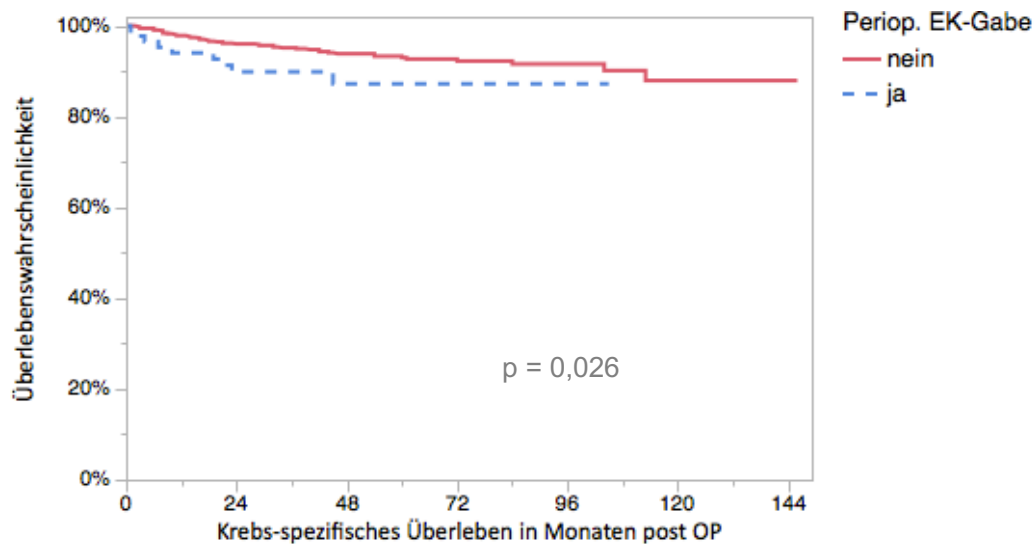
In der Log-Rank-Analyse des Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier-Kurve unterschieden sich die Gruppen ($p < 0,001$), wobei die Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion stets eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwies.



Grafik 24: Gesamtüberleben EKT, M0 & M1
 $p < 0,001$; n = 851, verstorben = 136; EK = Erythrozytenkonzentrat

In der Analyse des Krebs-spezifischen Überlebens war ebenfalls ein Unterschied feststellbar ($p = 0,026$). Hierbei hatte die Gruppe mit EK-Transfusion eine niedrigere Krebs-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit.

Ergebnisse



Grafik 25: Krebs-spezifisches Überleben EKT, M0 & M1
 $p = 0,026$; $n = 851$; NCC-Tod $n = 57$; EK = Erythrozytenkonzentrat

3.5. Blutgruppen und Nierenfunktion

3.5.1. AB0 und Nierenfunktion

Bei der Auswertung der AB0-Gruppen hinsichtlich der Nierenfunktion wurde das postoperative akute Nierenversagen (ANV) und die langfristige Nierenfunktion anhand der chronischen Nierenfunktionsverschlechterung getestet. Die Blutgruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf das akute Nierenversagen ($p = 0,108$) und das Auftreten einer chronische Niereninsuffizienz ($p = 0,472$). Für weitere Details siehe Tabelle 37.

Tabelle 37: AB0-Blutgruppen und Nierenfunktion, M0
 ANV = Akutes Nierenversagen; AKIN = Acute Kidney Injury

Blutgruppe	A	AB	B	0	Gesamt	p-Wert
ANV postop.	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,108
AKIN 0 - 1	304 (84,7 %)	30 (75,0 %)	57 (85,1 %)	277 (88,5 %)	668 (85,8 %)	
AKIN 2 - 3	55 (15,3 %)	10 (25,0 %)	10 (14,9 %)	36 (11,5 %)	111 (14,3 %)	
<i>n</i> Gesamt	359 (100 %)	40 (100 %)	67 (100 %)	313 (100 %)	779 (100 %)	
Chronische Nierenfunktionsverschlechterung	84 (33,3 %)	14 (46,7 %)	19 (39,6 %)	72 (36,2 %)	189 (35,7 %)	0,472
<i>n</i> Gesamt	252 (100 %)	30 (100 %)	48 (100 %)	199 (100 %)	529 (100 %)	

3.5.2. Rhesus D und Nierenfunktion

Die Rhesus-Gruppen wurden auf dieselben Nierenfunktionsparameter hin getestet wie zuvor die AB0-Blutgruppen. Sowohl bei dem postoperativem akuten Nierenversagen (AKIN 2 - 3) ($p = 0,673$) als auch hinsichtlich der chronischen Nierenfunktionsverschlechterung ($p = 0,392$) wurde kein Unterschied festgestellt. Für Details siehe Tabelle 38.

Tabelle 38: Rhesus D und Nierenfunktion, M0

ANV = Akutes Nierenversagen; AKIN = Acute Kidney Injury

Blutgruppe	Rhesus +	Rhesus -	Gesamt	p-Wert
<i>ANV postop.</i>	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	0,673
<i>AKIN 0 - 1</i>	564 (86,0 %)	103 (84,4 %)	667 (85,7 %)	
<i>AKIN 2 - 3</i>	92 (14,0 %)	19 (15,6 %)	111 (14,3 %)	
<i>n Gesamt</i>	656 (100 %)	122 (100 %)	778 (100 %)	
<i>Chronische Nierenfunktionsverschlechterung</i>	154 (34,8 %)	35(40,2 %)	189 (35,7 %)	0,392
<i>n Gesamt</i>	442 (100 %)	87 (100 %)	529 (100 %)	

3.6. Uni- und multivariate Regressionsanalyse M0

3.6.1. Einflussfaktoren Progressionsfreies Überleben

Zur Identifikation von Risikofaktoren für onkologische und funktionelle Endpunkte, sowie für die Transfusion von EKs wurde eine uni- und multivariate Cox-Regressions-Analyse für die Subgruppe mit primär lokalisiertem NCC durchgeführt. Das Kollektiv zählte somit 801 PatientInnen.

Für die uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs und der M1-Subgruppe siehe 3.7. und 3.8.

In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Progressionsfreie Überleben betrug die Hazard-Ratio der perioperativen EK-Transfusion 1,77 ($p = 0,048$).

In der multivariaten Analyse waren die sarkomatoide Differenzierung ($HR = 3,99$; $p = 0,044$), das T-Stadium ($HR = 3,49$; $p < 0,001$) der R-Status ($HR = 2,88$; $p = 0,010$) und der N -Status ($HR = 2,22$; $p = 0,017$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Progressionsfreie Überleben. Die Hazard Ratio der periop. EK-Transfusion betrug 0,77 ($p = 0,415$).

Weitere Parameter siehe Tabelle 39.

Tabelle 39: Uni- und multivariate Analyse, Progressionsfreies Überleben, M0
99 Ereignisse, 9 Freiheitsgrade; CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
<i>Alter (> 65 vs. ≤ 65 Jahre)</i>	1,27	0,90 - 1,82	0,177	0,85	0,55 – 1,32	0,470
<i>T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)</i>	4,62	3,23 – 6,58	<0,001	3,49	2,23 – 5,43	<0,001
<i>Grading (G3 - 4 vs. G1 - 2)</i>	3,87	2,37 – 6,04	<0,001	2,17	1,20 – 3,70	0,012
<i>R-Status (R+ vs. R0)</i>	5,55	2,89 – 9,69	<0,001	2,88	1,32 – 5,67	0,010
<i>N-Status (N+ vs. N0)</i>	5,44	3,14 – 8,86	<0,001	2,22	1,17 – 3,96	0,017
<i>Sarkomatoide Differenzierung</i>	28,86	10,92 – 63,43	<0,001	3,99	1,04 – 12,58	0,044
<i>Klarzellig vs. nicht-klarzellig</i>	1,07	0,62 – 1,38	0,74	0,93	0,57 – 1,47	0,773
<i>CKD präop. (3 - 5 vs. 1 – 2)</i>	2,01	1,38 – 2,88	<0,001	1,70	1,07 – 2,67	0,026
<i>Periop. EK-Transfusion</i>	1,77	1,01 – 2,91	0,048	0,77	0,39 – 1,42	0,415

3.6.2. Einflussfaktoren Gesamtüberleben

In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben betrug die Hazard-Ratio der periop. EK-Transfusion 3,73 ($p < 0,001$) und die des präop. CKD 4,05 ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse waren das präop. CKD (HR = 2,83; $p < 0,001$), die EK-Transfusion (HR 2,01; $p = 0,017$) und der R-Status (HR = 2,70; $p = 0,037$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben. Für weitere Parameter und die Konfidenzintervalle siehe Tabelle 40.

Tabelle 40: Uni- und multivariate Analyse, Gesamtüberleben, M0
80 Ereignisse, 9 Freiheitsgrade; CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (> 65 vs. ≤ 65 Jahre)	2,08	1,39 – 3,17	<0,001	1,29	0,78 – 2,16	0,317
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	2,97	1,96 – 4,46	<0,001	1,23	0,77 – 2,26	0,291
Grading (G3 - 4 vs. G1 - 2)	4,21	2,50 – 6,76	<0,001	2,03	1,03 – 3,75	0,043
R-Status (R+ vs. R0)	5,32	2,58 – 9,77	<0,001	2,70	1,07 – 5,94	0,037
N-Status (N+ vs. N0)	4,08	2,04 – 7,37	<0,001	1,85	0,83 – 3,72	0,126
Sarkomatoide Differenzierung	22,00	8,40 – 47,73	<0,001	3,78	1,00 – 11,79	0,050
Klarzellig vs. nicht-klarzellig	1,00	0,63 – 1,55	0,990	1,02	0,59 – 1,69	0,938
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	4,05	2,72 – 6,06	<0,001	2,83	1,14 – 3,34	<0,001
Periop. EK-Transfusion	3,73	2,28 – 5,91	<0,001	2,01	1,14 – 3,45	0,017

3.6.3. Einflussfaktoren Krebs-spezifisches Überleben

In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Krebs-spezifische Überleben betrug die Hazard-Ratio der perioperativen EK-Transfusion 1,81 ($p = 0,309$).

In der multivariaten Analyse waren die sarkomatoide Differenzierung (HR = 13,23; $p = 0,010$), der N-Status (HR = 2,39; $p = 0,022$) und das Grading (HR = 4,57; $p = 0,008$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Krebs-spezifische Überleben.

Die perioperative EK-Transfusion zeigte eine Hazard-Ratio von 0,64; ($p = 0,473$).

Weitere Parameter siehe Tabelle 41.

Tabelle 41: Uni- und multivariate Analyse, Krebs-spezifisches Überleben, M0
24 Ereignisse; 9 Freiheitsgrade; CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (> 65 vs. ≤ 65 Jahre)	1,11	0,53 – 2,32	0,775	0,62	0,24 – 1,56	0,313
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	6,05	2,87 – 13,09	<0,001	2,07	0,73 – 5,54	0,164
Grading (G3 - 4 vs. G1 - 2)	10,23	4,63 – 21,70	<0,001	4,57	1,55 – 11,91	0,008
R-Status (R+ vs. R0)	12,01	4,40 – 28,09	<0,001	3,17	0,79 – 10,28	0,098
N-Status (N+ vs. N0)	7,73	2,83 – 18,05	<0,001	4,32	1,26 – 12,70	0,022
Sarkomatoide Differenzierung	75,00	24,14 – 194,85	<0,001	13,23	1,94 – 87,50	0,010
Klarzellig vs. nicht-klarzellig	0,74	0,60 – 2,85	0,447	0,90	0,33 – 2,36	0,901
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	3,02	1,44 – 6,28	0,004	2,56	0,98 – 6,50	0,055
Periop. EK-Transfusion	1,81	0,53 – 4,69	0,309	0,64	0,15 – 2,06	0,473

3.6.4. Einflussfaktoren Akutes Nierenversagen

Es wurde eine multi- und univariate Regressionsanalyse für das Auftreten eines akuten postoperativen Nierenversagens (ANV) durchgeführt, definiert als AKIN 2 - 3.

Hierbei betrug die Odds-Ratio in der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf die periop. EK-Transfusion 2,70 ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse waren die EK-Transfusion (OR = 2,95; $p = 0,001$), die arterielle Hypertonie (OR = 1,94; $p = 0,024$), das präoperative CKD (OR = 1,10; $p = 0,746$) und die OP-Art (OR = 2,10; $p = 0,003$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf akute Nierenfunktionsverschlechterung der PatientInnen.

Für weitere Parameter und die Konfidenzintervalle siehe Tabelle 42.

Tabelle 42: Uni- und multivariate Analyse, Akutes Nierenversagen, M0
10 Freiheitsgrade; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Alter (> 65 vs. ≤ 65 Jahre)	1,02	0,68 – 1,52	0,931	0,83	0,50 – 1,35	0,450
Adipositas	0,93	0,57 – 1,49	0,753	0,89	0,52 – 1,52	0,655
Diabetes Mellitus	1,39	0,84 – 2,29	0,201	1,31	0,74 – 2,31	0,351
Arterielle Hypertonie	2,08	1,26 – 3,46	0,005	1,94	1,09 – 3,47	0,024
ECOG (≥ 1 vs. 0)	2,32	1,23 – 4,36	0,009	1,77	0,84 – 3,73	0,131
OP-Art (RN vs. PN)	1,59	1,06 – 2,39	0,024	2,10	1,28 – 3,47	0,003
T-Stadium (T3-4 vs. T1-2)	0,90	0,53 – 1,51	0,683	0,56	0,30 – 1,06	0,073
Anämie prä-OP	1,38	0,86 – 2,22	0,185	0,78	0,42 – 1,44	0,420
CKD präop. (3-5 vs. 1-2)	1,60	1,03 – 2,47	0,035	1,10	0,63 – 1,91	0,746
Periop. EK-Transfusion	2,70	1,59 – 4,59	<0,001	2,95	1,52 – 5,73	0,001

3.6.5. Einflussfaktoren Chronische Nierenfunktionsverschlechterung

Die Regressionsanalyse wurde auch für die chronische Nierenfunktionsverschlechterung berechnet, für diese Analyse wurden nur die Personen mit präoperativem CKD von 1 oder 2 einbezogen ($n = 529$).

In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf die chronische Nierenfunktionsverschlechterung zeigte die perioperative EK-Transfusion eine Hazard-Ratio von 2,92 ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse waren die EK-Transfusion (HR = 2,32; $p = 0,006$), die radikale Nephrektomie (HR = 2,21; $p < 0,001$) und das ANV (HR = 1,77; $p = 0,008$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf die chronische Nierenfunktionsverschlechterung der PatientInnen.

Weitere Parameter siehe Tabelle 43.

Tabelle 43: Uni- und multivariate Analyse, Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, M0

160 Ereignisse; 10 Freiheitsgrade; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie; EK = Erythrozytenkonzentra; ANV = Akutes Nierenversagen; AKIN = Akute Kidney Injury

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (> 65 vs. ≤ 65 Jahre)	2,03	1,52 – 2,71	<0,001	1,76	1,26 – 2,46	0,001
Adipositas	1,09	0,78 – 1,51	0,596	0,99	0,67 – 1,43	0,951
Diabetes Mellitus	1,68	1,16 – 2,37	0,007	1,36	0,89 – 2,01	0,152
Arterielle Hypertonie	1,60	1,17 – 2,23	0,003	1,12	0,77 – 1,64	0,555
ECOG (≥ 1 vs. 0)	2,03	1,11 – 3,39	0,022	1,76	0,90 – 3,13	0,005
OP-Art (RN vs. PN)	2,78	2,09 – 3,73	<0,001	2,21	1,54 – 3,72	<0,001
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	2,24	1,60 – 3,09	<0,001	1,54	1,04 – 2,25	0,031
Anämie präop.	1,61	1,07 – 2,33	0,022	1,03	0,65 – 1,57	0,888
Periop. EK-Transfusion	2,92	1,68 – 4,73	<0,001	2,32	1,29 – 3,93	0,006
ANV (AKIN 2 - 3 vs. 0 - 1)	2,40	1,66 – 3,39	<0,001	1,77	1,17 – 2,61	0,008

3.6.6. Einflussfaktoren EK-Transfusion

Es wurde auch eine Analyse der Prädiktionsfaktoren für eine perioperative EK-Transfusion durchgeführt.

In der univariaten Analyse wies die präoperative Anämie eine Odds-Ratio von 9,26 ($p < 0,001$) auf, das präop. CKD-Stadium eine von 5,51 ($p < 0,001$) und der ECOG eine von 4,39 ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse waren die präoperative Anämie (OR = 5,84; $p < 0,001$), und das präoperative CKD (OR = 2,77; $p < 0,001$) unabhängige Risikofaktoren für eine perioperative EK-Transfusion.

Für weitere Parameter und die Konfidenzintervalle siehe Tabelle 44.

Tabelle 44: Uni- und multivariate Analyse, Wahrscheinlichkeit EK-Transfusion, M0
9 Freiheitsgrade; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Alter (> 65 vs. ≤ 65 Jahre)	3,18	1,92 – 5,26	<0,001	1,52	0,82 – 2,81	0,185
Adipositas	0,89	0,52 – 1,54	0,677	0,99	0,51 – 1,90	0,973
Diabetes Mellitus	2,53	1,51 – 4,23	<0,001	1,41	0,74 – 2,68	0,291
Arterielle Hypertonie	3,20	1,65 – 6,17	0,001	1,59	0,75 – 3,36	0,227
ECOG (≥ 1 vs. 0)	4,39	2,34 – 8,21	<0,001	2,13	0,99 – 4,57	0,052
OP-Art (RN vs. PN)	1,30	0,82 – 2,06	0,268	0,59	0,31 – 1,21	0,107
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	2,42	1,47 – 3,98	<0,001	1,88	0,95 – 3,72	0,071
Anämie prä-OP	9,26	5,67 – 15,13	<0,001	5,84	3,29 – 10,38	<0,001
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	5,51	3,42 – 8,88	<0,001	2,77	1,54 – 4,97	<0,001

3.7. Uni- und multivariate Regressionsanalyse – Gesamtkohorte (M0 & M1)

In die Analyse der Gesamtkohorte wurden die PatientInnen mit primär metastasierten Tumoren zusätzlich eingeschlossen. Die Gesamtpopulation betrug somit n = 851.

3.7.1. Einflussfaktoren Gesamtüberleben

In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben betrug die Hazard-Ratio der perioperative EK-Transfusion 3,68 ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse waren der M-Status (HR 8,34; $p < 0,001$), die perioperative EK-Transfusion (HR = 2,15; $p = 0,002$) und das präoperative CKD (HR = 2,55; $p < 0,001$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben der PatientInnen. Für weitere Parameter siehe Tabelle 45.

Tabelle 45: Uni- und multivariate Analyse, Gesamtüberleben, M0 & M1
114 Ereignisse; 10 Freiheitsgrade; CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (> 65 vs. ≤ 65 Jahre)	1,49	1,06 – 2,09	0,021	1,03	0,69 – 1,55	0,887
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	3,72	2,65 – 5,23	<0,001	1,66	1,08 – 2,52	0,020
Grading (G3 - 4 vs. G1 - 2)	5,63	3,82 – 8,14	<0,001	2,00	1,18 – 3,30	0,011
R-Status (R+ vs. R0)	5,24	2,93 – 8,71	<0,001	1,05	0,48 – 2,14	0,895
N-Status (N+ vs. N0)	5,60	3,50 – 8,60	<0,001	1,28	0,69 – 2,30	0,424
M-Status (M+ vs. M0)	13,19	8,85 – 19,29	<0,001	8,34	4,93 – 13,79	<0,001
Sarkomatoide Differenzierung	14,19	6,62 – 26,81	<0,001	1,92	0,66 – 4,88	0,217
Klarzellig vs. nicht-klarzellig	1,09	0,75 – 1,62	0,663	0,99	0,63 – 1,60	0,953
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	3,34	2,38 – 4,68	<0,001	2,55	1,68 – 3,85	<0,001
Periop. EK-Transfusion	3,68	2,44 – 5,42	<0,001	2,15	1,34 – 3,38	0,002

3.7.2. Einflussfaktoren Krebs-spezifisches Überleben

Bei der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Krebs-spezifische Überleben zeigte die perioperative EK-Transfusion eine Hazard-Ratio von 2,02 ($p = 0,075$).

In der multivariaten Analyse waren der M-Status ($HR = 14,03$; $p < 0,001$), das Grading ($HR = 2,73$; $p = 0,011$) und das präoperative CKD ($HR = 2,75$; $p = 0,004$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf das Krebs-spezifische Überleben der PatientInnen.

Tabelle 46: Uni- und multivariate Analyse, Krebs-spezifisches Überleben, M0 & M1
49 Ereignisse; 10 Freiheitsgrade; CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (>65 vs. ≤ 65 Jahre)	0,86	0,51 – 1,46	0,587	0,59	0,31 – 1,12	0,105
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	6,43	3,78 – 11,15	<0,001	2,22	1,14 – 4,31	0,019
Grading (G3 - 4 vs. G1 - 2)	11,10	6,44 – 18,99	<0,001	2,73	1,27 – 5,66	0,011
R-Status (R+ vs. R0)	9,85	4,81 – 18,51	<0,001	1,37	0,49 – 3,51	0,533
N-Status (N+ vs. N0)	10,06	5,54 – 17,51	<0,001	2,21	0,93 – 4,93	0,071
M-Status (M+ vs. M0)	32,09	18,64 – 55,34	<0,001	14,03	6,66 – 29,42	<0,001
Sarkomatoide Differenzierung	27,36	11,10 – 58,07	<0,001	1,43	0,31 – 5,70	0,632
Klarzellig vs. nicht-klarzellig	1,08	0,61 – 2,01	0,799	1,02	0,48 – 2,41	0,962
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	3,07	1,82 – 5,18	<0,001	2,75	1,40 – 5,33	0,004
Periop. EK-Transfusion	2,02	0,93 – 3,94	0,075	0,98	0,58 – 3,50	0,967

3.7.3. Einflussfaktoren Chronische Nierenfunktionsverschlechterung

In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf die chronische Nierenfunktionsverschlechterung betrug die Hazard-Ratio der EK-Transfusion 2,93 ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse waren die OP-Art ($HR = 2,25$; $p < 0,001$), die EK-Transfusion ($HR = 2,23$; $p = 0,008$), das Alter ($HR = 1,77$; $p = 0,001$) und das ANV ($HR = 1,74$; $p = 0,006$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf die chronische Nierenfunktionsverschlechterung der PatientInnen.

Tabelle 47: Uni- und multivariate Analyse, Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, M0 & M1

171 Ereignisse; 10 Freiheitsgrade; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie; EK = Erythrozytenkonzentrat; ANV = Akutes Nierenversagen; AKIN = Acute Kidney Injury

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (>65 vs. ≤ 65 Jahre)	2,04	1,55 – 2,70	<0,001	1,77	1,28 – 2,46	0,001
Adipositas	1,09	0,79 – 1,49	0,585	1,00	0,69 – 1,42	0,988
Diabetes Mellitus	1,67	1,17 – 2,33	0,005	1,34	0,90 – 1,87	0,149
Arterielle Hypertonie	1,59	1,18 – 2,19	0,002	1,12	0,78 – 1,62	0,546
ECOG (≥ 1 vs. 0)	2,08	1,19 – 3,37	0,012	1,72	0,93 – 2,95	0,083
OP-Art (RN vs. PN)	2,77	2,10 – 3,68	<0,001	2,25	1,59 – 3,20	<0,001
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	2,22	1,62 - 3,01	<0,001	1,52	1,04 – 2,18	0,031
Anämie präop.	1,51	1,03 – 2,16	0,036	1,06	0,69 – 1,59	0,783
Periop. EK-Transfusion	2,93	1,74 – 4,63	<0,001	2,23	1,26 – 3,70	0,007
ANV (AKIN 2 - 3 vs. 0 - 1)	2,33	1,64 – 3,26	<0,001	1,74	1,18 – 2,53	0,006

3.7.4. Einflussfaktoren EK-Transfusion

In der univariaten Analyse in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der EK-Transfusion zeigte die präoperative Anämie eine Hazard Ratio von 8,30 ($p < 0,001$), das präoperative CKD eine von 4,93 ($p < 0,001$), das T-Stadium eine von 2,49 ($p < 0,001$) und das ECOG eine von 3,83 ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse waren die präoperative Anämie (OR = 5,89; $p < 0,001$), das präoperative CKD (OR = 2,52; $p = 0,001$), das T-Stadium (OR = 2,13; $p = 0,019$) und der ECOG (OR = 2,11; $p = 0,044$) unabhängige Faktoren mit Einfluss auf die EK-Transfusion.

Tabelle 48: Uni- und multivariate Analyse, Wahrscheinlichkeit EK-Transfusion, M0 & M1 93 Ereignisse; 9 Freiheitsgrade; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie; CKD = Chronic Kidney Disease

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
<i>Alter (>65 vs. ≤ 65 Jahre)</i>	2,80	1,77 – 4,44	<0,001	1,36	0,77 – 2,40	0,282
<i>Adipositas</i>	0,87	0,52 – 1,46	0,600	0,92	0,50 – 2,41	0,803
<i>Diabetes Mellitus</i>	2,28	1,40 – 3,72	0,001	1,39	0,76 – 2,56	0,287
<i>Arterielle Hypertonie</i>	3,37	1,80 – 6,32	<0,001	1,83	0,90 – 3,73	0,097
<i>ECOG (≥ 1 vs. 0)</i>	3,83	2,10 – 7,00	<0,001	2,11	1,02 – 4,34	0,044
<i>OP-Art (RN vs. PN)</i>	1,42	0,92 – 2,18	0,114	0,66	0,36 – 1,20	0,174
<i>T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)</i>	2,49	1,58 – 3,93	<0,001	2,13	1,13 – 4,01	0,019
<i>Anämie prä-OP</i>	8,30	5,24 – 13,15	<0,001	5,89	3,43 – 10,13	<0,001
<i>CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)</i>	4,93	3,16 – 7,72	<0,001	2,52	1,46 – 4,35	0,001

3.8. Uni- und multivariate Regressionsanalyse – Primär Metastasierte (M1)

In diese Subgruppenanalyse wurden ausschließlich PatientInnen mit primär metastasierten Tumoren eingeschlossen. Die Population betrug somit n = 50.

3.8.1. Einflussfaktoren Gesamtüberleben

In der univariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben betrug die Hazard-Ratio der perioperativen EK-Transfusion 2,71 ($p = 0,016$). In der multivariaten Analyse war lediglich das präoperative CKD (HR = 3,11; $p = 0,021$) ein unabhängiger Faktor mit Einfluss auf das Gesamtüberleben bei primär metastasierten PatientInnen.

Tabelle 49: Uni- und multivariate Analyse, Gesamtüberleben, M1
34 Ereignisse, 9 Freiheitsgrade; CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (>65 vs. ≤ 65 Jahre)	0,89	0,44 – 1,74	0,741	0,44	0,16 – 1,11	0,083
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	1,75	0,90 – 3,54	0,099	1,72	0,76 – 3,99	0,193
Grading (G3 - 4 vs. G1 - 2)	2,37	1,17 – 4,90	0,016	2,28	0,82 – 6,31	0,113
R-Status (R+ vs. R0)	1,94	0,64 – 4,87	0,219	0,41	0,08 – 1,76	0,236
N-Status (N+ vs. N0)	1,75	0,85 – 3,42	0,123	2,26	0,78 – 6,39	0,129
Sarkomatoide Differenzierung	1,50	0,36 – 4,27	0,527	0,27	0,03 – 1,76	0,174
Klarzellig vs. nicht-klarzellig	0,63	0,30 – 1,50	0,282	0,62	0,18 – 2,28	0,452
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	2,07	1,04 – 4,05	0,040	3,11	1,20 – 7,72	0,021
Periop. EK-Transfusion	2,71	1,22 – 5,60	0,016	2,26	0,85 - 5,68	0,100

3.8.2. Einflussfaktoren Krebs-spezifisches Überleben

In univariaten Analyse des Krebs-spezifischen Überlebens betrug die Hazard-Ratio des Gradings 2,58 ($p = 0,028$). In der multivariaten Analyse gab es keine unabhängigen Faktoren mit Einfluss auf das Krebs-spezifische Überleben. Hier zeigte die perioperative EK-Transfusion eine Hazard-Ratio von 1,40 ($p = 0,634$) und der präoperative CKD eine von 2,30 ($p = 0,207$).

Tabelle 50: Uni- und multivariate Analyse, Krebs-spezifisches Überleben, M1
26 Ereignisse, 10 Freiheitsgrade; CKD = Chronic Kidney Disease; EK = Erythrozytenkonzentrat

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (>65 vs. ≤ 65 Jahre)	1,02	0,46 – 2,20	0,956	0,73	0,21 – 2,50	0,611
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	0,80	0,37 – 1,82	0,579	0,75	0,22 – 2,63	0,647
Grading (G3 - 4 vs. G1 - 2)	2,58	1,11 – 6,51	0,028	2,27	0,67 – 8,07	0,187
R-Status (R+ vs. R0)	2,16	0,68 – 5,87	0,177	0,65	0,10 – 4,76	0,666
N-Status (N+ vs. N0)	2,01	0,88 – 4,41	0,094	2,36	0,72 – 7,89	0,155
Sarkomatoide Differenzierung	3,71	0,57 – 14,18	0,146	0,48	0,01 – 14,22	0,674
Klarzellig vs. nicht-klarzellig	0,92	0,36 – 2,81	0,874	0,92	0,18 – 5,47	0,922
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	2,06	0,95 – 4,51	0,066	2,30	0,62 – 8,33	0,207
Periop. EK-Transfusion	1,69	0,55 – 4,38	0,337	1,40	0,33 – 5,71	0,634

3.8.3. Einflussfaktoren Chronische Nierenfunktionsverschlechterung

In der univariaten Analyse der chronischen Nierenfunktionsverschlechterung betrug die Hazard-Ratio des Alter 3,83 ($p = 0,020$). In der multivariaten Analyse gab es keine unabhängigen Faktoren mit Einfluss auf die chronische Nierenfunktionsverschlechterung.

Tabelle 51: Uni- und multivariate Analyse, Chronische Nierenfunktionsverschlechterung, M1

11 Ereignisse; 10 Freiheitsgrade; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie; EK = Erythrozytenkonzentrat; CKD = Chronic Kidney Disease; ANV = Akutes Nierenversagen; AKIN = Acute Kidney Injury

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p-Wert	HR	95% KI	p-Wert
Alter (>65 vs. ≤ 65 Jahre)	3,83	1,23 – 13,11	0,020	14,03	0,95 – 341,49	0,054
Adipositas	1,02	0,27 – 3,26	0,981	2,81	0,17 – 32,10	0,426
Diabetes Mellitus	1,10	0,30 – 3,35	0,880	0,05	0,01 – 2,96	0,167
Arterielle Hypertonie	0,90	0,28 – 3,45	0,871	0,68	0,03 – 6,97	0,754
ECOG (≥1 vs. 0)	1,48	0,22 – 6,19	0,639	0,09	0,01 – 3,22	0,200
OP-Art (RN vs. PN)	1,58	0,35 – 5,26	0,512	0,05	0,01 – 6,41	0,217
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	0,84	0,29 – 2,49	0,752	0,54	0,03 – 18,97	0,699
Anämie präop.	0,28	0,04 – 1,05	0,061	0,14	0,01 – 8,01	0,313
Periop. EK-Transfusion	1,80	0,28 – 6,88	0,478	1,48	0,06 – 20,47	0,775
ANV (AKIN 2 - 3 vs. 0 - 1)	1,34	0,30 – 4,43	0,747	2,75	0,33 – 35,77	0,350

3.8.4. Einflussfaktoren EK-Transfusion

Sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Analyse der Wahrscheinlichkeit einer EK-Transfusion gab es keine signifikanten Faktoren auf die EK-Transfusion bei PatientInnen mit primär metastasierten Tumoren.

Tabelle 52: Uni- und multivariate Analyse, Wahrscheinlichkeit EK-Transfusion, M1

11 Ereignisse; 9 Freiheitsgrade; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; OP = Operation; RN = radikale Nephrektomie; PN = partielle Nephrektomie; CKD = Chronic Kidney Disease

	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p-Wert	OR	95% KI	p-Wert
Alter (>65 vs. ≤ 65 Jahre)	1,67	0,43 – 6,50	0,462	1,33	0,16 – 11,16	0,794
Adipositas	0,62	0,11 – 3,50	0,592	0,83	0,08 – 9,20	0,881
Diabetes Mellitus	0,83	0,15 – 4,65	0,835	0,42	0,03 – 5,78	0,518
Arterielle Hypertonie	5,20	0,60 – 45,19	0,135	8,98	0,57 – 140,58	0,118
ECOG (≥1 vs. 0)	0,81	0,08 – 8,16	0,855	0,26	0,01 – 11,40	0,487
OP-Art (RN vs. PN)	1,02	0,18 – 5,77	0,986	3,22	0,11 – 98,19	0,502
T-Stadium (T3 - 4 vs. T1 - 2)	1,50	0,38 – 5,96	0,565	16,06	0,74 – 348,74	0,077
Anämie prä-OP	2,40	0,62 – 9,36	0,207	14,32	1,03 – 199,62	0,048
CKD präop. (3 - 5 vs. 1 - 2)	1,67	0,43 – 6,50	0,462	0,60	0,07 – 4,86	0,635

4. Diskussion

4.1 EK-Transfusion und onkologisches Langzeitergebnis

Die vorliegende Studie erfasste das langfristige onkologische Langzeitergebnis von PatientInnen nach NCC-Operation anhand des Progressionsfreien, des Krebs-spezifischen und des Gesamt-Überlebens. Die perioperative EK-Transfusion wurde als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben (HR: 2,01; $p = 0,017$), nicht jedoch für das Progressionsfreie Überleben (HR: 0,77; $p = 0,415$) und das Krebs-spezifische Überleben (HR: 0,64; $p = 0,473$) identifiziert.

Die Log-Rank-Analysen zeigten einen Unterschied zwischen den PatientInnen, die perioperativ eine EK-Transfusion erhielten und PatientInnen, bei denen eine Transfusion nicht notwendig war für das Progressionsfreie Überleben (5-Jahres-Progressionsfreiheit: keine EK-Transfusion: 84,7 %, EK-Transfusion: 74,7 %; $p = 0,033$) und das Gesamtüberleben (5-Jahres-Überleben: keine EK-Transfusion: 90,0 %, EK-Transfusion: 62,7 %; $p < 0,001$). Ein Unterschied im Gesamtüberleben fand sich auch in der Subgruppe mit primär metastasierten Tumoren ($p = 0,008$). Bei sowohl PatientInnen mit primär lokalisierten Tumoren (M0), als auch mit primär metastasierten Tumoren (M1) unterschieden sich die Gruppe mit und ohne EK-Transfusion in Bezug auf das Krebs-spezifische Überleben nicht ($p = 0,218$ und $p = 0,304$).

Somit konnte sowohl für PatientInnen mit lokalisiertem NCC, als auch mit primär-metastasierten NCC ein gleichgerichteter Effekt von perioperativen EK-Transfusionen auf das Gesamtüberleben und Krebs-spezifischen Tod festgestellt werden.

Jedoch war die perioperative EK-Transfusion bei beiden Gruppen mit Parametern assoziiert, die einen aggressiveren Tumor und präoperativ schlechte klinische Performance repräsentieren. So hatten PatientInnen, bei denen eine EK-Transfusion notwendig war, jeweils ein höheres Alter ($p < 0,001$), ein höheres Grading ($p = 0,003$) und T- ($p = 0,001$), N- ($p = 0,023$) und M-Stadium ($p = 0,001$), und einen höheren ECOG-Performance-Score ($p < 0,001$). Viele dieser Faktoren sind eigenständige unabhängige Prädiktoren für schlechtes onkologisches Langzeitergebnis. Dies beschreibt im Gesamtbild, dass PatientInnen mit einem aggressiveren Tumor und einer schlechteren präoperativen Performance eher eine EK-Transfusion benötigen. Somit wurden viele dieser Faktoren selbst in die multivariate Analyse aufgenommen, um eine Aussage über die möglichen Ursachen zu erhalten.

In der multivariaten Analyse der Einflussfaktoren auf das Progressions-freie Überleben konnten folgende unabhängige Einflussfaktoren identifiziert werden: Die sarkomatoide Differenzierung (HR: 3,99; $p = 0,044$), das T-Stadium (HR: 3,49; $p < 0,001$), der R-Status (HR: 2,88; $p = 0,010$), der N-Status (HR: 2,22; $p = 0,017$), das Grading (HR: 2,17; $p = 0,012$) und das präoperative chronische Nierenversagen (HR: 1,70; $p = 0,026$). Die perioperative Bluttransfusion war kein unabhängiger Einflussfaktor auf das Progressionsfreie Überleben (HR: 0,77; $p = 0,415$).

In der Vergangenheit befassten sich mehrere retrospektive Studien mit dem Zusammenhang von Bluttransfusionen und dem onkologischem Langzeitergebnis nach einer NCC-Operation und dies mit höchst unterschiedlichen Ergebnissen (30, 53-56, 86-90). Historisch gesehen waren Manyonda et al. (86) ($n = 80$; Transfusionsrate: 69 %) die ersten, die im Jahr 1986 einen Effekt von perioperativen Bluttransfusionen auf das Krebs-spezifische Überleben beschrieben. Demgegenüber zeigte jedoch eine Studie von Moffat et al. (87) aus den frühen 90er Jahren mit 126 PatientInnen bei einer Transfusionsrate von 63 % kein unterschiedliches onkologisches Langzeitergebnis zwischen den Gruppen mit und ohne perioperativen Transfusionen. In Studien aus den darauffolgenden Jahren zeigte sich bei Jakobsen et al. (89) ($n = 208$) hingegen einen Unterschied im 5-Jahres-Überleben zwischen PatientInnen mit und ohne EK-

Tranfusion. Jedoch konnte die Bluttransfusion in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden. Im Gegensatz dazu beschrieben Edna et al. (88) (n = 201) mehr als vier perioperative Bluttransfusionen als unabhängigen Risikofaktor für Tumor-spezifischen Tod bei PatientInnen mit NCC. Die Ergebnisse dieser Studien sind jedoch alle durch die geringe Anzahl von PatientInnen limitiert. Zudem repräsentieren sie höchstens das Zeitalter der radikalen Nephrektomien bei NCC und die Transfusionsprotokolle der 1970er und 1980er.

In den letzten Jahren wurden vermehrt größere Studien zum Themenkomplex onkologisches Langzeitergebnis nach NCC-Operation durchgeführt. Mehrere davon befassten sich auch mit dem Einfluss von Bluttransfusionen in diesem Setting. So fanden Soubra et al. (54) in einer Kohorte von 14.379 PatientInnen mit NCC für den Krebs-spezifischen Tod eine Hazard-Ratio für Bluttransfusionen von 1,39 ($p < 0,001$). Soria et al. (53) (n = 648) identifizierten eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Anzahl von perioperativen EKs auf das Krebs-spezifische Überleben.

Im Gegensatz dazu stellten Park et al. (90) (n Gesamt = 3.832), die auch ein Propensity-Score-Matching (n = 732) nach demographischen, operativen und pathologischen Parametern durchführten und darauffolgend eine multivariate Regressionsanalyse durchführten, für Krebs-spezifisches Überleben und das Progressionsfreie Überleben keinen Effekt der Bluttransfusionen fest. Linder et al. (30) (n = 2318) fanden ohne Matching keinen Effekt von EK-Transfusionen auf das Krebs-spezifische, sowie das Progressionsfreie Überleben. Jedoch wurde bei Linder et al. ein unabhängiger Einfluss auf das Gesamtüberleben festgestellt. Bei Park et al. war die perioperative EK-Transfusion vor dem Propensity-Score-Matching unabhängiger Risikofaktor für das Progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und für das Krebs-spezifische Überleben. Nach dem Matching war einzig ein unabhängiger Einfluss von EK-Transfusionen auf das Gesamtüberleben feststellbar. Die Ergebnisse dieser Studie ähneln somit denen der vorliegenden Studie, wobei hier kein Matching durchgeführt wurde. Auch Soubra et al. führten ein Propensity-Score-Matching durch, jedoch fehlten bei vielen PatientInnen die Angaben zu pathologischen Variablen wie Tumor-Stadium und Grading.

Zwei aktuelle Studien von Abu-Ghanem et al. (55) (n = 1159) und Tsivian et al. (56) (n = 1056) zeigten wiederum sowohl einen Effekt auf das Krebs-spezifische Überleben als auch auf das Gesamtüberleben nach multivariater Regressionsanalyse.

Die Studie von Linder et al. benutzte mit der hier durchgeführten Studie vergleichbare Methodik und lieferte vergleichbare Ergebnisse. Es erhielten dort jedoch 21% der PatientInnen Bluttransfusionen gegenüber 10,9 % in dieser Studie, was an unterschiedlichen Transfusionsprotokollen liegen könnte. Leider sind die Transfusionsprotokolle der Studie von Linder et al. unbekannt und womöglich nicht standardisiert, somit ist das Ergebnis abhängig vom behandelnden ärztlichen Personal und deren Einschätzung der Notwendigkeit einer Transfusion.

In der Studie von Linder et al. wurde die perioperative EK-Transfusion als unabhängiger Risikofaktor für Gesamtüberleben, nicht jedoch für Tumor-spezifischen Tod beschrieben. Die AutorInnen fanden für PatientInnen, die eine Transfusion benötigten, ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 56 %, im Vergleich zu 82 % bei PatientInnen ohne EK-Transfusion ($p < 0,001$).

In der vorliegenden Studie wurde ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 62,7 % vs. 90,0 % festgestellt ($p < 0,001$).

Als unabhängige Risikofaktoren für einen Tumor-assoziierten Tod fanden Linder et al. unter anderem Nuclear-Grading von 3 / 4 (HR: 2,99 / 4,80; $p < 0,001$) und pN1 (HR: 2,13; $p < 0,001$). Diese wurden auch in der vorliegenden Studie als unabhängige Risikofaktoren für das Krebs-spezifische Überleben identifiziert (Grading 3 - 4: HR:

4,57; $p = 0,008$; $pN1$: HR: 4,32; $p = 0,022$). Es wurden jedoch unterschiedliche Faktoren in die uni- und multivariate Analyse eingeschlossen, weswegen diese nur eingeschränkt vergleichbar sind. So nahmen Linder et al. den Faktor präoperativen CKD nicht in ihre Analyse mit auf. Dieser zeigte in dieser Studie einen unabhängigen Einfluss sowohl auf das Progressionsfreie Überleben (HR: 1,70; $p = 0,026$), als auch auf das Gesamtüberleben (HR: 2,83; $p < 0,001$).

Mit ähnlicher Methodik zeigt die Studie von Linder et al. auch die gleichen Schwächen wie die vorliegende Studie. Auf diese werde ich im weiteren Verlauf noch weiter eingehen. Die Studie von Park et al. ist in Bezug auf das onkologische Langzeitergebnis als methodisch valider zu betrachten, da sie ein Matching nach klinischen und pathologischen Faktoren durchführte. Dies war möglich durch die hohe Anzahl an PatientInnen ($n = 3.832$), welche die vorliegende Studie und die von Linder et al. nicht vorzeigen konnten. Bei Park et al. wurde nach dem Matching kein Einfluss von perioperativen Bluttransfusionen auf das Progressionsfreie sowie das Krebs-spezifische Überleben gefunden. Davor jedoch war die perioperative EK-Transfusion ein unabhängiger Risikofaktor für Progressionsfreies-, Krebs-spezifisches und Gesamt-Überleben. Es wäre somit möglich, dass bei der vorliegenden Studie nach einem Matching der Einfluss auf diese Langzeitergebnis-Parameter sich verändern könnte. Bei Soubra et al. wurde trotz Matching ein Effekt auf das onkologische Langzeitergebnis gefunden, was aber verzerrt sein könnte durch die hohe Anzahl an fehlenden pathologischen Faktoren. So fehlten bei deren Studie in Bezug auf das Tumor-Stadium 344 von 1501 Angaben, bei dem Grading fehlten bei 439 von 1501 PatientInnen Angaben.

Es wäre somit sinnvoll die vorliegende Studie fortzuführen und auf weitere Institutionen auszuweiten, um ein Matching durchführen zu können und eine ausreichende methodische Sicherheit über dieses Thema zu erreichen. Ein prospektiv randomisiertes Setting ist im Rahmen der EK-Transfusion als lebensrettende Sofortmaßnahme keine Option.

Bei den vorliegenden aktuellen Studien (30, 53-56, 90) wurden eine schlechtere präoperative Performance und ein weiter fortgeschrittener Tumor in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion festgestellt. Dies fand sich ebenfalls in der vorliegenden Studie und stellt somit, trotz Einbeziehung relevanter klinischer und pathologischer Faktoren in die multivariate Analyse, eine Gefahr für einen Confounding-Bias dar.

Die Ergebnisse von Kaffenberger et al. (64), bei denen einzelne Rhesus- oder AB0-Blutgruppen mit einem schlechterem onkologischem Langzeitergebnis bei PatientInnen mit NCC assoziiert waren, konnte hier nicht reproduziert werden. Die Gruppen unterschieden sich jeweils nicht in Bezug auf Überleben und Progress.

In Bezug auf die Gründe für das geringere Überleben von PatientInnen mit perioperativer EKT sind einige Thesen veröffentlicht worden.

Bei Tumormanipulation, wie zum Beispiel bei einer Operation, werden zirkulierende Tumorzellen frei, von denen aber lediglich geschätzte 0,01 % die körpereigene Abwehr überleben und zu Mikrometastasen führen (91).

In diesem Prozess könnten durch Transfusionen verursachte immunologische Veränderungen eine Relevanz auf Metastasierung und damit auf das Langzeitüberleben der PatientInnen haben. Durch verbliebene Leukozyten und biologisch aktive Zytokine in den verabreichten EKs werden Th2-Zellen aktiviert und NK-Zellen inaktiviert (92), welches potentiell zu einer inflammatorischen, immunsupprimierenden und damit potentiell Tumor-fördernden Umgebung führen könnte. Aus diesem Grund werden heutzutage EKs Leukozyten-depletiert verabreicht. Die genaue Ursache und der Mechanismus hinter dem in Studien gezeigten geringeren Überleben von PatientInnen mit EK-Transfusion ist somit nicht geklärt. In

Gesamtschau der Ergebnisse ist anzunehmen, dass das schlechtere onkologische Langzeitergebnis der Transfusionsgruppe vor allem die Schwere der Krankheit in dieser Gruppe repräsentiert.

4.2 Perioperative EK-Transfusion und Nierenfunktion

Da bei einer Nierenzellkarzinom-Operation auch funktionelles Nierengewebe entfernt wird, kann sich die Operation auf die Nierenfunktion auswirken. Das Ausmaß der Einschränkung der Nierenfunktion ist von vielen Operations-, PatientInnen- sowie Tumor-spezifischen Faktoren abhängig. Die vorliegende Studie stellt die erste Studie dar, die sich mit den Auswirkungen von perioperativen Bluttransfusionen auf die lang- und kurzfristige Nierenfunktion nach NCC-OP beschäftigt.

4.2.1 Periop. EK-Transfusion und akutes Nierenversagen

In der vorliegenden Studie wurden perioperative EK-Transfusion als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung des ANV, definiert als AKIN 2 – 3, identifiziert (OR: 2,95 $p = 0,001$). In der Gruppe mit EK-Transfusion waren hierbei höhere AKIN-Stadien festzustellen ($p < 0,001$).

Neben der perioperativen EK-Transfusion (OR: 2,95; $p = 0,001$) waren die radikale Nephrektomie (OR: 2,10; $p = 0,003$) und die präoperative arterielle Hypertonie (OR: 1,94; $p = 0,024$) unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines ANV.

Schmid et al. (93) identifizierten als Prädiktoren für ein akutes Nierenversagen bei NCC-Operationen die Faktoren männliches Geschlecht, radikale Nephrektomie, Alter, präoperative Komorbiditäten und präoperative CKD. Das postoperative akute Nierenversagen während des Krankenhausaufenthalts war hier neben anderen Faktoren mit Bluttransfusionen assoziiert. Jedoch wurde dort die perioperative Bluttransfusion nicht als Faktor in die multivariate Analyse mitaufgenommen.

Aktuell liegen vor allem Studien vor, welche den Einfluss von Bluttransfusionen auf das ANV im Rahmen von kardiologischen Interventionen untersuchen. So fanden Freeland et al. (94) in einer Metaanalyse nach Bypass- oder Herzklappen-OP ein hohes Risiko (OR: 5,25 ($p < 0,001$)) für präoperativ nierengesunde PatientInnen, die eine EKT benötigten, ein ANV innerhalb der ersten 14 Tage nach Operation zu entwickeln.

Bei Schmid et al. (93) wurden als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines ANV die präoperativen chronische Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadien 3 – 5) mit einer OR von 12,52 ($p < 0,001$), die präoperativen Anämie mit einer OR von 2,28 ($p < 0,001$) und die arterielle Hypertonie mit einer OR von 0,64 ($p < 0,001$) beschrieben. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen in dieser Studie gesammelten Ergebnisse, mit einer OR für die Entstehung eines ANV von präoperativer chronischer Nierenfunktionseinschränkung (CKD-Stadien 3 – 5) von 1,10 ($p = 0,745$), von einer präoperativen Anämie von 0,78 ($p = 0,420$), und von einer arteriellen Hypertonie von 1,94 ($p < 0,001$). Bei Schmid et al. orientierte sich jedoch die Definition von ANV an ICD-Diagnosen und nicht an Nierenfunktionsparametern wie in der vorliegenden Studie. Bei Schmidt et al. hatten nur ca. 5,5 % der PatientInnen ein ANV, im Vergleich zu einem Anteil von AKIN 2 - 3 in dieser Studie von 14,6 %, sodass die Studien diesbezüglich nur begrenzt miteinander verglichen werden können.

Als mögliche Ursachen der akuten Nierenschädigung durch Bluttransfusionen wurden eine Akkumulation von freiem Eisen durch Hämolyse, die toxische Wirkung von freiem Hämoglobin, die Depletion von ATP und 2,3 Disphosphoglycerat, die verloren gegangene Möglichkeit zur Produktion von NO, die geringere Verformbarkeit und die vorher beschriebenen inflammatorischen Prozesse beschrieben (94, 95).

Auch die Anämie und der Volumenmangel selbst kann durch renale Hypoperfusion zu einem prärenalen akuten Nierenversagen führen.

Da bei einer NCC-Operation mindestens ein Teil des funktionellen Nierengewebes entfernt wird, ist ein akutes Nierenversagen nach AKIN häufiger als im allgemein chirurgischen operativen Setting. In einer Metaanalyse von O'Connor et al. (96) (n = 82.514) wurde bei allgemein chirurgischen Eingriffen ein postoperatives ANV in 13,4 % der Fälle gefunden. In dieser Studie lag der Anteil mit AKIN ≥ 1 bei 71,8 %. Der Endpunkt ANV als AKIN 2 - 3 wurde hier gewählt, um die erwarteten veränderten Nierenwerte nach Nierenoperation auszugleichen, er sollte aber als prognostisch relevanter Wert kritisch hinterfragt werden.

In der vorliegenden Studie war ANV ein unabhängiger Risikofaktor (HR: 1,77; p = 0,008) für eine chronische Nierenfunktionsverschlechterung. Somit hatte der Endpunkt AKIN 2 - 3 prognostische Relevanz in Bezug auf das chronische Nierenversagen. Diese Ergebnisse untermauern die Ergebnisse von Cho et al. (69), die das akute Nierenversagen als unabhängigen Risikofaktor für das chronische Nierenversagen nach radikaler Nephrektomie beschrieben, hierbei aber die RIFLE -Definition des akuten Nierenversagens verwendete. Nach multivariater Analyse fanden sie für PatientInnen mit ANV ein 4,24-fach erhöhtes Risiko für eine langfristige Nierenfunktionsverschlechterung (p < 0,001).

Die hier gefundenen Ergebnisse sind ebenfalls vergleichbar mit den Ergebnissen einer Kohortenstudie von Amdur et al., die 5.404 PatientInnen mit ANV über 5 Jahre nachverfolgte (97). Diese hatten, verglichen zur Kontrollgruppe, ein 4 – 6-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Stadium 4 CKD.

Diese Auswirkungen von ANV auf die langfristige Nierenfunktion wurden repliziert bei anderen Erkrankungen wie Blasenkarzinom, HIV, post-Myokardinfarkt, sowie bei Herz-Operationen (98, 99).

Die potentiellen Pathomechanismen für die Entstehung von chronischen Nierenfunktionsstörungen aus ANV sind vielfältig und umfassen neben Nephron-Verlust die darauf folgende tubulo-interstitielle Fibrose und Glomerulosklerose (100). Die hier gefundenen Daten unterstreichen die Auswirkungen von ANV auf die langfristige Nierenfunktion, die bereits bei anderen Erkrankungen beschrieben wurden.

4.2.2 Periop. EK-Transfusion und chronische Nierenfunktionsverschlechterung

Die chronische Niereninsuffizienz stellt eine schwerwiegende längerfristige Komplikation nach NCC-Operationen dar. Neben der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens wie einer Dialyse und den damit verbundenen Risiken, ist die chronische Niereninsuffizienz mit einem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung und Tod assoziiert (101, 102). Auch die Kosten für das Gesundheitssystem durch die chronische Nierenfunktionsschädigung sind erheblich. Im Jahr 2009 betragen die Ausgaben in den USA von Medicaid für PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz 33,8 Milliarden US-Dollar und somit 15,9 % der Gesamtausgaben (103). Somit ist die langfristige Nierenfunktion ein wichtiger Parameter sowohl für das Langzeitergebnis der PatientInnen nach NCC-OP, als auch für das Gesundheitssystem. Durch die partielle Nephrektomie konnte die Rate an chronischer postoperativer Nierenfunktionsverschlechterung bereits gesenkt werden (68). Durch die frühere Detektion von NCCs treten zudem häufiger kleine NCCs mit einer prinzipiell guten Prognose auf. Bei diesen PatientInnen scheint die Verschlechterung der Nierenfunktion einen großen Effekt auf das Langzeitüberleben zu haben. So haben PatientInnen mit einem T1-Tumor nach Tumor-OP ein höheres Risiko an einer Nierenfunktionsstörung zu sterben, als an der Tumorerkrankung selbst (104).

In der vorliegenden Studie hatten bei einem medianem Nacherfassungszeitraum von 46 Monaten 36,6 % eine chronische Nierenfunktionsverschlechterung, also eine Änderung des präoperativen CKD-Stadiums von 1 - 2 auf postoperativ 3 - 5. Yap et al. (105) beschrieben eine Rate von New-Onset-CKD von 15,9 % bei einem medianen Nacherfassungs-Zeitraum von 56 Monaten, wobei nicht die errechnete Nierenfunktion sondern lediglich die ICD-Diagnose als Marker für die Entstehung von CKD hinzugezogen wurde.

In der hier vorliegenden Studie hatten in der Gruppe mit EK-Transfusion mehr Personen eine chronische Nierenfunktionsverschlechterung ($p = 0,013$).

Die perioperative EK-Transfusion konnte als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von einer chronischer Nierenfunktionsverschlechterung identifiziert werden (HR: 2,32; $p = 0,006$). Weitere unabhängige Risikofaktoren stellten die radikale Nephrektomie (HR: 2,21; $p < 0,001$), ein Alter von mehr als 65 Jahren (HR: 1,76; $p = 0,001$), ein akutes Nierenversagen AKIN-Stadium 2 - 3 (HR: 1,77; $p = 0,008$), ein ECOG von 1 oder mehr (HR: 1,76; $p = 0,005$) und ein T-Stadium von 3 - 5 (HR: 1,54; $p = 0,031$) dar.

In der Studie von Ahn et al. (106) wurde die radikale Nephrektomie als wichtigster Faktor identifiziert, wobei die EK-Transfusion nicht als Faktor in die multivariate Analyse einging.

Für die langfristige Nierendysfunktion nach einer Nierentumoroperation identifizierten Cho et al. (69) ($n = 519$) das akute Nierenversagen (OR 4,24; $p < 0,001$) und einen Diabetes Mellitus (2,74; $p = 0,035$) als unabhängige Risikofaktoren. Bei Ahn et al. (106) ($n = 551$) hingegen waren das Alter, die präoperativ niedrige eGFR, große Tumoren und die radikale Nephrektomie unabhängige Risikofaktoren. Die Auswirkungen von perioperativen Bluttransfusionen wurden jedoch nicht untersucht.

Bei 190 PatientInnen nach Lebertransplantation identifizierte Li et al. (107) die Bluttransfusion als nicht-unabhängigen Risikofaktor für langfristiges Nierenversagen, ansonsten fanden sich keine Studien zu diesem Thema.

In der Kaplan-Meier-Analyse der chronischen Nierenfunktionsverschlechterung fällt auf, dass der Anteil mit Nierenfunktionsstörung in der Gruppe mit EK-Transfusion vor allem in den ersten 36 Monaten zunimmt (vgl. Grafik 6; $p < 0,001$). Im längerfristigen Verlauf nähert sich die Gruppe mit EK-Transfusion der ohne EK-Transfusion an. Somit ist anzunehmen, dass sich die Bluttransfusion vor allem auf die kurz- und mittelfristige Nierenfunktion auswirkt.

Yap et al. (105) beschrieben ebenfalls eine zweizeitige Entstehung der chronischen Niereninsuffizienz, eine frühe innerhalb des unmittelbar postoperativen Zeitraums und eine späte innerhalb von Jahren postoperativ. In ihrer Auswertung war die radikale Nephrektomie in der multivariaten Analyse kein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von chronischer Niereninsuffizienz, wobei die EK-Transfusion nicht als Faktor miteinbezogen wurde. In der vorliegenden Studie war die radikale Nephrektomie mit einer Hazard-Ratio von 2,21 ($p < 0,001$) ein unabhängiger Risikofaktor. Die Studie von Yap et al. analysierte jedoch die chronische Nierenfunktionsverschlechterung anhand der ICD-Codierung des behandelnden Personals und nicht wie hier anhand der Nierenfunktion.

In Bezug auf Anzahl ($p = 0,094$) und Alter ($p = 0,063$) der Erythrozytenkonzentrate waren die Unterschiede in den Kaplan-Meier-Analysen nicht signifikant, was möglicherweise an der geringen Größe der Gruppen liegen könnte (jeweils $n = 27$). Hier ist weitere Forschung mit größeren Gruppen nötig, um diese Faktoren der Bluttransfusionen besser zu verstehen.

Auch beim Thema chronische Nierendysfunktion nach NCC-OP ist jedoch das vorher beschriebene Problem der Komorbiditäten und des damit verbundenen Confounding-Bias präsent; PatientInnen mit perioperativer EK-Transfusion sind älter, kränker und

haben fortgeschrittenere Tumore. Jedoch war in der multivariaten Analyse unter Einbeziehung des Alters und anderer klinischer und pathologischer Faktoren die perioperative EK-Transfusion der Faktor mit der höchsten Hazard-Ratio (HR: 2,32; $p = 0,006$).

Die genauen Ursachen für die langfristige Auswirkung von perioperativen Bluttransfusionen auf die Nierenfunktion bleiben unbekannt. Es ist hochwahrscheinlich, dass sich die akute postoperative Verschlechterung der Nierenfunktion auf die langfristige Nierenfunktion auswirkt, was bereits durch viele Studien (69, 97, 99) beschrieben wurde. Auch in dieser Studie war das akute Nierenversagen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von chronischer Nierenfunktionsverschlechterung (HR: 1,77; $p = 0,008$). Um weitere Mechanismen der Entstehung von chronischer Niereninsuffizienz in der Nierentumor Chirurgie zu verstehen ist weitere Forschung vonnöten.

4.3 Ausblick

Zur Reduzierung von perioperativen EK-Transfusionen gibt es inzwischen viele Möglichkeiten. Neben restriktiven Transfusionsprotokollen (108, 109) werden aktuell die präoperative Gabe von EPO oder Eisen, autologe Bluttransfusionen, intraoperative Cell-Saver und die akute normovolämische Hämodilution (ANH) (110) eingesetzt.

Nicht alle diese Methoden sind für onkologische Operationen geeignet, bei autologen Bluttransfusionen beispielsweise könnten zirkulierende Tumorzellen re-infundiert werden.

Zur Reduzierung der Transfusionsraten bei NCC-OP wurde in Studien die präoperative Embolisation der Nierenarterie durchgeführt, dies führte jedoch zu widersprüchlichen Effekten auf die Transfusionsrate (111, 112).

Über den Einsatz restriktiver Transfusionsprotokolle in onkologischem Setting gibt es bisher keine klare Meinung. Bei PatientInnen mit Tumoren des hepato-pancreato-biliären Bereichs wurde der Einsatz restriktiver Transfusionsprotokolle in mehreren Studien als nicht-unterlegen beschrieben (113, 114). Im Gegensatz dazu beschrieben de Almeida et al. bei onkologischen PatientInnen in einer randomisierten kontrollierten Studie den Einsatz von restriktiven Transfusionsprotokollen als Ursache für eine Mortalitäts-Verdopplung (115).

Durch die Entnahme von funktionellem Nierengewebe während der NCC-OP kommt es vermehrt zu ANV. Diese Studie zeigte, dass ANV ein Risikofaktor für die Entstehung einer langzeitigen Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Prävention eines postoperativen ANV ist somit essentiell für die Reduzierung der Inzidenz von chronischer Nierenfunktionsverschlechterung bei diesen PatientInnen.

Zu den Hauptpunkte in der Prävention von AKI zählen die Vorbeugung eines Volumenmangels und das Aufrechterhalten eines mittleren arteriellen Drucks (MAP) von > 65 mmHg während der Operation (116). Im Feld der NCC-Operationen ist weitere Forschung vonnöten, um die Inzidenz von ANV zu verringern.

In der vorliegenden Studie wurden als prädiktive Faktoren einer EK-Transfusion in der multivariaten Analyse die präoperative Anämie (OR 5,83; $p < 0,001$) und die präoperative GFR von < 60 ml/min (OR 2,77; $p < 0,001$) identifiziert.

Dies könnte dem ärztlichen Personal helfen, PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für perioperative EK-Transfusionen zu identifizieren und diese eventuell blutverlustarmen chirurgischen Methoden oder präoperativer Optimierung des Hbs zuzuführen. Dies sollte ein Gegenstand zukünftiger Forschung sein, idealerweise in einem prospektiven randomisierten Setting.

4.4 Stärken und Limitationen

Mit einem Kollektiv von insgesamt 851 eingeschlossenen Personen und einem medianen Follow-up von 46 (M0 & M1) bzw. 48 (M0) Monaten wurden die Auswirkungen von Bluttransfusionen anhand eines großen Kollektivs über einen langen Zeitraum untersucht.

Durch die strukturierte Erhebung des Follow-ups und der Nierenfunktionsparameter direkt bei den niedergelassenen und im weiteren postoperativ behandelnden KollegInnen wurde bei einem Großteil der PatientInnen die Mindestanzahl von 6 Monaten Nacherfassungszeitraum erreicht und dadurch ein qualitativ hochwertiges Follow-up ermöglicht. Die Erfassung von Nierenfunktionsparametern von mehreren verschiedenen prä- und postoperativen Zeitpunkten ermöglichte ein möglichst realitätsnahes Bild der Nierenfunktion. Weitere Daten wurden direkt an der Primärquelle erhoben, so zum Beispiel in den Operationsprotokollen sowie der Datenbank der Transfusionsmedizin.

Die Hauptlimitation dieser Studie ist ihr retrospektiver nicht-randomisierter Charakter und der mit dieser Studienart verknüpfte Confounding-Bias. Durch die Anwesenheit einer großen Anzahl von Faktoren und damit Confoundern, die das Überleben, die Progression und auch die Nierenfunktion von onkologischen PatientInnen beeinflussen, könnten trotz Einbringung standardisierter Parameter relevante Faktoren außenvorgelassen worden sein.

Die verhältnismäßig geringe Anzahl an PatientInnen mit perioperativer EK-Transfusion und das seltene Auftreten des Endpunkts NCC-spezifischer Tod verhinderten außerdem multivariate Analysen in Bezug auf Dosisabhängigkeit und Alter der EKs, sowie Auswertungen mit mehr Parametern und in weiteren Subgruppen.

Außerdem fehlten bei einem Großteil der Patienten Angaben zum intraoperativen Blutverlust, zu den Blutgruppen Rhesus E- und C sowie Kell, weswegen diese Parameter nicht ausgewertet werden konnten.

Während des langen Erhebungszeitraums von 10 Jahren kam es zu Änderungen der TNM-Klassifikation. Außerdem wurde die CKD-Definition nach KDIGO, welche konstante Werte über mehr als drei Monate erfordert, für die präoperativen Werte nicht eingehalten, da nur ein Wert vorhanden war. Im langfristigen Follow-up wurde versucht zwei Kreatinin-Werte mit einem Abstand von mehr als drei Monaten zu erheben. Jedoch wurden zur Erhaltung eines möglichst großen Kollektivs auch PatientInnen in die Analyse eingeschlossen, bei denen nur ein langfristiger postoperativer Wert erhoben werden konnte.

Bei der Auswertung in Bezug auf Auswirkung von Bluttransfusionen auf die kurzfristige Nierenfunktion wurde zudem nicht erhoben, ob die Bluttransfusion vor oder nach der Erhebung des Nierenwertes erfolgte, sodass hier letztlich keine Aussage bzgl. des direkten Zusammenhangs gemacht werden konnte.

Trotz des relativ langen medianen Nacherfassungszeitraums kann es bei manchen PatientInnen zu Spätprogressionen gekommen sein, welche in dieser Studie nicht erfasst werden konnten.

Die Daten wurden außerdem lediglich an einer Institution erfasst und benötigen externe Validierung.

5. Zusammenfassung

Perioperative Bluttransfusionen in der Nierentumorchirurgie – Der Einfluss auf die Nierenfunktion und das onkologische Langzeitergebnis

Autor: Johannes de Gilde
Institut / Klinik: Klinik für Urologie und Urochirurgie der Medizinischen Fakultät
Mannheim
Doktorvater: Prof. Dr. med. Maximilian Kriegmair

Die radikale oder partielle Nephrektomie ist die operative Standardtherapie des Nierenzellkarzinoms. Eine perioperative Anämie mit Notwendigkeit einer Bluttransfusion stellt eine klinisch relevante Komplikation dieses operativen Eingriffs dar. Bisherige Studien lassen einen Einfluss einer Bluttransfusion auf das onkologische Langzeitergebnis vermuten, während die Auswirkung auf die postoperative Nierenfunktion bisher nicht untersucht sind. Ziel dieser Arbeit war es den Zusammenhang einer perioperativen Bluttransfusion mit dem onkologischen Verlauf und der postoperativen Nierenfunktion an einem großen Kollektiv von PatientInnen mit Nierenzellkarzinom zu untersuchen.

Es wurden retrospektiv Daten von konsekutiven PatientInnen der Klinik für Urologie und Urochirurgie des Universitätsklinikums Mannheim erhoben, welche im Zeitraum Januar 2005 bis Dezember 2015 einer radikalen oder partiellen Nephrektomie bei Nierenzellkarzinom unterzogen wurden. Erfasst wurden dabei demographische und klinische Parameter, operative und perioperative Daten inklusive Parametern der Bluttransfusion, sowie funktionelle und onkologische Endpunkt-Parameter. Primärer Endpunkt der Studie war dabei das Progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte das Gesamtüberleben, das Krebs-spezifische Überleben und das Überleben ohne chronische Nierenfunktionsverschlechterung. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log Rank Test. Die multivariate Analyse erfolgte mittels linearer Cox-Regressionsanalyse. Die Auswertung wurde mittels statistischer Software durchgeführt (JMP 13.0.0 SAS Institute)

Es wurden insgesamt 851 PatientInnen in die Studie eingeschlossen, von denen 93 PatientInnen (10,9 %) eine perioperative Bluttransfusion erhielten. Das Follow-up betrug im Median 46 (IQR 28 - 72). Monate.

Die PatientInnen in der Gruppe mit perioperativer Erythrozyten-Konzentrat (EK)-Gabe waren im Median signifikant älter (72 vs. 64 Jahre; $p < 0,001$), hatten einen höheren ECOG-Performance-Score (ECOG ≥ 1 : 23 % vs. 6,4 %; $p < 0,001$) und einen höheren Anteil an kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Des Weiteren wurden in dieser Gruppe fortgeschrittenere Tumore (T-Stadium der TNM-Klassifikation: T3 - 4: 34,2 % vs. 17,6 %; $p = 0,001$) sowie ein höheres Grading (G3 - 4: 17,1 % vs. 6,7 %; $p = 0,003$) beobachtet. Die Rate an höhergradigen OP-Komplikationen (34,2 % vs. 7,5 %; $p < 0,001$), akutem postoperativem Nierenversagen (AKIN 2-3: 28,0 % vs. 12,7 %; $p < 0,001$) und langfristiger chronischer Nierenfunktionsverschlechterung (59,3 % vs. 34,5 %; $p = 0,013$) war in dieser Gruppe jeweils signifikant höher.

In der Log-Rank Analyse zeigte sich für die die Gruppe mit EK-Gabe ein signifikant geringeres Progressionsfreies ($p = 0,033$), Gesamt- ($p < 0,001$) und geringeres Überleben ohne chronische Nierenfunktionsverschlechterung ($p < 0,001$).

In der multivariaten Analyse war der Einfluss der perioperativen Bluttransfusion sowohl auf das Progressionsfreie Überleben als auch auf das Krebs-spezifische Überleben nicht signifikant. Die Gabe von perioperativen Bluttransfusionen waren ein unabhängiger Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben ($p = 0,017$) mit einer Hazard-Ratio von 2,01.

Es wurde ein unabhängiger Einfluss von perioperativen Bluttransfusionen auf das akute Nierenversagen (HR: 2,95; $p < 0,001$), sowie auf die chronische Nierenfunktionsverschlechterung (HR: 2,32; $p < 0,001$) festgestellt.

In dieser Studie zeigte sich ein schlechteres Gesamtüberleben für PatientInnen mit perioperativ applizierten Bluttransfusionen im Vergleich zu PatientInnen, welche keine Erythrozytenkonzentrate erhielten. Das schlechtere Gesamtüberleben lässt sich am ehesten auf die Komorbiditäten der PatientInnen und die fortgeschritteneren Karzinome in dieser Gruppe zurückführen. Bezüglich des Progressionsfreien Überlebens und des Krebs-spezifischen Überlebens konnte kein unabhängiger Einfluss von Transfusionen im Rahmen der Nierentumor Chirurgie gezeigt werden, was sich mit den Ergebnissen mehrerer aktuell publizierte Studien deckt und die Ergebnisse ältere Arbeiten widerlegt.

In dieser Studie konnte erstmalig ein möglicher Zusammenhang einer Bluttransfusion mit einer akuten und/oder chronischen Nierenfunktionsstörung bei PatientInnen nach Nierentumor Chirurgie nachgewiesen werden. Obwohl unklar bleibt, ob ein kausaler Zusammenhang besteht, unterstreicht dies die Notwendigkeit einer Reduktion von Bluttransfusionen zum Beispiel durch präoperatives Blut-Management und die engmaschige nephrologische Anbindung entsprechender RisikopatientInnen.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2013/2014, Available at: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergaengene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?__blob=publicationFile. Accessed 08.05.2020
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, Available at: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf. Accessed 08.05.2020
3. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A: Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol*, 163: 426-430, 2000
4. Dhote R, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G: Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urologic Clinics of North America*, 31: 237-247, 2004 <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2004.01.004>
5. Sobin LH, Wittekind CC, Cancer IUa: *TNM classification of malignant tumours / edited by L.H. Sobin and Ch. Wittekind.*, New York, Wiley-Liss, 2002
6. Edge SBC, C.C. Byrd, D.R.: *AJC Cancer Staging Manual*, New York, Springer, 2010
7. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 6: 655-663, 1982
8. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al.: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 37: 1469-1489, 2013 [10.1097/PAS.0b013e318299f2d1](https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318299f2d1)
9. Organisation WH: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System*, Lyon, IARC Press, 2004
10. Herold G: *Innere Medizin*, Köln, Herold, 2017
11. Fink SEK, Pahernik S, Hallscheidt P, Zeier M: Nierenzellkarzinom. *Der Nephrologe*, 10: 513-522, 2015 [10.1007/s11560-015-0015-4](https://doi.org/10.1007/s11560-015-0015-4)
12. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF: Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 28: 1165-1177, 1971
13. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H: Guidelines on Renal Cell Cancer. *European Urology*, 40: 252-255, 2001
14. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK: Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*, 98: 1331-1334, 2006 [10.1093/jnci/djj362](https://doi.org/10.1093/jnci/djj362)
15. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM: Renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 335: 865-875, 1996

16. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat S, Trinh Q-D, Briganti A, et al.: Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Annals of Oncology*, 23: 973-980, 2011
17. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, Hafez KS, Gore JL, Miller DC: Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *Jama*, 307: 1629-1635, 2012 10.1001/jama.2012.475
18. Massari F, Di Nunno V, Gatto L, Santoni M, Schiavina R, Cosmai L, et al.: Should CARMENA Really Change our Attitude Towards Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Targeted Therapy. *Targeted Oncology*, 13: 705-714, 2018 10.1007/s11523-018-0601-2
19. Pindoria N, Raison N, Blecher G, Catterwell R, Dasgupta P: Cytoreductive nephrectomy in the era of targeted therapies: a review. *BJU international*, 120: 320-328, 2017 10.1111/bju.13860
20. Hong X, Li F, Tang K, Pang S, Lin G, Li S, et al.: Prognostic value of cytoreductive nephrectomy combined with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, 48: 967-975, 2016 10.1007/s11255-016-1233-z
21. Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, Maines F, Facchinetti F, Bria E, et al.: Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. *Anticancer Drugs*, 24: 535-554, 2013 10.1097/CAD.0b013e3283609ec1
22. Fojo AT, Shen DW, Mickley LA, Pastan I, Gottesman MM: Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. *J Clin Oncol*, 5: 1922-1927, 1987 10.1200/jco.1987.5.12.1922
23. Wei W, Peng R, Kuang L, Xu C, Cao Y, Zeng L, et al.: Evaluation of immunotherapy and targeted therapy treatment on renal cell carcinoma: A Bayesian network analysis. *Oncology Letters*, 19: 261-270, 2020
24. Kirchner H, Merseburger AS: Nebenwirkungen von zielgerichteten Medikamenten bei der Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms. *Der Onkologe*, 17: 155-162, 2011 10.1007/s00761-010-1977-5
25. Campbell SC, Novick AC, Strem SB, Klein E, Licht M: Complications of Nephron Sparing Surgery for Renal Tumors. *The Journal of Urology*, 151: 1177-1180, 1994 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35207-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35207-2)
26. Ghavamian R, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H, Blute ML: Renal Cell Carcinoma in the Solitary Kidney: An Analysis of Complications and Outcome After Nephron Sparing Surgery. *The Journal of Urology*, 168: 454-459, 2002 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64657-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64657-5)
27. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR: Management of small unilateral renal cell carcinomas: Radical versus nephron-sparing surgery. *Urology*, 45: 34-40, 1995 [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(95\)96306-5](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(95)96306-5)
28. Stephenson AJ, Hakimi AA, Snyder ME, Russo P: Complications of Radical and Partial Nephrectomy in a Large Contemporary Cohort. *The Journal of Urology*, 171: 130-134, 2004 <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000101281.04634.13>

29. Klatter T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk J, Kutikov A, Macchi V, et al.: A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *European urology*, 68: 980-992, 2015 10.1016/j.eururo.2015.04.010
30. Linder BJ, Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Gastineau DA, et al.: The impact of perioperative blood transfusion on survival after nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC). *BJU international*, 114: 368-374, 2014 10.1111/bju.12535
31. Patard J-J, Pantuck AJ, Crepel M, Lam JS, Bellec L, Albouy B, et al.: Morbidity and clinical outcome of nephron-sparing surgery in relation to tumour size and indication. *European urology*, 52: 148-154, 2007
32. Richstone L, Montag S, Ost MC, Reggio E, Seideman C, Permpongkosol S, et al.: Predictors of hemorrhage after laparoscopic partial nephrectomy. *Urology*, 77: 88-91, 2011
33. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 166: 63-67, 2001
34. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, et al.: Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer*, 104: 1362-1371, 2005
35. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J: A Review on Follow-Up Strategies for Renal Cell Carcinoma after Nephrectomy. *European Urology*, 51: 1490-1501, 2007 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.031>
36. Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, et al.: Late Recurrence of Renal Cell Carcinoma: Retrospective and Collaborative Study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology*, 77: 379-384, 2011 <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.07.462>
37. Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, Picken MM: Metastatic renal cell carcinoma. *Current treatment options in oncology*, 4: 385-390, 2003
38. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, et al.: Improved Prognostication of Renal Cell Carcinoma Using an Integrated Staging System. *Journal of Clinical Oncology*, 19: 1649-1657, 2001 10.1200/jco.2001.19.6.1649
39. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 17: 2530-2540, 1999 10.1200/jco.1999.17.8.2530
40. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al.: Prognostic Factors for Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Agents: Results From a Large, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27: 5794-5799, 2009 10.1200/jco.2008.21.4809
41. Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, Futamura M, Saji S: Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase–polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Annals of surgery*, 232: 58, 2000
42. Cata J, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler D: Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *British journal of anaesthesia*, 110: 690-701, 2013
43. Opelz G, Terasaki PI: Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *New England Journal of Medicine*, 299: 799-803, 1978

44. Chung M, Steinmetz O, Gordon P: Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. *British journal of surgery*, 80: 427-432, 1993
45. Chau JK, Harris JR, Seikaly HR: Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 39, 2010
46. Amato A, Pescatori M: Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. 2006
47. Wang C-C, Iyer SG, Low JK, Lin C-Y, Wang S-H, Lu S-N, et al.: Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 16: 1832-1842, 2009
48. Sene A, Jeacock J, Robinson C, Walsh S, Kingston R: Blood transfusion does not have an adverse effect on survival after operation for colorectal cancer. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 75: 261, 1993
49. Ford BS, Sharma S, Rezaishiraz H, Huben RS, Mohler JL: Effect of perioperative blood transfusion on prostate cancer recurrence. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier, 2008 pp 364-367
50. Tang R, Wang JY, Chien CR, Chen JS, Lin SE, Fan HA: The association between perioperative blood transfusion and survival of patients with colorectal cancer. *Cancer*, 72: 341-348, 1993
51. Weiden PL, Bean MA, Schultz P: Perioperative blood transfusion does not increase the risk of colorectal cancer recurrence. *Cancer*, 60: 870-874, 1987
52. Park YH, Kim YJ, Kang SH, Kim HH, Byun SS, Lee JY, et al.: Association between Perioperative Blood Transfusion and Oncologic Outcomes after Curative Surgery for Renal Cell Carcinoma. *J Cancer*, 7: 965-972, 2016 10.7150/jca.15073
53. Soria F, de Martino M, Leitner CV, Moschini M, Shariat SF, Klatte T: Perioperative Allogenic Blood Transfusion in Renal Cell Carcinoma: Risk Factors and Effect on Long-term Outcomes. *Clinical Genitourinary Cancer*, 15: e421-e427, 2017 <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.12.002>
54. Soubra A, Zabell JR, Adejoro O, Konety BR: Effect of Perioperative Blood Transfusion on Mortality for Major Urologic Malignancies. *Clinical Genitourinary Cancer*, 13: e173-e181, 2015 <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.12.006>
55. Abu-Ghanem Y, Zilberman DE, Dotan Z, Kaver I, Ramon J: Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 36: 12.e15-12.e20, 2018 <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.09.006>
56. Tsivian M, Abern MR, Tsivian E, Sze C, Jibara G, Rampersaud EN, et al.: Effect of blood transfusions on oncological outcomes of surgically treated localized renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 36: 362.e361-362.e367, 2018 <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.04.014>
57. Yao HS, Wang Q, Wang WJ, Hu ZQ: Intraoperative allogeneic red blood cell transfusion in ampullary cancer outcome after curative pancreatoduodenectomy: a clinical study and meta-analysis. *World journal of surgery*, 32: 2038-2046, 2008
58. Edna T-H, Bjerkeset T: Perioperative blood transfusions reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 41: 451-459, 1998

59. Mynster T, Nielsen HJ, Danish RCCSG: Storage time of transfused blood and disease recurrence after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*, 44: 955-964, 2001
60. Atzil S, Arad M, Glasner A, Abiri N, Avraham R, Greenfeld K, et al.: Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 109: 989-997, 2008
61. Newell GR, Gordon JE, Monlezun AP, Horwitz JS: ABO blood groups and cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 52: 1425-1430, 1974
62. Annese V, Minervini M, Gabbrielli A, Gambassi G, Manna R: ABO blood groups and cancer of the pancreas. *International Journal of Pancreatology*, 6: 81, 1990
63. Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB: ABO blood group and cancer. *European Journal of Cancer*, 46: 3345-3350, 2010 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.08.009>
64. Kaffenberger SD, Morgan TM, Stratton KL, Boachie AM, Barocas DA, Chang SS, et al.: ABO blood group is a predictor of survival in patients undergoing surgery for renal cell carcinoma. *BJU international*, 110: E641-E646, 2012
65. Meany DL, Chan DW: Aberrant glycosylation associated with enzymes as cancer biomarkers. *Clinical Proteomics*, 8: 7, 2011 [10.1186/1559-0275-8-7](https://doi.org/10.1186/1559-0275-8-7)
66. Cordon-Cardo C, Lloyd KO, Finstad CL, McGroarty ME, Reuter VE, Bander NH, et al.: Immunoanatomic distribution of blood group antigens in the human urinary tract. Influence of secretor status. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 55: 444-454, 1986
67. Lau WKO, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H: Matched Comparison of Radical Nephrectomy vs Nephron-Sparing Surgery in Patients With Unilateral Renal Cell Carcinoma and a Normal Contralateral Kidney. *Mayo Clinic Proceedings*, 75: 1236-1242, 2000 <https://doi.org/10.4065/75.12.1236>
68. Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW: Impact of partial nephrectomy on kidney function in patients with renal cell carcinoma. *BMC Nephrol*, 15: 181, 2014 [10.1186/1471-2369-15-181](https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-181)
69. Cho A, Lee JE, Kwon GY, Huh W, Lee HM, Kim YG, et al.: Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*, 26: 3496-3501, 2011 [10.1093/ndt/gfr094](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr094)
70. Ellis RJ, Del Vecchio SJ, Ng KL, Dimeski G, Pascoe EM, Hawley CM, et al.: Factors associated with acutely elevated serum creatinine following radical tumour nephrectomy: the Correlates of Kidney Dysfunction-Tumour Nephrectomy Database study. *Transl Androl Urol*, 6: 899-909, 2017 [10.21037/tau.2017.08.15](https://doi.org/10.21037/tau.2017.08.15)
71. Freeland K, Hamidian Jahromi A, Duvall LM, Mancini MC: Postoperative blood transfusion is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Journal of Nephropathology*, 4: 121-126, 2015 [10.12860/jnp.2015.23](https://doi.org/10.12860/jnp.2015.23)
72. Wang J, Yu W, Zhou Y, Yang Y, Li C, Liu N, et al.: Independent Risk Factors Contributing to Acute Kidney Injury According to Updated Valve Academic Research Consortium-2 Criteria After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis and Meta-regression of 13 Studies. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 31: 816-826, 2017

73. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, et al.: The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Archives of internal medicine*, 171: 226-233, 2011
74. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al.: Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *New England Journal of Medicine*, 349: 931-940, 2003
75. Eva Y, Cheung WY, Ng KF, Luk KD: Reducing perioperative blood loss and allogeneic blood transfusion in patients undergoing major spine surgery. *JBJS*, 93: 1268-1277, 2011
76. Organisation WH: Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 854: 1-452, 1995
77. Organisation WH: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 894: i-xii, 1-253, 2000
78. Organisation WH: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363: 157-163, 2004 10.1016/s0140-6736(03)15268-3
79. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al.: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5: 649-655, 1982
80. Sobin LH, Gospodarowicz MKMK, Wittekind CC, Cancer IUa: *TNM classification of malignant tumours*, England, Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2009
81. Moch H: WHO-ISUP-Graduierungssystem für Nierenkarzinome. *Der Pathologe*, 37: 355-360, 2016 10.1007/s00292-016-0171-y
82. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, 240: 205-213, 2004
83. Organisation WH: Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 405: 5-37, 1968
84. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, et al.: Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. *Am J Kidney Dis*, 65: 177-205, 2015 10.1053/j.ajkd.2014.10.013
85. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al.: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, 11: R31, 2007 10.1186/cc5713
86. Manyonda IT, Shaw DE, Foulkes A, Osborn DE: Renal cell carcinoma: blood transfusion and survival. *British Medical Journal (Clinical research ed)*, 293: 537-538, 1986
87. Moffat LEF, Sunderland GT, Lamont D: Blood Transfusion and Survival Following Nephrectomy for Carcinoma of Kidney. *British Journal of Urology*, 60: 316-319, 1987 doi:10.1111/j.1464-410X.1987.tb04975.x
88. Edna T-H, Vada K, Hesselberg F, Mjølnerod OK: Blood Transfusion and Survival Following Surgery for Renal Carcinoma. *British Journal of Urology*, 70: 135-138, 1992 doi:10.1111/j.1464-410X.1992.tb15690.x

89. Jakobsen E, Eickhoff J, Andersen J, Ottesen M: Perioperative blood transfusion does not affect survival after operation for renal cell cancer. *European urology*, 26: 145-148, 1994
90. Park YH, Kim Y-J, Kang SH, Kim HH, Byun S-S, Lee JY, et al.: Association between Perioperative Blood Transfusion and Oncologic Outcomes after Curative Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Journal of Cancer*, 7: 965-972, 2016 10.7150/jca.15073
91. Joyce JA, Pollard JW: Microenvironmental regulation of metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 9: 239, 2008 10.1038/nrc2618
92. EDNA T-H, VADA K, HESSELBERG F, MJØLNERØD OK: Blood Transfusion and Survival Following Surgery for Renal Carcinoma. *British Journal of Urology*, 70: 135-138, 1992 doi:10.1111/j.1464-410X.1992.tb15690.x
93. Schmid M, Krishna N, Ravi P, Meyer CP, Becker A, Dalela D, et al.: Trends of acute kidney injury after radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 34: 293.e291-293.e210, 2016 <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.02.018>
94. Freeland K, Hamidian Jahromi A, Duvall LM, Mancini MC: Postoperative blood transfusion is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. *J Nephrothol*, 4: 121-126, 2015 10.12860/jnp.2015.23
95. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH: AKI Associated with Cardiac Surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 10: 500-514, 2015 10.2215/CJN.07830814
96. O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR: Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Medicine*, 42: 521-530, 2016 10.1007/s00134-015-4157-7
97. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE: Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney international*, 76: 1089-1097, 2009 10.1038/ki.2009.332
98. Kwon T, Jeong IG, Lee C, You D, Hong B, Hong JH, et al.: Acute Kidney Injury After Radical Cystectomy for Bladder Cancer is Associated with Chronic Kidney Disease and Mortality. *Annals of Surgical Oncology*, 23: 686-693, 2016 10.1245/s10434-015-4886-4
99. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international*, 81: 442-448, 2012 <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
100. Chawla LS, Kimmel PL: Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney international*, 82: 516-524, 2012 <https://doi.org/10.1038/ki.2012.208>
101. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, Campbell SC, et al.: Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol*, 183: 1317-1323, 2010 10.1016/j.juro.2009.12.030
102. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351: 1296-1305, 2004 10.1056/NEJMoa041031
103. System URD: Costs of Chronic Kidney Disease, Available at: http://www.usrds.org/2011/pdf/v1_ch06_11.pdf. Accessed 08.05.2020

104. Hu SL, Chang A, Perazella MA, Okusa MD, Jaimes EA, Weiss RH: The Nephrologist's Tumor: Basic Biology and Management of Renal Cell Carcinoma. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27: 2227-2237, 2016 10.1681/asn.2015121335
105. Yap SA, Finelli A, Urbach DR, Tomlinson GA, Alibhai SMH: Partial nephrectomy for the treatment of renal cell carcinoma (RCC) and the risk of end-stage renal disease (ESRD). *BJU international*, 115: 897-906, 2015 doi:10.1111/bju.12883
106. Ahn T, Ellis RJ, White VM, Bolton DM, Coory MD, Davis ID, et al.: Predictors of new-onset chronic kidney disease in patients managed surgically for T1a renal cell carcinoma: An Australian population-based analysis. *J Surg Oncol*, 117: 1597-1610, 2018 10.1002/jso.25037
107. Li Y, Li B, Wang W, Lv J: Risk factors for new-onset chronic kidney disease in patients who have received a liver transplant. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15: 3589-3595, 2018 10.3892/etm.2018.5823
108. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al.: Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*, 365: 2453-2462, 2011 10.1056/NEJMoa1012452
109. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 340: 409-417, 1999 10.1056/nejm199902113400601
110. Gilbert WB, Smith JA: Blood use strategies in urologic surgery. *Urology*, 55: 461-467, 2000
111. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V: Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology*, 74: 154-159, 2009 10.1016/j.urology.2008.12.084
112. Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S: Value of Preoperative Renal Artery Embolization in Reducing Blood Transfusion Requirements during Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 4: 727-731, 1993 [https://doi.org/10.1016/S1051-0443\(93\)71958-2](https://doi.org/10.1016/S1051-0443(93)71958-2)
113. Wehry J, Cannon R, Scoggins CR, Puffer L, McMasters KM, Martin RC: Restrictive blood transfusion protocol in liver resection patients reduces blood transfusions with no increase in patient morbidity. *Am J Surg*, 209: 280-288, 2015 10.1016/j.amjsurg.2014.06.016
114. Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Margonis GA, Gupta R, Amini N, et al.: Impact of Blood Transfusions and Transfusion Practices on Long-Term Outcome Following Hepatopancreaticobiliary Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 19: 887-896, 2015 10.1007/s11605-015-2776-5
115. de Almeida JP, Vincent JL, Galas FR, de Almeida EP, Fukushima JT, Osawa EA, et al.: Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 122: 29-38, 2015 10.1097/ALN.0000000000000511
116. Saner FH, Cicinnati VR, Sotiropoulos G, Beckebaum S: Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation. *Liver International*, 32: 179-188, 2012 10.1111/j.1478-3231.2011.02563.x

UMM Universitätsmedizin Mannheim, 68135 Mannheim

Klinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. med. M. S. Michel

Follow-Up von

Frau/ Herr XXXX
Geburtsdatum XXXX
Operation Nierenzellkarzinom XXXX

Bitte bei zutreffenden Aussagen ein Kreuz in den vorgesehenen Kasten [] einfügen und das Datum ggf. als Monat/Jahr angeben.

1. keine Nachsorge erfolgt
 Nachsorge mittels Schnittbildgebung zuletzt erfolgt am: _____

2. keine Metastasierung/ Lokalrezidiv aufgetreten bis zur letzten Nachsorge
 Metastasen/ Lokalrezidiv (nicht zutreffendes streichen) aufgetreten
Datum der Metastasierung/ Lokalrezidiv: _____
Lokalisation der Metastasen: _____
Therapie Metastasen / Lokalrezidiv: _____

3. weiteres Nierenzellkarzinom aufgetreten am: _____
 gleiche Seite Gegenseite;
Histologie und TMN (falls vorliegend): _____

4. Patient verstorben
 am Nierenzellkarzinom verstorben
 an Komorbidität verstorben
Datum oder Jahr des Todes, falls bekannt: _____

5. Nierenfunktion:

	Wert	Datum
Aktuellster Kreatininwert		
Kreatininwert 9-15 Monate post OP		

8. Lebenslauf

PERSONALIEN

Name und Vorname: Johannes David Maria de Gilde
Geburtsdatum: 12.06.1993
Geburtsort: Grasse, Frankreich
Familienstand: ledig
Vater: Johannes Clemens de Gilde
Mutter: Barbara Comes

SCHULISCHER WERDEGANG

2002 - 2012 Besuch des Humboldt-Gymnasiums Ulm
2009 - 2010 Auslandsjahr (11. Klasse) Sa-Hali Secondary School
Kamloops, Kanada
21.06.2012 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2013 Beginn des Medizinstudiums
an der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim
09.09.2015 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2015 - 2020 Hauptstudium
2020 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2020 – 2021 Praktisches Jahr an der Charité Berlin

Danksagung

9. Danksagung

Frau PD Dr. med. Nina Wagener und Herrn PD Dr. med. Maximilian Kriegmair danke ich für die Überlassung des Themas und die engmaschige und intensive Betreuung.

Für die herausragende Korrektur danke ich Frau Dr. med. Julia Mühlbauer.

Mein Dank gilt vor allem auch Barbara Comes, die sich hingebungsvoll und geduldig meiner Arbeit widmete und so manchen Rechtschreibfehler ausmerzte.

10. Eidesstaatliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema Perioperative Bluttransfusion in der Nierentumorchirurgie –Der Einfluss auf die Nierenfunktion und das onkologische Langzeitergebnis handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich wie folgt / bislang nicht an einer Hochschule des In-oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs-oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
Titel der Arbeit: Perioperative Bluttransfusion in der Nierentumorchirurgie – Der Einfluss auf die Nierenfunktion und das onkologische Langzeitergebnis
Hochschule und Jahr: Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim, 2021
Art der Prüfungs-oder Qualifikationsleistung: Doktorarbeit
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Ort und Datum

Unterschrift