

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Blutkonserven und AB0-Blutgruppen
auf das klinische Outcome bei Patient*innen mit
Nierenzellkarzinom**

eingereicht von

Louisa Adele Julia Daller

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Onkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Martin Pichler

und

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Georg C. Hutterer

Graz, 23.08.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.08.2022

Louisa Daller eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank meinen Betreuern Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Martin Pichler und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Georg C. Hutterer, für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung, sowie der Betreuung und Begutachtung dieser Diplomarbeit. Besonders bedanken möchte ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Größter Dank gilt meinen Eltern und meinen Geschwistern, ohne deren finanzielle als auch emotionale Unterstützung, motivierenden Beistand und Fürsorge das Studium nicht möglich gewesen wäre. Ihr seid nicht nur im Studium, sondern auch in allen anderen Lebenslagen eine wichtige Stütze für mich.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei meinen Freunden und meinem Freund bedanken, die mir meine Studienzeit erleichtert und viel Freude bereitet haben.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagung	II
Glossar/Abkürzungen und deren Erklärungen	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Zusammenfassung	VIII
Abstract.....	X
1. Einleitung.....	1
1.1 Nierenzellkarzinom	1
1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren	1
1.1.2 Klassifikation.....	2
1.1.3 Staging und Prognose	4
1.1.4 Behandlung lokalisierter Tumoren	7
1.2 Das AB0- und Rhesussystem	8
1.2.1 AB0-Antigene.....	8
1.2.2 AB0-Antikörper.....	9
1.2.3 Rhesussystem.....	10
1.2.4 Klinische Bedeutung.....	10
1.3 Bluttransfusionen.....	11
1.3.1 Arten & Indikationen.....	11
1.3.2 Untersuchungen vor einer Transfusion.....	13
1.3.3 Komplikationen	13
1.4 Hintergrund.....	15
2. Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign und Patient*innenpopulation	18
2.2 Datenerhebung.....	18
2.3 Statistische Analysen.....	19
3. Ergebnisse.....	21
3.1 Deskriptive Statistik - Häufigkeiten	21
3.2 Nicht parametrische Tests - Assoziationen	23
3.3 Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank-Tests.....	24
3.4 Univariate Cox Analyse.....	28
3.5 Multivariate Cox Analyse.....	29
4. Diskussion	33
4.1 Einfluss der Blutgruppen.....	33
4.2 Einfluss der Bluttransfusionen.....	37

4.3	Limitationen.....	40
4.4	Schlussfolgerung	40
5.	Literaturverzeichnis	42

Glossar/Abkürzungen und deren Erklärungen

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA-Score	American society of anesthesiologists- Klassifikation
CMV	Cytomegalovirus
CSS	Krebsspezifisches Überleben (Cancer specific survival)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleinacid)
DSS	Krankheitsspezifisches Überleben (Disease specific survival)
GI-Trakt	Gastrointestinal Trakt
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HTLV I/II	Humanes T-Lymphotropes Virus 1/2
HTR	Hämolytische Transfusionsreaktion
IARC	International Agency for Research on Cancer
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
MFS	Metastasen-freies Überleben (Metastasis free survival)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PBT	Perioperative Bluttransfusion
PFS	Progressions-freies Überleben (Progression free survival)
RFA	Radiofrequenzablation
RFS	Rezidiv-freies Überleben (Recurrence free survival)
s.	siehe
sog.	sogenannt
TNM	T=Tumor, N=Nodes, M=Metastasis
TRIM	Tansfusion-related immunomodulation
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VHL	Von-Hippel-Lindau
vs.	versus
VWF	Von-Willebrand-Faktor
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Kaplan-Meier Kurven für CSS, Blutgruppen einzeln im Vergleich	24
Abbildung 2 - Kaplan-Meier Kurven für CSS, Blutgruppe 0 vs. Non-0.....	25
Abbildung 3 - Kaplan-Meier Kurven für MFS, Blutgruppen einzeln im Vergleich	26
Abbildung 4 - Kaplan-Meier Kurven für MFS, Blutgruppe 0 vs. Non-0.....	26
Abbildung 5 - Kaplan-Meier Kurven für OS, Blutgruppen einzeln im Vergleich	27
Abbildung 6 - Kaplan-Meier Kurven für OS, Blutgruppe 0 vs. Non-0.....	27
Abbildung 7 - Kaplan-Meier Kurven für CSS, Bluttransfusion ja vs. nein.....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom	5
Tabelle 2 - Stadieneinteilung Nierenzellkarzinom	6
Tabelle 3 - Häufigkeiten der untersuchten Parameter	22
Tabelle 4 - Assoziation der einzelnen Parameter mit Blutgruppe 0 oder Non-0, verglichen mithilfe des Chi-Quadrat Test	23
Tabelle 5 - Assoziation der einzelnen Parameter mit erhaltener oder nicht erhaltener Bluttransfusion, verglichen mithilfe des Chi-Quadrat Test.....	23
Tabelle 6 - Univariate Cox-Analyse für CSS	29
Tabelle 7 - Multivariate Cox-Analyse für CSS im Zusammenhang mit Blutgruppen	30
Tabelle 8 - Multivariate Cox-Analyse für CSS im Zusammenhang mit Bluttransfusion ...	31

Zusammenfassung

Hintergrund:

Schon seit Längerem werden die Blutgruppen des AB0-Systems als Prädiktor für klinische Endpunkte bei Nierenzellkarzinompatient*innen mit partieller oder radikaler Nephrektomie vermutet. Bisherige Studien mit verschiedenen Patient*innenpopulationen lieferten disparate Ergebnisse. Berichtet wurde hierbei häufig, dass besonders die Blutgruppe 0 prognostisch günstig sei. Auch eine perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde wiederholt mit einem schlechten klinischen Outcome bei Patient*innen mit Nierenzellkarzinom und kurativer Nephrektomie assoziiert. Mit zentraleuropäischer Kohorte und bislang längster Follow-up Periode zielt diese Studie darauf ab, bisherige Ergebnisse zu validieren.

Material und Methoden:

Diese Studie evaluiert retrospektiv die prognostische Signifikanz der AB0-Blutgruppen und der perioperativen Gabe von Bluttransfusionen bei chirurgisch behandelten Nierenzellkarzinompatient*innen. Die Kohorte der monozentrischen Studie besteht aus 1473 nicht-metastasierten Nierenzellkarzinompatient*innen, die sich zwischen 1998 und 2012 einer partiellen oder radikalen Nephrektomie unterzogen haben.

Die Auswirkungen der AB0-Blutgruppen auf die klinischen Endpunkte Krebspezifisches Überleben (CSS), Metastasen-freies Überleben (MFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden mithilfe von Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Ob eine unabhängige prognostische Signifikanz besteht, wurde mithilfe einer uni- und multivariaten Cox-Regressions-Analyse evaluiert.

Auch der Einfluss der perioperativen Bluttransfusionen auf den klinischen Endpunkt CSS wurde mithilfe der Kaplan-Meier Methode untersucht. Eine multivariate Cox-Regressions-Analyse wurde durchgeführt, um die unabhängige prognostische Signifikanz zu beurteilen.

Ergebnisse:

Unsere Studie zeigte innerhalb der medianen Follow-up Periode von 15 Jahren keine signifikante Assoziation der AB0-Blutgruppen mit CSS, MFS oder OS.

Von den 1473 Studienteilnehmer*innen erhielten 257 (17,4%) eine Bluttransfusion. In der multivariaten Datenanalyse konnte bestätigt werden, dass Bluttransfusionen einen signifikanten und unabhängigen Prädiktor des CSS darstellen (HR=1,406; 95%KI: 1,106-1,786, $p=0,005$).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass der histologische Subtyp, eine sarkomatoide Differenzierung, die Anwesenheit von histologischer Tumornekrose, das TNM-Stadium, ein höheres Tumorstadium, das Lebensalter sowie das Geschlecht weitere unabhängige signifikante Prädiktoren für das CSS darstellen.

Konklusion:

In dieser großen Studienkohorte mit sehr langer Follow-up Dauer, konnte das AB0-Blutgruppensystem nicht als prognostischer Faktor wichtiger klinischer Endpunkte bei Patient*innen mit Nierenzellkarzinom und partieller oder radikaler Nephrektomie bestätigt werden.

Die perioperative Gabe von Bluttransfusionen konnte als unabhängig signifikanten Prädiktor für ein schlechteres klinisches Outcome bei chirurgisch behandelten Nierenzellkarzinompatient*innen bestätigt werden.

Abstract

Background:

For some time, the AB0-blood groups have been suspected as a predictor of survival in patients with renal cell carcinoma undergoing partial or radical nephrectomy. Previous studies with varying patient populations have yielded controversial results. Especially the blood group 0 was often reported as prognostically favorable.

The perioperative transfusion of red blood cell concentrate has been repeatedly associated with poor clinical outcome in patients with renal cell carcinoma and curative nephrectomy. With a large central European cohort and the longest follow-up period to date, this study aims to validate previous findings.

Material and methods:

This study retrospectively evaluated the prognostic significance of AB0-blood groups and perioperative administration of blood transfusions in surgically treated renal cell carcinoma patients. The cohort of this monocentric study consists of 1473 non-metastatic renal cell carcinoma patients who underwent partial or radical nephrectomy between 1998 and 2012. The effects of AB0-blood groups on the clinical endpoints cancer-specific- (CSS), metastatic-specific- (MFS) and overall survival (OS) were determined using Kaplan-Meier curves. Whether there was independent prognostic significance was evaluated using univariate and multivariate Cox regression analysis.

The impact of perioperative blood transfusion on the clinical end point CSS was also investigated using the Kaplan-Meier method. Multivariate Cox regression analysis was performed to assess independent prognostic significance.

Results:

Our study showed no significant association between AB0-blood groups and CSS, MFS or OS within the median follow-up period of 15 years.

Of the 1473 study participants, 257 (17.4%) received blood transfusion. Multivariate data analysis confirmed that blood transfusion was a significant and independent predictor of CSS (HR=1.406; 95%CI: 1.106-1.786, $p=0.005$).

Histologic subtype, sarcomatoid differentiation, presence of histologic tumor necrosis, TNM stage, higher tumor stage, age and gender were found to be additional independent significant predictors of CSS.

Conclusion:

In this large study cohort with a particularly long follow-up period, the ABO-blood group system could not be confirmed as a prognostic factor of important clinical endpoints in patients with renal cell carcinoma and partial or radical nephrectomy.

The perioperative administration of blood transfusions could be confirmed as an independently significant predictor of worse clinical outcome in surgically treated renal cell carcinoma patients.

1. Einleitung

1.1 Nierenzellkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren

Das Nierenzellkarzinom repräsentiert derzeit 1-3% aller weltweit erfassten humanen Krebserkrankungen (1), im Jahr 2019 mit einer globalen Inzidenz von ~372.000.

Die ästimierte Inzidenz des Nierenzell- und Nierenbeckenkarzinoms in den USA 2022 beträgt 79.000, die Mortalität wird auf 13.920 Fälle geschätzt. Damit liegt das Nierenzellkarzinom gemessen an den US-Inzidenzen aller Malignome 2022 beim Mann an 6. Stelle, bei der Frau an 9. Stelle, es findet sich jedoch die US-Mortalität 2022 betreffend, bei beiden Geschlechtern nicht unter den häufigsten zehn malignen Tumorerkrankungen (2). Obwohl das Nierenzellkarzinom grundsätzlich in jedem Lebensalter vorkommen kann, tritt es am häufigsten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr auf (3).

Männer und Frauen sind im Verhältnis 2:1 betroffen, ungefähr 50.290 Männer und 28.710 Frauen erkrankten daran im Jahr 2022 allein in den USA (2). Vor allem bei Männern bildet sich eine steigende Inzidenz ab (4). Die Inzidenzen im weltweiten Vergleich unterscheiden sich stark: Nord- und Osteuropa, Nordamerika und Australien weisen zurzeit besonders hohe Zahlen auf, die Inzidenzen in Afrika und Südostasien sind hingegen deutlich niedriger (4). Seit den 1990-er Jahren sinkt die Mortalitätsrate des Nierenzellkarzinoms sowohl in West- und Nordeuropa, als auch in Nordamerika kontinuierlich. Jedoch sind deutliche Mortalitätsunterschiede zwischen diesen hoch entwickelten Ländern und weniger entwickelten Ländern wie Osteuropa und Südamerika zu erkennen. Diese sind vermutlich Ausdruck unterschiedlich guter Zugangsmöglichkeiten zu neuen Therapieoptionen, vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Zudem weisen betroffene Männer im Allgemeinen eine höhere Mortalitätsrate auf als Frauen, wobei die Ursache dessen noch nicht endgültig geklärt ist (4).

Woher die teils beachtlichen Unterschiede in den global zu beobachtenden Inzidenz- und Mortalitätsraten des Nierenzellkarzinoms tatsächlich stammen, ist ebenfalls noch nicht gänzlich geklärt. Eine Hypothese geht davon aus, dass in hoch entwickelten Ländern, durch einen wesentlich leichteren Zugang zu Standardbildgebung, wie etwa CT-, beziehungsweise MRT-Diagnostik, eine deutlich höhere Anzahl an Tumoren zufällig in Form von renalen Inzidentalomen entdeckt wird, als in weniger entwickelten Ländern (4). Dazu beitragen könnte auch die Tatsache, dass in Ländern mit hohen Inzidenzraten des Nierenzellkarzinoms

der Durchschnitts-BMI der Bevölkerung deutlich höher ist als in Ländern mit niedrigen Inzidenzen, z.B. Sub-Sahara-Afrika und Indien, was einen signifikanten Risikofaktor darstellt (4). Der Unterschied in der Entwicklung der Mortalität zwischen den hoch und niedrig entwickelten Ländern, lässt sich allerdings am wahrscheinlichsten durch einen eklatant ungleichen Zugang zu neuen und teils sehr kostenintensiven Therapieoptionen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium erklären (4).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählt in erster Linie das Rauchen. Bei 20-30% der betroffenen Männer und bei 10-20% der Frauen ist Nikotinkonsum anamnestic eindeutig mit der Pathogenese des Nierenzellkarzinoms assoziiert (3).

Im Zigarettenrauch sind Karzinogene enthalten, die im Nephron gefiltert und metabolisiert werden, und somit zu einer Zerstörung von DNA führen können (5). Jedoch reduziert sich das Karzinomrisiko nach mindestens 10-jähriger Nikotinkarenz wieder eindeutig (6). Ein weiterer Risikofaktor ist eine familiäre Vorbelastung, sowie das sog. Von-Hippel-Lindau Syndrom. Hierbei handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, bei der ~35% der Betroffenen häufig ein bilaterales oder multiples Nierenzellkarzinom entwickeln (3). Auch eine chronische Niereninsuffizienz und die damit einhergehende Hämodialyse-Notwendigkeit über einen längeren Zeitraum, ein arterieller Hypertonus und Übergewichtigkeit erhöhen das Risiko massiv (3,6). Andererseits wird vermutet, dass ein moderater Alkoholkonsum von ~15g pro Tag einen eindeutig positiven Effekt auf die Karzinogenese des Nierenzellkarzinoms besitzt und somit das Risiko zu erkranken, nicht unerheblich reduziert (6).

1.1.2 Klassifikation

Beim Nierenzellkarzinom handelt es sich um einen malignen epithelialen Tumor, welcher aus verschiedenen Abschnitten des Nierentubulussystems sowie aus dem Sammelrohr hervorgehen kann (7).

Makroskopisch zeigt sich auf den jeweiligen Schnittflächen dann vielfach ein „buntes“, jedoch überwiegend „gelbliches“ oder „hellorangenes“ Bild, welches durch eine morphologische Vielfalt an Nekrosen, Blutungen und Zysten geprägt wird. Der Tumor hat meist eine Größe von 3-15cm und kommt häufig einzeln und unilateral vor (1,7).

Das Nierenzellkarzinom kann histomorphologisch in 4 Haupt-Subtypen unterteilt werden: klarzelliges, papilläres, chromophobes Nierenzellkarzinom und das sehr seltene sog. Sammelrohr- beziehungsweise Ductus Bellini Karzinom (7).

Der mit 80-85% mit Abstand am häufigsten diagnostizierte Subtyp, ist das klarzellige Nierenzellkarzinom. Es zeichnet sich durch ein hauptsächlich solides Wachstum und ein azinäres oder sarkomatoides Wachstumsmuster aus (3,7). Dieser histologische Subtyp zeigt typische Differenzierungsmerkmale des proximalen Tubulusabschnittes (7), wobei die Tumorzellen durch ein klares Zytoplasma und einen hohen Glykogen- und Lipidgehalt charakterisiert sind (1). Zytogenetisch findet sich häufig ein Verlust des Kurzarms von Chromosom 3, welcher zu pathognomonischen Veränderungen des VHL Gens führen kann (8).

Das papilläre Nierenzellkarzinom repräsentiert mit ~10% den zweithäufigsten der Subtypen. Diese Variante des Nierenzellkarzinoms ist besonders bei Hämodialysepatient*innen und bei Patient*innen mit Schrumpfnieren häufig anzutreffen. Makroskopisch zeigt sie meist eine ausgedehnte zentrale Nekrose, zudem kann der Tumor oftmals multifokal ausgeprägt sein. Wie auch bei der klarzelligen Variante sind beim papillären Nierenzellkarzinom charakteristische Differenzierungsmerkmale des proximalen Tubulus vorhanden (7). Insofern kann das papilläre Nierenzellkarzinom in 2 weitere, histologisch voneinander distinkte Subtypen eingeteilt werden (1). Typ I besteht aus eher kleinen Zellen mit spärlichem Zytoplasma, die in einer einfachen oder doppelten Schicht angeordnet sind.

Typ II besitzt voluminöse, irregulär geschichtete Zellen mit meist eosinophilem Zytoplasma. Da das papilläre Nierenzellkarzinom Typ II vielfach zeitlich erst relativ spät und somit in höheren Tumorstadien entdeckt wird, ist es zum Diagnosezeitpunkt meist größer und aggressiver als der Typ I und besitzt somit eine deutlich schlechtere Prognose (9). Es zeichnet sich durch ein papilläres oder sarkomatoides Wachstumsmuster aus (3). Zytogenetisch finden sich Veränderungen im Bereich der Chromosomen 7, 17 und Y (8).

Der chromophobe Subtyp macht nur ~5% aller Nierenzellkarzinome aus. Sein Wachstumsmuster ist solide, tubulär oder sarkomatoid (3) und er zeigt typische Differenzierungsmerkmale des distalen Tubulus. Dadurch ist dieser Typ histologisch vom klarzelligen und papillären Karzinomtyp eindeutig abgrenzbar (7). In der Zytogenetik zeigt sich eine Betroffenheit multipler Chromosomen (8).

Das seltene und prognostisch äußerst ungünstige sog. Sammelrohr- oder Ductus Bellini Karzinom (~1% aller Fälle) entwickelt sich aus der Markzone des Sammelrohrepithels (7). Es wächst sehr aggressiv in papillärem oder sarkomatoidem Wachstumsmuster (3).

Neben diesen 4 geschilderten Haupttypen, gibt es Nierenzellkarzinome, die in keine der genannten Subklassifikationen einzuordnen sind und aufgrund dessen als „unklassifiziert“

bezeichnet werden. Dies sind z.B. Verbände aus verschiedenen Subtypen oder Karzinome mit sehr ausgedehnten Nekrosearealen (1).

Eine „sarkomatoide“ Differenzierung kann bei allen Nierenzellkarzinom-Typen auftreten und stellt sich phänotypisch mit einem spindelzellartigen Muster dar. Klinisch ist sie mit einer schlechten Prognose assoziiert (10).

Nach konsensbasierter Empfehlung der aktuellen Deutschen S3-Leitlinie bezüglich Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms von 11/2021 soll der jeweilige histologische Typ nach der aktuellen WHO-Klassifikation bestimmt werden (11). Zusätzliche in der Vancouver-Klassifikation der Nierenzellkarzinome der Internationalen Gesellschaft für Urologische Pathologie (ISUP) empfohlene epitheliale Tumortypen sollen diagnostiziert werden: Tubulozystisches Nierenzellkarzinom, Nierenzellkarzinom assoziiert mit einer erworbenen zystischen Nierenerkrankung, klarzelliges papilläres Nierenzellkarzinom, translokations-assoziierte Nierenzellkarzinome, und Nierenzellkarzinome assoziiert mit einer hereditären Leiomyomatose (11).

1.1.3 Staging und Prognose

Klassifiziert wird das Nierenzellkarzinom nach dem TNM-Klassifikations-System für maligne Tumore (s. Tabelle 1) (12):

TNM	Ausdehnung
T - Primärtumor:	
T1	kleiner gleich 7 cm, auf Niere begrenzt <ul style="list-style-type: none"> • T1a: kleiner gleich 4 cm • T1b: größer gleich 4 cm, aber kleiner gleich 7 cm
T2	größer 7 cm, auf Niere begrenzt <ul style="list-style-type: none"> • T2a: größer 7 cm, aber kleiner gleich 10 cm • T2b: größer 10 cm
T3	Große Venen oder perirenales Gewebe, nicht in ipsilaterale Nebenniere und nicht über Gerota Faszia hinaus

	<ul style="list-style-type: none"> • T3a: Nierenvene, infiltriert Nierenbeckenkelchsystem, perirenales/peripelvines Fettgewebe, nicht über Gerota-Faszie heraus • T3b: Vena cava, unterhalb des Zwerchfells • T3c: Vena cava, oberhalb des Zwerchfells oder Infiltration der Wand der Vena cava
T4	über die Gerotia Faszie hinaus, kontinuierliche Ausbreitung in die ipsilaterale Nebenniere
N - regionäre Lymphknoten:	
N0	keine regionäre Lymphknotenbeteiligung
N1	regionäre Lymphknotenbeteiligung, ein Lymphknoten
N2	regionäre Lymphknotenbeteiligung, mehr als ein Lymphknoten
M - Fernmetastasen:	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1 - TNM-Klassifikation Nierenzellkarzinom

(13)

Mithilfe der TNM Einteilung werden zudem 4 Stadien unterschieden.

Das Stadium I entspricht T1, ohne regionäre Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen.

Das Stadium II entspricht T2, ohne regionäre Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen.

Das Stadium III entspricht T1 beziehungsweise T3 mit regionärem Lymphknotenbefall oder T3 mit oder ohne regionärem Lymphknotenbefall, jedoch ohne Fernmetastasen.

Das Stadium IV entspricht T4 mit oder ohne regionärer Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasen. Zusätzlich entspricht das vierte Stadium jeglichem T-Stadium mit mehr als einem befallenen regionären Lymphknoten oder Fernmetastasen (s. Tabelle 2) (1).

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1-T3	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T4	N0-N1	M0
	T1-T4	N2	M0
	T1-T4	N0-N2	M1

Tabelle 2 - Stadieneinteilung Nierenzellkarzinom

(1)

65% aller Patient*innen werden in Stadium I oder II diagnostiziert. Stadium III und IV betreffen jeweils 15-20% der Patient*innen. Die Fünf-Jahres Überlebensrate beträgt im Durchschnitt 74%, ist jedoch stark Stadien abhängig: Stadium I: 81%, Stadium II: 54%, Stadium III: 53%, und Stadium IV: 8% (3). Die Prognose ist abhängig vom Tumorstadium (I-IV) beziehungsweise dem pathologischen T-Stadium nach TNM zum Diagnosezeitpunkt, dem Differenzierungsgrad und dem histologischen Subtyp. Hierbei haben der chromophobe und papilläre Subtyp eine bessere Prognose als das klarzellige und das Sammelrohr-Nierenzellkarzinom (14), da letztere ein deutlich erhöhtes Progressionsrisiko aufweisen (7). Zudem gibt es eine ganze Reihe weiterer Risikofaktoren, welche die Prognose negativ beeinflussen und somit das mediane Überleben verkürzen. Hierzu zählen z.B. ein schlechter Aktivitätsstatus, ein hoher LDH- und Kalziumspiegel, ein niedriger Hämoglobinspiegel (3), molekulare Faktoren wie etwa eine Mutation im VHL-Gen und das Vorhandensein einer histologischen Tumornekrose (15). Die klassische klinische Trias des Nierenzellkarzinoms, bestehend aus Makrohämaturie, Flankenschmerz und einem palpablen Nierentumor, findet sich heutzutage nur bei höchstens 10% aller Patient*innen (15). Da erst weit fortgeschrittene Tumore symptomatisch werden, ist eine klinische Manifestation in aller Regel ein schlechter Prognosefaktor. Weitere im Verlauf auftretende Symptome sind Fieber, Gewichtsverlust und Anämie. Eine bessere Prognose weisen Tumore auf, die zufällig, also ohne vorherige Symptomatik, entdeckt werden, da diese sich zum Teil noch in früheren Tumorstadien befinden. Über 60-70% aller Nierenzellkarzinomdiagnosen sind heutzutage in den Industriestaaten ein Zufallsbefund (7). Als weiterer wichtiger prognostischer Faktor ist das Vorhandensein, die Lokalisation und die Anzahl von Metastasen zu nennen. Die Metastasierung variiert in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp. Bevorzugte

Lokalisationen sind Lunge (60%), Knochen (30-40%), Leber (30-40%), ZNS (5-15%) sowie Lymphknoten und die Nebennieren (8,16).

1.1.4 Behandlung lokalisierter Tumoren

Die einzige kurative Therapie des lokalisierten Nierenzellkarzinoms stellt die vollständige operative Entfernung des Tumors dar (8).

In Stadium I und II ist die radikale oder in bestimmten Fällen auch die partielle Nephrektomie das bevorzugte Verfahren. Hierbei wird die Niere samt Gerota Faszie, ipsilater Nebenniere und lokoregionärer Lymphknoten im Ganzen reseziert. Indikation für eine organerhaltende Nierenteilresektion (=partielle Nephrektomie) ist ein kleiner Primärtumor (Tumorgröße $\leq 7\text{cm}$) und eine physiologische kontralaterale Niere. Bei ausgewählten Tumoren im Stadium III ist die radikale Nephrektomie indiziert, selbst bei Befall der Nierenvene oder der Vena Cava inferior ist eine chirurgische Entfernung nicht ausgeschlossen (3). Die radikale Nephrektomie kann das Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz erhöhen, bei der partiellen Nephrektomie wird die Nierenfunktion hingegen erhalten. Aufgrund dessen sollte bei Patient*innen mit Einzel- beziehungsweise Restnieren wann immer möglich eine Nierenteilresektion angestrebt werden (3), jedoch ist bei diesem Eingriff die onkologische Langzeit-Effektivität nicht bestätigt (17). Die Adrenalektomie bei kleinen Tumoren ist heute kein Standard mehr und auch der mögliche Stellenwert einer Lymphadenektomie, auf das Langzeitüberleben der Patient*innen wird seit Jahren kontrovers diskutiert (18).

Nach einer erfolgreichen Resektion ist keine standardisierte adjuvante Behandlung indiziert, jedoch sollten regelmäßige Nachuntersuchungen durchgeführt werden (3,8,17). Diese sollten die Kontrolle der Nierenfunktion sowie das Screening auf Rezidive beinhalten, um etwaig Auftretende frühzeitig entdecken zu können. Die Häufigkeit und Dauer der Überwachung ist von einem individuell unterschiedlichen Risikolevel abhängig (18).

Neben den operativ invasiven Verfahren gewinnen neuere Verfahren fortschreitend an Bedeutung. Zu diesen Behandlungsalternativen zählen die Kryoablation, die Radiofrequenzablation (RFA) und der hochfokussierte Ultraschall (HIFU). Sie werden perkutan oder laparoskopisch durchgeführt und kommen deswegen besonders bei Patient*innen zum Einsatz, die nicht für eine Operation geeignet sind oder diese ablehnen (3). Nachteile der neuen Methoden sind ein erhöhtes Rezidivrisiko (verglichen mit einem

operativen Eingriff), ein eingeschränktes Einsatzgebiet (die Größe des Tumors darf 3x5 cm nicht überschreiten) und die noch nicht bestätigte Langzeit-Effektivität (17).

1.2 Das AB0- und Rhesussystem

1.2.1 AB0-Antigene

Das wichtigste Blutgruppensystem stellt das bereits seit dem Jahr 1900 bekannte AB0-System dar. Da es auf sämtlichen Gewebe- sowie Blutzellen vorliegt, ist es immunhämatologisch und klinisch unverändert sehr relevant (19,20).

Der Blutgruppentyp wird durch die auf der Außenseite der Erythrozyten vorkommenden Antigene A und B und durch die im Serum befindlichen Anti-A und Anti-B Antikörper bestimmt. Definitionsgemäß besitzen Individuen mit der Blutgruppe 0 weder das Antigen A noch das Antigen B auf ihren roten Blutkörperchen. Dafür enthält ihr Serum sowohl Anti-A als auch Anti-B Antikörper. Die Blutgruppe A enthält das Antigen A und die Anti-B Antikörper. Bei Blutgruppe B sind hingegen das Antigen B und die Anti-A Antikörper zu finden. Beide Antigene A & B, aber keine Anti-A oder Anti-B Antikörper, weist die Blutgruppe AB auf (20,21). Die Blutgruppe AB wird aufgrund des Fehlens von Anti-A und Anti-B Antikörpern auch als Universalempfänger*innen bezeichnet. Träger der Blutgruppe 0 werden als Universalspender*innen bezeichnet, da ihr Blut weder das Antigen A noch B enthält. Der Zusammenhang des Auftretens von Antigen und Antikörper des AB0 Systems wird durch das Landsteiner Law beschrieben. Es besagt, dass eine Person immer die korrespondierenden Antikörper zu dem ihm fehlenden Antigen besitzt (21).

Die Häufigkeiten der Blutgruppen variieren weltweit (22), auch zwischen verschiedenen Ethnien (23). In Österreich macht die Blutgruppe A mit 41% den größten Anteil aus. Bei 37% der Bevölkerung kommt die Blutgruppe 0 vor. Blutgruppe B ist bei 15% der Österreicher*innen vorhanden und am seltensten, mit nur 7%, tritt die Blutgruppe AB auf (24).

Zusätzlich zu den vier Hauptgruppen existieren Subgruppen, bei der Blutgruppe A sind dies z.B. A1, A2, A3, A4. Die Untergruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Menge und der Dichte der Antigene pro Erythrozyten (19). Die höchste und physiologische Quantität besitzt die Blutgruppe A1, welche mit 80% auch am häufigsten vorkommt (25). Je schwächer das A-Antigen ist, also je niedriger die Dichte, desto höher ist die Chance, dass irreguläre

Antikörper gebildet werden. Diese irregulären Antikörper sind dann z.B. gegen A1 und A2 gerichtet. Die gebildeten Antikörper sind Kälte-Antikörper, die nicht zu einer Aktivierung des Komplementsystems führen und deshalb klinisch nicht von Relevanz sind (19).

Die Antigene A und B werden als Oligosaccharidantigene bezeichnet. Sie sind aus Proteinen oder Kohlenhydraten zusammengesetzt und an Lipide oder Proteine gebunden (25).

Mit Hilfe eines Grundgerüsts, der sog. H-Substanz, sind sie an die Erythrozyten fixiert. Der Grundbaustein der Antigene ist eine an ein Glykolipid- oder ein Glykoproteingrundgerüst gebundene Fukose. Antigen A entsteht durch eine zusätzliche Bindung von N-Acetylgalactosamin und Antigen B durch eine Bindung von Galaktose (20).

Eine Sonderform des AB0-Systems nimmt der sog. Bombay-Typ ein. Er entsteht durch einen homozygoten Gendefekt, der zu einem H-Transferasemangel führt. Durch das Fehlen der für die Bildung von den Antigenen A und B wichtige H-Substanz und infolgedessen Fehlen der Antigene, kommt es zu einer Bildung von Antikörpern gegen A, B und H. Da Träger*innen des Phänotyps Bombay aufgrund der Anti-H Antikörper nur Bluttransfusionen derselben Gruppe erhalten können, kommt es hier häufig zu logistischen Versorgungsproblemen bei Bluttransfusionen (19-21).

Da die Antigene des AB0 -Systems von Zellen sezerniert werden, befinden sie sich nicht nur auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen im Blut sondern auch in anderen Körperflüssigkeiten wie z.B. Speichel. Bei circa 20% der Menschen finden sich keine Antigene im Speichel, sie werden als se-Phänotyp bezeichnet.

Die Merkmale A und B des Blutgruppensystems sind genetisch festgelegt und befinden sich auf Chromosom 9q34. Die Vererbung erfolgt kodominant nach der Mendelschen Regel. Die genetische Anlage legt das Vorkommen der Glykosyltransferasen A und B fest. Sind keine vorhanden, entwickelt sich die Blutgruppe 0. Ist entweder die Glykosyltransferase A oder B vorhanden, entsteht die jeweilige Blutgruppe. Beim Vorhandensein beider Transferasen liegt die Blutgruppe AB vor (20,25).

1.2.2 AB0-Antikörper

Die Anti-A und Anti-B Antikörper werden als Isoagglutinine bezeichnet (20). Sie kommen meist als Klasse IgM vor, können jedoch auch als IgG oder IgA auftreten (22,25). Die Antikörper haben aufgrund ihrer hohen Konzentration und breiten Temperaturamplitude die Fähigkeit die Komplement-Kaskade zu aktivieren (19). Die Genetik hat auf die

Konzentration der Antikörper einen geringen Einfluss, Umweltfaktoren könnten ihre Menge hingegen deutlich beeinflussen (22).

Wie die Antigene des Blutgruppen Systems können auch die Antikörper nicht nur im Blut, sondern auch in verschiedenen Körperflüssigkeiten wie z.B. Speichel oder Tränen vorkommen (22).

Die Antikörper des AB0-Systems sind, mit Ausnahme von Neugeborenen, bei Antigen A oder B tragenden Individuen praktisch immer vorhanden. Sie entwickeln sich im Laufe des ersten Lebensjahres und sind erstmals nach drei Monaten festzustellen (22). Der genaue Entstehungsmechanismus ist noch nicht geklärt, es wird jedoch vermutet, dass die Bildung durch Kontakt mit Essen oder Umweltantigenen, die eine Antigen A- oder B-ähnliche Zusammensetzung haben, sowie durch die Darmbesiedlung mit Kolibakterien stimuliert wird (19,25).

1.2.3 Rhesussystem

Nach dem AB0 System ist das Rhesussystem von hoher Bedeutung.

Das Hauptmerkmal hierbei ist der Rh-Faktor D (19). Er liegt, wie auch das A und B Antigen, befestigt an der Oberfläche der Erythrozyten vor. Besitzen die Erythrozyten eines Individuums keine D-Antigene, so wird dieses als Rh-negativ bezeichnet, finden sich Antigene, wird es als Rh-positiv bezeichnet (20). 15% der Bevölkerung sind keine Träger der D-Antigene und somit Rh-negativ.

Das D-Antigen ist hoch immunogen. Dies führt dazu, dass schon kleine Mengen Rh-positive Erythrozytenkonzentrate bei Kontakt mit Rh-negativen Empfänger*innen eine Entwicklung von Anti D Alloantikörpern bewirken (19,20). Um dies zu vermeiden, ist es wichtig, Rhesus negativen Empfängern*innen prinzipiell Rhesus negatives Spenderkonzentrat zu verabreichen. Nur in absoluten Notfallsituation ist auch eine Rh-positive Bluttransfusion indiziert (20).

1.2.4 Klinische Bedeutung

Klinisch bedeutsam ist das AB0-System vor allem aufgrund seines ubiquitären Vorkommens und der hohen Reaktivität seiner Bestandteile (19,23).

Bei einer Transfusion zwischen AB0 inkompatiblem*r Spender*in und Empfänger*in kommt es zu schweren Transfusionsreaktionen (19). Die Antikörper des*der Empfängers*in verbinden sich mit dem Antigen des*der Spenders*in und die Komplement-Kaskade wird aktiviert. Mögliche Folgen sind eine hämolytische Transfusionsreaktion, eine disseminierte intravasale Gerinnung, Nierenversagen bis hin zum Tod (22,23).

Um mögliche Komplikationen bei Bluttransfusionen zu vermeiden ist eine Typisierung des Blutes notwendig (23).

Das Rhesussystem und die damit verbundene Bildung von Anti-D Antikörper ist vor allem bei Frauen im gebärfähigen Alter relevant, da die Antikörper diaplazentar zum Fetus übertreten können und im Falle eines Rh-positiven Fetus zu einer Schädigung bis hin zu einer Hämolyse der fetalen roten Blutkörperchen führen können (26).

1.3 Bluttransfusionen

1.3.1 Arten & Indikationen

Bluttransfusionen stellen im Bedarfsfall lebensrettende therapeutische Maßnahmen dar, wobei allein in Deutschland im Jahr 2015 3,2 Millionen, 47,7 pro 1000 Einwohnern, Blutprodukte transfundiert wurden (27).

Man unterscheidet verschiedene Arten der Bluttransfusionspräparate. Am häufigsten werden die erythrozytenhaltigen Blutpräparate verwendet (20). Hierbei unterscheidet man z.B. Vollblut, Leukozytendepletierte, gewaschene Leukozytendepletierte, bestrahlte oder kryokonservierte Erythrozytenkonzentrate.

Das Vollblut besteht aus sämtlichen Bestandteilen des Blutes. Dies führt zu einer kurzen Haltbarkeit, da die unterschiedlichen Bestandteile verschieden gelagert werden müssten und durch die Aufbewahrung bei 4 Grad Celsius rasch ihre Funktion verlieren. Aus diesem Grund wird Vollblut nur zu autologen Hämotherapie verwendet. Das leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrat ist das standardmäßig eingesetzte Präparat. Durch die Entfernung der Leukozyten kann die Anzahl der Transfusionsreaktionen vermindert werden. Das gewaschene leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrat hat einen geringeren Proteingehalt und ist bei Patient*innen indiziert, die in ihrer Historie bereits häufig schwere, nicht hämolytische Unverträglichkeitsreaktionen gegen das standardmäßig eingesetzte Konzentrat aufweisen (19).

Indikationen für den Einsatz erythrozytärer Bluttransfusionen sind in erster Linie die Vermeidung und Behandlung einer symptomatischen Anämie beziehungsweise einer anämischen Hypoxie, um somit die Sauerstoffversorgung im Gewebe zu verbessern (28,29). Eine Transfusion ist auch zur Behandlung einer starken Blutung mit einem Blutverlust von über 1,5 l beziehungsweise mehr als 30% des Blutvolumens angezeigt (28).

Jedoch sollte vor jeder Gabe sichergestellt werden, dass eine alternative Therapie nicht den gewünschten Therapiezweck erfüllen würde (29).

Ein weiteres Präparat, das bei der Bluttransfusion zum Einsatz kommt, ist das Thrombozytenkonzentrat. Es lassen sich zwei verschiedene Arten abgrenzen:

Pool-Thrombozytenkonzentrate (PTK) und Apherese-Thrombozytenkonzentrate (ATK). Erstere beinhalten Thrombozyten aus 4-6 Vollblutspenden verschiedener Personen, letztere enthalten nur Material eines*r Spenders*in (19).

Die zentrale Indikation einer Thrombozytentransfusion ist die Behandlung beziehungsweise Vermeidung einer Thrombozytopenie und in weiterer Folge einer Spontanblutung (19,28).

Auch um im Zuge invasiver diagnostischer und operativer Maßnahmen Blutungskomplikationen zu vermeiden ist eine Thrombozytengabe angezeigt (19).

Der kritische Thrombozytenwert variiert in Abhängigkeit des individuellen Blutungsrisikos. Im Normalfall besteht bei einer Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ und normaler Thrombozytenfunktion kein erhöhtes Blutungsrisiko (29). Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist wiederum abhängig vom erwarteten Blutverlust (19); bei kleinen operativen Eingriffen wird ab weniger als 20.000 Thrombozyten/ μl , bei größeren operativen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko wird unmittelbar vor der Operation bei einer Thrombozytenzahl von $<$ als 50.000/ μl transfundiert (29).

Indikationen für eine post- oder perioperative Bluttransfusion sind bei größeren operativen Eingriffen das Unterschreiten des Schwellenwertes von 50.000 Thrombozyten pro 70.000 bis 100.000/ μl , bei Eingriffen mit besonders hohem Risiko einer Blutung (z.B. in der Neurochirurgie) steigt der Schwellenwert auf 70.000 bis 100.000 Thrombozyten/ μl . Auch eine akut auftretende Blutung repräsentiert eine Indikation (19,29).

Auch Granulozytenpräparate sind transfundierbar, jedoch sind die Indikationen relativ limitiert. Sie werden bei schweren Infekten bakterieller oder mykotischer Genese und bei Neutropenie infolge einer Knochenmarkshypoplasie, die voraussagbar reversibel ist, eingesetzt (19).

Die weitere Art von Bluttransfusionen stellt Blutplasma dar. Auch hier kann man verschiedene Varianten differenzieren: gefrorenes Frischplasma, Solvent-Detergent Plasma,

und Licht-Methylenblau-inaktiviertes Plasma. Die Gabe von Blutplasma ist bei Patient*innen mit komplexen plasmatischen Gerinnungsstörungen indiziert, wenn diese eine manifeste oder drohende Blutung erleiden oder ein invasiver Eingriff vorgesehen ist (19,28).

1.3.2 Untersuchungen vor einer Transfusion

Da ein nicht sachmäßiger Einsatz von Blutprodukten unter Umständen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann, ist es wichtig im Vorfeld besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen (30). Beispielsweise muss vor jeder Transfusion obligat eine Bestimmung der AB0 Blutgruppe und des Rhesusfaktor D erfolgen (20). Diese serologische Verträglichkeitsprobe wird auch als sog. „Kreuzprobe“ bezeichnet. Dabei wird die Kompatibilität des Empfänger*innenplasmas und -serums mit den Spender*innenerythrozyten geprüft (30). Auch ein Alloantikörpersuchtest zum Nachweis etwaiger irregulärer antierythrozytärer Antikörper ist notwendig (20,30). Nur bei der Verwendung von Eigenblut-Präparaten sind diese Untersuchungen nicht von Nöten (30).

Die letzte Maßnahme, um eine ungewollte Transfusionsreaktionen zu vermeiden ist der sog. „Bedside-Test“. Hierbei werden die Blutgruppen des Präparates und des*r Empfänger*s in direkt am Patientenbett unmittelbar vor der Applikation getestet. Fällt dieser Test unauffällig aus, wird das jeweilige Blutprodukt direkt verabreicht (30).

1.3.3 Komplikationen

Die bei der Bluttransfusion auftretenden Komplikationen sind zwar nicht immer abwendbar, jedoch in den meisten Fällen nicht lebensbedrohlich. Sie lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen: immunvermittelte und nicht-immunvermittelten Transfusionsreaktionen. Zudem besteht grundsätzlich auch immer das Risiko der Akquirierung einer Infektion via Bluttransfusion, jedoch ist die Zahl solcher Fälle in den letzten Jahren durch besser werdende und standardisierte Testungen vor Verabreichung massiv gesunken.

Zu den immunvermittelten Reaktionen zählt die akute hämolytische Transfusionsreaktion (HTR) (19,20). Man unterteilt sie in eine „Major Reaktion“, bei der die Reaktion durch eine Transfusion von Erythrozyten mit Antigenmerkmalen gegen die Antikörper des*r Empfänger*s in ausgelöst wird, und eine „Minor Reaktion“, bei der eine Transfusion von Plasma oder Plasmahaltigen Blutprodukten mit Antikörpern gegen die Antigene der

Erythrozyten des*r Empfängers*in ursächlich ist (19). Eine Fehltransfusion bezüglich der AB0 Merkmale des Empfänger*innenorganismus ist hier meist der kausale Auslöser (19,20). Die Immunreaktion verursacht eine Hämolyse, in weiterer Folge kommt es zu Symptomen mit Blutdruckabfall, Tachypnoe, Tachykardie, Fieber, Schüttelfrost bis hin zu renalen Funktionsstörungen, Nierenversagen und Schock bei Aktivierung des Komplementsystems. Um solch schwerwiegende Komplikationen tunlichst zu vermeiden, sollte bei Verdacht auf eine HTR die jeweilige Transfusion unbedingt sofort abgebrochen werden (20).

Eine weitere immunmedierte Reaktion ist die nicht hämolytische Transfusionsreaktion (NHTR). Diese ist im Vergleich zu der HTR jedoch harmlos und kommt deutlich öfter vor. Ursache ist eine Interaktion von Leukozyten mit Immunkomplexen, die zu einer Aktivierung des Komplementsystems führt. Typische transitorische Symptome sind z.B. Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria und unspezifische Allgemeinsymptome (19).

Auch allergische Reaktionen, die sich z.B. als Urtikaria manifestieren, können auftreten. In diesem Falle kann eine Transfusion meist nach kurzer Unterbrechung und einer entsprechenden Therapie mit Antihistaminika fortgesetzt werden. Kommt es jedoch in sehr seltenen Fällen zu einem anaphylaktischen Schock, muss die Transfusion ähnlich wie bei HTR sofort beendet werden (19,20).

Nicht-immunvermittelten Transfusionsreaktionen sind häufig durch Stoffe in den gelagerten Blutbestandteilen verursachte chemische oder physikalische Reaktionen. Beispiele hierfür sind eine Eisenüberladung, eine Volumenüberlastung oder auch eine Hypothermie aufgrund gekühlter oder gefrorener Blutkomponenten (20).

Wie oben bereits erwähnt, ist auch das Auftreten einer durch die Bluttransfusion übertragenen Infektion möglich. Grundsätzlich können mit Blutprodukten jegliche Erreger übertragen werden, jedoch hat die Prävalenz in den letzten Jahren deutlich abgenommen, da das gespendete Blut auf das Vorhandensein häufiger Viren untersucht wird. Die am häufigsten übertragenen Viren sind: HCV, HBV, HIV, CMV, HTLV I/II, und das West Nil Virus (19,20). Auch bakterielle Infektionen bis hin zur Sepsis sind möglich, jedoch stirbt ein Großteil der Bakterien bei den für die Lagerung festgelegten Temperaturen ab (20).

Um die Häufigkeit von Transfusions-Komplikationen zu reduzieren, ist es wichtig, entsprechende Richtlinien penibel zu beachten, die Untersuchungen zur Kompatibilität von Transfusionen korrekt durchzuführen und alternative Transfusionsmethoden anzuwenden (31).

1.4 Hintergrund

Bei lokalisierten, nicht metastasierten Tumoren stellt eine operative Entfernung des Gewächses in der Regel die Therapie erster Wahl dar (32). Chirurgische onkologische Eingriffe gehen generell vielfach mit einem hohen Blutungsrisiko einher und sind infolgedessen mit zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten und eventuell auch hohen Todesraten verbunden (33). Bluttransfusionen spielen bei der Therapie dieser intraoperativen Blutungen eine fundamentale Rolle und können helfen Komplikationen zu vermeiden. Bei transfundierten Patient*innen kann jedoch sowohl die Mortalität als auch die Verweildauer auf der Intensiv- und Normalstation erhöht sein. Zusätzlich besteht ein gesteigertes Risiko nosokomialer Infektionen. Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Bluttransfusionen zwar Komplikationen einer blutungsinduzierten Anämie prinzipiell vermindern, jedoch selbst auch wiederum eine Gefahr für betroffene Patient*innen in sich bergen können (34).

Linder *et al.* (32) zufolge, liegt die durchschnittliche Menge der Patient*innen, welche nach erfolgter Nephrektomie tatsächlich eine Transfusion benötigen, zwischen ~2,5 und 18,1% (32). Diese doch große Streubreite variiert in Abhängigkeit der technischen Durchführbarkeit des operativen Eingriffs: chirurgisch offene oder laparoskopische beziehungsweise partielle oder radikale Nephrektomie. Auch das Lebensalter der Patient*innen zum Zeitpunkt der Operation und vorhandene relevante Komorbiditäten beeinflussen die Notwendigkeit einer jeden Bluttransfusion (35).

Perioperativ durchgeführte Bluttransfusionen (PBT) werden bei verschiedenen Neoplasien als prognostischer Faktor für einen möglicherweise schlechteren klinischen Ausgang angenommen (36), z.B. bei Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen ist eine Bluttransfusion mit nachgewiesenermaßen erhöhter Mortalität assoziiert (37).

Auch ein erhöhtes Metastasierungsrisiko wird in Verbindung mit der allogenen PBT vermutet, da diese zu einer Suppression des Immunsystems führt, der sog. „Transfusion-related immunomodulation“ (TRIM) (36,38).

Verursachend für die TRIM ist eine Hemmung der Interleukin-2 Produktion, eine Unterdrückung zytotoxischer T-Zellen und Monozyten, eine vermehrte Aktivität regulatorischer T-Zellen, sowie eine Hemmung der Interleukin-2 Produktion (36).

Bisherige Studien über den Einfluss von Bluttransfusionen auf den jeweiligen klinischen Ausgang lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse. Bei Jakobsen *et al.* (39) konnte bei

transfundierte Patient*innen beispielsweise keine signifikant erhöhte Mortalität festgestellt werden (39). Auch eine von Seon *et al.* (40) in Südkorea durchgeführte Studie lieferte keine aussagekräftigen Ergebnisse (40). Multifaktorielle Ursachen dieser teils disparaten Resultate sind möglicherweise die verschiedenen Größen der untersuchten Kohorten, sowie Unterschiede in der ethnischen Zugehörigkeit der Patient*innen (32,39-41).

Schon seit mehreren Jahrzehnten wird vermutet, dass die ABO Blutgruppen eine wichtige Rolle in der Entwicklung und dem Verlauf von Karzinomkrankungen des Menschen spielen könnten (42). Eine Studie von Zhang *et al.* (43) zeigt, dass Personen mit der Blutgruppe A (im Vergleich zu Individuen anderer Blutgruppen) ein signifikant höheres Risiko besitzen, an einem Karzinom zu erkranken. Träger der Blutgruppe 0 besitzen hingegen ein signifikant niedrigeres Krebsrisiko (43). Besonders das Risiko eines Pankreas- oder Magenkarzinoms ist bei Personen der Blutgruppe A oder B im Vergleich zu Blutgruppe 0 erhöht (44,45). Auch die Gefahr der Entwicklung eines malignen Melanoms oder Ovarialkarzinoms ist mit dem ABO Blutgruppensystem assoziiert (46). Jedoch ist nicht nur das individuelle Erkrankungsrisiko mit den Blutgruppen verknüpft, sondern auch die jeweilige Krankheitsprognose betroffener Patient*innen (47,48).

Das Fehlen der Antigene A und B kann zudem zur Entstehung von Metastasen beitragen. Ursache hierfür ist die fehlende Aktivität der Glykosyltransferasen A und B. Es kommt zu einem Anstieg anderer Antigene, welche als Liganden für Selektine fungieren und den Prozess der Metastasierung erleichtern können. Die Verringerung der Anzahl der A, B und H Antigene scheint indirekt proportional zur Metastasierungsfähigkeit eines Tumors zu sein (49).

Jedoch liefern Studien, welche sich mit einer möglichen Assoziation zwischen dem ABO System und der Entstehung von Neoplasien beschäftigen, noch widersprüchliche Ergebnisse und sind oft nicht durch starke statistische Daten gestützt (46).

Unter den ersten Autor*innen, welche eine mögliche Verbindung zwischen den Blutgruppen und dem klinischen Outcome von Patient*innen mit Nierenzellkarzinomen untersuchten, waren Kaffenberger und Kolleg*innen (50). Deren Studie besagt, dass aufgrund eines Nierenzellkarzinoms operierte Patient*innen mit der Blutgruppe 0 ein deutlich besseres postoperatives Therapieergebnis erreichen als Non-0 Träger*innen (50). Auch bei Ko *et al.* wurden die Non-0 Blutgruppen als unabhängiger Prognosefaktor für ein schlechteres Outcome gesehen (51).

Diese Ergebnisse konnten jedoch in anderen Studien nicht immer konklusiv bestätigt werden (52,53).

Wie bereits erwähnt, könnten mögliche Ursachen für die verschiedenen Resultate Unterschiede in den Kohortengrößen und in den Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien der verschiedenen Studien sein (51-53).

Aufgrund der deutlichen Diskrepanz der bisherigen Studienergebnisse zielt unsere rezente Studie nunmehr darauf ab, den möglichen Einfluss von Bluttransfusionen und des ABO Blutgruppensystems auf das klinische Outcome von Patient*innen mit operierten Nierenzellkarzinomen zu evaluieren.

Anders als in zahlreichen bisherigen Studien, die sich auf eine Analyse des Gesamtüberlebens (OS) und des Krebspezifischen Überlebens (CSS) konzentrierten (32), wird in dieser Studie zusätzlich der Einfluss der Blutgruppen auf den Parameter des Metastasen-freien Überlebens (MFS) betrachtet.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patient*innenpopulation

Diese retrospektive Studie analysiert den möglichen Einfluss von Bluttransfusionen und Blutgruppen auf das klinische Outcome von operierten Nierenzellkarzinompatient*innen.

Untersucht wurden die Daten von 1473 Patient*innen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom, die sich an der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Graz einer Nephrektomie, partiell oder radikal, chirurgisch offen oder laparoskopisch, unterzogen haben.

Einbezogen wurden alle geeigneten, zwischen Januar 1998 und Dezember 2012 erfassten, Fälle.

Der 31.12.2020 repräsentierte den letzten Tag des Follow-ups. Die minimale Follow-up Dauer betrug 8, die maximale 22 Jahre; die mediane Zeitspanne betrug 15 Jahre.

Alle zur Teilnahme ausgewählten Personen waren zum Rekrutierungszeitpunkt zwischen 18 und 99 Jahre alt.

Die Endpunkte CSS, MFS und OS wurden wie folgt definiert:

- CSS: die Zeit (in Monaten) vom Datum der Operation bis zum Datum eines durch die Krebserkrankung bedingten Versterbens
- MFS: die Zeit (in Monaten) vom Datum der Operation bis zum Auftreten radiologisch oder histologisch bestätigter Metastasen
- OS: die Zeit (in Monaten) vom Datum der Operation bis zum Versterben der Person jeglicher Todesursache

Die perioperative Gabe von Bluttransfusionen wurde definiert als Gabe von Erythrozytenkonzentraten vom Datum der Operation bis einen Monat postoperativ.

Diese Studie wurde von der Ethik Kommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (No.32-225 ex 19/20).

2.2 Datenerhebung

Die sämtlichen benötigten klinischen und pathologischen Parameter wurden mithilfe der klinikinternen SAP-Datenbank MEDOCS aus den elektronischen Unterlagen, überwiegend aus Arztbriefen, der urologischen, pathologischen und onkologischen Abteilung der

Universitätsklinik der Medizinischen Universität Graz zusammengetragen. Die Todesdaten wurden aus dem Zentralregister der Statistik Austria erhoben.

Die erfassten Parameter beinhalteten: Geschlecht, Lebensalter, histologischer Subtyp (klarzellig, papillär, chromophob, Ductus Bellini, unklassifiziert), etwaige sarkomatoide Differenzierung, histologische Tumornekrose, pathologisches Tumorstadium nach TNM, vaskuläre Invasion, Blutgruppe, Auftreten von Metastasen (Zeitpunkt) und ob Bluttransfusionen verabreicht wurden oder nicht. Da es während dem Beobachtungszeitraum zu einer Änderung im TNM Klassifikationssystem kam, wurden alle Daten an die 8. Ausgabe (13) angepasst.

Keine*r der Studienteilnehmer*innen erhielt eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie. Die postoperativen Kontrollen für lokal fortgeschrittene Tumore wurden in den ersten 5 Jahren nach erfolgter Operation alle 6 Monate durchgeführt. Danach wurde die Frequenz auf einmal pro Jahr reduziert. Bei lokal nicht fortgeschrittenen Tumoren wurden postoperativ im ersten Jahr 2 Kontrollen durchgeführt, danach einmal jährlich. Die Überwachung beinhaltete standardmäßige klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen. Auch regelmäßige bildgebende Verfahren wurden durchgeführt. Bei Patient*innen im Stadium I oder II, beziehungsweise pT-1 wurden vorwiegend Thorax-Röntgen-Aufnahmen und Sonographien des Abdomens durchgeführt. In anderen Stadien wurden Computertomographien oder Magnetresonanztomographien bevorzugt. Um keinen Rückschluss auf die Identität der Studienteilnehmer zuzulassen, wurden die Daten mithilfe einer studienspezifischen Identifikationsnummer anonymisiert.

2.3 Statistische Analysen

Mithilfe der deskriptiven Statistik wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten der untersuchten Parameter dargestellt.

Die Beziehung zwischen erhaltener oder nicht erhaltener Bluttransfusion und den klinisch pathologischen Parametern wurde durch parametrische Tests (Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test nach Pearson) untersucht. Für die Evaluierung einer möglichen Assoziation zwischen Blutgruppe der Studienteilnehmer*innen und den erhobenen Parametern wurde simultan vorgegangen.

Die Auswirkungen der Bluttransfusion auf den klinischen Endpunkt CSS wurde durch die Erstellung von Kaplan-Meier Kurven und einen anschließenden Vergleich der

Überlebenszeiten der verschiedenen Gruppen von Individuen mittels Log-Rank-Tests bestimmt. Für den Effekt der Blutgruppen wurden zusätzlich Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank-Tests für die klinischen Endpunkte MFS und OS durchgeführt.

Für den Endpunkt CSS unter Einfluss der Blutgruppen wurden im Rahmen dieser Studie eine univariate sowie eine multivariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Um auch den Einfluss der Bluttransfusionen determinieren zu können, wurde ebenfalls eine multivariate Datenanalyse mittels logistischer (Cox)-Regression durchgeführt. Hierbei sollte der Einfluss des Histologischen Subtyps, des pathologischen Tumorstadiums nach TNM, des Stadiums I-IV, der histologischen Tumornekrose, der sarkomatoiden Differenzierung, des Lebensalters, des Geschlechts, der Blutgruppe und der Bluttransfusion auf das CSS festgestellt werden. Die im Rahmen der Cox-Regressions-Analyse errechneten Hazard Ratios (HRs) werden mit korrespondierenden 95% Konfidenzintervallen angegeben.

Ein zweiseitiger p-Wert $<0,05$ wird als statistisch signifikant angesehen.

Für die Statistik wurde das statistical package for social science version 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik - Häufigkeiten

In die Studie konnten 1473 Patient*innen eingeschlossen werden. Davon waren 576 (39,1%) weiblich und 897 (60,9%) männlich. Das mediane Lebensalter betrug zu Beginn des Beobachtungszeitraums 65 Jahre (IQR 55,9 – 72,5).

Von der untersuchten Population erhielten 257 (17,4%) perioperativ eine Bluttransfusion, 1216 (82,6%) benötigten keine Bluttransfusion.

Die Blutgruppenmerkmale der Kohorte verteilten sich wie folgt: mit 624 (42,4%) besitzen die meisten der Studienteilnehmer*innen die Blutgruppe A, am zweithäufigsten kommt mit 575 (39,0%) Patient*innen die Gruppe 0 vor. 191 (13,0%) Individuen sind der Blutgruppe B angehörig und am seltensten repräsentiert ist die Gruppe AB mit 83 Studienteilnehmer*innen (5,6%). Die Blutgruppen A, B und AB werden als Non-0 zusammengefasst und machen gemeinsam 61,0% aller untersuchten Personen aus.

Der häufigste histologische Subtyp war das klarzellige Nierenzellkarzinom mit 1182 (80,2%) Betroffenen. Mit absteigender Häufigkeit folgten dann das Papilläre mit 185 (12,6%), das Chromophobe mit 72 (4,9%), das Unklassifizierte mit 30 (2,0%) und am seltensten das Ductus-Bellini Karzinom mit 4 (0,3%) der Patient*innen. Bei 50 (3,4%) der Teilnehmer*innen konnten sarkomatoide Anteile festgestellt werden. Bei 285 (19,3%) Personen kam es zu einer vaskulären Invasion und bei 371 (25,2%) zum Auftreten einer histologischen Tumornekrose.

336 (22,8%) der Patient*innen befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in Stadium I, 894 (60,7%) in Stadium II, 233 (15,8%) in Stadium III und 10 (0,7%) in Stadium IV.

Bei der TNM Klassifikation wurde der Großteil der Erkrankten als pT-1 eingeordnet (988 (67,1%)), hiervon gehören 724 (49,2%) dem Stadium pT-1a und 264 (17,9%) pT-1b an. Am zweithäufigsten, bei 392 (26,6%) Personen wurde das Stadium pT-3 beobachtet, davon befanden sich 216 (14,7%) in Stadium 3a, 170 (11,5%) in Stadium 3b und 6 (0,4%) der Betroffenen in Stadium 3c.

90 (6,1%) Patient*innen wurden als pT-2 klassifiziert (2a: 78 (5,3%); 2b: 12(0,8%)) und 3 (0,2%) Individuen befanden sich im Stadium pT-4.

Insgesamt sind während des Beobachtungszeitraums 697 (47,3%) Studienteilnehmer*innen verstorben. 381 (25,9%) der Todesfälle waren durch die Krebserkrankung verschuldet. 423 (28,7%) der Patient*innen entwickelten im Laufe der Follow-up Periode Metastasen.

Die Häufigkeiten der untersuchten Parameter sind in Tabelle 3 nochmals dargestellt:

	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Datenanzahl (% fehlend)
Geschlecht			1473 (0%)
Weiblich	576	39,1%	
Männlich	897	60,9%	
Blutgruppe			1473 (0%)
A	624	42,4%	
B	191	13,0%	
AB	83	5,6%	
0	575	39,0%	
Bluttransfusion	257	17,4%	1473 (0%)
Histologie			1473 (0%)
Klarzellig	1182	80,2%	
Papillär	185	12,6%	
Chromophob	72	4,9%	
Ductus Bellini	4	0,3%	
Unklassifiziert	30	2,0%	
Sarkomatoide Differenzierung	50	3,4%	1473(0%)
Tumornekrose	371	25,2%	1473(0%)
Gefäßinvasion	285	19,3%	1472(0,1%)
Stadien			1473(0%)
1	336	22,8%	
2	894	60,7%	
3	233	15,8%	
4	10	0,7%	
TNM-Klassifikation			1473(0%)
pT1	988	67,1%	
pT2	90	6,1%	
pT3	392	26,6%	
pT3	3	0,2%	

Tabelle 3 - Häufigkeiten der untersuchten Parameter

3.2 Nicht parametrische Tests - Assoziationen

Um mögliche Assoziationen zwischen den Blutgruppen 0 beziehungsweise Non-0 mit den weiteren Parametern zu untersuchen, wurde eine Kreuztabelle erstellt und die Ergebnisse mithilfe des Chi-Quadrat Test nach Pearson verglichen. Als signifikant wurde ein p-Wert <0.05 gewertet. Die Blutgruppe ist mit keinem der anderen erhobenen Parameter statistisch signifikant assoziiert (s. Tabelle 4).

Parameter	p-Wert
Geschlecht	0,814
Histologie (Klarzellig/Non-klarzellig)	0,390
Sarkomatoide Differenzierung	0,299
Histologische Tumornekrose	0,789
Vaskuläre Invasion	0,471
Tumorstadium I-IV	0,073
Pathologische TNM-Klassifikation	0,087

Tabelle 4 - Assoziation der einzelnen Parameter mit Blutgruppe 0 oder Non-0, verglichen mithilfe des Chi-Quadrat Test

Dasselbe Verfahren wurde auch für die Feststellung möglicher Assoziationen zwischen erhaltener Bluttransfusion und keiner Bluttransfusion und den übrigen Parametern durchgeführt. Die Notwendigkeit einer Bluttransfusion zeigte sich mit dem Geschlecht, dem Vorliegen einer sarkomatoiden Differenzierung, histologischer Tumornekrose, einer vaskulären Invasion, höheren Tumor- und pathologischen TNM-Stadien signifikant assoziiert. Nicht signifikant assoziiert zeigte sie sich mit dem histologischen Subtyp (s. Tabelle 5).

Parameter	p-Wert
Geschlecht	<0,001
Histologie (Klarzellig/Non-klarzellig)	0,151
Sarkomatoide Differenzierung	0,001
Histologische Tumornekrose	<0,001
Vaskuläre Invasion	<0,001
Tumorstadium I-IV	<0,001
Pathologische TNM-Klassifikation	<0,001

Tabelle 5 - Assoziation der einzelnen Parameter mit erhaltener oder nicht erhaltener Bluttransfusion, verglichen mithilfe des Chi-Quadrat Test

3.3 Kaplan-Meier Kurven und Log-Rank-Tests

Um den Einfluss der Blutgruppen auf CSS, MFS und OS zu untersuchen, wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt und im Anschluss mithilfe von Log-Rank-Tests miteinander verglichen (Abb. 1-6).

Die y-Achse beschreibt jeweils das kumulative Überleben und auf der x-Achse ist der Zeitverlauf in Monaten aufgetragen.

Die beim paarweise durchgeführten Log-Rank-Test ermittelten p -Werte für den Vergleich von Blutgruppe A&B ($p=0,757$), A&0 ($p=0,077$) und A&AB ($p=0,842$) zeigen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Überlebensraten der einzelnen Blutgruppen gibt (s. Abb. 1).

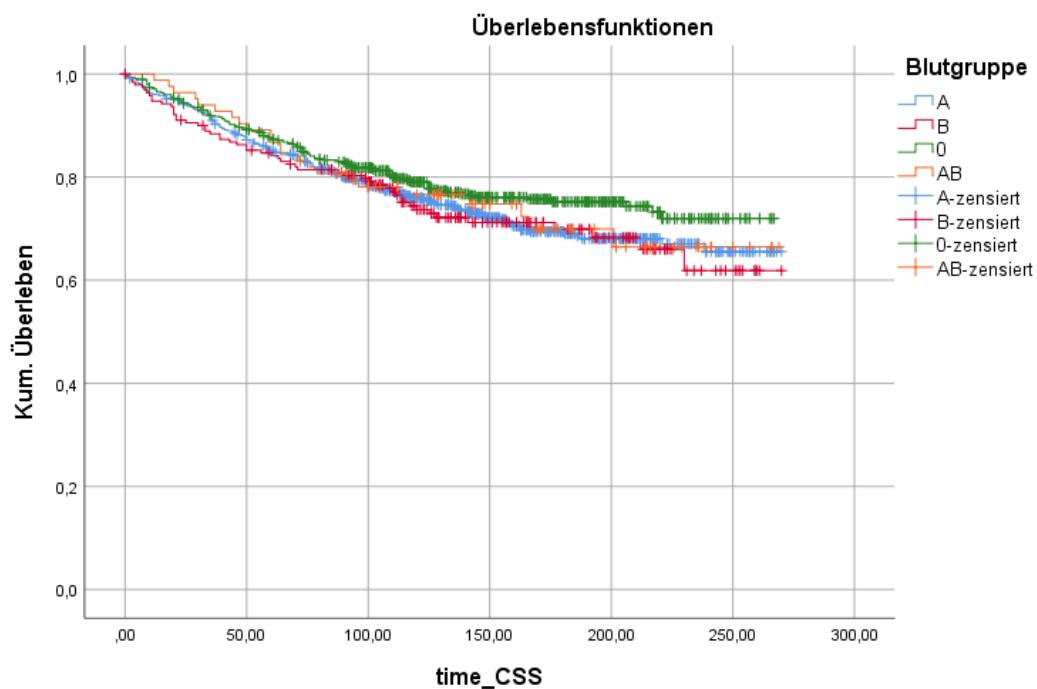


Abbildung 1 - Kaplan-Meier Kurven für CSS, Blutgruppen einzeln im Vergleich

Auch der Vergleich der Überlebensraten von Blutgruppe 0 und Non-0 Blutgruppen zeigt im Log-Rank-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,052$).

Für CSS wurde kein Median erreicht, da zum Zeitpunkt des letzten Follow-up noch mehr als 50% der Patient*innen am Leben waren (s. Abb. 2).

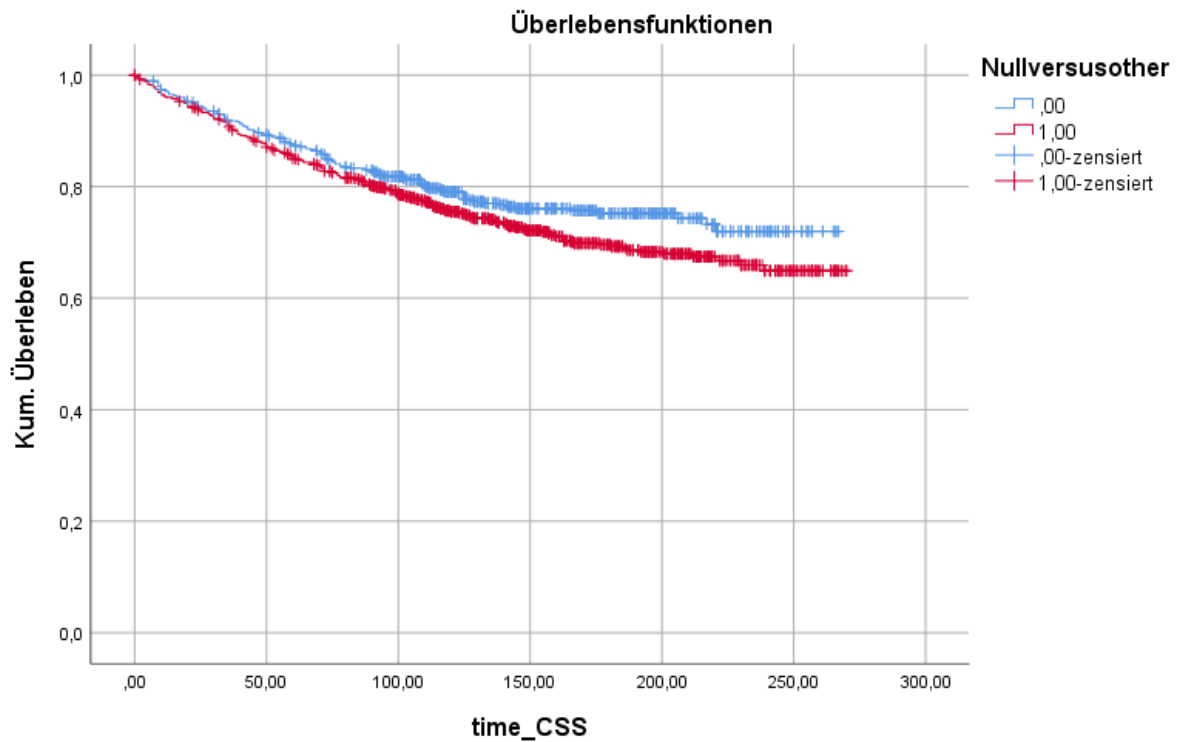


Abbildung 2 - Kaplan-Meier Kurven für CSS, Blutgruppe 0 vs. Non-0

Wie auch für das CSS wurden die Blutgruppen für das MFS mithilfe des Log-Rank-Tests paarweise miteinander verglichen. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen (p -Wert A&B= 0,769; p -Wert A&0= 0,187; p -Wert A&AB= 0,849) (s. Abb. 3). Dasselbe galt für das MFS beim Vergleich der Blutgruppe 0 mit Non-0 Blutgruppen (p -Wert= 0,141) (s. Abb. 4). Für das MFS wurde kein Median erreicht.

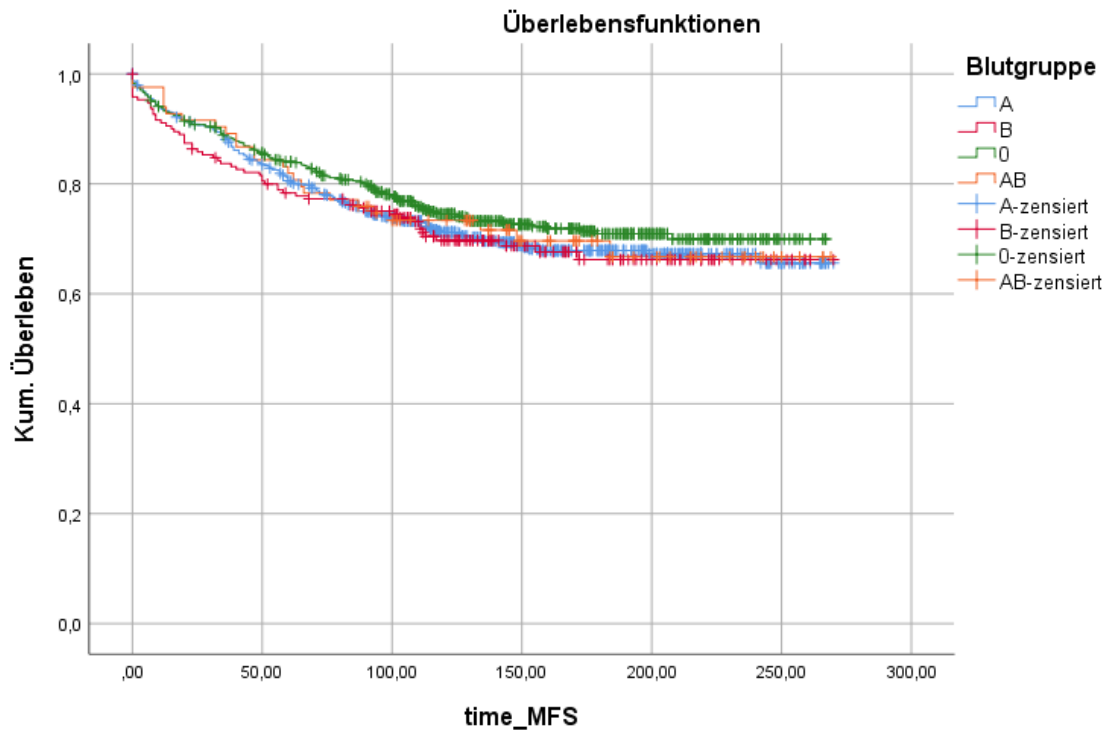


Abbildung 3 - Kaplan-Meier Kurven für MFS, Blutgruppen einzeln im Vergleich

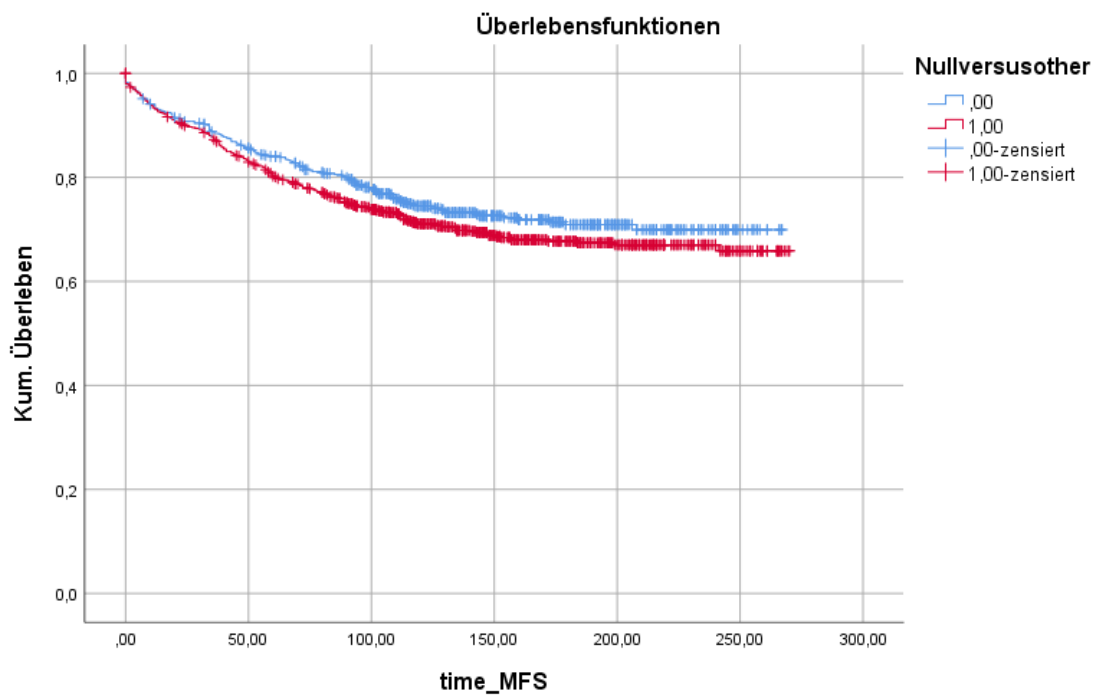


Abbildung 4 - Kaplan-Meier Kurven für MFS, Blutgruppe 0 vs. Non-0

Für das OS wurde ein Median von 188 Monaten (95% Konfidenzintervall: 176,6-199,4) erreicht.

Der durchgeführte Log-Rank-Test zeigte weder im Vergleich der einzelnen Blutgruppen untereinander (p -Wert A&B=0,932; p -Wert A&0=0,677; p -Wert A&AB=0,789) (s. Abb. 5), noch im Vergleich der Blutgruppe 0 vs. Non-0 (p -Wert=0,640) (s. Abb. 6) einen signifikanten Unterschied in der Überlebensrate.

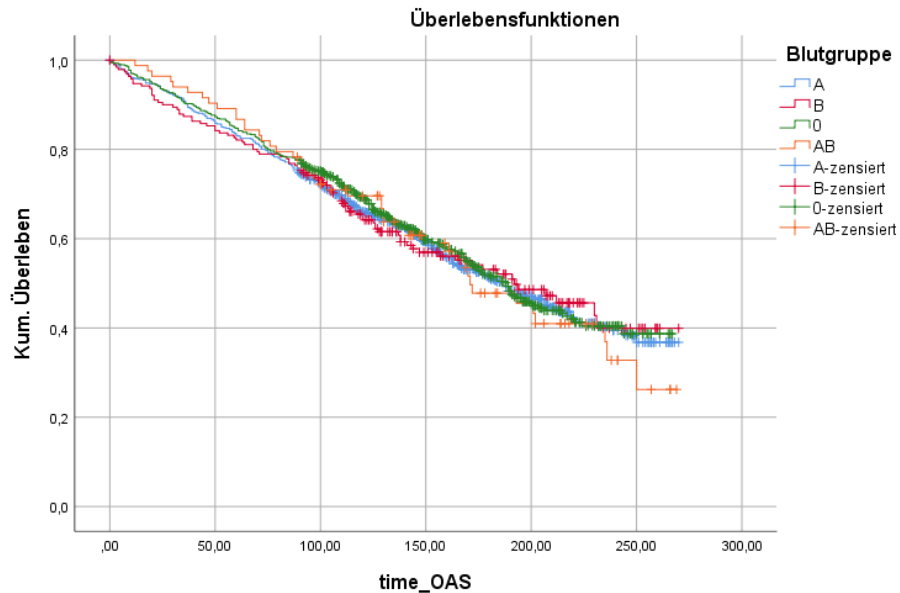


Abbildung 5 - Kaplan-Meier Kurven für OS, Blutgruppen einzeln im Vergleich

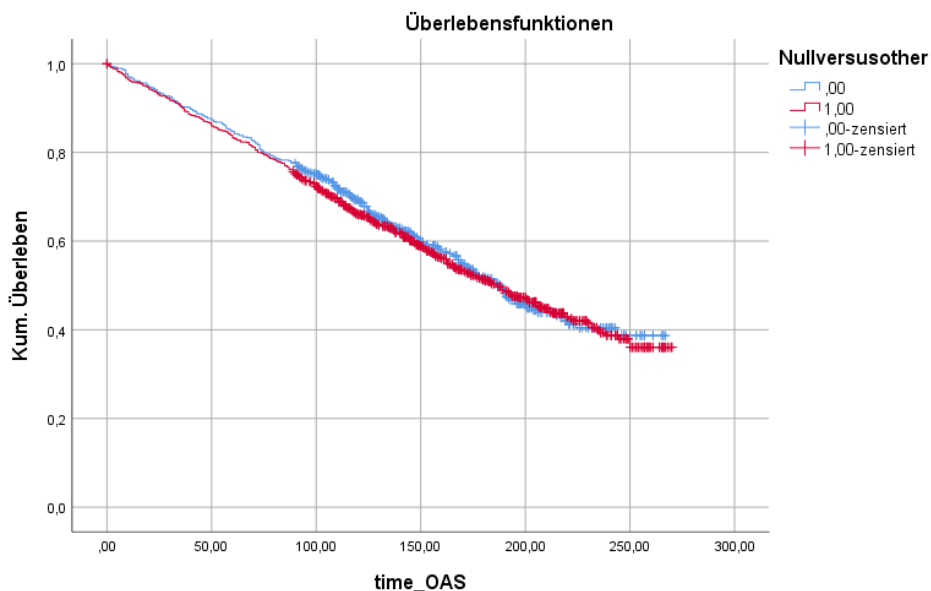


Abbildung 6 - Kaplan-Meier Kurven für OS, Blutgruppe 0 vs. Non-0

Um zu evaluieren, ob die Gabe von Bluttransfusionen einen Einfluss auf das CSS von Patient*innen hat, wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt und anschließend mithilfe des Log-Rank-Test die Signifikanz bestimmt (s. Abb. 7).

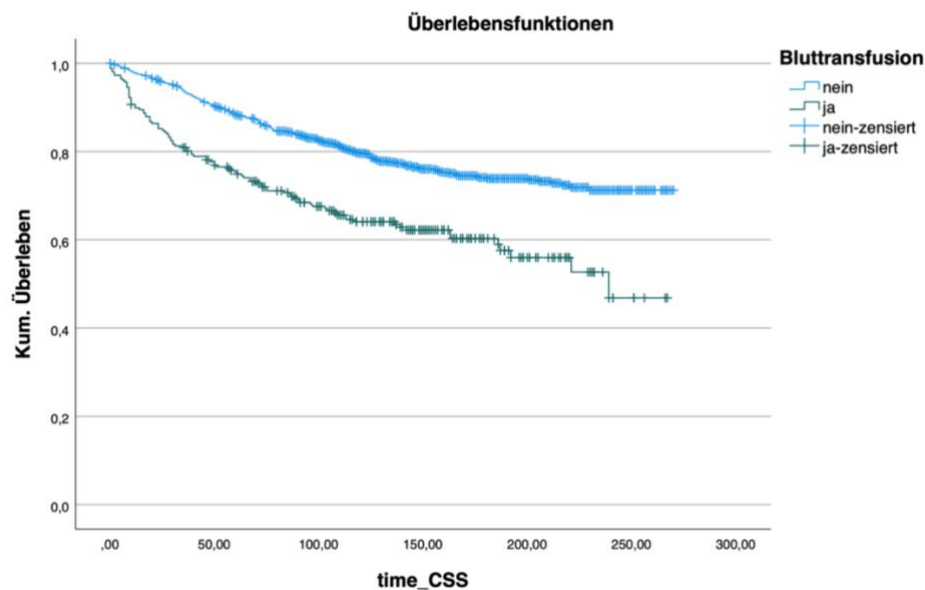


Abbildung 7 - Kaplan-Meier Kurven für CSS, Bluttransfusion ja vs. nein

Für das CSS wurde kein Median erreicht. Der Log-Rank-Test ergab einen p -Wert von $<0,001$. Der Unterschied zwischen den Überlebensfunktionen bei erhaltener oder nicht erhaltener Bluttransfusion ist signifikant. Patient*innen, die transfundiert wurden, hatten folglich ein kürzeres CSS.

3.4 Univariate Cox Analyse

Um den Einfluss der einzelnen Parameter auf den klinischen Endpunkt CSS festzustellen, wurde eine univariate Datenanalyse mittels Cox-Regression durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug $\alpha = 0,05$.

Die Analyse ergab, dass Blutgruppe (HR: 1,233 (95%KI: 0,998-1,523); $p=0,052$) und Geschlecht (HR:0,856 (95%KI: 0,694-1,054); $p=0,143$) keine signifikanten Einflussfaktoren des CSS sind. Die übrigen Parameter wie Histologie, sarkomatoide Differenzierung, histologische Tumornekrose, vaskuläre Invasion, Stadium I-IV, pathologische TNM-Klassifikation und das Lebensalter wurden als signifikante Prädiktoren identifiziert (s. Tabelle 6) und wurden aus diesem Grund in die multivariate Datenanalyse integriert.

Variablen	Hazard Ratio	95% KI	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	1 (Referenz)		
Weiblich	0,856	0,694-1,054	0,143
Histologischer Subtyp			
Klarzellig	1 (Referenz)		
Nicht-Klarzellig	0,716	0,541-0,946	0,019
Sarkomatoide Differenzierung			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	3,965	2,773-5,670	<0,001
Histologische Tumornekrose			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	1,884	1,527-2,323	<0,001
Vaskuläre Invasion			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	2,613	2,114-3,231	<0,001
Stadium			
Stadium I	1 (Referenz)		
Stadium II+III+IV	1,881	1,611-2,196	<0,001
Blutgruppe			
0	1 (Referenz)		
Non-0	1,233	0,998-1,523	0,052
TNM-Klassifikation			
pT-1	1 (Referenz)		
pT-2	1,713	1,135-2,587	0,010
pT-3+T-4	3,098	2,515-3,816	0,000
Lebensalter	1,046	1,035-1,056	0,000

Tabelle 6 - Univariate Cox-Analyse für CSS

3.5 Multivariate Cox Analyse

Um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf das CSS festzustellen, wurde eine Datenanalyse mittels multivariater Cox-Regression durchgeführt. Hierfür wurden die bei der univariaten Analyse als signifikant identifizierten Parameter (s. Tabelle 6) in das multivariate Modell eingespeist.

Variable	Hazard Ration	95%KI	p-Wert
Histologische Subtyp			
Klarzellig	1 (Referenz)		
Nicht klarzellig	0,721	0,541-0,961	0,026
Sarkomatoide Differenzierung			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	2,209	1,462-3,337	<0,001
Histologische Tumornekrose			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	1,370	1,091-1,721	0,007
Vaskuläre Invasion			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	1,191	0,900- 1,576	0,222
Pathologische TNM-Klassifikation			
pT-1	1 (Referenz)		
pT-2	1,312	0,848-2,031	0,222
pT-3+T-4	2,065	1,566-2,723	<0,001
Stadium			
Stadium I	1 (Referenz)		
Stadium II+III+IV	1,330	1,119-1,582	<0,001
Blutgruppe			
0			
Non-0	1,198	0,969-1,481	0,096
Lebensalter	1,040	1,029-1,050	<0,001

Tabelle 7 - Multivariate Cox-Analyse für CSS im Zusammenhang mit Blutgruppen

In der multivariaten Cox-Analyse zeigte sich, dass der histologische Subtyp, eine sarkomatoide Differenzierung, die Anwesenheit von histologischer Tumornekrose, die TNM-Klassifikation, das Stadium und das Lebensalter ein unabhängiger Prädiktor des CSS sind (s. Tabelle 7). Keine Assoziation mit dem CSS zeigte hingegen die Blutgruppe 0 (HR=1.198 (95%KI 0.969-1.481); $p=0.096$).

Variable	Hazard Ratio	95%KI	p-Wert
Geschlecht			
Männlich	1 (Referenz)		
Weiblich	0,693	0,560-0,859	0,001
Histologischer Subtyp			
Klarzellig	1 (Referenz)		
Non-klarzellig	0,692	0,519-0,922	0,012
Sarkomatoide Differenzierung			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	2,382	1,627-3,489	<0,001
Histologische Tumornekrose			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	1,336	1,068-1,673	0,011
Vaskuläre Invasion			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	1,158	0,876-1,530	0,302
TNM-Klassifikation			
pT-1	1 (Referenz)		
pT-2+T-3+T-4	1,416	1,231-1,628	<0,001
Stadium			
Stadium I	1 (Referenz)		
Stadium II+III+IV	1,400	1,166-1,681	<0,001
Lebensalter	1,041	1,030-1,051	<0,001
Bluttransfusion			
Nein	1 (Referenz)		
Ja	1,406	1,106-1,786	0,005

Tabelle 8 - Multivariate Cox-Analyse für CSS im Zusammenhang mit Bluttransfusion

Die multivariate Datenanalyse bestätigte, dass Bluttransfusionen einen signifikanten und unabhängigen Prädiktor des CSS bedeuten (HR=1,406; 95%KI: 1,106-1,786, $p=0,005$). Auch das Geschlecht, das Lebensalter, ein höheres Tumor- oder TNM-Stadium, der histologische Subtyp und das Vorliegen einer sarkomatoiden Differenzierung oder einer histologischen Tumornekrose sind signifikante und unabhängige Prädiktoren des CSS. Keinen signifikant unabhängigen Prädiktor stellte hingegen eine vaskuläre Invasion dar (s. Tabelle 8).

4. Diskussion

4.1 Einfluss der Blutgruppen

Schon seit Langem wird vermutet, dass verschiedene Blutgruppen einen möglicherweise unterschiedlich starken Einfluss auf die Prognose bei Nierenzellkarzinompatient*innen ausüben könnten. Bereits eine frühere Studie konnte einen Zusammenhang zwischen dem AB0-Blutgruppensystem und dem Risiko der Entstehung von malignen Erkrankungen feststellen (54). Bisherige Studien, die untersuchten, ob neben dem Risiko der Erkrankung auch das klinische Outcome durch das AB0-System beeinflusst wird, lieferten disparate Ergebnisse (50-53).

Im Rahmen unserer nunmehr durchgeführten Studie konnte weder für das CSS, das MFS noch das OS ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten der Patient*innen und verschiedenen Blutgruppen festgestellt werden. Auch in der univariaten sowie multivariaten Datenanalyse, die für das CSS durchgeführt wurden, konnte keine signifikante Assoziation zwischen Blutgruppe Non-0 und 0 beobachtet werden. Folglich repräsentiert die Blutgruppe keinen unabhängigen Prädiktor für das CSS und nimmt keinen Einfluss auf das klinische Outcome bei Patient*innen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom.

Obwohl aus den Studienergebnissen nicht zwangsläufig konkrete Behandlungsentscheidungen ableitbar sind, sind die Ergebnisse unserer Studie wichtig, um die Biologie des Nierenzellkarzinoms und dessen Fortschreiten auf molekularer Ebene besser verstehen zu können.

Bis heute sind Ursachen einer möglichen Assoziation zwischen Neoplasien und den Blutgruppen kaum verstanden und bleiben weiterhin eine wichtige Frage der Forschung (55). Jedoch werden verschiedene mögliche Mechanismen diskutiert, die die Beziehung zwischen AB0-Blutgruppen und Prognose einer malignen Erkrankung erklären könnten (54). Diese sind unter anderem Entzündungsreaktionen, Immunüberwachung maligner Zellen, Vermittlung der intrazellulären Adhäsion, Membransignalübertragung und Mechanismen der Angiogenese (51,54), da Blutgruppenantigene an diesen Prozessen beteiligt sind (56).

Die Beziehung zwischen Kohlenhydratstrukturen der Zelloberflächen wie AB0 Antigene und dem Verhalten von Tumoren wurde bereits beschrieben (57), jedoch sind detaillierte Mechanismen, in welcher Art und Weise diese Strukturen die Tumorgenese beeinflussen, noch nicht genau verstanden (47).

Da Glykolsyltransferasen des AB0-Systems in den Prozess der interzellulären Adhäsion, der zellulären Membransignalübertragung und der zellulären Immunantwort involviert sind, könnte eine Dysregulation der enzymatischen Aktivität oder eine Veränderung dieser Oberflächenmoleküle den Prozess der Malignität fördern (55).

Auch durch A- und B- Antigene hervorgerufene chronische Entzündungsprozesse könnten eine Erklärung für die Assoziation zwischen Blutgruppen und Progression maligner Erkrankungen darstellen, da bereits in mehreren Studien eine Verbindung zwischen chronischer Inflammation und maligner Initiation festgestellt wurde (54). Das epitheliale Gewebe des Mundes, des GI-Traktes, der Lunge, der Blase, der Brust, der Zervix und der Prostata besitzt ABH-Antigene. Malignitäten an diesen Stellen weisen jedoch keine dieser Antigene mehr auf. Das lässt darauf schließen, dass einer malignen Entartung ein Verlust der Antigene A und B vorausgeht. Dieser Verlust findet auch vor dem Prozess der Metastasierung statt und resultiert aus einer herunterregulierten Transkription von AB0 und einem damit verbundenen Verlust der A- und B-Transferaseaktivität. Als Folge kommt es zu einer erhöhten Akkumulation anderer Antigene, welche wiederum als Liganden für Selektine fungieren und dadurch den metastatischen Prozess erleichtern (56). Mit Fortschreiten eines malignen Prozesses gehen also normale Antigene verloren und gleichzeitig werden sog. Tumorantigene neu erworben. Es kommt zu einer strukturellen Veränderung der AB0-Antigene (51), wobei solche modifizierten AB0-Antigene z.B. in neoplastischem Urothel bereits nachgewiesen werden konnten (58).

Durch den Verlust der A- und B-Antigene der Non-0 Blutgruppe kommt es zu einer erhöhten Expression von Vorläufer H-Antigenen, welche die Angiogenese stimulieren und somit das Voranschreiten des Tumorwachstums zusätzlich unterstützen (59).

Zudem haben die AB0-Blutgruppen einen großen Einfluss auf die Plasmaspiegel des VWF-Faktor VIII Komplexes. Personen der Gruppe 0 weisen signifikant geringere Spiegel auf als Non-0 Individuen (60). Folglich haben Patient*innen mit der Blutgruppe A, B oder AB eine höhere Neigung zu, für das Nierenzellkarzinom charakteristischer, Hypervaskularität und Hyperkoagulabilität, als jene mit der Blutgruppe 0 (51).

Der Einfluss der AB0-Blutgruppen auf das Risiko an verschiedenen Karzinomen, z. B. an Magen- und Pankreaskarzinomen, zu erkranken wurde bereits mehrfach nachgewiesen (47,48). Weniger sicher ist jedoch, ob dieser Zusammenhang auch das klinische Outcome der Patient*innen beeinflusst (55). Bei den gynäkologischen Malignitäten Endometrium- und Ovarialkarzinom wurde hingegen bereits nachgewiesen, dass die Blutgruppe A mit einer schlechteren Prognose dieser Erkrankung assoziiert ist (61).

Eine mögliche Verbindung zwischen dem Nierenzellkarzinom und dem AB0-System wurde als erstes von Kaffenberger *et al.* (50) untersucht. Sie stellten eine signifikante unabhängige Assoziation zwischen der AB0-Blutgruppe und dem OS bei Patient*innen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom fest. Der Blutgruppentyp Non-0 stellte sich dabei als negativer Prädiktor für die allgemeine Sterblichkeit heraus. Für das disease specific survival (DSS) hingegen konnte keine signifikante Assoziation festgestellt werden. Bei den Studienergebnissen fällt jedoch auf, dass in der univariaten Analyse das OS nicht signifikant mit dem AB0-System in Verbindung steht, sondern eine Signifikanz erst durch eine an Lebensalter, Ethnie, ASA-Score, T-Stadium, Lymphknotenstatus, Tumorstadium, Anämie und Hypoalbuminämie angepasste multivariate Datenanalyse ersichtlich wird.

Als mögliche Erklärung dieser Ergebnisse geben die Autor*innen an, dass die Blutgruppen möglicherweise nicht direkt einen Einfluss auf das allgemeine Überleben haben, sondern mit anderen Faktoren, welche wiederum eine Auswirkung auf das OS haben, assoziiert sind (50).

Eine 2016 von Ko *et al.* (51) veröffentlichte Studie stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem AB0-System und dem Progressions-freien Überleben (PFS) und CSS fest. Die Non-0 Blutgruppen A, B und AB zeigten sich hier als unabhängiger, prognostisch ungünstiger Faktor des PFS. Für das CSS wurde nur für die Blutgruppe A, nicht aber für die Blutgruppen B und AB, eine unabhängige, signifikant negative Assoziation gefunden (51). Im Gegensatz zur Studie von Kaffenberger *et al.* (50) wurden in der Studie von Ko *et al.* (51) auch Patient*innen inkludiert, bei denen bereits zu Therapiebeginn Metastasen vorlagen sowie Patient*innen, die eine adjuvante Therapie erhalten haben. Diese Faktoren, kombiniert mit einer Großzahl hoher ASA-Scores und T-Stadien bei Studienbeginn, werden von den Autor*innen als mögliche Erklärung der Ergebnisse genannt (51).

Zwei weitere zur Validierung der Ergebnisse durchgeführte Studien konnten jedoch keine signifikante Verbindung zwischen dem klinischen Outcome der Patient*innen und den Blutgruppen finden (52,53). Dazu zählt die Studie von De Martino *et al.* (52): Hierbei konnte weder in der uni-, noch in der multivariaten Datenanalyse eine Assoziation zwischen dem Blutgruppensystem und den Endpunkten OS und DSS entdeckt werden. Jedoch waren nur für 442/556 (79,5%) Patient*innen Follow-up Daten verfügbar, was möglicherweise ursächlich für die beobachteten Ergebnisse sein könnte (52). Auch Lee *et al.* (53) konnten trotz hoher Patient*innenzahl und langem Follow-up (60,2 Monate) keine Beziehung zwischen dem AB0-System und dem OS, CSS oder rezidiv-freien Überleben (RFS) feststellen. Dass die Antigene A und B an den Ursprungsstellen eines Nierenzellkarzinoms

nur minimal bis gar nicht exprimiert werden, sehen die Autor*innen als mögliche Erklärung für eine fehlende Assoziation (53).

Methodische Unterschiede in den verfügbaren Studien können die Vergleichbarkeit erschweren und als mögliche Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse dienen.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien: Im Gegensatz zu unserer und der Studie von Kaffenberger *et al.* (50) wurden bei den anderen drei Studien auch Patient*innen inkludiert, bei denen bereits Fernmetastasen diagnostiziert worden sind (51-53). Die Anzahl der in die Studie inkludierten Teilnehmer*innen variiert von 567 bei Kaffenberger *et al.* (50) bis hin zu 3127 bei Lee *et al.* (53). Mit 1473 Personen liegt unsere Studie somit im mittleren Bereich der bisherigen Kohortengrößen. Die verschiedenen Größen und zusätzliche Unterschiede in den Ethnizitäten der Studienteilnehmer*innen führen dazu, dass die Studienergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Populationen übertragen werden können.

Auch die meist kurze Follow-up Dauer der beschriebenen Studien kann dazu führen, dass später auftretende Ereignisse verpasst und die Ergebnisse somit verfälscht sind. Mit einem medianen Follow-up von 15 Jahren besitzt unsere Studie im Vergleich zu den bisherigen Studien die eindeutig längste Follow-up Dauer. Zudem unterscheidet sich auch die Verteilung der Blutgruppen weltweit voneinander. Dies spiegelt sich auch in den verschiedenen Studien wieder, bei Kaffenberger *et al.* (50) ist z.B. die Blutgruppe 0 deutlich öfter vertreten als die Blutgruppe A, obwohl jene in allen anderen Studien die am häufigsten vorkommende Gruppe ist (51-53). Auch dies ist eine mögliche Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse der bisherigen Studien. Ferner unterscheidet sich das mediane Lebensalter der Patient*innen von Kohorte zu Kohorte; die Studie von Lee *et al.* (62) beinhaltet dabei mit einem medianen Alter von 54 Jahren eine um 11 Jahre jüngere Kohorte als unsere Studie mit einem Median von 65 Jahren.

Lee *et al.* (53) und Ko *et al.* (51) inkludierten alle Variablen, die möglicherweise Einfluss auf das Überleben haben, in ihr uni- und multivariates Modell, während die gegenwärtige sowie weitere Studien (52) nur Parameter in die multivariate Analyse miteinbezogen, die sich bereits in der univariaten Analyse als signifikant herausgestellt hatten.

4.2 Einfluss der Bluttransfusionen

Die Prognose von Krebspatient*innen wird primär durch Tumorcharakteristiken wie Tumorstadium, Tumorgröße, histologischen Subtyp und klinische Faktoren wie Symptomatik und Performance Status bestimmt (63).

Da bei verschiedenen Krebserkrankungen, darunter auch dem Urothelkarzinom der Harnblase, der Einfluss von perioperativen Bluttransfusionen auf das klinische Outcome nachgewiesen wurde (37,64-66), sollte mit dieser Studie nun auch ein möglicher Effekt bei Patient*innen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom festgestellt werden.

Für den Endpunkt CSS wurde ein signifikanter Unterschied in der Überlebensfunktion bei erhaltener oder nicht erhaltener Bluttransfusion festgestellt. In der multivariaten Datenanalyse wurde die Verabreichung einer Bluttransfusion als signifikant unabhängiger negativer Prädiktor des CSS bestätigt. Des Weiteren stellten sich das Geschlecht, das Lebensalter, ein höheres Tumor- oder TNM-Stadium, der histologische Subtyp und das Vorliegen einer sarkomatoiden Differenzierung oder einer histologischen Tumornekrose als signifikant unabhängige Prädiktoren des CSS heraus.

Die zu diesem Forschungsthema bisher durchgeführten Studien lieferten teils widersprüchliche Ergebnisse (32,40,62,67,68). Bei der von Jakobsen *et al.* (39) im Jahre 1994 durchgeführten Studie konnte kein Zusammenhang festgestellt werden, jedoch ist es aufgrund des Publikationsdatums dieser Studie möglich, dass die damalige Patient*innenkohorte nicht mehr der heutigen Patient*innenpopulation entspricht und die Ergebnisse somit nicht ohne weiteres übertragbar sind.

Auch eine von Seon *et al.* (40) in Korea durchgeführte Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen Bluttransfusionen und dem RFS, OS und CSS des untersuchten Kollektivs demonstrieren. Jedoch zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied in den 5 Jahresüberlebensraten. Als mögliche Ursache hierfür nennen die Autor*innen Confounding Effekte durch andere prognostische Faktoren, die häufiger in der PBT-Gruppe vorkommen als bei den Patient*innen, die keine Transfusion benötigten. Eine multizentrische, von Park *et al.* (62) durchgeführte Studie, fand vor „Propensity Score Matching“ beziehungsweise vor der Adjustierung der Cox-Analyse eine signifikante Assoziation zwischen PBT und RFS, OS und CSS. Nach der Adjustierung und dem „Matching“ war jedoch kein signifikanter prognostischer Effekt mehr nachweisbar. Von den Verfassern*innen wird nun die These aufgestellt, dass die negative Assoziation zwischen der Bluttransfusion und schlechterer Prognose nicht aufgrund der Transfusion selbst,

sondern aufgrund der allgemeinen Schwere der Krankheit der Patient*innen die eine Transfusion benötigen, zustande kommt (62).

Im Gegensatz zu den genannten vorherigen Studien stellte Linder *et al.* (32) eine Assoziation zwischen erhaltener PBT und einem signifikant schlechteren OS fest. Für das RFS und das CSS konnte keine Verbindung gefunden werden (32). Auch in drei weiteren Studien wurden signifikante Zusammenhänge zwischen der Gabe von Bluttransfusionen und einem schlechteren onkologischen Outcome festgestellt: Bei Tsivian *et al.* (67) war sie unabhängig mit dem RFS, OS und CSS assoziiert, bei Soria *et al.* (69) wurde sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse eine signifikante Assoziation mit dem OS und CSS gefunden und auch bei Abu-Ghanem *et al.* (68) konnte letztlich eine signifikante unabhängige Assoziation mit dem MFS, CSS und OS beobachtet werden.

Des Weiteren kam eine zu dem Thema durchgeführte Metaanalyse, die 7 verschiedene Studien untersuchte, zu dem Ergebnis, dass bei Patient*innen mit Nierenzellkarzinom die Verabreichung einer Blutkonserve mit einem schlechteren allgemeinen Überleben assoziiert ist (36).

Die Studien unterscheiden sich besonders hinsichtlich ihrer Patient*innenzahlen; die kleinste Kohorte zählt gerade einmal 648 (69) Individuen, wohingegen sich in der größten Kohorte 3832 (62) Personen befinden, diesbezüglich befindet sich unsere rezente Studie mit 1473 Patient*innen im Mittelfeld. Auch bezüglich ihres medianen Follow-up gibt es Differenzen zwischen den verschiedenen Studien. Bei Tsivian *et al.* (67) betrug diese beispielsweise nur 29 Monate, während unsere Studie mit 15 Jahren die längste mediane Follow-up Dauer besitzt. Ferner variiert auch die Anzahl an erhaltenen PBT pro Studienkohorte zwischen 10% (69) und 21% (32). Mit 17,4% transfundierten Patient*innen liegt unsere Studie im Durchschnitt. Ein weiterer wichtiger Punkt, der die differierenden Studienergebnisse erklären könnte, sind die verschiedenen Definitionen der perioperativen Bluttransfusionsgabe. Bei Linder *et al.* (32) wurde diese als „intraoperativ“ oder „während der gesamten postoperativen Hospitalisationsperiode“ verabreicht definiert. Soria *et al.* (69) hingegen inkludierten Blutprodukte, die 7 Tage prä- bis 7 Tage postoperativ transfundiert wurden. Eine Verabreichung der Transfusion 7 Tage vor der Operation bis hin zum Ende des stationären Aufenthalts wurde bei Park *et al.* (62) als perioperative Bluttransfusionsgabe definiert.

Des Weiteren könnte auch die insgesamt geringe Menge an der Patient*innenzahl, die eine PBT erhielten, die statistische Aussagekraft der Resultate limitieren.

Eine mögliche Erklärung für die Assoziation von Bluttransfusionen und einem schlechteren CSS könnte die sog. TRIM, eine durch die Gabe von Blutprodukten ausgelöste Immunsuppression sein (36). Erythrozytenkonzentrate beinhalten eine Vielzahl von immunmodulierenden Mediatoren, welche mit den Zellen des Immunsystems interagieren. Diese Interaktionen können sowohl eine proinflammatorische, als auch eine immunsuppressive Wirkung entfalten. In welchem Ausmaß die Transfusion direkt zur immunologischen Dysregulation der Patient*innen beiträgt, bleibt unklar, jedoch zeigen präklinische Daten, dass Erythrozytenprodukte die Funktion von Immunzellen direkt beeinflussen können (70). Bisher bekannte Mechanismen der TRIM beinhalten die Unterdrückung zytotoxischer T-Zellen und Monozytenaktivität, die Freisetzung immunsuppressiver Prostaglandine, die Inhibition der Interleukin-2 Produktion und eine Erhöhung regulatorischer T-Zell Aktivität (71). Die durch die Gabe von Bluttransfusionen ausgelöste TRIM könnte Wachstum von Tumoren und die Entstehung von Metastasen und die Prognose der Krebspatient*innen somit negativ beeinflussen.

Darüber hinaus kann die PBT die Tumorproliferation durch Induktion von Angiogenese fördern. Patel *et al.* (72) berichteten, dass die Gabe von Bluttransfusionen mit einem signifikanten Anstieg von VEGF und einem Abfall des Angiogenese-Inhibitors Endostatin verbunden ist, was möglicherweise mit einem Ansteigen der *in vitro*-Angiogenese assoziiert ist. Spekulativ bleibt jedoch, ob auch zu *in vivo*-Immunsuppression und -Angiogenese beigetragen wird (72). Des Weiteren haben Nielsen *et al.* (73) nachgewiesen, dass sich in verschiedenen Blutprodukten löslicher VEGF findet, welcher in soliden Tumoren einen starken Angiogenesestimulator darstellt (73).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass es wichtig ist, das Management von Bluttransfusionen anzupassen und den Einsatz von perioperativen Bluttransfusionen zu limitieren, um deren nachteiligen onkologischen Effekt zu vermeiden.

Dies könnte z.B. durch eine frühzeitige Identifizierung von Patient*innen mit erhöhten PBT-Risiko realisiert werden, dazu zählen vor allem ältere, weibliche und symptomatische Patient*innen mit multiplen Komorbiditäten (32,40,62). Dies kann eine Prehabilitation mit modernen Blutmanagement-Strategien erlauben. Alternativen, wie z.B. die Verwendung von Tranexamsäure, werden in der heutigen klinischen Praxis wenig genutzt, obwohl ihr Einsatz möglicherweise weniger riskant sein könnte, als die Verabreichung einer Bluttransfusion (74).

4.3 Limitationen

Wichtige Limitationen beider Studien müssen an dieser Stelle diskutiert werden. Aufgrund des retrospektiven und monozentrischen Designs der Studien, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren ist es möglich, dass unidentifizierte Confounding-Faktoren vorliegen. Möglicherweise wäre es notwendig, zusätzliche Parameter wie die Erfahrung beteiligter Operateur*innen, den Performance Status, den BMI und weitere Komorbiditäten der Patient*innen in die Analysen miteinzubeziehen.

Bezüglich des Einflusses der Blutgruppen behindert eine weltweit unterschiedliche Verteilung dieser die statistische Aussagekraft der Studien. Als weitere Limitation bei der Untersuchung der AB0-Gruppen ist zu nennen, dass Patient*innen, die aufgrund von Lebensalter, Komorbiditäten oder ähnlichem, nicht für eine OP geeignet waren, von der Studie exkludiert wurden.

Bei der Untersuchung der Bluttransfusion und deren Einfluss auf das klinische Outcome ist als weitere Limitation zu nennen, dass die Administration z.B. einer intraoperativ verabreichten Transfusion stark von Operateur*in und beteiligtem*r Anästhesist*innen abhängig ist, und somit nicht nach einem universellen Protokoll geschieht. Dadurch verläuft der Einsatz von Blutprodukten oftmals nach subjektiven Gesichtspunkten. Ferner wurde bei der Erhebung der Daten nicht zwischen prä-, intra- und postoperativer Transfusion unterschieden, sondern alle drei als perioperativ zusammengefasst. Da nicht bekannt ist, ob der Zeitpunkt der Gabe eines Blutproduktes einen Einfluss hat, wurden somit möglicherweise Ergebnisse verschleiert. Zudem wurde nur die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten untersucht und eine eventuelle Gabe anderer Transfusionen wie z.B. Fresh frozen Plasma nicht erfasst.

4.4 Schlussfolgerung

Diese retrospektive Studie konnte keine Assoziation des AB0-Systems auf das klinische Outcome von Patient*innen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom nachweisen. Jedoch war ein Trend in Richtung eines besseren Outcomes bezüglich des CSS für die Blutgruppe 0 zu erkennen. Dies konnte zwar statistisch nicht belegt werden, sollte aber diskutiert werden.

Um unsere Ergebnisse zu bestätigen, sollte in Zukunft eine prospektive und multizentrische Studie oder eine Metaanalyse durchgeführt werden.

In der vorliegenden Studie konnte jedoch eine Assoziation zwischen der Gabe von Bluttransfusionen und dem klinischen Outcome von Patient*innen mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom nachgewiesen werden. Die Verabreichung einer PBT zeigte sich als signifikant unabhängiger negativer Prädiktor des CSS. Um schließlich den Einfluss von Transfusionen noch detaillierter untersuchen zu können, sollten Studien, die den Effekt des Zeitpunkts und der Anzahl von verabreichten Blutprodukten untersuchen, durchgeführt werden.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Malcolm R. Alison. The Cancer Handbook, Volume 1 2nd ed. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons; 2007. p. 670-674
- (2) Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2022 Jan;72(1):7-33.
- (3) Motzen R, Flörcken A, Wittenbecher F. Nierenzellkarzinom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe, 20. Auflage.* New York: Mc Graw Hill Education; 2020. p. 762-766.
- (4) Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. *Eur Urol* 2015 Mar;67(3):519-530.
- (5) Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Cancer. *Review* 2020 May 14;11(3):79-87.
- (6) Chow W, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010 May;7(5):245-257.
- (7) Höfler G, Kreipe HH, Moch H, Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage.* München: Elsevier, Urban & Fischer; 2019. p. 724-728.
- (8) Hiddemann W, Bartram C. *Die Onkologie - Teil 2. 2. Auflage.* Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 1087-1103.
- (9) Allory Y, Ouazana D, Boucher E, Thiounn N, Vieillefond A. Papillary renal cell carcinoma. Prognostic value of morphological subtypes in a clinicopathologic study of 43 cases. *Virchows Arch* 2003 Apr;442(4):336-342.
- (10) Molina AM, Tickoo SK, Ishill N, Trinos MJ, Schwartz LH, Patil S, et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol* 2011 Oct;34(5):454-459.
- (11) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 3.0, 2021, AWMF-Registernummer: 043/017OL, <https://www.leitlinienprogramm-onko-logie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> (Zugriff am: 07.04.2022)
- (12) Sobin L, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. *TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed.* Chichester: Wiley Blackwell; 2009. p. 255-257.
- (13) Wittekind C. *TNM. Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage.* Weinheim: Wiley-VCH; 2020. p. 254-255

- (14) Gudbjartsson T, Hardarson S, Petursdottir V, Thoroddsen A, Magnusson J, Einarsson GV. Histological Subtyping and Nuclear Grading of Renal Cell Carcinoma and Their Implications for Survival: A Retrospective Nation-Wide Study of 629 Patients. *Eur Urol* 2005 Oct;48(4):593-600.
- (15) Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Jun 28;28(3):319-327.
- (16) Dudani S, de Velasco G, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, et al. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Netw Open* 2021 Jan 4;4(1): e2021869?
- (17) Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet* 2009 Mar 5;373(9669):1119-1132.
- (18) Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard J, et al. Renal Cell Carcinoma Guideline. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1502-1510.
- (19) Kretschmer V, Gombotz H, Rump G. Transfusionsmedizin - Klinische Hämotherapie. 1st ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2008. p. 37-128.
- (20) Dzieczkowski J, Tiberghien P, Anderson K, Salama A, Mayer B. Transfusionsbiologie und -therapie. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe, 20. Auflage*. New York: Mc Graw Hill Education; 2020. p. 1002-1010.
- (21) Branch D. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from? *Transfusion* 2015 Jul 14;55 (9):74-9
- (22) Daniels G. Human blood groups. 3. ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2013. p. 30-32, 51-53
- (23) Dean L. ABO Blood Group. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al, editors. *Medical Genetics Summaries Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2015*.
- (24) Silverthorn, D.U. *Physiologie*. 4th ed. München: Pearson Education Deutschland GMBH; 2009. p. 1134.
- (25) Hosoi E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *J Med Invest* 2008 Aug;55(3-4):174-182.
- (26) Gortner L, Meyer S, Bartmann P. *Pädiatrie*. 5. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 151.
- (27) Augurzky B, Decker S, Hentschker C. *Krankenhausreport 2019 - Patient Blood Management*. Berlin: Barmer Versicherung Sep 2019: 208. Report Nummer:18.
- (28) Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *Am Fam Physician* 2011 Mar 15;83(6):719-724.

- (29) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Bundesärztekammer), Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf (Zugriff am: 05.07.2022)
- (30) Strobel E, Henschler R. Korrekte Vorbereitung der Transfusion. *Anaesthesist* 2014 Aug 3;63(8):703-714.
- (31) Lanzer G. Kompendium der klinischen Transfusionsmedizin. 1. Aufl. Wien; New York: Springer; 2010. Verfügbar unter: DOI 10.1007/978-3-211-89851-2
- (32) 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 Int* 2014 Sep;114(3):368-374.
- (33) Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *Br J Surg* 2020 Jan;107(2):26-38.
- (34) Silva JM, Jr, Cezario TA, Toledo DO, Magalhães DD, Pinto MA, Victoria LG. Complications and prognosis of intraoperative blood transfusion. *Rev Bras Anesthesiol* 2008 Sep-Oct;58(5):454-54.
- (35) Vricella GJ, Finelli A, Alibhai SM, Ponsky LE, Abouassaly R. The true risk of blood transfusion after nephrectomy for renal masses: a population-based study. *BJU Int* 2013 Jun;111(8):1294-1300.
- (36) Iwata T, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Preisser F, et al. Perioperative blood transfusion affects oncologic outcomes after nephrectomy for renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2019 Apr;37(4):273-281.
- (37) Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012 Aug;256(2):235-244.
- (38) Henne-Bruns D, Barth E. *Chirurgie*. 4. aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. p. 99.
- (39) Jakobsen EB, Eickhoff JH, Andersen JP, Ottesen M. Perioperative blood transfusion does not affect survival after operation for renal cell cancer. *Eur Urol* 1994;26(2):145-148.
- (40) Seon DY, Kwak C, Kim HH, Ku JH, Kim HS. Impact of perioperative blood transfusion on oncologic outcomes in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma treated with curative nephrectomy: A retrospective analysis of a large, single-institutional cohort. *Investig Clin Urol* 2020 Mar;61(2):136-145.
- (41) Edna TH, Vada K, Hesselberg F, Mjølnerød OK. Blood transfusion and survival following surgery for renal carcinoma. *Br J Urol* 1992 Aug;70(2):135-138.

- (42) Huang JY, Wang R, Gao YT, Yuan JM. ABO blood type and the risk of cancer - Findings from the Shanghai Cohort Study. *PLoS One* 2017 Sep 7;12(9): e0184295.
- (43) Zhang BL, He N, Huang YB, Song FJ, Chen KX. ABO blood groups and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014 Nov;15(11):4643-4650.
- (44) Wolpin BM, Kraft P, Gross M, Helzlsouer K, Bueno-de-Mesquita HB, Steplowski E, et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010 Feb 1;70(3):1015-1023.
- (45) Etemadi A, Kamangar F, Islami F, Poustchi H, Pourshams A, Brennan P, et al. Mortality and cancer in relation to ABO blood group phenotypes in the Golestan Cohort Study. *BMC Medicine* 2015 Jan 15;13(1):8.
- (46) Liumbruno GM, Franchini M. Hemostasis, cancer, and ABO blood group: the most recent evidence of association. *J Thromb Thrombolysis* 2013 Nov 15;38(2):160-166.
- (47) Rahbari NN, Bork U, Hinz U, Leo A, Kirchberg J, Koch M, et al. ABO blood group and prognosis in patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2012 Jul 28;12(1):319.
- (48) Yu H, Xu N, Li ZK, Xia H, Ren HT, Li N, et al. Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer. *Scand J Surg* 2020 Dec;109(4):309-313.
- (49) Abegaz SB. Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *BioMed Research International* 2021 Jan 23; 6629060.
- (50) 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* 2012 Dec;110(11b): E641-E646.
- (51) Ko K, Park YH, Jeong CW, Ku JH, Kim HH, Kwak C. Prognostic Significance of Blood Type A in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Urol J.* 2016 Aug 25;13(4):2765-72.
- (52) de Martino M, Waldert M, Haitel A, Schatzl G, Shariat SF, Klatter T. Evaluation of ABO blood group as a prognostic marker in renal cell carcinoma (RCC). *BJU international* 2014 May;113(5b):62-66.
- (53) Lee C, You D, Sohn M, Jeong I, Song C, Kwon T, et al. Prognostic value of ABO blood group in patients with renal cell carcinoma: single-institution results from a large cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 Aug;141(8):1441-1447.
- (54) Cao X, Wen ZS, Sun YJ, Li Y, Zhang L, Han YJ. Prognostic value of ABO blood group in patients with surgically resected colon cancer. *Br J Cancer* 2014 Jul 8;111(1):174-180.
- (55) Franchini M, Liumbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus* 2016 Sep;14(5):434-440.
- (56) Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2016 Nov;8(6):517-535.

- (57) Dabelsteen E. Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas. *J Pathol* 1996 Aug;179(4):358-369.
- (58) Newman AJ,Jr, Carlton CE,Jr, Johnson S. Cell surface A, B, or O(H) blood group antigens as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma. *J Urol* 1980 Jul;124(1):27-29.
- (59) Halloran MM, Carley WW, Polverini PJ, Haskell CJ, Phan S, Anderson BJ, et al. Ley/H: An Endothelial-Selective, Cytokine-Inducible, Angiogenic Mediator. *J Immunol* 2000;164(9):4868-4877.
- (60) Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012;49(4):137-149.
- (61) Marinaccio M, Traversa A, Carioggia E, Valentino L, Coviello M, Salamanna S, et al. Blood groups of the ABO system and survival rate in gynecologic tumors. *Minerva Ginecol* 1995;47(3):69-76.
- (62) Park YH, Kim Y, Kang SH, Kim HH, Byun S, Lee JY, et al. Association between Perioperative Blood Transfusion and Oncologic Outcomes after Curative Surgery for Renal Cell Carcinoma. *Journal of Cancer* 2016;7(8):965-972.
- (63) Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010;28(3):319-327.
- (64) Luan H, Ye F, Wu L, Zhou Y, Jiang J. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of lung cancer: a systematic review and a meta-analysis. *BMC Surg* 2014 May 23;14: 34
- (65) Mavros MN, Xu L, Maqsood H, Gani F, Ejaz A, Spolverato G, et al. Perioperative Blood Transfusion and the Prognosis of Pancreatic Cancer Surgery: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015 Dec;22(13):4382-4391.
- (66) Wang YL, Jiang B, Yin FF, Shi HQ, Xu XD, Zheng SS, et al. Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015 Jun 16;10(6): p. e0130122.
- (67) 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* 2018;36(8):362. e1-362.e7.
- (68) 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* 2018;36(1):12.e15-12.e20.
- (69) 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* 2017;15(3): p. e421-e427.

- (70) Remy KE, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, et al. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion* 2018 Mar;58(3):804-815.
- (71) Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfusion Apheresis Sci* 2017;56(3):336-340.
- (72) Patel H, Nasir FA, Nash G, Scully M, Kakkar AK. Enhanced angiogenesis following allogeneic blood transfusion. *Clin Lab Haematol* 2004;26:129-35.
- (73) Nielsen HJ, Werther K, Mynster T, Brünner N. Soluble vascular endothelial growth factor in various blood transfusion components. *Transfusion* 1999 Oct;39(10):1078-1083.
- (74) Padhi S, Kemmis-Betty S, Rajesh S, Hill J, Murphy MF. Blood transfusion: summary of NICE guidance. *BMJ* 2015 Nov 18;35: p. h5832.