

Aus dem Zentrum für Operative Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und  
Tumorchirurgie und Transplantationschirurgie

Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. C. Bruns

# **Krankheitsverläufe immunsupprimierter Patienten, die nach Organtransplantation eine maligne Erkrankung entwickelt haben**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Claire Aguilar  
aus Luxemburg, Luxemburg

promoviert am 11.03.2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
Druckjahr 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. H. A. Schlösser

2. Gutachter: Professor Dr. med. L.T. Weber

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskripts habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. H. A. Schlösser

Von Herrn Privatdozent Dr. med. R. R. Datta

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Ideen, Konzepte und wissenschaftlichen Analysen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, wurden größtenteils unter der Anleitung und Betreuung von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. H. A. Schlösser durchgeführt. Die Patienten der Studie wurden von Universitätsprofessor Dr. med. H. A. Schlösser und von Herrn Privatdozent Dr. med. R. R. Datta ausgesucht.

Diese Dissertationsschrift entstand in enger Anlehnung an die Publikation *Post-transplant Malignancies Show Reduced T-cell Abundance and Tertiary Lymphoid Structures as Correlates of Impaired Cancer Immunosurveillance* von Datta et al., die im Jahr 2022 im *Journal Clinical Cancer Research* veröffentlicht wurde (siehe Originalpublikation im Anhang).

Weitere in der Publikation aufgelistete Mitautoren waren unmittelbar an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt. Wie im Manuskript der genannten Publikation dargelegt, habe ich wesentlich zur Datenerfassung, zu notwendigen Recherchen, zum Verfassen und zur Überarbeitung der Publikation beigetragen. In dieser Arbeit werden Inhalte aus der Publikation, die mit freundlicher Genehmigung von Datta et al. übernommen wurden, entsprechend zitiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 08.04.2025

Unterschrift:

## **Danksagung**

Mein Dank gilt allen beteiligten Personen, die mich tatkräftig bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke meinem Betreuer Privatdozent Dr. med. R. R. Datta und meinem Doktorvater Universitätsprofessor Dr. med. H. A. Schlösser, die mir bei Fragen stets geduldig beistanden und mich im Entstehungsprozess der Doktorarbeit mit ihren Worten und durch ihre Erfahrung leiten konnten.

Ich möchte mich auch dankbar gegenüber meiner Familie erweisen. Meinem Vater, Dr. Marc Aguilar danke ich für sein offenes Ohr und die motivierenden Worte. Meiner Mutter Sabine Aguilar-Wächtler danke ich für die sprachlichen Korrekturen dieser Dissertationsschrift.

Dr. med. Caroline Aguilar, meiner Schwester, möchte ich von ganzem Herzen danken, dass sie mich seit Beginn meines Medizinstudiums auf meinem Weg als Studentin und heute als Ärztin mit ihren Ratschlägen und Zusprüchen begleitet.

Weiterhin danke ich Damien Rannenbergh, der mir bei statistischen Fragestellungen jederzeit behilflich war.

# Inhaltsverzeichnis

|          |                                                                                                       |           |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG</b>                                                                                | <b>9</b>  |
| <b>2</b> | <b>EINLEITUNG</b>                                                                                     | <b>12</b> |
| 2.1      | Geschichte und aktuelle Situation der Organtransplantation                                            | 12        |
| 2.2      | Pathophysiologie der Transplantatabstoßung                                                            | 13        |
| 2.3      | Immunsuppressiva                                                                                      | 14        |
| 2.3.1    | Glukokortikoide - Prednisolon                                                                         | 14        |
| 2.3.2    | Calcineurininhibitoren – Cyclosporin A, Tacrolimus                                                    | 15        |
| 2.3.3    | mTOR-Hemmer – Sirolimus, Everolimus                                                                   | 15        |
| 2.3.4    | Mycophenolat-Mofetil (MMF) – Cellcept, Myfortic                                                       | 15        |
| 2.3.5    | Zytostatika - Azathioprin                                                                             | 16        |
| 2.3.6    | Monoklonale Antikörper – Basiliximab                                                                  | 16        |
| 2.4      | Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation                               | 16        |
| 2.4.1    | Die Immunsuppression als Risikofaktor für die Entstehung von malignen Neoplasien nach Transplantation | 17        |
| 2.5      | Ziel der Studie                                                                                       | 21        |
| <b>3</b> | <b>MATERIAL UND METHODEN</b>                                                                          | <b>22</b> |
| 3.1      | Studiendesign                                                                                         | 22        |
| 3.2      | Datenerhebung                                                                                         | 23        |
| 3.3      | Struktur der Datenbank                                                                                | 24        |
| 3.3.1    | Demographische Daten                                                                                  | 24        |
| 3.3.2    | Klinische Daten                                                                                       | 25        |
| 3.4      | Statistische Analyse und Visualisierung                                                               | 29        |

|          |                                                                                                                                       |           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4</b> | <b>ERGEBNISSE</b>                                                                                                                     | <b>31</b> |
| 4.1      | Tx-Patientenkollektiv                                                                                                                 | 31        |
| 4.1.1    | Transplantierte Organe der Tx-Patienten                                                                                               | 31        |
| 4.1.2    | Karzinomdiagnosen der Tx-Patienten                                                                                                    | 33        |
| 4.1.3    | Zur Tx führende Grunderkrankungen von Patienten mit Post-Tx-Tumoren                                                                   | 35        |
| 4.1.4    | Vorerkrankungen der Tx-Patienten                                                                                                      | 42        |
| 4.2      | Identifizierte Post-Tx-Tumorerkrankung mit Zuordnung zum transplantierten Organ                                                       | 46        |
| 4.2.1    | Post-Tx-Tumordiagnosen mit UICC- oder Ann-Arbor-Stadium nach Art der Transplantation                                                  | 46        |
| 4.2.2    | Zeit in Jahren zwischen erster Tx- und erster Post-Tx-Tumordiagnose                                                                   | 49        |
| 4.2.3    | Therapie der Tx-Patienten mit CRC und EGC                                                                                             | 51        |
| 4.3      | Immunsuppression der Tx-Patienten und diagnostizierte Post-Tx-Tumorarten                                                              | 52        |
| 4.3.1    | Patienten ohne Umstellung der immunsuppressiven Therapie                                                                              | 54        |
| 4.3.2    | Patienten mit Umstellung der immunsuppressiven Therapie                                                                               | 55        |
| 4.3.3    | Diagnostizierte Post-Tx-Tumorarten bei <i>Umstellung</i> und <i>Keiner Umstellung</i>                                                 | 57        |
| 4.4      | Überleben von Tx-Patienten mit Post-Tx-Tumor                                                                                          | 59        |
| 4.4.1    | Überleben nach Karzinomdiagnose abhängig vom transplantierten Organ                                                                   | 59        |
| 4.4.2    | Überleben der Patienten mit Post-Tx Tumoren stratifiziert nach Tumorlokalisation                                                      | 65        |
| 4.4.3    | Gesamtüberleben der Patienten mit Post-Tx-Tumor nach NTx                                                                              | 66        |
| 4.4.4    | Vergleich des Überlebens von Patienten mit Post-Tx-Tumoren mit dem Überleben nicht immunsupprimierter Patienten mit SCC, CRC oder EGC | 67        |
| <b>5</b> | <b>DISKUSSION</b>                                                                                                                     | <b>69</b> |
| <b>6</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>                                                                                                           | <b>75</b> |
| <b>7</b> | <b>ANHANG</b>                                                                                                                         | <b>86</b> |
| 7.1      | Abbildungsverzeichnis                                                                                                                 | 86        |
| 7.2      | Tabellenverzeichnis                                                                                                                   | 87        |
| <b>8</b> | <b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>                                                                                        | <b>88</b> |

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

|       |                                                      |
|-------|------------------------------------------------------|
| ADPKD | Autosomal dominant polycystic kidney disease         |
| AIDS  | Acquired Immune Deficiency syndrome                  |
| AK    | Aktinische Keratose                                  |
| ALL   | Akute lymphatische Leukämie                          |
| AML   | Akute myeloische Leukämie                            |
| APC   | Antigenpräsentierende Zelle                          |
| ATG   | Antithymoglobulin                                    |
| BCC   | Basal cell carcinoma - Basalzellkarzinom             |
| CML   | Chronische myeloische Leukämie                       |
| CNI   | Calcineurininhibitor                                 |
| COPD  | Chronic obstructive pulmonary disease                |
| COX-2 | Cyclooxygenase-2                                     |
| CRC   | Colorectal carcinoma - Kolonkarzinom                 |
| DNA   | Desoxyribonukleinsäure                               |
| EBV   | Ebstein Barr Virus                                   |
| ED    | Erstdiagnose                                         |
| EGC   | Esophageal carcinoma - Ösophaguskarzinom             |
| FSGS  | Fokal segmentale Glomerulosklerose                   |
| HCC   | Hepatocellular carcinoma - Hepatozelluläres Karzinom |
| HIV   | Human Immunodeficiency Virus                         |
| HLA   | Human leukocyte antigen                              |
| HPV   | Humanes Papillomavirus                               |
| HT    | Hauttumor                                            |
| IgA   | Immunoglobulin A                                     |
| IL    | Interleukin                                          |
| IMPDH | Inosinmonophosphat-Dehydrogenase                     |
| KHK   | Koronare Herzkrankheit                               |
| MB    | Morbus Bowen                                         |
| MHC   | Major histocompatibility complex                     |
| MMF   | Mycophenolat Mofetil                                 |
| mTORI | Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor            |
| nd    | no data – Daten unvollständig oder nicht vorhanden   |

|               |                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------|
| NFAT          | Nuclear factor of activated T-cells              |
| (B-Zell-) NHL | (B-Zell-) Non-Hodgkin-Lymphom                    |
| NHT           | Nicht-Hauttumor                                  |
| NTx           | Nierentransplantation                            |
| OTx           | Organtransplantation                             |
| OS            | Overall Survival                                 |
| PAF           | Plättchenaktivierender Faktor                    |
| pAVK          | Periphere arterielle Verschlusskrankheit         |
| PSC           | Primär sklerosierende Cholangitis                |
| RCC           | Renal cell carcinoma – Renalzellkarzinom         |
| RNA           | Ribonukleinsäure                                 |
| RPGN          | Rasch progrediente Glomerulonephritis            |
| SCC           | Squamous cell carcinoma – Plattenepithelkarzinom |
| SZT           | Stammzellentransplantation                       |
| TCR           | T-Zell Rezeptor                                  |
| TGF- $\beta$  | Transforming growth factor- $\beta$              |
| TOR           | Target of Rapamycin                              |
| Tx            | Transplantation                                  |
| UCC           | Urothelial cell carcinoma – Urothelzellkarzinom  |
| UICC          | Union Internationale Contre le Cancer            |
| UV-Strahlung  | Ultraviolett-Strahlung                           |
| VEGF          | Vascular Endothelial Growth Factor               |
| 6-MP          | 6-Mercaptopurin                                  |

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie werden klinische Daten von Patienten analysiert, die nach einer Organtransplantation einen Tumor entwickelt haben (Tx-Patienten), insbesondere von nierentransplantierten Transplantatempfängern, die immunsupprimiert sind. Die Immunsuppression erhöht nach der Transplantation - im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung - das Risiko der Entwicklung von Krebserkrankungen, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen der Haut und von Basalzellkarzinomen. Vorerkrankungen wie Krebs, Diabetes mellitus und Autoimmunerkrankungen bergen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen nach der Transplantation und ein schlechteres Gesamtüberleben. Andere Krebsarten, die nach Transplantation auftreten, sind Lymphome, Kolorektalkarzinome, Ösophaguskarzinome, Nierenzellkarzinome und andere Nicht-Hauttumoren. Die häufigsten Post-Tx-Tumore variieren je nach Region und Literaturquelle.

Die Auswahl und Dauer der Immunsuppressionstherapie werden als wichtige Faktoren für das Krebsrisiko genannt. Die Langzeitverwendung von Calcineurininhibitoren ist mit einem höheren Hautkrebsrisiko verbunden als andere Immunsuppressionstherapien. Die Ergebnisse zeigen, dass mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus das Risiko von Plattenepithelkarzinomen der Haut verringert. Eine antitumorale Wirkung wird Sirolimus zugeschrieben. Zukünftige Ansätze zur Verbesserung von Behandlungsplänen werden erwähnt, darunter die Verwendung von Biomarkern zur Anpassung der immunsupprimierenden Medikation und Dosierung. Das Ziel ist es, eine personalisierte Immunsuppression zu etablieren, um das Transplantat- und Gesamtüberleben der Tx-Patienten zu verbessern. Die Ergebnisse zeigen entgegen der Hypothese, dass das Ein- und Fünfjahresüberleben bei Tx-Patienten mit ausschließlich Nicht-Hauttumor (NHT) schlechter war als bei Tx-Patienten mit Hauttumor (HT) und Nicht-Hauttumor. Das Überleben von Tx-Patienten mit Nicht-Hauttumor nach Herztransplantation (HTx) war im Vergleich zu Tx-Patienten mit der gleichen Tumorart und Nieren- und Lebertransplantation (NTx/LTx) schlechter. Dieses Ergebnis wird im Allgemeinen auf die Verwendung einer intensiveren Immunsuppression nach HTx als nach NTx/LTx zurückgeführt. Tx-Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Haut (SCC) hatten ein besseres Überleben als Nicht-Transplantatempfänger mit SCC. Diese Ergebnisse werden auf Früherkennung durch ein gutes Hautkrebsscreening zurückgeführt. Im Gegensatz dazu schien das Überleben von Tx-Patienten mit Kolorektalkarzinomen (CRC) und Ösophaguskarzinomen (EGC) geringer zu sein als das von Nicht-Transplantatempfängern mit den gleichen Tumoren. Diese Ergebnisse werden durch die Einschränkung der Krebsbehandlung und durch den im Allgemeinen schlechten Gesundheitszustand der Tx-Patienten erklärt.

Die Studie betont die Bedeutung der Früherkennung von Krebs durch Vorsorgeuntersuchungen und die Überwachung während der Nachsorge bei Transplantatempfängern sowie die Anpassung der Immunsuppression an das individuelle Risikoprofil. Schließlich wird betont, dass umfangreichere Forschung und größere Datenbanken erforderlich sind, um die besten Behandlungsansätze für organtransplantierte Patienten zu ermitteln und um das Überleben von Transplantatempfängern zu verbessern.

## SUMMARY

In this study, clinical data of patients who developed tumors after organ transplantation are analyzed, particularly focusing on kidney transplant recipients who are immunosuppressed. Immunosuppression increases the risk of developing cancer following transplantation, especially squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas of the skin, compared to the general population. Pre-existing conditions such as a history of cancer, diabetes mellitus, and autoimmune diseases carry an increased risk of complications after transplantation and poorer overall survival. Other cancer types that occur post-transplant include lymphomas, colorectal carcinomas, esophageal carcinomas, renal cell carcinomas and other non-skin tumors. The most common tumors post-transplant vary by region and literature source. The choice and duration of immunosuppression therapy are mentioned as critical factors in cancer risk. Long-term use of calcineurin inhibitors is associated with a higher risk of skin cancer compared to other immunosuppressive therapies. The results indicate that mTOR inhibitors such as sirolimus reduce the risk of skin squamous cell carcinomas. Sirolimus is attributed with having an anti-tumor effect. Future approaches to improving treatment plans are discussed, including the use of biomarkers to tailor immunosuppressive medication and dosages. The goal is to establish personalized immunosuppression to enhance both transplant and overall patient survival. Contrary to the hypothesis, the results show that one- and five-year survival rates were worse for patients with exclusively non-skin tumors compared to those with both skin and non-skin tumors. The survival of patients with non-skin tumors after heart transplantation was worse compared to patients with the same tumor type who had kidney and liver transplants. This outcome is generally attributed to the use of more intensive immunosuppression after heart transplantation than after kidney and liver transplantation. Transplanted patients with skin squamous cell carcinomas (SCC) had better survival rate than non-transplant recipients with SCC. These results are attributed to early detection through effective skin cancer screening. In contrast, the survival of transplanted patients with colorectal carcinomas (CRC) and esophageal carcinomas (EGC) appeared to be lower than that of non-transplant recipients with these tumors. These results are explained by the limitations of cancer treatment due to the generally poor health status of the transplanted patients. The study emphasizes the importance of early cancer detection through preventive examinations and monitoring during post-transplant follow-up for transplant recipients, as well as the adjustment of immunosuppression based on individual risk profiles. Finally, it is stressed that extensive research and larger databases are necessary to determine the best treatment approaches for organ transplant recipients and to improve the survival of transplant recipients.

## 2 EINLEITUNG

### 2.1 Geschichte und aktuelle Situation der Organtransplantation

Die Transplantation solider Organe stellt für Patienten mit chronischem Organversagen eine kurative Therapieoption dar und ist auch bei Niereninsuffizienz, die grundsätzlich mittels Dialyse therapierbar ist, mit einem deutlich besseren Überleben der Patienten assoziiert (Wolfe et al., 1999). Bis 1954 hatten allogene und xenogene Transplantationen gemeinsam, dass die Spenderorgane aufgrund einer immunologischen Abwehrreaktion gegenüber dem Organtransplant nach kurzer Zeit ihre Funktion verloren (Hatzinger et al., 2016; Timsit et al., 2016). Jean Dausset entdeckte durch den Nachweis leukozytenagglutinierender Antikörper 1958 das erste Human-Leucocyte-Antigen (HLA), MAC (heute bekannt als HLA-A2), und erkannte, dass eine möglichst große Kompatibilität der Gewebetypen zwischen Spender und Empfänger bestehen muss, damit das Immunsystem des Empfängers eine Organtransplantation (OTx) zulässt (Park & Terasaki, 2000). Die erste dauerhaft erfolgreiche OTx war folglich auch die Übertragung einer Niere bei eineiigen Zwillingen am 23. Dezember 1954 in Boston. Durchführender Chirurg war Joseph Edward Murray (MURRAY et al., 1958). Das Vorhandensein immunsupprimierender Medikamente, die eine OTx zwischen genetisch nicht identischen Patienten zulassen würde, stand zu diesem Zeitpunkt weiterhin aus. Erst als Schwartz 1959 die Wirkung von 6-Mercaptopurin (6-MP), einem zytostatisch wirkenden Arzneimittel, entdeckte, wurde ein längerfristiges Überleben transplanterter Organe möglich (STARZL et al., 1964). Durch Verbesserungen der immunsuppressiven Therapie, die zwischen 1959 und 1995 entwickelt wurden, stieg die Quote der erfolgreichen OTx erheblich (Groth et al., 2000). Die Calcineurininhibitoren Tacrolimus bzw. Cyclosporin A konnten die Transplantatüberlebensrate nach 360 Tagen auf 79 % bzw. 82 % anheben (*A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation*, 1994). Insgesamt wird durch die Organtransplantation die Lebenserwartung der Empfänger deutlich gesteigert. Sie stellt eine lebensqualitätssteigernde Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Organversagen im Endstadium dar (Wolfe et al., 1999). Seit vielen Jahren ist dabei die Anzahl der verfügbaren Organe deutlich niedriger als benötigt, um alle Patienten zu versorgen (Lewis et al., 2021). Im Januar 2020 wurde daher in Deutschland im Bundestag für den Gesetzentwurf zur Stärkung der Entscheidungsbereitschaft bei der Organspende abgestimmt. Das Ziel der neuen Regelung ist, dass die deutschen Bürger und Bürgerinnen in Zukunft direkt mit der Frage der Abneigung oder Bereitschaft zur Organ- und Gewebespende in den Ausweisstellen konfrontiert werden. Die Position des einzelnen Bürgers wird anschließend in einem Online-Register beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information festgehalten (Baerbock et al.,

2019). Außerdem ist im September 2020 die neue Regelung zur Spendererkennung der Bundesärztekammer in Kraft getreten. Das Ziel ist es, mehr Klarheit in kritischen Situationen zu schaffen über die ärztliche Beurteilung potenzieller Organspender, über die erforderlichen organerhaltenden Maßnahmen und über die Einbeziehung des Patientenvertreters und der Angehörigen (Frage et al., 2020). Potentielle Organspenden sollen in Zukunft nicht durch mangelnde Organisation verloren gehen.

## 2.2 Pathophysiologie der Transplantatabstoßung

Man unterscheidet nach der Banff-Klassifikation zelluläre und humorale Abstoßungen, wobei beide Formen akut oder chronisch verlaufen können und es auch Kombinationen gibt (Sis et al., 2010). Alle Formen führen zu einer Dysfunktion des Transplantats. Die akute zelluläre Transplantatabstoßung ist eine primär T-Zell-vermittelte Immunreaktion gegen das Spenderorgan. Das Zytokin Interleukin (IL)-2 führt zur Aktivierung und Differenzierung naiver T-Zellen in CD8-positive zytotoxische T-Lymphozyten und CD4-positive Helfer-T-Zellen, die beide zur Transplantatabstoßung beitragen. Zielstrukturen dieser T-Zell-Antwort können durch Unterschiede der Major-Histokompatibilitäts-Antigene, durch epigenetische Unterschiede oder auch durch Polymorphismen (Minor-Histocompatibilitäts-Antigene) bedingt sein (Martin et al., 2017). Unbekannte Peptide für das Immunsystem des Empfängers werden über „major histocompatibility complex“ (MHC) Klasse-I-Moleküle präsentiert und lösen zytotoxische Effekte der CD8+ T-Zellen aus, die durch Expression von Perforin und Granzym vermittelt werden (Chávez-Galán et al., 2009; Shresta et al., 1998). Den CD4+ Helfer-T-Zellen werden Alloantigene durch APC über MHC-Klasse-II-Moleküle präsentiert. Durch die Aktivierung der CD4+ T-Zellen werden Wachstumsfaktoren und inflammatorische Zytokine sezerniert. Makrophagen und Neutrophile werden aktiviert und zerstören das Transplantat (Braun et al., 2009). Zusätzlich zirkulieren Plasmaproteine im Blut und lösen eine unspezifische humorale Immunantwort aus, wenn Pathogene erkannt werden. Collectine, Ficoline und Pentraxine sind lösliche Moleküle mit „pattern recognition receptors“ (PRRs) und fungieren als Vorläufer-Antikörper. Sie wirken als Opsonin und erleichtern die Phagozytose durch Markierung körperfremder Mikroorganismen (Bottazzi et al., 2009). Die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wird verstärkt, eine Akut-Phase-Reaktion durch Hepatozyten folgt und das Komplementsystem wird aktiviert. Opsonierte Pathogene agglutinieren, werden neutralisiert und durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen abgebaut (Mantovani & Garlanda, 2023). Das lange Pentraxin (PTX3) hat eine zentrale Schlüsselfunktion in der humoralen Abstoßung, da es mit der zellulären Immunantwort durch Rekrutierung und Aktivierung von Neutrophilen,

Makrophagen und dendritischen Zellen interagiert, die Komplementaktivierung steuert und regulatorische Auswirkungen auf Entzündungen hat (Bottazzi et al., 2009; Porte et al., 2019). Über C1q kann PTX3 den klassischen Komplementweg sowohl hemmen als auch aktivieren, und nimmt somit Einfluss auf die Phagozytose von apoptotischen Zellen durch dendritische Zellen (Baruah et al., 2006). Die regulatorische Auswirkung auf Entzündungen zeigt sich durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus, der sich nach selektiver Bindung von PTX3 an P-Selektin ergibt. Die Ausschüttung von PTX3 reduziert die P-Selektin-abhängige Aktivierung von neutrophilen Granulozyten (Deban et al., 2010). Neben der Aktivierung von T- und B-Lymphozyten wird die Blutgerinnung im Transplantat gesteigert. Es kommt zu einer vermehrten Bildung von „tissue factor“ auf Endothelzellen und Monozyten, die zu Thrombinbildung führt. Das körperfremde Organ wird anschließend durch die verminderte Perfusion geschädigt und letztlich oft zerstört. Anschließend wandern Makrophagen ein und bauen das durch Thrombenbildung und Fibrinablagerung zerstörte Organ ab (Strompen et al., 2018). Im Rahmen einer Nierentransplantation (NTx) führt die Infiltration von T-Zellen und Makrophagen meist zu einer Tubulitis, die zur Ruptur der tubulären Basalmembran führen kann. Die akute Abstoßungsreaktion resultiert in der Transplantatdysfunktion (Braun et al., 2009).

## 2.3 Immunsuppressiva

Eine Abstoßung von Organen durch das Immunsystem des Empfängers nach OTx wird durch immunsuppressive Medikamente unterdrückt. Die angewandten Immunsuppressiva, die sich in Wirkmechanismen und Zielstrukturen unterscheiden, werden im Folgenden kurz vorgestellt.

### 2.3.1 Glukokortikoide - Prednisolon

Das pharmakologische Ziel der Glukokortikoide ist es, die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1, IL-2, IL-6 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  zu verhindern, damit eine Immunreaktion mit folgender akuter Transplantatabstoßung unterbunden wird. Die Steroidhormone beeinflussen direkt die Synthese der genannten Regulatorproteine und wirken zusätzlich indirekt durch ihre Interaktion mit Transkriptionsfaktoren (Goulding & Flower, 2001). Des Weiteren setzen Glukokortikoide die Bildung von Enzymen wie Phospholipase A2 und Cyclooxygenase-2 (COX-2) herab. Das führt wiederum zu einer Verminderung der Synthese von Entzündungsmediatoren wie Leukotrienen, Prostaglandinen und Plättchenaktivierendem Faktor (PAF) (Lüllmann et al., 2006).

### 2.3.2 Calcineurininhibitoren – Cyclosporin A, Tacrolimus

Die Calcineurinhemmstoffe unterbinden eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion. Cyclosporin A und Tacrolimus inhibieren beide Calcineurin, eine zyklische Proteinphosphatase, die aktiviert wird, wenn ein pathogenes Antigen an den T-Zell-Rezeptor (TCR) der Empfängerlymphozyten bindet. Calcineurin dephosphoryliert den „nuclear factor of activated T-cells“ (NFAT), der anschließend im Zellkern als Transkriptionsfaktor die Synthese von IL-2, IL-4 und IL-5 induziert. Cyclosporin A und Tacrolimus unterscheiden sich vor allem durch ihre Struktur und dadurch, dass Tacrolimus eine längere Halbwertszeit als Cyclosporin A hat. Beide Substanzen bilden einen Immunophilin-Wirkstoffkomplex, Cyclosporin A mit Cyclophilin und Tacrolimus mit dem Immunophilin FKBP-12. Diese Komplexe binden an Calcineurin und verhindern so die Dephosphorylierung von NFAT (Steinhilber, 2005).

### 2.3.3 mTOR-Hemmer – Sirolimus, Everolimus

Als Vertreter der „mammalian Target of Rapamycin“-Inhibitoren (mTORI) binden Sirolimus und Tacrolimus an das Immunophilin FKBP-12. Durch die Komplexbildung wird eine Proteinkinase inhibiert, Target of Rapamycin (TOR), die indirekt über den IL-2-Rezeptor an der Regulation des Zellzyklus von T- und B-Lymphozyten und an der Signalweiterleitung beteiligt ist. Durch die Unterdrückung von TOR kann die Phosphorylierung der S6-Kinase während der Zellteilung nicht erfolgen und somit auch kein Übergang von der G1-Phase in die S-Phase während des Zellzyklus stattfinden. Die Lymphozyten werden in ihrer Proliferation und in ihrer Aktivierung gehemmt, die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Neusynthese kann nicht stattfinden. Auf diese Weise hemmen mTOR-Inhibitoren proinflammatorische Zellen (Halloran, 2000).

### 2.3.4 Mycophenolat-Mofetil (MMF) – Cellcept, Myfortic

Mycophenolate werden im Körper durch Hydrolase zur Mycophenolsäure, einem selektiven und reversiblen Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), umgewandelt. Das Enzym IMPDH ist essentiell für die Biosynthese des Nukleotids Guanosinmonophosphat und somit für die Zusammensetzung der Ribonukleinsäure (RNA). Durch die indirekte Hemmung des Nukleosids Guanosin werden Zellen wie B- und T-Lymphozyten in ihrem Wachstumsprozess gehindert, da sie auf Nukleotide angewiesen sind für ihre klonale Proliferation. Mycophenolate unterdrücken vor allem das Immunsystem durch Proliferationshemmung von Lymphozyten (Budde et

al., 2010). Des Weiteren führt die verminderte Enzymaktivität von IMPDH zu einer Suppression von IL-2, IL-4 und Interferon- $\gamma$  (Zierhut et al., 2001).

### 2.3.5 Zytostatika - Azathioprin

Das Zytostatikum Azathioprin ist ein Hemmstoff der DNA-Biosynthese, der durch Hemmung der Zellteilung und Proliferation inhibitorisch auf Lymphozyten wirkt.

Azathioprin wird aufgrund seiner guten Wasserlöslichkeit als „Prodrug“ verabreicht und anschließend in 6-Mercaptopurin (6-MP) im Körper umgewandelt. 6-MP wird intrazellulär durch das Enzym Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase aktiviert und in mehrere Thionukleotidmetabolite umgewandelt, die durch die Zellmembran gelangen können. Die Thioinosinsäure blockiert als Produktanalogon die Enzyme Glutamin-5-phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase, Adenylosuccinat-Synthetase und Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welche für die Desoxyribonukleotid-Biosynthese essentiell sind (Lennard, 1992).

### 2.3.6 Monoklonale Antikörper – Basiliximab

Basiliximab hat eine starke Affinität zur  $\alpha$ -Untereinheit des IL-2 Rezeptors an der Oberfläche von aktivierten T-Zellen. Der Antikörper antagonisiert durch seine Bindung an den Oberflächenrezeptor eine IL-2 vermittelte Proliferation der T-Zelle. Das Auftreten von Nebenwirkungen nach der Verabreichung des chimären Antikörpers ist sehr gering. Es werden keine medikamenteninduzierten Neuinfektionen beobachtet und nur in sehr wenigen Fällen wurde das Auftreten eines Malignoms, einer lymphoproliferativen Veränderung oder einer hypersensitiven Reaktion nach der Verabreichung von Basiliximab festgestellt (T. M. Chapman & Keating, 2003).

## 2.4 Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation

Die immunsuppressive Therapie kann das Risiko einer Abstoßung vermindern und das Überleben eines Transplantates verbessern, hat jedoch auch relevante Nebenwirkungen. Diese können meist gut behandelt werden, aber auch schwer verlaufen und tödlich sein. Glukokortikoide induzieren Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und Osteoporose (Van Staa et al., 2002). Des Weiteren kann es nach hochdosierten Prednisolongaben in einer Stresssituation zu einer Addison-Krise kommen, die einen lebensbedrohlichen Zustand darstellt (Henzen et al., 2000). Die Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile. Generell wirken beide nephro-, neuro-, und hepatotoxisch. Eine häufige Nebenwirkung ist

zudem die arterielle Hypertonie. Die Entwicklung von Diabetes mellitus unter einer immunsuppressiven Therapie mit Tacrolimus liegt mit 11,5 % deutlich höher im Vergleich zu 5,7 % und 8,6 % bei Anwendung anderer Immunsuppressiva. Des Weiteren treten Hirsutismus und Tremor ebenfalls häufiger unter der Gabe von Tacrolimus auf (Beimler et al., 2014). Die Hypercholesterinämie ist mit 22 % gegenüber 15 % häufiger bei einer Therapie mit Ciclosporin A zu beobachten als bei einer Therapie mit Tacrolimus (Charco et al., 1999). Typische Nebenwirkungen von Ciclosporin A sind außerdem Hypertrichose und Gingivahyperplasie (Jung et al., 2010). Bei der Einnahme von Sirolimus kommt es als typische Nebenwirkung zu einer Hypercholesterinämie, einer Hypertriglyceridämie, arteriellen Hypertension, Diarrhoe, zu einer Einschränkung der Nierenfunktion, Hypokaliämie, Arthralgie, Akne oder Leukopenie (Vasquez, 2000). Das Zytostatikum Azathioprin verursacht vor allem eine Veränderung des Blutbildes. In einer Studie beobachteten Forscher, dass 17 % von 542 Patienten nach einer Behandlung mit Azathioprin eine erniedrigte Leukozytenzahl aufwiesen. Vier Prozent der Patienten hatten ebenfalls eine erniedrigte Thrombozytenzahl (Whisnant & Pelkey, 1982). Agranulozytose und Panmyelopathie treten eher selten auf (Büschensfelde et al., 1971).

Die wichtigsten Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie nach OTx stellen jedoch das erhöhte Risiko für Infektionserkrankungen und ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen dar. Zurzeit stellen kardiovaskuläre Erkrankungen das größte Mortalitätsrisiko für nieren- oder herztransplantierte Patienten dar. Es ist davon auszugehen, dass sich dies ändern wird und in ca. 20 Jahren mit der Immunsuppression assoziierte Tumorerkrankungen die Haupttodesursache nach OTx darstellen werden (Buell et al., 2005).

#### 2.4.1 Die Immunsuppression als Risikofaktor für die Entstehung von malignen Neoplasien nach Transplantation

Die Suppression des Immunsystems, die nach einer OTx erforderlich ist, ist ein Risikofaktor für die Entstehung von malignen Neoplasien. Das Immunsystem trägt wesentlich zur Kontrolle maligner Erkrankungen bei. So ist eine starke Infiltration durch Immunzellen bei vielen Tumorarten mit einer besseren Prognose assoziiert (Galon et al., 2006; Erdag et al., 2012). Zudem hat sich die Immuntherapie in den letzten Jahren als zusätzliche Säule der onkologischen Therapie etabliert (Tang et al., 2018). Das Immunsystem ist fähig Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren (Dunn et al., 2002a, 2004). Die gegenseitige Beeinflussung von Immunsystem und Tumormikromilieu wird als „Immunediting“ bezeichnet und unterstreicht die Bedeutung des Immunsystems im Kontext maligner Erkrankungen (Dunn et al., 2002b). Im Rahmen der aktiven Überwachung

normaler Körperzellen durch das Immunsystem („Cancer Immunosurveillance“) werden maligne Zellen erkannt und zerstört. Diese wichtige Funktion des Immunsystems kann gestört sein und dann zu einer gesteigerten Inzidenz maligner Erkrankungen führen. Das Immunsystem wird dabei in seiner Kontrollfunktion eingeschränkt und kann entartete Zellen schlechter erkennen. Beispielsweise ist die Inzidenz von Krebserkrankungen bei Patienten mit Infektion durch das „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) beziehungsweise mit „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS) erhöht (Grulich et al., 2007a). Auch Patienten nach OTx weisen für viele Tumorarten eine erhöhte Inzidenz auf und diese Arbeit untersucht das Auftreten maligner Erkrankungen bei OTx-Patienten aus dem Universitätsklinikum Köln. Ein organtransplantierte Patient hat ein drei- bis fünffach erhöhtes Risiko an einem Tumor zu erkranken als eine gleichaltrige Person der Normalbevölkerung (Villeneuve et al., 2007). Die nicht-melanozytären Hauttumore wie das Basaliom und das Plattenepithelkarzinom der Haut zählen zu den häufigsten malignen Neoplasien, die nach einer Organtransplantation auftreten. Die absolute Häufigkeit liegt bei 20,5%. Das Nierenzellkarzinom folgt mit einer absoluten Häufigkeit von 12%, Post-Tx-Tumore des Hals-, Nasen-, Ohren-Bereichs mit 8,2%. Die Posttransplantationslymphome werden ebenfalls zu den häufigsten Post-Tx-Tumoren gezählt. In 93% der Fälle handelt es sich dabei um ein Non-Hodgkin-Lymphom (Kunzendorf & Renders, 2009). Das Risiko an einem Non-Hodgkin-Lymphom und an einem nicht-melanozytären Hauttumor zu erkranken ist bei Transplantierten 20-fach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung. Kolon-, Pankreas-, Ösophagus-, Prostata- und pulmonale Karzinome treten doppelt so oft bei organtransplantierten Patienten auf. Das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken ist hingegen für Organtransplantierte nicht erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung (Kasiske et al., 2004; Stewart et al., 1995; Vajdic & van Leeuwen, 2009). Die erhöhte Inzidenz gilt für virus-assoziierte Tumore und auch für Malignome, bei denen keine virale Genese bekannt ist.

Bei Karzinomen mit viraler Assoziation erhöht die Immunsuppression die Anfälligkeit gegenüber einer Infektion. Plattenepithelkarzinome der Haut und die Präkanzerose aktinische Keratose sind virusassoziierte Neoplasien, die durch Infektionen mit humanen Papillomviren des Genus beta (betaHPV) hervorgerufen werden. Dabei korreliert eine erhöhte Viruslast mit betaHPV in der Haut mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von kutanem SCC (Hufbauer et al., 2015). Das Papillomvirus der afrikanischen Vielzitzenmaus (MnPV) löst ähnlich wie betaHPV Vorstufen von Hauttumoren aus und wurde mechanistisch eingehend untersucht (Vinzón et al., 2014). Das MnPV nutzt eine abgewandelte Form des L1-Hüllproteins, um dem Immunsystem in den frühen Infektionsphasen zu entgehen und eine hohe Viruslast zu erreichen. Die Variante des L1-Hüllproteins führt zur Produktion von gegen das eigentliche Virus nutzlosen Antikörpern. Dies verschafft

dem Virus einen Zeitvorteil, um eine effektive Infektion zu etablieren (Hasche et al., 2022). Hepatitis-B- (HBV) und Hepatitis-C-Viren (HCV) sind mit dem hepatozellulären Karzinom assoziiert. Diese Viren greifen in den Zellstoffwechsel und in den Zellzyklus der Hepatozyten ein und hemmen durch das HBx-Protein deren Apoptose. Das HBV-Genom wird nach dem Befall von Hepatozyten in die DNA des Zellkerns eingebaut, ohne dass die Wirtszelle dabei untergeht. Die Zelle wird transformiert und DNA-Schadensreparaturmechanismen, die durch das p53-Tumorsuppressorprotein unterstützt sind, werden unterdrückt (Anzola, 2004). Eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) erhöht das Risiko einer posttransplantationsassoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD). Dies wird auf eine unter medikamentöser Immunsuppression defiziente T-Zell-Antwort zurückgeführt (Effrey & Ohen, 2000). Die PTLD stellt nach den Hauttumoren die zweithäufigste maligne Neoplasie nach OTx dar (Sampaio et al., 2012). Das Kaposi-Sarkom ist eine weitere virusassoziierte Tumorerkrankung, die durch das humane Herpesvirus 8 (HHV-8) verursacht wird. Das Merkelzellkarzinom ist eine Merkelzell-Polyomavirus-assoziierte Tumorerkrankung (J. R. Chapman et al., 2013; Lebbé et al., 2008). Das Humane Papillomavirus (HPV) 58 ist vor allem mit der Entstehung von Morbus Bowen assoziiert. Nichtmelanomartige Hauttumore werden mit den HP-Viren 8 und 19 in Verbindung gebracht (Feldkamp & Kunzendorf, 2016). Die Gesamtdauer der medikamentösen Verabreichung, die Art der Immunsuppressiva und die Induktionstherapie sind Faktoren, die eine Tumorentstehung nach OTx begünstigen (Mudigonda et al., 2013). Eine immunsupprimierende Therapie vor der Tx steigert das Risiko einer Post-Tx-Tumorentstehung zusätzlich. So ist das Risiko für anogenitale Karzinome, ein Non-Hodgkin Lymphom, ein Mammakarzinom und urologische Tumore nach einer NTx signifikant erhöht, wenn die Tx-Patienten aufgrund ihrer primären renalen Erkrankung bereits vor der NTx immunsupprimiert waren (Hibberd et al., 2013). Eine starke Exposition gegenüber Ultraviolett (UV)-Strahlung, genetische Faktoren, Infektionen und vorbestandene Tumorerkrankungen begünstigen ebenfalls das Auftreten von Malignomen nach einer Transplantation (Mühlstädt et al., 2018).

Der Einfluss der Zusammensetzung der immunsupprimierenden Medikamente auf die Tumorentstehung wird kontrovers diskutiert (Campistol, Eris, Oberbauer, Friend, Hutchison, Morales, Claesson, Stallone, Russ, Rostaing, & others, 2006; Jensen et al., 1999). Sprangers et al. sehen eher die kumulative Immunsuppression als Erklärungsansatz für die Tumorentstehung nach Tx als die Verabreichung unterschiedlicher Medikamente (Sprangers et al., 2018). Daten zur Häufigkeit verschiedener Tumore in Abhängigkeit bestimmter Immunsuppressiva sind bisher nicht eindeutig, aber es wurden mechanistische Unterschiede beschrieben. Ciclosporin induziert durch die Produktion von *Transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) das Tumorwachstum. Außerdem vermehrt Ciclosporin die Produktion von *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), ein

Wachstumsfaktor, welcher die Bildung von IL-6 fördert und somit das Wachstum von EBV-infizierten B-Zellen induziert (Guba et al., 2004). Vos et al. stellten fest, dass bei Tx-Patienten, die von Azathioprin auf Mycophenolaten gewechselt haben, eine geringere Tumorraten von kutanem SCC bei Lungen-Tx festgestellt wurde als bei Patienten mit einer reinen Therapie mit Azathioprin. Eine genaue Erklärung für diese Beobachtung wird in der Studie von Vos et al. nicht beschrieben. Man vermutet, dass MMF im Vergleich zu Azathioprin weniger zur karzinogenen Wirkung von ultraviolettem Licht beiträgt (Vos et al., 2018). Everolimus und Rapamycin, die zu den mTORI gehören, wirken antiproliferativ und haben präventive Eigenschaften für das Wiederauftreten von neuen Hauttumoren. Durch Hemmung der p70S6-Kinase wird der Zellzyklus blockiert und die Signaltransduktion unterdrückt, was zu einer verminderten Proliferation von malignen Zellen führt. Die Rate für neu auftretende Tumore liegt bei einer Therapie mit Calcineurininhibitoren bei 1,8% gegenüber 0,6% bei mTORI, für die allerdings eine höhere Inzidenz von Posttransplantationslymphomen beschrieben ist (Kirk et al., 2007). Aufgrund geringer Evidenz sowie positiver und negativer Aspekte der meisten Medikamente ist eine Festlegung, welche Immunsuppressiva am besten vor einer Abstoßreaktion schützen und zugleich das Risiko der Entstehung maligner Neoplasien geringhalten, schwierig.

## 2.5 Ziel der Studie

Immunsuppression nach Transplantation solider Organe gilt als Risikofaktor für die Entstehung von malignen Erkrankungen. Das Ziel dieser Promotionsarbeit ist eine Erhebung und Analyse der klinischen Daten und Verläufe von in der Uniklinik Köln behandelten Organtransplantatempfängern, die unter Immunsuppression ein Karzinom entwickelt haben.

### Hypothese 1:

Der Zeitpunkt des Auftretens von Post-Tx-Tumoren im Kölner Kollektiv entspricht bereits publizierten Studien.

### Ziel 1:

Das erste Ziel dieser Doktorarbeit ist eine Erfassung der Post-Tx-Tumore an der Uniklinik Köln und der Vergleich von Zeitpunkt des Auftretens und Art des Tumors mit Hilfe bestehender Daten.

### Hypothese 2:

Die Art der immunsuppressiven Therapie und des transplantierten Organs hat einen Einfluss auf Auftreten und Lokalisation von Post-Tx-Tumoren.

### Ziel 2:

Das zweite Ziel dieser Arbeit ist eine Erhebung der immunsuppressiven Therapien, der Grund- und Begleiterkrankungen und des transplantierten Organs bei Patienten mit Post-Tx-Tumoren.

### Hypothese 3:

Die leitliniengerechte onkologische Therapie kann bei Post-Tx-Tumoren oft nicht angewandt werden und die klinischen Verläufe von Patienten mit Post-Tx-Tumoren sind schlechter als von Patienten, die keine immunsuppressive Therapie erhalten.

### Ziel 3:

Ziel 3 ist die Erhebung der onkologischen Therapien und der klinischen Verläufe von Patienten mit Post-Tx-Tumoren.

### 3 MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Studiendesign

Die klinisch-retrospektive Studie wurde in der Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie an der Uniklinik Köln im Zeitraum April 2019 bis Mai 2021 durchgeführt. Das Forschungsprojekt erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Köln. Zu Beginn der Studie wurde eine Liste von zu erhebenden Parametern festgelegt.

Das Tx-Patientenkollektiv wurde eine mittels systematischer Auswertung der Daten des Transplantationszentrums der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie und einer Abfrage in der Datenbank der Uniklinik Köln mit der Kombination aus maligner Diagnose (Cxx.x) im *Diagnosis-Related-Group* (DRG) System und dem DRG-Code für einen *Zustand nach Transplantation* (Z.94.x) identifiziert.

Aufbauend auf den so identifizierten Patienten wurden Daten von 123 Tx-Patienten erhoben, die zwischen den Jahren 1976 und 2020 organtransplantiert wurden und im Laufe der Zeit eine oder mehrere benigne und/oder maligne Neoplasien entwickelt haben. Da das Transplantationszentrum Köln das drittgrößte Zentrum für Nierentransplantationen in Deutschland ist, wurden vor allem klinische Daten von nierentransplantierten Tx-Patienten analysiert. Die Tx-Patienten wurden nach Post-Tx-Tumordiagnosen in drei Gruppen aufgeteilt: Hauttumor, Nicht-Hauttumor, Hauttumor und Nicht-Hauttumor. Die Gruppe Hauttumor wurde nach Diagnose untergliedert in Plattenepithelkarzinom der Haut (SCC), Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma; BCC), Morbus Bowen (MB), aktinische Keratose (AK), Melanom und Merkelzellkarzinom. Die Gruppe Nicht-Hauttumor wurde untergliedert in Kolorektales Karzinom (CRC), Ösophaguskarzinom (EGC), Lymphom, Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma; RCC), Urothelkarzinom (urothelial cell carcinoma; UCC) und andere Post-Tx-Tumore. Zu der Gruppe Hauttumor und Nicht-Hauttumor wurden alle Tx-Patienten gezählt, die mindestens eine Diagnose der Gruppe Hauttumor und zusätzlich eine Diagnose der Gruppe Nicht-Hauttumor haben.

Von den 123 Tx-Patienten wurden folgende Daten analysiert: Geschlecht, transplantiertes Organ, Art der Organspende (Lebend- oder Verstorbenenenspende), Alter zum Zeitpunkt der Organtransplantation, stattgefundene oder nicht stattgefundene Organabstoßung, Retransplantation, zur Tx führende Grunderkrankung, Vorerkrankungen und Voroperationen, Post-Tx-Tumordiagnose, Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und Ann-Arbor Klassifikation, Zeitraum zwischen erster OTx und erster Post-Tx-Tumordiagnose, Therapie der Post-Tx-Tumorerkrankungen, verabreichte Immunsuppressiva initial nach Tx und zwölf Monate nach Tx und Zeitpunkt des Todes.

### 3.2 Datenerhebung

Die Informationen über die Tx-Patienten wurden anhand von schriftlich dokumentierten Arztbriefen, Operationsberichten und Pathologiebefunden aus elektronischen Patientenakten des klinischen Arbeitsplatzsystems ORBIS der Uniklinik Köln eingesehen. Bei mangelnder elektronischer Dokumentation wurde auf Papierakten, die im Archiv der Uniklinik Köln hinterlegt waren, zurückgegriffen. Wenn der Zeitpunkt des Todes aus krankenhausinternen oder krankenhausexternen Arztbriefen nicht ermittelt werden konnte, wurde diese Information durch Abfrage beim Einwohnermeldeamt oder Rücksprache mit den Hausärzten der Tx-Patienten per Telefon gewonnen.

### 3.3 Struktur der Datenbank

Dieser Abschnitt bietet eine Übersicht über die Parameter, die zur Erfassung der demografischen und klinischen Daten der Tx-Patienten genutzt wurden.

#### 3.3.1 Demographische Daten

*Tabelle 1: Format der Erhebung demographischer Daten*

|                                   |                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx-Patienten-ID                   | Verschlüsselungscode bestehend aus einer oder mehreren Zahlen (Nummerierung)                                                                                                                                               |
| Post-Tx-Tumor-ID                  | Verschlüsselungscode bestehend aus einer Zahl, die angibt, um den wievielten Post-Tx-Tumor, zugehörig zur Tx-Patienten-ID, es sich handelt. Je höher die Post-Tx-Tumor-ID ist, desto später war die ED des Post-Tx-Tumors. |
| Vorname und Name des Tx-Patienten |                                                                                                                                                                                                                            |
| Geschlecht                        | männlich/weiblich                                                                                                                                                                                                          |
| Geburtsdatum                      | TT/MM/JJ                                                                                                                                                                                                                   |
| Körpermerkmale                    | <ul style="list-style-type: none"><li>- Gewicht (kg)</li><li>- Größe (cm)</li><li>- BMI (kg/m<sup>2</sup>)</li></ul>                                                                                                       |

### 3.3.2 Klinische Daten

*Tabelle 2: Format der Datenerhebung Vorerkrankungen und Voroperationen der Tx-Patienten (n=123)*

|                            |                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tumor in der Vorgeschichte | Ja/Nein<br>Wenn Ja: Welchen? ALL/AML/CML/HCC/Hodenkarzinom/Hypophysentumor/Mammakarzinom/B-Zell-NHL/ Sarkom/RCC/Schilddrüsenkarzinom/UCC/Uteruskarzinom/Zungengrundkarzinom |
| Autoimmunerkrankung        | Ja/Nein<br>Wenn Ja: Welche? Autoimmunhepatitis/Hashimoto-Thyreoiditis/Colitis ulcerosa/Morbus Crohn/Neurodermitis/Sjögren-Syndrom                                           |
| Diabetes mellitus          | Typ I/Typ II/Nein                                                                                                                                                           |
| Adipositas                 | BMI $\geq 30$ $\diamond$ Ja<br>BMI $< 30$ $\diamond$ Nein                                                                                                                   |
| Arterielle Hypertonie      | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| Herzrhythmusstörungen      | VHF/ Sick Sinus Syndrom/AV-Block I/ AV-Block II/AV-Block III/Nein                                                                                                           |
| KHK                        | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| pAVK                       | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| Herzinsuffizienz           | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| Apoplex                    | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| Nikotinabusus              | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| COPD                       | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| Thrombose                  | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| Myokardinfarkt             | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |
| Hepatitis                  | Hepatitis B/Hepatitis C/Nein                                                                                                                                                |
| Splenektomie               | Ja/Nein                                                                                                                                                                     |

*Tabelle 3: Format der Datenerhebung zur Tx führenden Grunderkrankung der Tx-Patienten (n=123)*

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grunderkrankung               | ADPKD/Urogenitale Missbildung/Alport-Syndrom/<br>Refluxnephropathie/Mukoviszidose/HCC/Multiples<br>Myelom/CML/AML/ALL/NHL/IgA-Nephropathie/PSC/RPGN/<br>Autoimmunhepatitis/Goodpasture-Syndrom/Membranöse<br>Glomerulonephritis/Chronische Pyelonephritis/<br>Hämolytisch-urämisches Syndrom/Urogenitaltuberkulose/<br>Interstitielle Nephritis/Alkoholische Leberzirrhose/<br>Analgetikanephropathie/Gentamycintoxizität/<br>Diabetes mellitus/Dilatative Kardiomyopathie/Schrumpfniere/<br>Chronische Glomerulonephritis- Unterform unbekannt/<br>Glomerulonephritis- FSGS/<br>Ischämische Kardiomyopathie/Membranoproliferative Glome-<br>rulonephritis/KHK/Nephrosklerose/Hypertensive Nephropathie |
| Kategorie der Grunderkrankung | Hereditär oder Kongenital/Onkologisch/Autoimmun/<br>Infektiös/Toxisch/Andere Ursachen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

*Tabelle 4: Format der Datenerhebung von Informationen zur Tx*

|                                    |                                                                       |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Tx-Organ                           | Niere/Herz/Stammzellen/Leber/<br>Lunge/Niere + Pankreas/Niere + Leber |
| Tx-Datum                           | TT/MM/JJ                                                              |
| Patientenalter bei Tx              | Alter zum Zeitpunkt der ersten Tx (in Jahren)                         |
| Organabstoßung nach Tx             | Ja/Nein                                                               |
| Retransplantation                  | Ja/Nein                                                               |
| Organspende von lebendigem Spender | Ja/Nein                                                               |

*Tabelle 5: Format der Datenerhebung Medikamente der Tx-Patienten (n=123)*

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| Kortikosteroide<br>(Prednisolon) initial                                 | Ja/Nein    |
| Tacrolimus initial                                                       | Ja/Nein    |
| Cyclosporin A initial                                                    | Ja/Nein    |
| Sirolimus initial                                                        | Ja/Nein    |
| Azathioprin initial                                                      | Ja/Nein    |
| MMF – Myfortic initial                                                   | Ja/Nein    |
| MMF – Cellcept initial                                                   | Ja/Nein    |
| Basiliximab                                                              | Ja/Nein    |
| ATG                                                                      | Ja/Nein    |
| Kortikosteroide<br>(Prednisolon) nach<br>12 Monaten                      | Ja/Nein    |
| Tacrolimus nach<br>12 Monaten                                            | Ja/Nein    |
| Cyclosporin A nach<br>12 Monaten                                         | Ja/Nein    |
| Sirolimus nach 12 Monaten                                                | Ja/Nein    |
| Azathioprin nach<br>12 Monaten                                           | Ja/Nein    |
| MMF – Myfortic nach<br>12 Monaten                                        | Ja/Nein    |
| MMF – Cellcept nach<br>12 Monaten                                        | Ja/Nein    |
| Umstellung der Immunsupp-<br>ression innerhalb von 12<br>Monaten nach Tx | Ja/Nein/nd |

*Tabelle 6: Format der Datenerhebung zu Informationen über die Post-Tx-Tumore (n= 276)*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum der ED des Post-Tx-Tumors                                                                                                                                                                                                                                                         | TT/MM/JJ                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Zeit zwischen erster Tx und ED des Post-Tx-Tumors                                                                                                                                                                                                                                       | In Jahren                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Alter der Tx-Patienten bei ED des Post-Tx-Tumors                                                                                                                                                                                                                                        | In Jahren                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Art des Post-Tx-Tumors                                                                                                                                                                                                                                                                  | SCC/BCC/MB/AK/Melanom/<br>Merkelzellkarzinom/CRC/EGC/Lymphom/RCC/UCC/<br>Prostatakarzinom/Lungenkarzinom/HCC/<br>Mammakarzinom/PEC des Kopf-Hals-Bereiches/<br>Ovarialkarzinom/Pankreaskarzinom/Cholangiozelluläres<br>Karzinom/Dünndarmkarzinom/Schilddrüsenkarzinom/<br>Pleomorphes undifferenziertes Sarkom |
| Einteilung der Post-Tx-Tumore in 2 Kategorien:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Hauttumor</li> <li>- Nicht-Hauttumor</li> </ul>                                                                                                                                              | Skin/Non-Skin                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Einteilung der Tx-Patienten in 3 Kategorien:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Tx-Patienten mit nur Hauttumor (Skin=1)</li> <li>- Tx-Patienten mit nur Nicht-Hauttumor (Non-Skin =2)</li> <li>- Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (Skin + Non-Skin=3)</li> </ul> | 1/2/3                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| TNM-Klassifikation des Post-Tx-Tumors |               |
| Tumorgröße des Primärtumors (T)       | Is/1/2/3/4/nd |
| Lymphknotenbefall (N)                 | 0/1/2/3       |
| Metastasen (M)                        | 0/1           |
| Veneninvasion (V)                     | 0/1           |
| Lymphgefäßinvasion (L)                | 0/1           |
| Perineurale Invasion (Pn)             | 0/1           |
| R-Klassifikation (R)                  | 0/1/2         |
| UICC-/Ann-Arbor-Klassifikation        | 0/1/2/3/4/nd  |

*Tabelle 7: Format der Datenerhebung über Lebensstatus der Tx-Patienten (n=123)*

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| Datum des letzten Kontakts mit dem Tx-Patienten bzw. Datum des Todestages |     |
| Lebendig = 0; Tot= 1                                                      | 0/1 |

### 3.4 Statistische Analyse und Visualisierung

Statistische Analysen und Grafiken wurden unter Verwendung von Numbers Version 12.0 (7033.0.134) erstellt. Alle Tabellen, Säulen- und Kreisdiagramme wurden mit Numbers erstellt. Für die „Swimmerplot“ und die Kaplan-Meier Überlebensanalyse der Tx-Patienten mit Non-Skin bzw. Skin und Non-Skin wurden die Programmiersprache „Python“ und ihre entsprechenden Bibliotheken angewandt. Die statistischen Analysen und Tabellenmanipulationen wurden mit Hilfe der Bibliothek "Pandas" durchgeführt, während "Seaborn" und "Matplotlib" für die Erstellung der graphischen Darstellungen verwendet wurden.

Die Kaplan-Meier Überlebenskurven der transplantierten Tx-Patienten mit SCC, CRC und EGC im Vergleich zu Überlebensdaten aus wegweisenden Studien (Al-Batran et al., 2019; André et al.,

2004; Eigentler et al., 2017; Shapiro et al., 2015) wurden unter Verwendung von GraphPad Prism v8.4.3 (GraphPad, RRID:SCR\_002798) erstellt. Die Abbildungen wurden mit Inkscape v1.0.1 (RRID:SCR\_014479) erstellt. Vergleiche des Überlebens wurden mittels Log-Rank-Tests (Mantel-Cox) durchgeführt. Bei dem Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet ( $P \leq 0,05/\text{Anzahl der Vergleiche}$ ). Ein P-Wert  $< 0,05$  gilt als signifikant. Die Signifikanzniveaus sind in den Bildunterschriften angegeben. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Überlebenden betrug 47,5 Monate. Wenn bei Tx-Patienten an derselben Stelle  $\geq 1$  Post-Tx-Tumor auftrat, wurde das Gesamtüberleben basierend auf dem zuerst diagnostizierten Post-Tx-Tumor berechnet und jeder Patient wurde nur einmal in die Überlebensanalysen einbezogen. Bei Tx-Patienten mit sowohl Haut- als auch Nicht-Hauttumor wurde das Gesamtüberleben für den Nicht-Hauttumor ermittelt, da für diesen eine größere Bedeutung für das Überleben angenommen wurde. Falls verschiedene Arten von Hautkrebs bei einem Tx-Patienten auftraten, wurde das Überleben anhand des ersten SCC berechnet.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Tx-Patientenkollektiv

In diesem Kapitel wird das Tx-Patientenkollektiv der vorliegenden Studie vorgestellt. Die stattgefundenen Organtransplantationen werden näher beleuchtet und die Tx-Patienten je nach Karzinomdiagnose in drei Gruppen eingeteilt. Die zur Tx führenden Grunderkrankungen und die weiteren Vorerkrankungen der Tx-Patienten werden präsentiert.

#### 4.1.1 Transplantierte Organe der Tx-Patienten

Die Tabelle 8 zeigt, dass das Tx-Patientenkollektiv insgesamt aus 123 organtransplantierten Tx-Patienten besteht. 33 der Transplantatempfänger sind weiblich und 90 Tx-Patienten männlichen Geschlechts. Die meisten Tx-Patienten (84) haben eine Niere transplantiert bekommen (25 Frauen und 59 Männer). Die Herztransplantierten stellen mit 14 Tx-Patienten die zweitgrößte Gruppe des Tx-Patientenkollektivs dar und sind ausschließlich Männer. Es erhielten 11 Tx-Patienten eine Leber, davon 3 Frauen und 8 Männer und 7 Tx-Patienten wurden mit Stammzellen transplantiert, davon 2 Frauen und 5 Männer. 4 Frauen und 2 Männer haben zwei Organe erhalten, ein Nieren- und Leber- oder Pankreastransplantat. Nur ein Tx-Patient hat eine Lunge erhalten, es handelte sich um eine Person weiblichen Geschlechts. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der OTx der Tx-Patienten war 53 (8-74) Jahre. Der jüngste Tx-Patient (8) und der älteste Tx-Patient (74) haben beide eine Niere transplantiert bekommen. Im Median sind die Tx-Patienten mit Lebertransplantation mit 57 (34-68) Jahren die ältesten. Die Empfänger der Stammzellen sind mit 37 (15-62) Jahren im Median die jüngsten identifizierten Tx-Patienten. 71 Organspenden stammen von Lebendigen (64 Nierenspenden und 7 Spenden von Stammzellen). 52 Organspenden stammten von verstorbenen Spendern (20 Nieren, 6 Nieren und Lebern oder Pankreas, 14 Herzen, 11 Lebern, 1 Lunge) waren postmortale Spenden. Insgesamt wurden 29 Organe abgestoßen, davon 23 Nieren, 4 Herzen und 2 Lebern. 13 Tx-Patienten wurden retransplantiert, davon bekamen 11 Tx-Patienten ein neues Nierentransplantat, 1 Tx-Patient bekam ein neues Herz und 1 Tx-Patient wurde erneut mit Stammzellen transplantiert.

*Tabelle 8: Allgemeine Informationen über die transplantierten Organe des Tx-Patientenkollektivs (n=123)*

| <b>Tx-Patienten</b>    | <b>Total</b> | <b>Frauen</b> | <b>Männer</b> | <b>Medianes Alter zum Tx Zeitpunkt (in Jahren)</b> | <b>Organ-spenden von Lebendigen</b> | <b>Organ-spenden von Verstorbenen</b> | <b>Trans-plantat-abstoßungen</b> | <b>Retrans-plantierte Tx-Patienten</b> |
|------------------------|--------------|---------------|---------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| Transplantat-empfänger | 123          | 33            | 90            | 53<br>(8-74)                                       | 71                                  | 52                                    | 29                               | 13                                     |
| <b>Tx-Organ</b>        | <b>Total</b> | <b>Frauen</b> | <b>Männer</b> | <b>Medianes Alter zum Tx Zeitpunkt (in Jahren)</b> | <b>Organ-spenden von Lebendigen</b> | <b>Organ-spenden von Verstorbenen</b> | <b>Trans-plantat-abstoßungen</b> | <b>Retrans-plantierte Tx-Patienten</b> |
| NTx                    | 84           | 25            | 59            | 53<br>(8-74)                                       | 64                                  | 20                                    | 23                               | 11                                     |
| NTx/LTx +<br>NTx/PTx   | 6            | 2             | 4             | 50.5<br>(25-64)                                    | 0                                   | 6                                     | 0                                | 0                                      |
| HTx                    | 14           | 0             | 14            | 52.5<br>(26-64)                                    | 0                                   | 14                                    | 4                                | 1                                      |
| LTx                    | 11           | 3             | 8             | 57<br>(34-68)                                      | 0                                   | 11                                    | 2                                | 0                                      |
| SZT                    | 7            | 2             | 5             | 37<br>(15-62)                                      | 7                                   | 0                                     | 0                                | 1                                      |
| Lungen-Tx              | 1            | 1             | 0             | 48                                                 | 0                                   | 1                                     | 0                                | 0                                      |

#### 4.1.2 Karzinomdiagnosen der Tx-Patienten

Insgesamt haben 50 von 123 Patienten (40,7 %) mit Post-TX-Tumoren einen oder mehrere Hauttumore entwickelt. Als Hauttumor wurden in dieser Arbeit Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC), Basalzellkarzinome (BCC), Morbus Bowen, die aktinische Keratose, das Maligne Melanom und das Merkelzellkarzinom zusammengefasst. Patienten, die ausschließlich an Malignomen aus dieser Kategorie erkrankten, wurden als „nur Hauttumor“ (HT) klassifiziert. 56 von 123 Tx-Patienten (45,5 %) haben einen oder mehrere Nicht-Hauttumore entwickelt. Als „nur Nicht-Hauttumor“ (NHT) fassen wir alle Tx-Patienten in einer Gruppe zusammen, die ein Kolorektalkarzinom (CRC), ein Ösophaguskarzinom (EGC), ein Lymphom, ein Nierenzellkarzinom (RCC), ein Urothelkarzinom (UCC) und/oder andere Tumore entwickelt haben. In der Beschreibung von Tabelle 17 werden alle Karzinome, die unter „andere Tumore“ fallen, aufgezählt. 17 Transplantatempfänger (13,8 %) haben mindestens eine Neoplasie jeweils aus der Kategorie HT und NHT entwickelt.

*Tabelle 9: Einteilung der Tx-Patienten (n=123) nach transplantiertem Organ und nach Karzinomdiagnosen in 3 Gruppen: Hauttumor (n=50), Nicht-Hauttumor (n=56), Haut- und Nicht-Hauttumor (n=17)*

| <b>Tx-Organ</b>      | <b>n</b> | <b>Tx-Patienten:<br/>Nur Hauttumor<br/>(n)</b> | <b>%</b> | <b>Tx-Patienten:<br/>Nur Nicht-<br/>Hauttumor (n)</b> | <b>%</b> | <b>Tx-Patienten:<br/>Hauttumor und<br/>Nicht-Hauttumor<br/>(n)</b> | <b>%</b> |
|----------------------|----------|------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------|----------|
| NTx                  | 84       | 37                                             | 44       | 36                                                    | 42,9     | 11                                                                 | 13,1     |
| NTx/LTx +<br>NTx/PTx | 6        | 1                                              | 16,7     | 4                                                     | 66,6     | 1                                                                  | 16,7     |
| HTx                  | 14       | 7                                              | 50       | 4                                                     | 28,6     | 3                                                                  | 21,4     |
| LTx                  | 11       | 4                                              | 36,3     | 5                                                     | 45,5     | 2                                                                  | 18,2     |
| SZT                  | 7        | 1                                              | 14,3     | 6                                                     | 85,7     | 0                                                                  | 0        |
| Lungen-Tx            | 1        | 0                                              | 0        | 1                                                     | 100      | 0                                                                  | 0        |
| Insgesamt            | 123      | 50                                             | 40,7     | 56                                                    | 45,5     | 17                                                                 | 13,8     |

Abbildung 1 zeigt den Anteil von Tx-Patienten mit nur Hauttumor, nur Nicht-Hauttumor oder Haut- und Nicht-Hauttumor nach transplantiertem Organ. Von 84 Patienten nach NTX haben 37 Patienten (44 %) nur einen Hauttumor (HT) und 36 (42,9 %) nur einen Nicht-Hauttumor (NHT) und 11 Patienten (13,1 %) HT und NHT entwickelt. Von 6 Patienten nach kombinierter NTx/LTx oder NTx/PTx bestanden bei 4 Patienten (66,6 %) NHT, bei einem (16,7 %) HT und bei einem (16,7 %) HT und NHT. Bei 14 identifizierten Tumoren nach Herztransplantation bestanden bei 7 (50 %) nur HT, bei 4 (28,6 %) nur NHT und bei 3 (21,4 %) HT und NHT. Von 11 Tx-Patienten mit Lebertransplantation wurden bei 4 (36,3 %) nur HT, bei 5 (45,5 %) nur NHT und bei 2 (18,2 %) HT und NHT diagnostiziert. Von den 7 Tx-Patienten, die eine hämatopoetische SZT bekamen, erkrankte einer (14,3 %) nur an HT und 6 (85,7 %) nur an NHT. Beim einzigen Tx-Patienten nach LTx wurde nur ein NHT diagnostiziert.

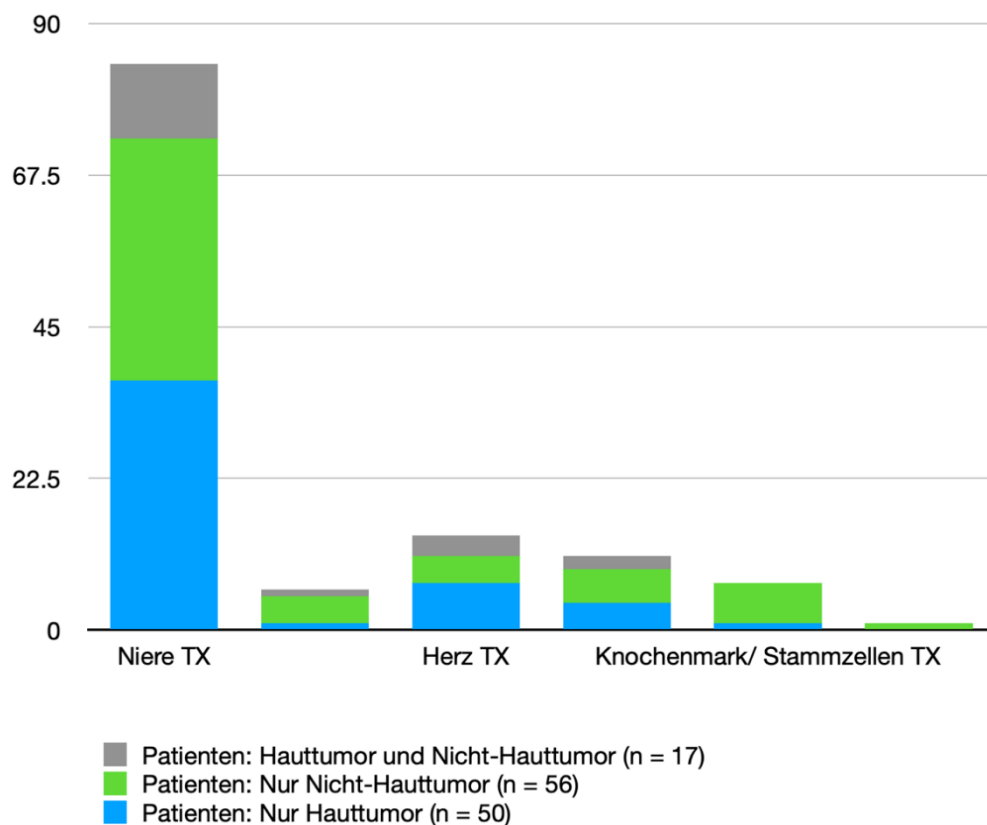


Abbildung 1: Patienten mit nur Hauttumor (blau), nur Nicht-Hauttumor (grün), Haut- und Nicht-Hauttumor (grau) nach transplantiertem Organ

#### 4.1.3 Zur Tx führende Grunderkrankungen von Patienten mit Post-Tx-Tumoren

Da die zur Tx führenden Grunderkrankungen zu divers sind, um sie einzeln darzustellen, werden sie in den folgenden Tabellen und Abbildungen in sechs Kategorien eingeteilt: hereditär/kongenital, onkologisch, autoimmun, infektiös, toxisch und andere Ursachen. Die „autosomal dominant polycystic kidney disease“ (ADPKD), urogenitale Missbildung, Alport-Syndrom, Refluxnephropathie und Mukoviszidose werden zu den hereditären/kongenitalen Grunderkrankungen gezählt. Zu den onkologischen Ursachen gehören das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das multiple Myelom, die chronische myeloische Leukämie (CML), die akute myeloische Leukämie (AML), die akute lymphatische Leukämie (ALL) und Non Hodgkin Lymphome. Die Immunglobulin A (IgA)-Nephropathie, primär sklerosierende Cholangitis (PSC), rasch progrediente Glomerulonephritis (RPGN), Autoimmunhepatitis, Goodpasture Syndrom und membranöse Glomerulonephritis werden zu den autoimmunen Grunderkrankungen gezählt. Zu den infektiösen Ursachen gehören die chronische Pyelonephritis, hämolytisch-urämisches Syndrom, Urogenitaltuberkulose und interstitielle Nephritis. Die Analgetikanephropathie, Gentamycintoxizität und alkoholische Leberzirrhose sind toxische Pathologien, die eine Tx erforderlich machten. Zu den anderen Ursachen werden Diabetes mellitus, dilatative Kardiomyopathie, ischämische Kardiomyopathie, Schrumpfniere, chronische Glomerulonephritis – Unterform unbekannt, Glomerulonephritis – fokal segmentale Glomerulosklerose, membranoproliferative Glomerulonephritis, koronare Herzkrankheit (KHK), Nephrosklerose und hypertensive Nephropathie gezählt.

*Tabelle 10: Pathologien, die zur Organtransplantation führten. Einteilung in 6 Kategorien: hereditär/kongenital, onkologisch, autoimmun, infektiös, toxisch und andere Ursachen*

| <b>hereditär/<br/>kongenital</b>                           | <b>onkologisch</b>              | <b>autoimmun</b>      | <b>infektiös</b>               | <b>toxisch</b>             | <b>andere<br/>Ursachen</b> |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) | Hepatozelluläres Karzinom (HCC) | IgA-Nephropathie      | chronische Pyelonephritis      | alkoholische Leberzirrhose | Diabetes mellitus          |
| Urogenitale Missbildung                                    | multiples Myelom                | Primär sklerosierende | hämolytisch-urämisches Syndrom | Analgetikanephropathie     | Dilatative Kardiomyopathie |

|                         |                                              |                                                            |                             |                          |                                                                                               |
|-------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                              | Cholangitis<br>(PSC)                                       |                             |                          |                                                                                               |
| Alport-Syndrom          | chronisch<br>myeloische<br>Leukämie<br>(CML) | Rasch<br>progrediente<br>Glomerulo-<br>nephritis<br>(RPGN) | Urogenital-<br>tuberkulose  | Gentamycin-<br>toxizität | Schrumpf-<br>niere                                                                            |
| Reflux-<br>nephropathie | akute<br>myeloische<br>Leukämie<br>(AML)     | Autoimmun-<br>hepatitis                                    | Interstitielle<br>Nephritis |                          | chroni-<br>sche Glo-<br>merulone-<br>phritis –<br>Unterform<br>unbekannt                      |
| Mukoviszidose           | akute lym-<br>phatische<br>Leukämie<br>(ALL) | Good-<br>pasture-<br>Syndrom                               |                             |                          | Glome-<br>rulonephri-<br>tis - Fokal<br>segmen-<br>tale Glo-<br>meru-<br>losklerose<br>(FSGS) |
|                         | Non<br>Hodgkin<br>Lymphom                    | membranöse<br>Glomerulone-<br>phritis                      |                             |                          | ischämi-<br>sche<br>Kardio-<br>myopathie                                                      |
|                         |                                              |                                                            |                             |                          | Memb-<br>ranoprolife-<br>rative Glo-<br>merulone-<br>phritis                                  |

|  |  |  |  |  |                               |
|--|--|--|--|--|-------------------------------|
|  |  |  |  |  | koronare Herz-krankheit (KHK) |
|  |  |  |  |  | Nephro-sklerose               |
|  |  |  |  |  | hyperten-sive Ne-phropathie   |

Die Tabelle 11 (Patientenanzahl) und die Abbildung 2 (Patientenanzahl in %) stellen die Kategorien der zur Tx führenden Grunderkrankungen dar. Es handelt sich in Tabelle 11 und in Abbildung 2 um 84 Tx-Patienten, die eine Niere transplantiert bekommen haben. Die häufigsten Gründe, die zur NTx führten, waren „andere Ursachen“ (40 Tx-Patienten; 47,62 %). In Tabelle 12 (Patientenanzahl) und Abbildung 3 (Patientenanzahl in %) werden die Pathologien der Nierentransplantierten, die unter die Kategorie „andere Ursachen“ fallen, genauer dargestellt. Am zweithäufigsten führten hereditäre/kongenitale Pathologien (16 Tx-Patienten; 19,05 %) zu einer NTx. Bei 8 Tx-Patienten (9,52 %) wurde eine NTx erforderlich aufgrund autoimmuner Erkrankungen. Infektiöse Krankheiten machten in 8,33 % (7 Tx-Patienten) und toxische Pathologien in 2,38 % (2 Tx-Patienten) der Fälle eine NTx notwendig. Bei 13,10 % der nierentransplantierten Tx-Patienten (11 Personen) konnte die zur Tx führende Grunderkrankung aufgrund mangelnder Dokumentation nicht eruiert werden.

*Tabelle 11: Zur NTx führende Grunderkrankungen der NTx-Patienten (n= 84). Einteilung in 6 Kategorien: hereditär/kongenital (n= 16), onkologisch (n= 0), autoimmun (n= 8), infektiös (n= 7), toxisch (n= 2) und andere Ursachen (n= 40). Angabe in Patientenzahl pro Kategorie*

| Ätiologischer Hintergrund für Tx-Indikation | NTx Patienten (n= 84) |
|---------------------------------------------|-----------------------|
| andere Ursachen                             | 40                    |
| hereditär/kongenital                        | 16                    |
| autoimmun                                   | 8                     |
| infektiös                                   | 7                     |
| toxisch                                     | 2                     |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| onkologisch           | 0  |
| Information unbekannt | 11 |

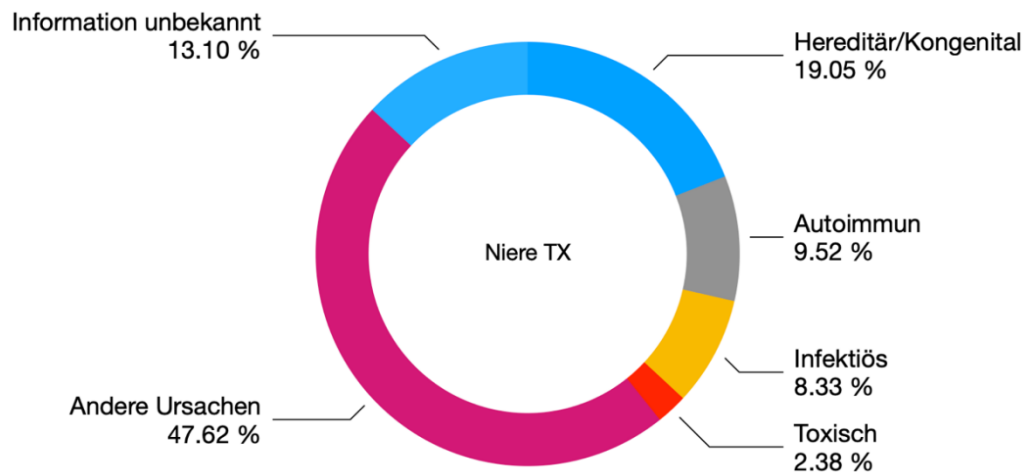


Abbildung 2: Zur NTx führende Grunderkrankungen der NTx-Patienten (n= 84). Einteilung in 6 Kategorien: hereditär/kongenital (19,05 %), onkologisch (0 %), autoimmun (9,52 %), infektiös (8,33 %), toxisch (2,38 %) und andere Ursachen (47,62 %). Angabe in Prozent pro Kategorie

Da andere Ursachen (40 Tx-Patienten; 47,62 %) am häufigsten zur NTx führten, werden die zugrunde liegenden Pathologien in Tabelle 12 (Patientenanzahl) und Abbildung 3 (Patientenanzahl in %) einzeln aufgeführt. Unter andere Ursachen werden die chronische Glomerulonephritis – Unterform unbekannt (10 Tx-Patienten; 25,00 %), die Schrumpfnieren (9 Tx-Patienten; 22,50 %), die membranoproliferative Glomerulonephritis (5 Tx-Patienten; 12,50 %), die Glomerulonephritis – FSGS (4 Tx-Patienten; 10,00 %), Diabetes mellitus (4 Tx-Patienten; 10,00 %), die hypertensive Nephropathie (4 Tx-Patienten; 10,00 %) und die Nephrosklerose (4 Tx-Patienten; 10,00 %) zusammengefasst.

*Tabelle 12: Zur NTx führende Grunderkrankungen der NTx-Patienten (n= 84). Pathologien der Kategorie: Andere Ursachen (n= 40). Angabe in Patientenzahl pro Pathologie*

| <b>andere Ursachen: Pathologien</b>             | <b>NTx-Patienten – andere Ursachen<br/>(n= 40)</b> |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Chron. Glomerulonephritis - Unterform unbekannt | 10                                                 |
| Schrumpfnieren                                  | 9                                                  |
| Membranoproliferative Glomerulonephritis        | 5                                                  |
| Glomerulonephritis - FSGS                       | 4                                                  |
| Diabetes mellitus                               | 4                                                  |
| Nephrosklerose                                  | 4                                                  |
| Hypertensive Nephropathie                       | 4                                                  |

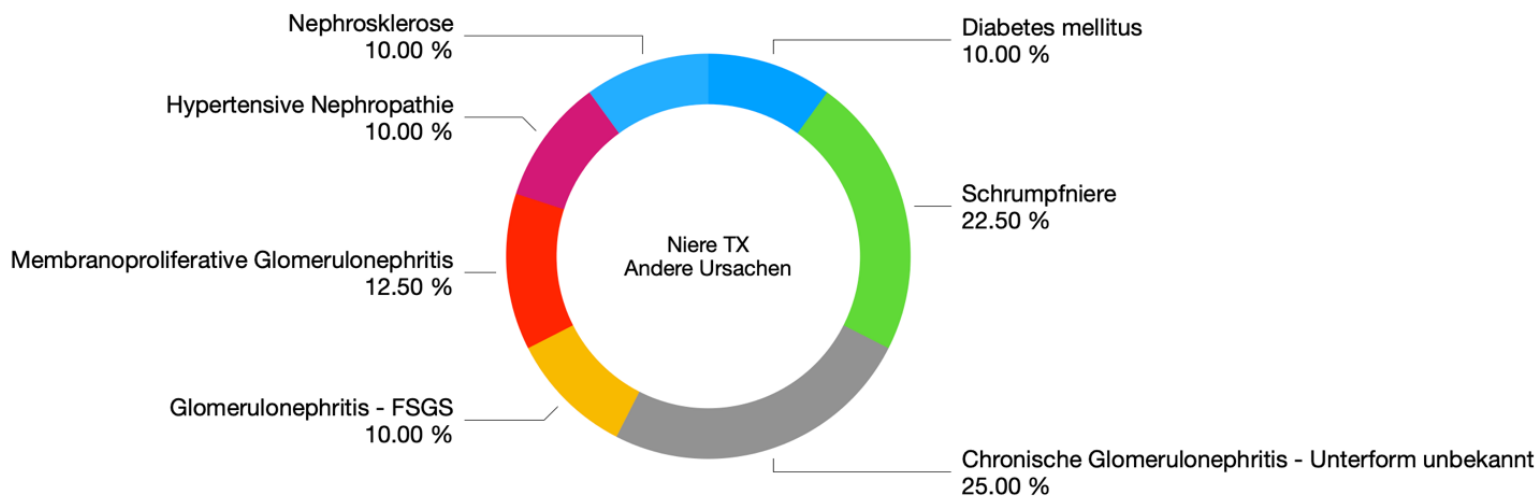


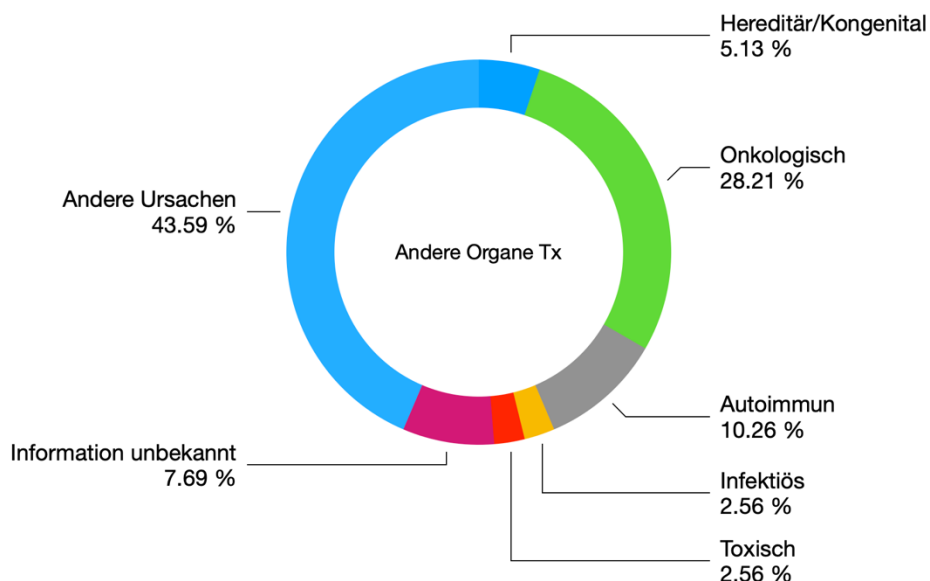
Abbildung 3: Pathologien der Kategorie NTx-Patienten – andere Ursachen (n= 40). Pathologien der Kategorie: Andere Ursachen (n= 40). Angabe in Prozent pro Pathologie

Tabelle 13 (Patientenanzahl) und Abbildung 4 (Patientenanzahl in %) stellen die Kategorien der zur Tx führenden Grunderkrankung dar. Es handelt sich in Tabelle 13 und Abbildung 4 um 39 Tx-Patienten, die eine NTx/PTx oder NTx/LTx, ein HTx, eine LTx, SZT oder eine Lungen-Tx bekommen haben. Zusammengefasst werden diese unterschiedlichen Transplantationen unter dem Begriff *andere Organe Tx* (alle Organe außer die Niere). Die häufigsten Gründe, die zur Tx von anderen Organen führten, waren *andere Ursachen* (17 Tx-Patienten; 43,59 %). In Tabelle 14 und Abbildung 5 werden die Pathologien, die unter *andere Ursachen* fallen, einzeln dargestellt. Am zweithäufigsten stellten onkologische Pathologien (11 Tx-Patienten; 28,21 %) die Indikation für die Tx anderer Organe dar. Bei 10,26 % (4 Tx-Patienten) der Tx-Patienten mit NTx/PTx oder NTx/LTx, HTx, LTx, SZT oder Lungen-Tx führten autoimmune Erkrankungen zur Tx. Hereditäre/kongenitale Krankheitsbilder machten in 5,13 % (2 Tx-Patienten), infektiöse und toxische Pathologien jeweils in 2,56 % (1 Tx-Patient) der Fälle eine Tx anderer Organe notwendig. Bei 7,69 % der Tx-Patienten mit NTx/PTx oder NTx/LTx, HTx, LTx, SZT oder Lungen-Tx konnte die Grunderkrankung aufgrund mangelnder Dokumentation nicht eruiert werden.

*Tabelle 13: Zur Tx führende Grunderkrankungen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Einteilung in 6 Kategorien: hereditär/kongenital (n= 2), onkologisch (n= 11), autoimmun (n= 4), infektiös (n= 1), toxisch (n= 1) und andere Ursachen (n= 17). Angabe in Patientenzahl pro Kategorie*

| Ätiologischer Hintergrund für Tx-Indikation | Tx-Patienten andere Organe Tx (n= 39) |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|
| andere Ursachen                             | 17                                    |
| onkologisch                                 | 11                                    |
| autoimmun                                   | 4                                     |
| hereditär/Kongenital                        | 2                                     |
| toxisch                                     | 1                                     |
| infektiös                                   | 1                                     |
| Information unbekannt                       | 3                                     |

Da die Kategorie *andere Ursachen* (17 Tx-Patienten; 43,59 %) am häufigsten zur Tx von anderen Organen führte, werden die Pathologien dieser Gruppe in Tabelle 14 und Abbildung 5 einzeln aufgeführt. Unter *andere Ursachen* werden die ischämische Kardiomyopathie (7 Tx-Patienten;

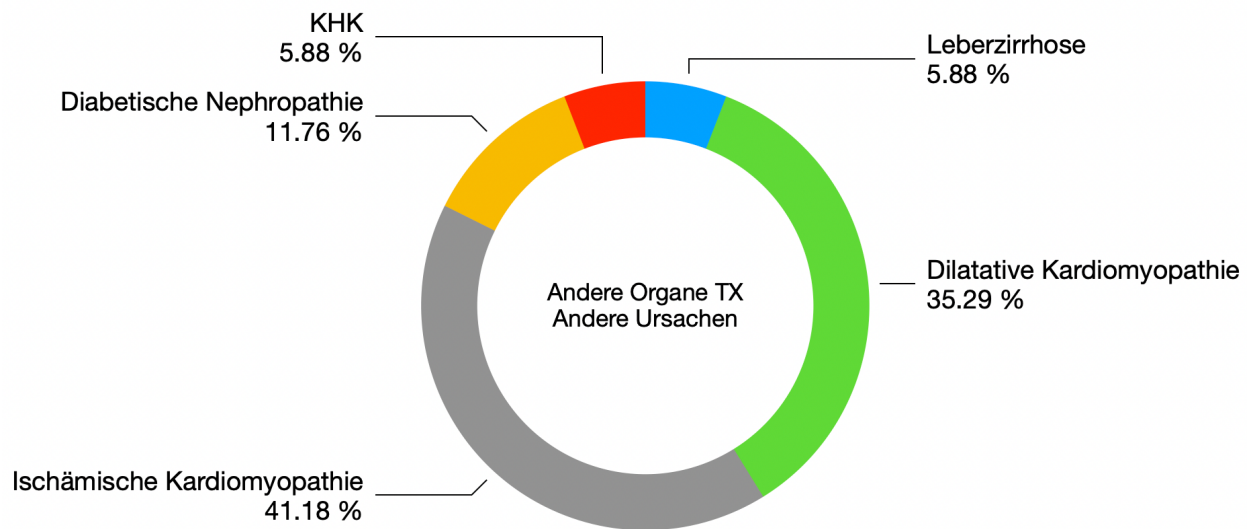


*Abbildung 4: Zur Tx führende Grunderkrankungen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Einteilung in 6 Kategorien: hereditär/kongenital (5,13 %), onkologisch (28,21 %), autoimmun (10,26 %), infektiös (2,56 %), toxisch (2,56 %) und andere Ursachen (43,59%). Angabe in Prozent pro Kategorie*

41,18 %), die dilatative Kardiomyopathie (6 Tx-Patienten; 35,29 %), die diabetische Nephropathie (2 Tx-Patienten; 11,76 %), die KHK (1; 5,88 %) und die Leberzirrhose (1; 5,88 %) zusammengefasst.

*Tabelle 14: Zur Tx führende Grunderkrankungen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Pathologien der Kategorie: Andere Ursachen (n= 17). Angabe in Patientenzahl pro Kategorie*

| andere Ursachen: Pathologien | Tx-Patienten andere Organe Tx (n= 17) |
|------------------------------|---------------------------------------|
| Ischämische Kardiomyopathie  | 7                                     |
| Dilatative Kardiomyopathie   | 6                                     |
| Diabetische Nephropathie     | 2                                     |
| KHK                          | 1                                     |
| Leberzirrhose                | 1                                     |



*Abbildung 5: Pathologien der Kategorie andere Ursachen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Pathologien der Kategorie: Andere Ursachen (n= 17). Angabe in Prozent pro Pathologie*

#### 4.1.4 Vorerkrankungen der Tx-Patienten

Bei den Vorerkrankungen handelt es sich um Pathologien, die vor dem Zeitpunkt der OTx diagnostiziert wurden. Bei 11 von 123 Tx-Patienten war eine Tx erforderlich aufgrund einer onkologischen Erkrankung. Diese Tx-Patienten werden von der Kategorie *Tumordiagnose vor Tx*

*Zeitpunkt* ausgeschlossen. In dieser Spalte werden ausschließlich Tx-Patienten aufgelistet, die eine weitere Tumordiagnose vor der OTx als Vorerkrankung hatten. Neurodermitis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Autoimmunhepatitis, Hashimoto-Thyreoiditis und Sjögren-Syndrom wurden unter *Autoimmunerkrankung* zusammengefasst. Zu den kardiovaskulären Vorerkrankungen wurden die arterielle Hypertonie, die KHK, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die Herzinsuffizienz, der Apoplex, der Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und die Thrombose gezählt. Zu Diabetes mellitus wurden alle Tx-Patienten gezählt, die entweder an einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 erkrankten.

Tabelle 15 (Diagnosenanzahl) und Abbildung 6 (Diagnosenanzahl in %) visualisieren die Vorerkrankungen der nierentransplantierten Patienten. Davon sind 50,33 % (76) kardiovaskulären Ursprungs, 13,91 % (21) Diabetes mellitus, 7,95 % (12) Adipositas, 7,95 % (12) onkologische Vorerkrankungen, 7,28 % (11) Nikotinabusus, 5,96 % (9) Hepatitis B oder C, 3,31 % (5) chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 1,99 % (3) Splenektomien und 1,32 % (2) Autoimmunerkrankungen.

*Tabelle 15: Vorerkrankungen der Gruppe NTx (n= 84). Angabe in Diagnosenanzahl*

| <b>Tx-Organ</b> | <b>n</b> | <b>Tumordiagnose vor Tx-Zeitpunkt</b> | <b>Autoimmun-erkrankung</b> | <b>Adipositas</b> | <b>Kardiovaskuläre Vorerkrankung</b> | <b>Diabetes mellitus</b> | <b>Nikotinabusus</b> | <b>Hepatitis B/C</b> | <b>COPD</b> | <b>Splenektomie</b> |
|-----------------|----------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------|---------------------|
| NTx             | 84       | 12                                    | 2                           | 12                | 76                                   | 21                       | 11                   | 9                    | 5           | 3                   |

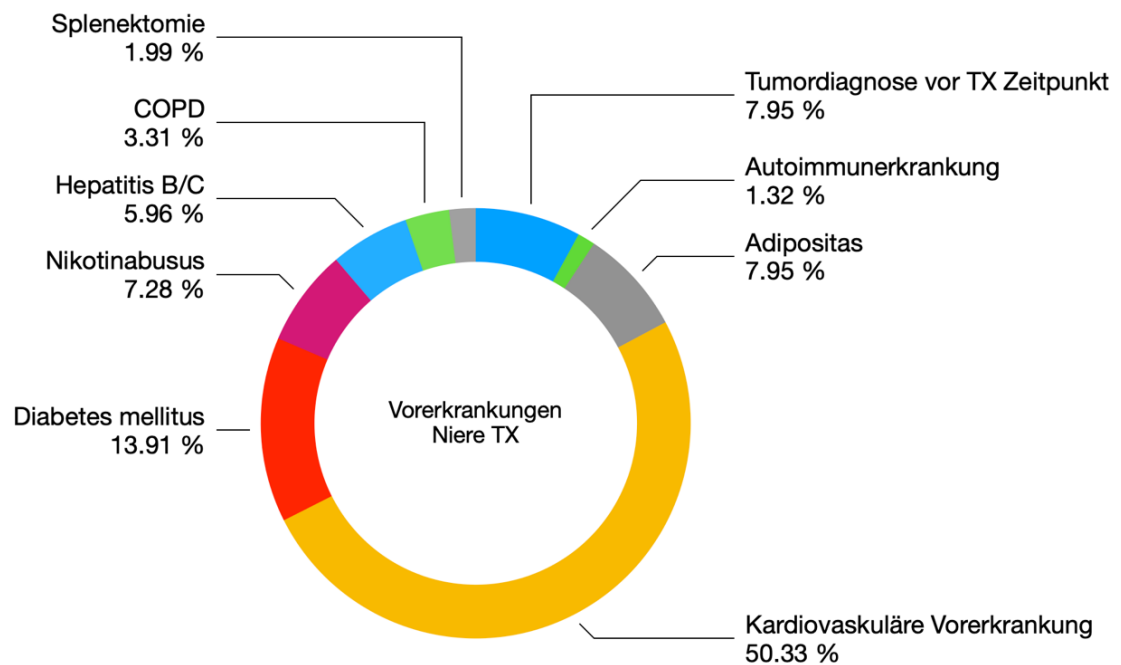


Abbildung 6: Vorerkrankungen der Gruppe NTx (n= 84). Angabe der Diagnosen in Prozent

Tabelle 16 (Diagnosenanzahl) und Abbildung 7 (Diagnosenanzahl in %) visualisieren die Vorerkrankungen der Tx-Patienten, die der Gruppe *andere Organe Tx* zugeordnet wurden. 34,92 % (22) der Vorerkrankungen sind kardiovaskulären Ursprungs, 19,05 % (12) Diabetes mellitus, 12,70 % (8) sind Tumordiagnosen vor Tx-Zeitpunkt, 9,52 % (6) Nikotinabusus, 9,52 % (6) Autoimmunerkrankungen, 6,35 % (4) Adipositas, 4,76 % (3) Hepatitis B oder C, Splenektomie und COPD jeweils 1,59 % (1).

*Tabelle 16: Vorerkrankungen der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Angabe in Diagnosenanzahl*

| Andere Organe Tx  | n  | Tumor-diagnose vor Tx-Zeitpunkt | Auto-immun-erkrankung | Adipositas | Kardio-vaskuläre Vorerkrankung | Diabetes mellitus | Nikotinabusus | Hepatitis B/C | COPD | Splenektomie |
|-------------------|----|---------------------------------|-----------------------|------------|--------------------------------|-------------------|---------------|---------------|------|--------------|
| NTx/LTx + NTx/PTx | 6  | 0                               | 0                     | 1          | 5                              | 3                 | 1             | 1             | 0    | 0            |
| HTx               | 14 | 0                               | 1                     | 1          | 8                              | 4                 | 3             | 0             | 0    | 0            |
| LTx               | 11 | 3                               | 4                     | 2          | 5                              | 3                 | 1             | 1             | 1    | 1            |
| SZT               | 7  | 5                               | 1                     | 0          | 4                              | 1                 | 1             | 1             | 0    | 0            |
| Lungen-Tx         | 1  | 0                               | 0                     | 0          | 0                              | 1                 | 0             | 0             | 0    | 0            |
| Insgesamt         | 39 | 8                               | 6                     | 4          | 22                             | 12                | 6             | 3             | 1    | 1            |

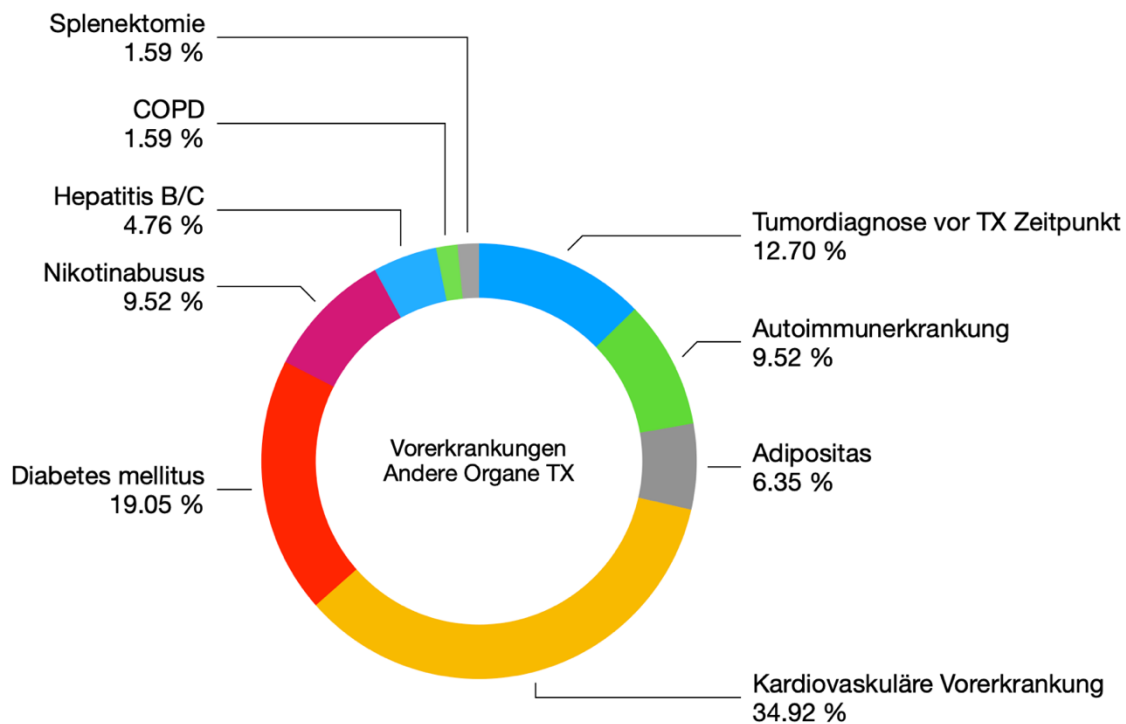


Abbildung 7: Vorerkrankungen der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Angabe der Diagnosen in Prozent

## 4.2 Identifizierte Post-Tx-Tumorerkrankung mit Zuordnung zum transplantierten Organ

Im folgenden Abschnitt werden die Post-Tx-Tumordiagnosen mit Tumorklassifikation vorgestellt. Die Tumordiagnosen werden nach Art der Transplantation eingeteilt. Die Zeit zwischen erster Tx- und erster Post-Tx-Tumordiagnose wird in Jahren nach Art der Transplantation dargelegt.

### 4.2.1 Post-Tx-Tumordiagnosen mit UICC- oder Ann-Arbor-Stadium nach Art der Transplantation

Tabelle 17 fasst die Post-Tx-Tumordiagnosen der 123 transplantierten Tx-Patienten zusammen. Insgesamt wurden 276 Post-Tx-Tumore festgestellt und viele Patienten haben mehrere Neoplasien entwickelt. Die Karzinome werden in 2 Gruppen aufgeteilt: Hauttumor und Nicht-Hauttumor. 190 Krebsdiagnosen werden als Hauttumor kategorisiert. 157 (83 %) Neoplasien der Haut wurden bei 84 NTx-Patienten festgestellt. 3 (1 %) Hauttumore verteilen sich auf die Tx-Patienten mit NTx/LTx oder NTx/PTx. 19 (10 %) der Hautkrebsdiagnosen traten bei Herztransplantierten auf. Bei Lebertransplantierten wurden 9 (5 %) Hauttumore diagnostiziert. Bei 7 Patienten mit SZT wurden 2 (1 %) Hautmalignome diagnostiziert. Unter Hauttumoren wurden 6 Erkrankungen zusammengefasst: Plattenepithelkarzinom der Haut (SCC), Basalzellkarzinom (BCC), Morbus

Bowen, aktinische Keratose (AK), Melanom und Merkelzellkarzinom. Das SCC stellt mit 79 Diagnosen die häufigste Form der Hauttumore dar. 72 (91 %) von 79 Neoplasien traten bei nieren-transplantierten Patienten auf. Die 51 BCC verteilen sich mit 39 (76 %) auf Patienten mit Nieren-transplantation und jeweils 6 (12 %) auf die Patienten nach HTx und LTx. Morbus Bowen wurde im vorliegenden Patientenkollektiv 47-mal diagnostiziert. Die Diagnosen verteilen sich mit 35 (75 %) auf die Tx-Patienten mit NTx, 2 (4 %) auf die Gruppe der NTx und Leber oder Pankreas-Tx, 8 (17 %) auf die Herztransplantierten und 2 Diagnosen wurden bei den Patienten nach LTx festgestellt. Um die Verteilung der AK (10 Diagnosen), Melanom (2 Diagnosen) und Merkelzellkarzinom (1) auf die Organtransplantationen angemessen zu untersuchen, sind größere Kohorten erforderlich. Zur Vollständigkeit werden sie bei den Hauttumoren in Tabelle 17 aufgezählt.

In Tabelle 17 werden die Hauttumore anhand UICC-Klassifikation zum Staging von Post-Tx-Tumorerkrankungen in 5 Stadien (0, I, II, III und IV) eingeteilt. Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 68 % der Hauttumore im nicht-metastasierten Stadium (UICC 0-III) diagnostiziert. Bei 2 % der Hautkrebsdiagnosen bestand bereits eine Metastasierung. Es handelte sich bei den metastasierten Neoplasien nur um SCC. Bei 57 (30 %) Hauttumoren konnte das UICC-Stadium aufgrund mangelnder Dokumentation nicht erhoben werden.

Bei 86 von 276 Krebsdiagnosen handelte es sich ausschließlich um extrakutane Tumore, die unter der Kategorie Nicht-Hauttumor zusammengefasst wurden. 53 (62 %) extrakutane Neoplasien traten nach NTx auf, 7 (8 %) nach kombinierter NTx/PTx oder NTx/LTx, 12 (14 %) der Krebsdiagnosen nach HTx. Bei den LTx wurden 7 (8 %) Nicht-Hauttumore diagnostiziert. Nach SZT traten insgesamt 5 (6 %) Malignome auf. Bei den Nicht-Hauttumoren gibt es 6 Unterkategorien: Kolorektales Karzinom (CRC), Ösophaguskarzinom (EGC), Lymphom, Nierenzellkarzinom (RCC), Urothelkarzinom (UCC) und andere Tumore. Die 27 Neoplasien der Kategorie *andere Tumore* setzen sich zusammen aus 7 Prostata-, 5 Lungen-, 3 Leber-, 2 Mammakarzinomen, 2 Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich, 2 Ovarial-, 2 Pankreaskarzinomen, einem Gallengang-, einem Dünndarm-, einem Schilddrüsenkarzinom und einem undifferenzierten pleomorphen Sarkom. 15 (56 %) von diesen 27 Malignomen traten nach NTx auf. Die 17 CRC verteilen sich mit 12 (70 %) auf NTx, jeweils 1 (6%) auf die HTx und LTx, 2 (12 %) auf kombinierte NTx/LTx oder NTx/PTx. Der Patient nach Lungen-Tx erkrankte an einem CRC und einem UCC. Das EGC wurde im vorliegenden Patientenkollektiv bei 14 Tx-Patienten diagnostiziert. Die Diagnosen verteilen sich mit 6 (43 %) auf NTx, jeweils 1 (7 %) auf NTx/PTx oder NTx/LTx, 4 (29 %) auf die HTx und 2 Diagnosen (14 %) wurden bei den Tx-Patienten mit SZT festgestellt. Insgesamt wurden 12 Lymphome diagnostiziert. Davon wurden 9 (75 %) nach NTx, 1 Lymphom (8 %) nach HTx und 2 (17 %) Lymphomdiagnosen nach LTx festgestellt. Um die Verteilung der RCC (8 Dia-

gnosen) und UCC (8 Diagnosen) auf die Organtransplantationen angemessen zu untersuchen, sind größere Kohorten erforderlich. Zur Vollständigkeit werden sie bei den Nicht-Hauttumoren in Tabelle 17 separat aufgezählt.

Die Nicht-Hauttumore werden anhand der UICC-Klassifikation bzw. bei Lymphomen anhand der Ann-Arbor Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen in 5 Stadien (0, I, II, III und IV) eingeteilt. Bei vorliegendem Patientenkollektiv wurden 69 % der Nicht-Hauttumore im nicht-metastasierten Stadium (UICC 0-III) diagnostiziert. Bei 22 (26 %) der Diagnosen waren es Post-Tx-Tumore mit Fernmetastasen. Es handelte sich bei den metastasierten Post-Tx-Tumoren um 8 CRC, 1 EGC, 5 Lymphome und 8 andere Tumore. Bei 5 (6 %) Nicht-Hauttumoren konnte das UICC-Stadium oder die Ann-Arbor Klassifikation aufgrund mangelnder Dokumentation nicht mehr ermittelt werden.

*Tabelle 17: Post-Tx-Tumordiagnosen der 123 Transplantatempfänger mit UICC- oder Ann-Arbor Stadium nach Art der Transplantation.*

| <b>Tx-Organ</b>            | <b>HT-Diagnosen (n=190)</b>   | <b>%</b> | <b>SCC (n=79)</b> | <b>%</b> | <b>BCC (n=51)</b> | <b>%</b> | <b>MB (n=47)</b> | <b>%</b> | <b>AK (n=10)</b> | <b>%</b> | <b>Melanom (n=2)</b> | <b>%</b> | <b>Merkel-zellkarzinom (n=1)</b> | <b>%</b> |
|----------------------------|-------------------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|------------------|----------|------------------|----------|----------------------|----------|----------------------------------|----------|
| NTx                        | 157                           | 83       | 72                | 91       | 39                | 76       | 35               | 75       | 9                | 90       | 1                    | 50       | 1                                | 100      |
| NTx/LTx + NTx/PTx          | 3                             | 1        | 1                 | 1        | 0                 | 0        | 2                | 4        | 0                | 0        | 0                    | 0        | 0                                | 0        |
| HTx                        | 19                            | 10       | 3                 | 4        | 6                 | 12       | 8                | 17       | 1                | 10       | 1                    | 50       | 0                                | 0        |
| LTx                        | 9                             | 5        | 1                 | 1        | 6                 | 12       | 2                | 4        | 0                | 0        | 0                    | 0        | 0                                | 0        |
| SZT                        | 2                             | 1        | 2                 | 3        | 0                 | 0        | 0                | 0        | 0                | 0        | 0                    | 0        | 0                                | 0        |
| Lunge-Tx                   | 0                             | 0        | 0                 | 0        | 0                 | 0        | 0                | 0        | 0                | 0        | 0                    | 0        | 0                                | 0        |
| <b>UICC Klassifikation</b> | <b>HT-Diagnosen (n = 190)</b> | <b>%</b> | <b>SCC (n=79)</b> | <b>%</b> | <b>BCC (n=51)</b> | <b>%</b> | <b>MB (n=47)</b> | <b>%</b> | <b>AK (n=10)</b> | <b>%</b> | <b>Melanom (n=2)</b> | <b>%</b> | <b>Merkel-zellkarzinom (n=1)</b> | <b>%</b> |
| 0                          | 60                            | 32       | 3                 | 4        | 0                 | 0        | 47               | 100      | 10               | 100      | 0                    | 0        | 0                                | 0        |
| I                          | 56                            | 29       | 54                | 68       | 0                 | 0        | 0                | 0        | 0                | 0        | 1                    | 50       | 1                                | 100      |
| II                         | 9                             | 5        | 8                 | 10       | 0                 | 0        | 0                | 0        | 0                | 0        | 1                    | 50       | 0                                | 0        |
| III                        | 4                             | 2        | 4                 | 5        | 0                 | 0        | 0                | 0        | 0                | 0        | 0                    | 0        | 0                                | 0        |
| IV                         | 4                             | 2        | 4                 | 5        | 0                 | 0        | 0                | 0        | 0                | 0        | 0                    | 0        | 0                                | 0        |
| N/A                        | 57                            | 30       | 6                 | 8        | 51                | 100      | 0                | 0        | 0                | 0        | 0                    | 0        | 0                                | 0        |

| <b>Tx-Organ</b>                                           | <b>NHT-Dia-<br/>gnosen<br/>(n = 86)</b> | <b>%</b> | <b>CRC<br/>(n=17)</b> | <b>%</b> | <b>EGC<br/>(n=14)</b> | <b>%</b> | <b>Lym-<br/>phom<br/>(n=12)</b> | <b>%</b> | <b>RCC<br/>(n=8)</b> | <b>%</b> | <b>UCC<br/>(n=8)</b> | <b>%</b> | <b>Andere<br/>Tumore<br/>(n = 27)</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|---------------------------------|----------|----------------------|----------|----------------------|----------|---------------------------------------|----------|
| NTx                                                       | 53                                      | 62       | 12                    | 70       | 6                     | 43       | 9                               | 75       | 7                    | 88       | 4                    | 50       | 15                                    | 56       |
| NTx/LTx +<br>NTx/PTx                                      | 7                                       | 8        | 2                     | 12       | 1                     | 7        | 0                               | 0        | 0                    | 0        | 0                    | 0        | 4                                     | 15       |
| HTx                                                       | 12                                      | 14       | 1                     | 6        | 4                     | 29       | 1                               | 8        | 0                    | 0        | 3                    | 37       | 3                                     | 11       |
| LTx                                                       | 7                                       | 8        | 1                     | 6        | 1                     | 7        | 2                               | 17       | 1                    | 12       | 0                    | 0        | 2                                     | 7        |
| SZT                                                       | 5                                       | 6        | 0                     | 0        | 2                     | 14       | 0                               | 0        | 0                    | 0        | 0                    | 0        | 3                                     | 11       |
| Lunge-Tx                                                  | 2                                       | 2        | 1                     | 6        | 0                     | 0        | 0                               | 0        | 0                    | 0        | 1                    | 13       | 0                                     | 0        |
| <b>UICC oder<br/>Ann-Ar-<br/>bor Klas-<br/>sifikation</b> | <b>NHT-Dia-<br/>gnosen<br/>(n=86)</b>   | <b>%</b> | <b>CRC<br/>(n=17)</b> | <b>%</b> | <b>EGC<br/>(n=14)</b> | <b>%</b> | <b>Lym-<br/>phom<br/>(n=12)</b> | <b>%</b> | <b>RCC<br/>(n=8)</b> | <b>%</b> | <b>UCC<br/>(n=8)</b> | <b>%</b> | <b>Andere<br/>Tumore<br/>(n=27)</b>   | <b>%</b> |
| 0                                                         | 6                                       | 7        | 0                     | 0        | 1                     | 7        | 0                               | 0        | 0                    | 0        | 5                    | 63       | 0                                     | 0        |
| I                                                         | 23                                      | 27       | 4                     | 24       | 2                     | 14       | 3                               | 25       | 6                    | 75       | 0                    | 0        | 8                                     | 30       |
| II                                                        | 14                                      | 16       | 4                     | 24       | 4                     | 29       | 2                               | 17       | 1                    | 13       | 0                    | 0        | 3                                     | 11       |
| III                                                       | 16                                      | 19       | 0                     | 0        | 4                     | 29       | 2                               | 17       | 1                    | 13       | 3                    | 38       | 6                                     | 22       |
| IV                                                        | 22                                      | 26       | 8                     | 47       | 1                     | 7        | 5                               | 42       | 0                    | 0        | 0                    | 0        | 8                                     | 30       |
| N/A                                                       | 5                                       | 6        | 1                     | 6        | 2                     | 14       | 0                               | 0        | 0                    | 0        | 0                    | 0        | 2                                     | 7        |

#### 4.2.2 Zeit in Jahren zwischen erster Tx- und erster Post-Tx-Tumordiagnose

Tabelle 18 zeigt, mit welchem Abstand Tx-Patienten nach der ersten OTx den ersten Post-Tx-Tumor entwickelt haben. Im Median wurden die ersten Post-Tx-Tumore 11 (0-41) Jahre nach Tx festgestellt. Bei LTx-Patienten [7 (2-20)] und NTx-Patienten [9 (0-41)] wurde im Median am schnellsten ein Post-Tx-Tumor diagnostiziert. Patienten mit SZT entwickelten im Median den ersten Post-Tx-Tumor nach 10 (0-32) Jahren, die kombinierten NTx/PTx oder NTx/LTx-Patienten erst nach 11 (6-20) Jahren. Die HTx-Patienten erkrankten im Median am spätesten [15,5 (7-26)]. Bei dem Tx-Patienten mit Lungen-Tx wurde 2 Jahre nach OTx die erste Krebsdiagnose gestellt.

*Tabelle 18: Zeitraum zwischen der ersten OTx und der ersten Post-Tx-Tumordiagnose (in Jahren).*

| <b>Tx-Patienten</b>           | <b>N</b> | <b>Mediane Dauer zwischen 1. Tx und 1. Post-Tx-Tumordiagnose (in Jahren)</b> |
|-------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------|
| Alle Transplantatempfänger    | 123      | 11 (0-41)                                                                    |
| <b>Transplantiertes Organ</b> | <b>N</b> | <b>Mediane Dauer zwischen 1. Tx und 1. Post-Tx-Tumordiagnose (in Jahren)</b> |
| NTx                           | 84       | 9 (0-41)                                                                     |
| NTx + LTx/PTx                 | 6        | 11 (6-20)                                                                    |
| HTx                           | 14       | 15.5 (7-26)                                                                  |
| LTx                           | 11       | 7 (2-20)                                                                     |
| SZT                           | 7        | 10 (0-32)                                                                    |
| Lunge-Tx                      | 1        | 2                                                                            |

#### 4.2.3 Therapie der Tx-Patienten mit CRC und EGC

Abbildung 8 legt dar, ob die organtransplantierten Tx-Patienten mit CRC und EGC tatsächlich eine multimodale Therapie erhalten haben, wenn laut S3-Leitlinie die Indikation für eine Kombination aus operativer Resektion und Chemo- bzw. Radiochemotherapie bestand. Die stadiengerechte Behandlung unterscheidet sich beim Kolonkarzinom und Rektumkarzinom. Die Therapie des Kolonkarzinoms mit UICC-Stadium I (Tis bis T1 oder T2, N0, M0) besteht aus einer endoskopischen oder einer radikal chirurgischen Resektion. Es ist keine adjuvante Chemotherapie indiziert. Beim Kolonkarzinom mit UICC-Stadium II (bis T4, N0, M0) ist eine radikale chirurgische Resektion indiziert und eine adjuvante Chemotherapie erfolgt bei Vorliegen von Risikofaktoren. Da keine absolute Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht, werden die Tx-Patienten mit UICC-Stadium II des vorliegenden Kollektivs nicht zu den Tx-Patienten gezählt, die eine Indikation für eine multimodale Therapie hatten. Im UICC-Stadium III (jedes T, N1, M0) ist eine radikale chirurgische Resektion und eine adjuvante Chemotherapie indiziert. Im UICC-Stadium IV (jedes T, jedes N, M1) kann je nach Ausmaß der Metastasierung eine kurative operative Resektion oder eine palliative Chemotherapie indiziert sein. Beim Rektumkarzinom ist ab UICC-Stadium II (bis T4, N0, M0) in der Regel eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Radiotherapie mit anschließender Rektumresektion/Rektumexstirpation indiziert (Onkologie, n.d.). Unter Berücksichtigung der Leitlinie des korektalen Karzinoms ist bei 8 von 17 Tx-Patienten mit CRC eine multimodale Therapie indiziert, die jedoch nur 4 von 8 Tx-Patienten tatsächlich erhalten haben.

Beim Ösophaguskarzinom besteht eine Indikation zur multimodalen Therapie ab dem Stadium uT3/Nx oder bei uT2/N+ (Langer, 2022). Von 14 Tx-Patienten mit EGC bestand, unter Berücksichtigung der Leitlinie des Ösophaguskarzinoms, bei 9 Tx-Patienten die Indikation für eine multimodale Therapie, die bei 3 Tx-Patienten tatsächlich durchgeführt wurde.

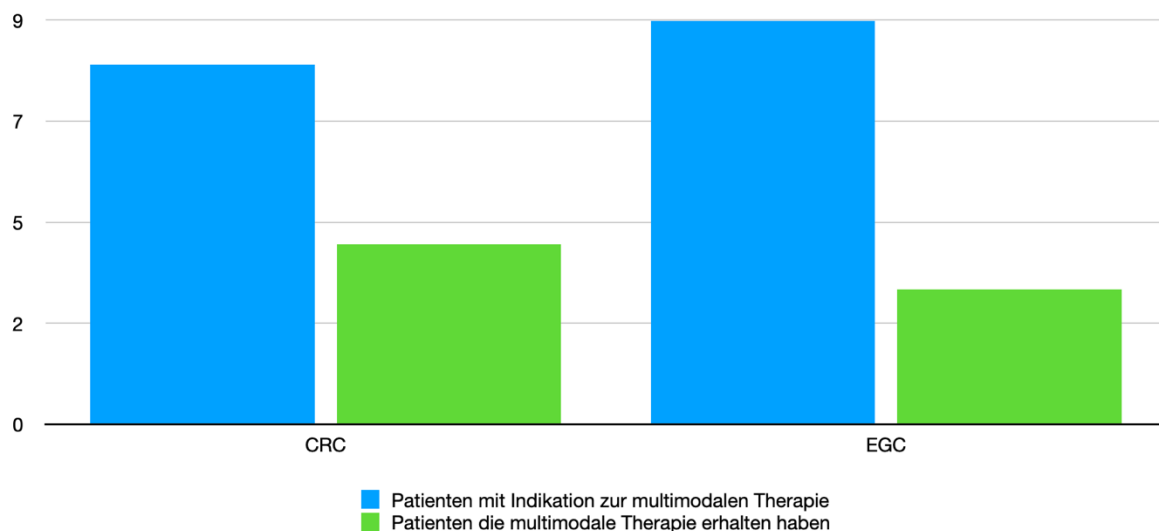


Abbildung 8: Indikation vs. Durchführung einer multimodalen Therapie der Tx-Patienten mit CRC und EGC. Patienten mit CRC und Indikation zur multimodalen Therapie (n= 8; blau). Patienten mit CRC und erhaltene multimodale Therapie (n= 4; grün). Patienten mit EGC und Indikation zur multimodalen Therapie (n= 9; blau). Patienten mit EGC und erhaltene multimodale Therapie (n= 3; grün)

#### 4.3 Immunsuppression der Tx-Patienten und diagnostizierte Post-Tx-Tumorarten

Bei der Datenerfassung des vorliegenden Patientenkollektivs wurde recherchiert, welche Immunsuppressiva die 123 Tx-Patienten initial und 12 Monate nach OTx verabreicht bekamen. Wenn Tx-Patienten 12 Monate nach Tx die gleiche Kombination an Immunsuppressiva bekamen wie initial, wurde von einer Langzeittherapie dieser Medikamentenkombination ausgegangen. Eine Umstellung der immunsuppressiven Medikation kann aufgrund unerwünschter Neben- und Wechselwirkungen und durch neu aufgetretene Post-Tx-Tumore erforderlich sein. In dieser Studie wurden alle Medikamentenumstellungen erhoben, die innerhalb der ersten 12 Monate nach Tx stattgefunden haben. Alle Umstellungen, die zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund von weiteren Post-Tx-Tumoren erfolgt sind, konnten nicht hinreichend erhoben werden.

Die Medikamente wurden nach Wirkstoffklassen sortiert. Alle 123 Tx-Patienten wurden mit einem Glukokortikoid (Prednisolon) initial und 12 Monate nach Tx therapiert. 32 von 123 Tx-Patienten wurden mit einem chimären monoklonalen Antikörper, der zu den Interleukin-2-

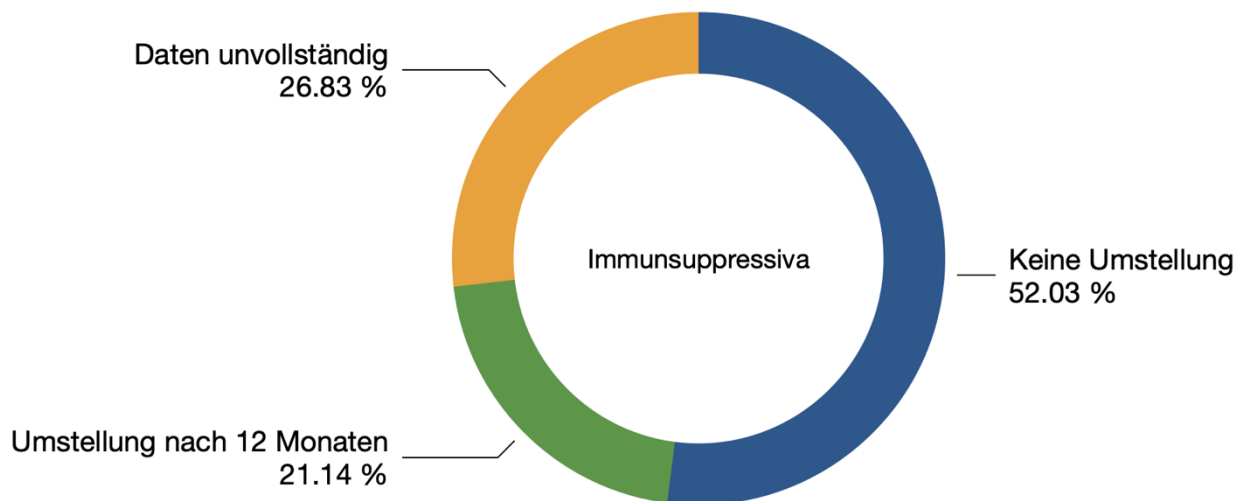
Rezeptorantagonisten zählt, (Basiliximab) als Induktionstherapie behandelt (Lebranchu et al., 2002). 17 von 123 Tx-Patienten hatten ein hohes Abstoßungsrisiko und wurden gemäß des Klinikstandards mit Antithymoglobulin (ATG) als Induktionstherapie behandelt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden Glukokortikoide, monoklonale Antikörper und ATG in dieser Arbeit nicht mit aufgezählt.

Die 123 Tx-Patienten erhielten folgende Kombinationen an Medikamentenklassen:

1. Calcineurininhibitor + MMF
2. Calcineurininhibitor + Zytostatikum
3. Calcineurininhibitor + Zytostatikum + MMF
4. Zytostatikum
5. Calcineurininhibitor + mTORI
6. mTORI

Die Immunsuppressiva Ciclosporin A und Tacrolimus wurden unter der Medikamentenklasse Calcineurininhibitoren zusammengefasst. Myfortic und Cellcept sind unterschiedliche Vorstufen des Mycophenolatmophetil (MMF). Das einzig eingesetzte Zytostatikum bei vorliegendem Patientenkollektiv ist Azathioprin. Sirolimus wird der Klasse mTORI zugeordnet.

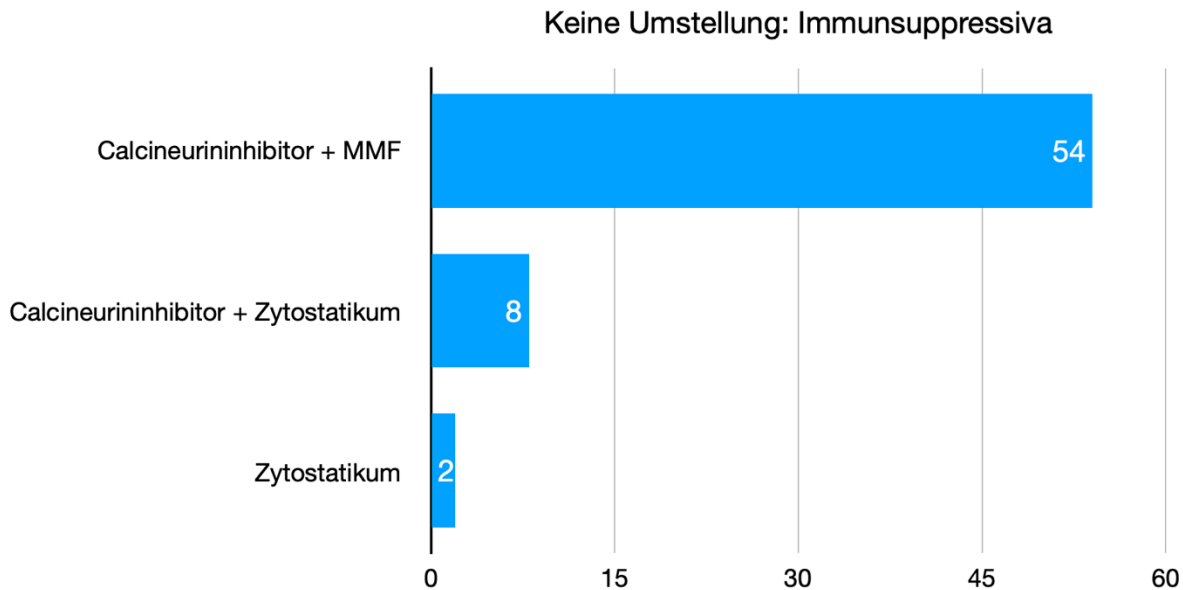
Wenn Tx-Patienten 12 Monate nach Tx die gleiche Kombination an Immunsuppressiva erhalten haben wie initial nach OTx, wurden sie der Gruppe *Keine Umstellung* zugeordnet. Tx-Patienten, die 12 Monate nach Tx eine andere Medikamentenkombination als initial nach OTx eingenommen haben, wurden unter *Umstellung* kategorisiert. 52,03 % des Patientenkollektivs (64 Personen) nahmen die initial verabreichten Medikamente langfristig ein und wurden nicht innerhalb des ersten Jahres nach Tx auf andere Immunsuppressiva umgestellt. 21,14 % der transplantierten Tx-Patienten (26 Personen) mussten innerhalb von 12 Monaten nach Tx auf eine andere Kombination an Immunsuppressiva umgestellt werden. Der häufigste Grund waren Nebenwirkungen der initial verabreichten Medikamente. Bei 26,83 % der immunsupprimierten Personen (33 Personen) waren die Daten zur verabreichten Medikation retrospektiv nicht mehr zu erheben.



*Abbildung 9: Einteilung der Tx-Patienten in 3 Gruppen: Umstellung (n= 26), Keine Umstellung (n= 64), Daten unvollständig (n= 33). Die Gruppe Umstellung umfasst alle Tx-Patienten, die initial eine andere Kombination an Immunsuppressiva eingenommen haben als 12 Monate nach Tx. Die Gruppe Keine Umstellung hat initial und 12 Monate nach Tx die gleiche Immunsuppression eingenommen*

#### 4.3.1 Patienten ohne Umstellung der immunsuppressiven Therapie

Bei 64 von 123 Tx-Patienten (52,03 %) erfolgte innerhalb der ersten 12 Monate keine Umstellung der Immunsuppression. Der größte Anteil der Tx-Patienten (54), die nicht umgestellt wurden, haben initial und 12 Monate nach Tx die Kombination aus einem Calcineurininhibitor (Ciclosporin A oder Tacrolimus) und einem MMF (Myfortic oder Cellcept) eingenommen. 8 Tx-Patienten wurden initial und 12 Monate nach Tx mit einem Calcineurininhibitor und einem Zytostatikum (Azathioprin) behandelt. 2 Tx-Patienten wurden nur mit Azathioprin therapiert.



*Abbildung 10: Immunsuppressiva der Gruppe Keine Umstellung (n=64). Anzahl der Tx-Patienten, die initial nach Tx die gleiche Kombination an Immunsuppressiva eingenommen haben wie 12 Monate nach Tx. Einteilung in 3 Gruppen nach Medikamentenkombination: CNI + MMF (n=54); CNI + Zytostatikum (n=8); Zytostatikum (n=2)*

#### 4.3.2 Patienten mit Umstellung der immunsuppressiven Therapie

26 von 123 Tx-Patienten (21,14 %) wurden innerhalb von 12 Monaten nach Tx auf eine andere Medikamentenkombination als die initial verabreichte umgestellt. Alle Tx-Patienten, die in Abbildung 11 dargestellt werden, wurden initial mit einem Calcineurininhibitor (Ciclosporin oder Tacrolimus) und einem MMF (Myfortic oder Cellcept) therapiert. 12 Monate nach Tx haben 2 Tx-Patienten dieser Gruppe einen Calcineurininhibitor und einen mTOR-Inhibitor (Sirolimus) eingenommen. 9 Tx-Patienten wurden ein Jahr nach Tx mit einem Calcineurininhibitor und einem Zytostatikum (Azathioprin) behandelt. 3 Tx-Patienten wurden nur mit einem mTOR-Inhibitor immunsupprimiert.

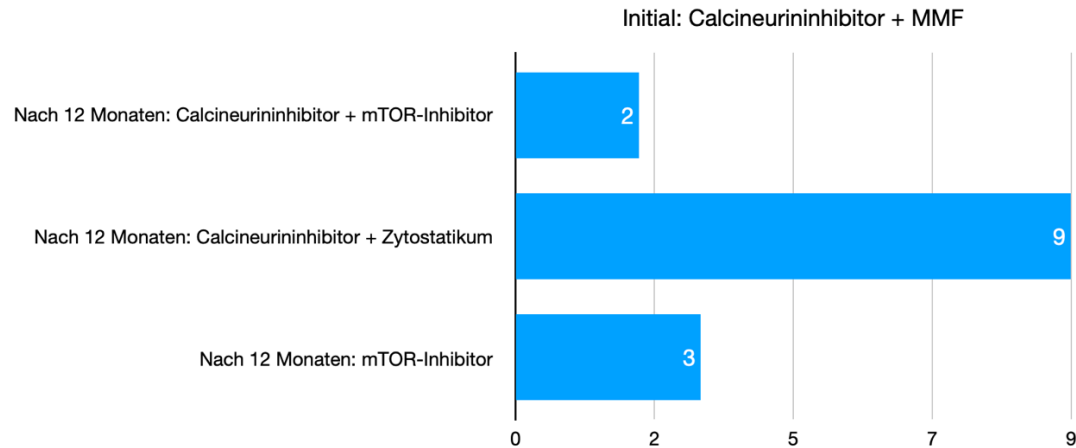


Abbildung 11: Immunsuppressiva der Gruppe Umstellung (n= 26). Anzahl der Tx-Patienten, die 12 Monate nach Tx eine andere Medikamentenkombination eingenommen haben als initial nach Tx. Alle Tx-Patienten von Abb. 11 haben initial einen CNI + MMF eingenommen (n= 14). Die Kombinationen der Immunsuppressiva, die nach 12 Monaten eingenommen wurden, werden in 3 Gruppen eingeteilt: CNI + mTORI (n= 2), CNI + Zytostatikum (n= 9) und mTORI (n= 3)

Abbildung 12 zeigt, dass 8 Tx-Patienten mit *Umstellung* initial mit einem Calcineurininhibitor und einem Zytostatikum behandelt wurden. 3 von 8 Tx-Patienten wurden 12 Monate nach Tx nur noch mit einem Zytostatikum behandelt. 5 von 8 Tx-Patienten wurden im Laufe des ersten Jahres nach Tx auf einen Calcineurininhibitor in Kombination mit einem MMF umgestellt.

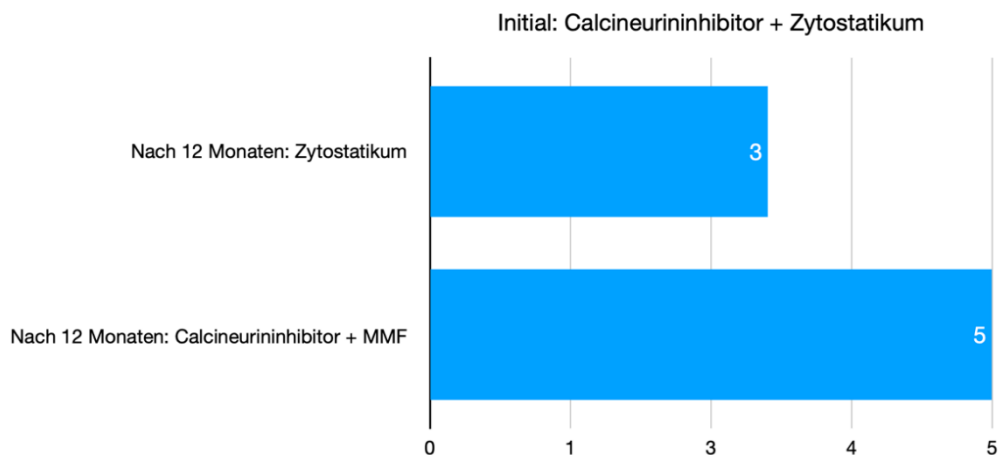


Abbildung 12: Immunsuppressiva der Gruppe Umstellung (n= 26). Anzahl der Tx-Patienten, die 12 Monate nach Tx eine andere Medikamentenkombination eingenommen haben als initial nach Tx. Alle Tx-Patienten von Abb. 12 haben initial einen CNI + Zytostatikum eingenommen (n= 8). Die Kombinationen der Immunsuppressiva, die nach 12 Monaten eingenommen wurden, werden in 2 Gruppen eingeteilt: Zytostatikum (n=3); CNI + MMF (n= 5)

Für die folgenden 4 von 26 Tx-Patienten wurde kein Balkendiagramm erstellt. 3 Tx-Patienten wurden initial mit einem Calcineurininhibitor, einem Zytostatikum und einem MMF behandelt. Nach 12 Monaten haben diese 3 Tx-Patienten nur noch einen Calcineurininhibitor und ein MMF eingenommen. Einer hat initial ein Zytostatikum (Azathioprin) eingenommen und nach 12 Monaten zusätzlich einen Calcineurininhibitor.

#### 4.3.3 Diagnostizierte Post-Tx-Tumorarten bei *Umstellung* und *Keiner Umstellung*

Abbildung 13 und Abbildung 14 stellen die Verteilung der Post-Tx-Tumordiagnosen auf die Patienten mit und ohne Umstellung der Immunsuppression dar. Bei den 26 organtransplantierten Personen mit Umstellung traten 73 Post-Tx-Tumore auf. Die Gruppe *Keine Umstellung* besteht aus 64 organtransplantierten Personen und in dieser Gruppe traten insgesamt 148 Post-Tx-Tumordiagnosen auf. Bei den Tx-Patienten mit Umstellung wurden prozentual mehr Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC) als bei den Tx-Patienten ohne Umstellung festgestellt (37 % vs. 26 %). Andere Hauttumore (42 % vs. 42 %) und Kolorektalkarzinome (CRC; 3 % vs. 3 %) kamen gleich oft vor bei den Gruppen *Umstellung* und *Keine Umstellung*. Die Ösophaguskarzinome (EGC) kamen etwas häufiger vor bei Tx-Patienten mit Umstellung als bei den Tx-Patienten ohne Umstellung der Immunsuppression (4 % vs. 3 %). Andere Nicht-Hauttumore zeigten sich deutlich häufiger bei der Gruppe *Keine Umstellung* als bei der Gruppe *Umstellung* vor (26 % vs. 14 %).

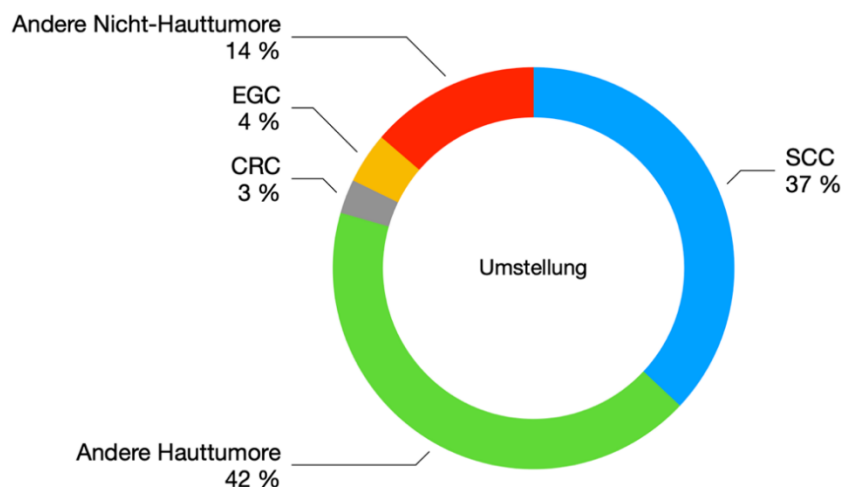


Abbildung 13: Post-Tx-Tumordiagnosen (n= 73) der Gruppe *Umstellung* (n= 26)

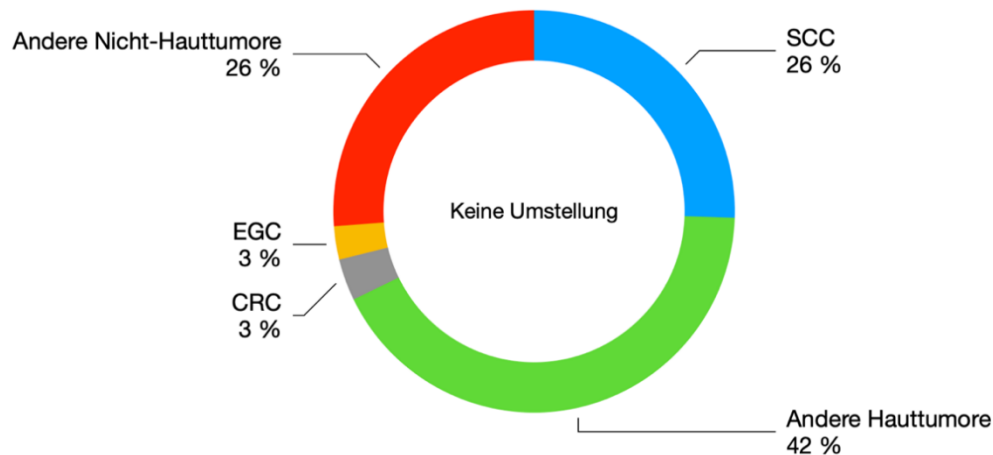


Abbildung 14: Post-Tx-Tumordiagnosen (n= 148) der Gruppe Keine Umstellung (n=64)

Abbildung 15 zeigt die Verteilung der Krebsdiagnosen (n=26) der 8 Tx-Patienten, die langfristig mit Calcineurininhibitoren und Zytostatika behandelt wurden. Von den Krebsdiagnosen waren 42 % Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC; n= 11), 54 % andere Hauttumore (n= 14) und 4 % Kolo- rektalkarzinome (CRC; n= 1).

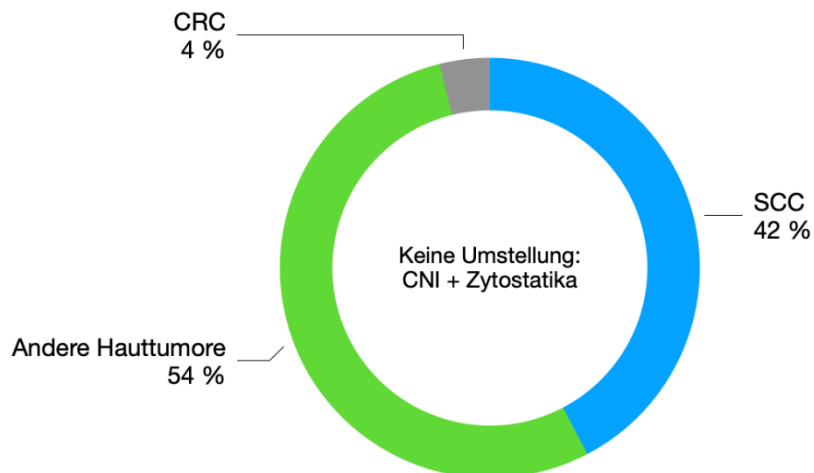


Abbildung 15: Post-Tx-Tumordiagnosen (n= 26) der Gruppe Keine Umstellung: CNI + Zytostatika (n= 8)

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der Krebsdiagnosen (n= 5) der 3 Tx-Patienten, die zuerst mit CNI und Zytostatika behandelt wurden und nach 12 Monaten eine langfristige Zytostatikatherapie erhielten. Von den Tumordiagnosen waren 20 % Plattenepithelkarzinome der Haut (SCC; n= 1),

20 % andere Hauttumore (n= 1), 20 % Ösophaguskarzinome (EGC; n= 1) und 40 % andere Nicht-Hauttumore (n= 2).

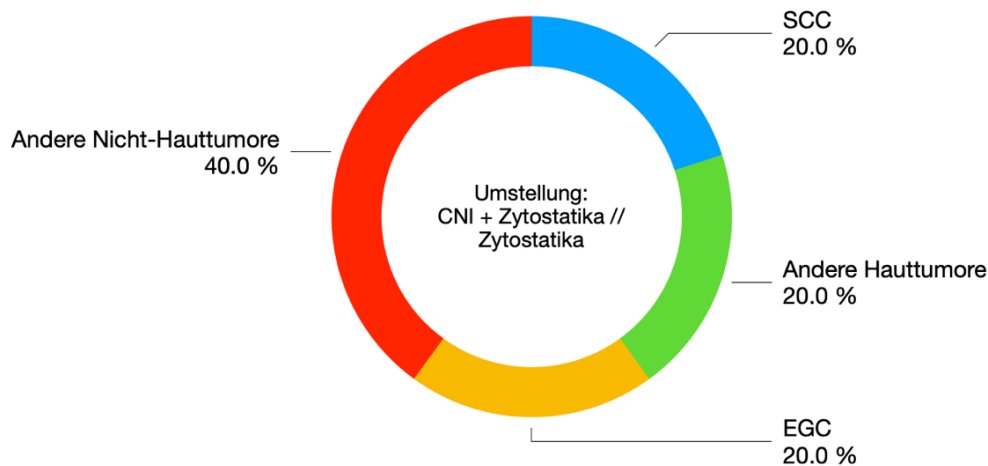


Abbildung 16: Post-Tx-Tumordiagnosen (n = 5) der Gruppe: Umstellung: CNI + Zytostatika // Zytostatika (n= 3)

#### 4.4 Überleben von Tx-Patienten mit Post-Tx-Tumor

In folgendem Abschnitt wird das Überleben der Tx-Patienten mit Post-Tx-Tumorerkrankungen analysiert. Die Swimmerplot-Darstellung in 4.4.1 und die Kaplan-Meier-Überlebenskurven in 4.4.2, 4.4.3 und 4.4.4 bieten zwei verschiedene Ansätze zur Visualisierung der Überlebensdaten der Tx-Patienten mit Post-Tx-Tumorerkrankung. Die Swimmerplots liefern eine detaillierte Ansicht über das Überlebenszeitverhalten einzelner Tx-Patienten und ermöglichen eine Betrachtung und einen Vergleich individueller Verläufe. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven stellen dagegen die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für das gesamte Patientenkollektiv zu bestimmten Zeitpunkten dar.

##### 4.4.1 Überleben nach Karzinomdiagnose abhängig vom transplantierten Organ

In diesem Kapitel wird das Überleben der Tx-Patienten mit Post-Tx-Tumor abhängig von Tumorart und transplantiertem Organ dargestellt. Folgende Gruppen von Überlebenden werden unterschieden:

- Patienten mit Nicht-Hauttumor der Gruppe NTx
- Patienten mit Nicht-Hauttumor der Gruppe Andere Organe Tx
- Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor

### Patienten mit Nicht-Hauttumor nach NTx

Abbildung 17 stellt die Überlebenszeit in Monaten von 36 Tx-Patienten mit Nierentransplantation dar, die an einem Nicht-Hauttumor (CRC, EGC, Lymphom, RCC, UCC oder andere Tumore) erkrankt sind. Die Überlebenszeit wurde in einem begrenzten Zeitfenster gemessen. Die Daten wurden bis zum 31.05.2021 erfasst und das Überleben wurde in Monaten nach der Erstdiagnose eines Post-Tx-Tumors angegeben. 18 von 36 (50 %) der NTx-Patienten mit Nicht-Hauttumor waren Ende Mai 2021 bereits verstorben. Die kürzeste Überlebenszeit zwischen Diagnose und Tod waren 1,6 Monate. Es handelte sich um eine Patientin, die an einem Ovarialkarzinom erkrankt war. 17 von 36 (47,2 %) NTx-Patienten mit Nicht-Hauttumor sind innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung gestorben. Ein Patient mit CRC verstarb erst 92,7 Monate (über 7 Jahre) nach Feststellung des Post-Tx-Tumors. Bei vorliegendem Patientenkollektiv lebten die Tx-Patienten mit NTx durchschnittlich noch 22,7 Monate (1,6 – 92,7) nach Diagnosestellung eines Nicht-Hauttumors. Die längste Überlebenszeit zum Zeitpunkt der Datenerfassung waren 157,7 Monate (13,1 Jahre) nach Erstdiagnose eines Lymphoms.

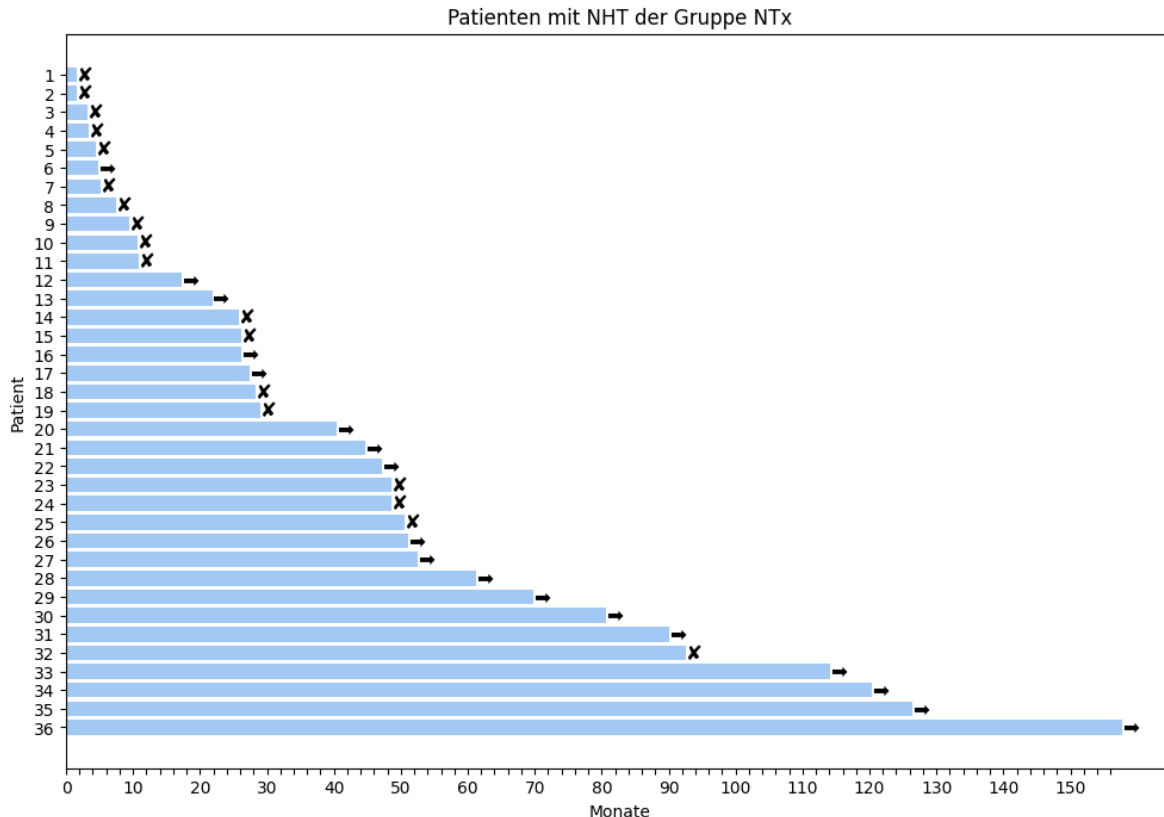


Abbildung 17: Überlebenszeit der NTx-Patienten mit NHT (n= 36) in Monaten seit Tag der Diagnose des ersten Nicht-Hauttumors nach Tx. Kreuz = verstorben (n= 18), Pfeil = lebend (n= 18). Stand 31.05.2021

### Patienten mit Nicht-Hauttumor nach Tx anderer Organe

Abbildung 18 visualisiert die Überlebenszeit in Monaten von 20 Tx-Patienten mit HTx, SZT, LTx, Lunge-Tx, NTx/LTx oder NTx/PTx, die an einem Nicht-Hauttumor (CRC, EGC, Lymphom, RCC, UCC oder andere Tumore) erkrankt sind. Die Überlebenszeit wurde gemessen vom Tag der Diagnosestellung des ersten Nicht-Hauttumors nach OTx bis zum Versterben bzw. bis zum 31.05.2021. 14 von 20, also 70 % der Tx-Patienten mit HTx, SZT, LTx, Lunge-Tx, NTx/PTx oder NTx/LTx und einem Nicht-Hauttumor, waren bis Ende Mai 2021 verstorben. 6 von 20 Tx-Patienten lebten noch zum Zeitpunkt der Datenerfassung. Die kürzeste Überlebenszeit zwischen Diagnose und Tod waren 0,9 Monate (unter 4 Wochen). Es handelte sich um eine Patientin nach kombinierter NTx/PTx, die an einem CRC verstorben ist. Alle 14 Nicht-NTx-Patienten sind innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung eines Nicht-Hauttumors gestorben. Davon hatten 4 eine HTx, 2 eine NTx/PTx, 1 eine NTx/LTx, 4 eine SZT und 3 eine LTx. 4 von 4 HTx-Patienten

(100%) waren bis Ende Mai 2021 verstorben und hatten durchschnittlich 14,4 (1- 52,3) Monate nach Diagnosestellung überlebt. Von den LTx-Patienten waren bis Ende Mai 2021 3 von 5 (60 %) verstorben. Diese Patienten hatten durchschnittlich 9,7 (8,3- 11,2) Monate nach der Diagnosestellung überlebt. Im Durchschnitt überlebten alle Tx-Patienten der Gruppe *andere Organe Tx* 14,0 Monate (0,9 – 56,3) nach Diagnosestellung eines Nicht-Hauttumors. Die Tx-Patienten mit NTx und Nicht-Hauttumor lebten demnach durchschnittlich 8,7 Monate länger als die Patienten mit *andere Organe Tx* und *Nicht-Hauttumor*. Das längste Überleben zur Zeit der Datenerfassung war 44,0 Monate (3,6 Jahre). Die Patientin war lungentransplantiert und litt an einem CRC.

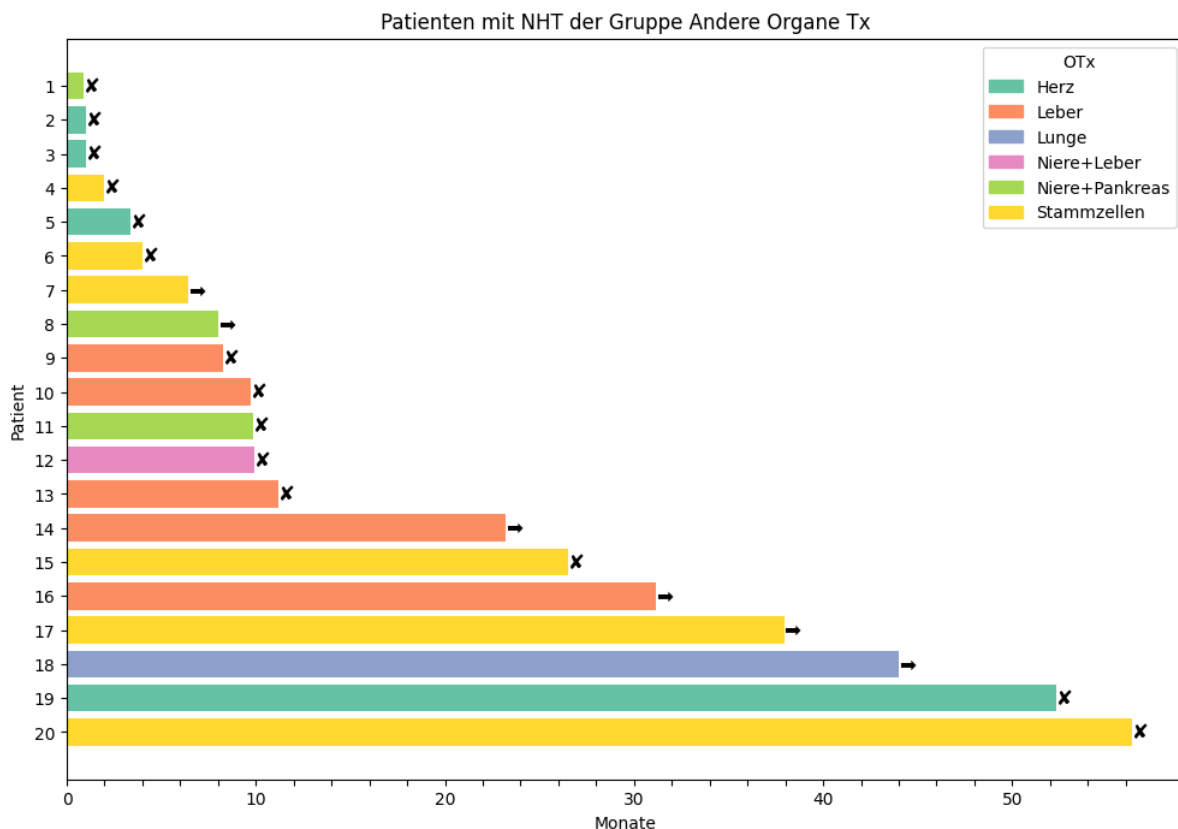


Abbildung 18: Überlebenszeit der Patienten mit NHT der Gruppe Andere Organe Tx (n= 20) in Monaten seit Tag der Diagnose des ersten Nicht-Hauttumors nach Tx. Jeder Tx-Patient mit NHT wird durch einen Balken repräsentiert. Die unterschiedlichen Farben zeigen, welches Organ transplantiert wurde. Dunkelgrün = Herz (n= 4). Orange= Leber (n= 5). Blau = Lunge (n= 1). Pink = Niere + Leber (n= 1). Hellgrün = Niere + Pankreas (n= 3). Gelb = Stammzellen (n= 6). Kreuz = tot (n= 14). Pfeil = lebendig (n= 6). Stand 31.05.2021

### Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor

Abbildung 19 stellt die Überlebenszeit in Monaten von 17 Tx-Patienten mit HTx, LTx, NTx/LTx oder NTx/PTx dar, die an einem Hauttumor (SCC, BCC, MB, AK, Merkelzellkarzinom oder Melanom) und einem Nicht-Hauttumor (CRC, EGC, Lymphom, RCC, UCC oder andere Tumore) erkrankt sind. Die Überlebenszeit wurde gemessen vom Tag der Diagnosestellung des ersten Nicht-Hauttumors nach OTx, da dieser als bestimmend für die Prognose angesehen wurde. 8 von 17 (47,0 %) der Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor waren bis Ende Mai 2021 verstorben und 9 Tx-Patienten lebten noch zum Zeitpunkt der Datenerfassung. Die kürzeste Überlebenszeit waren 0,2 Monate. Es handelte sich um eine NTx-Patientin, die an einem CRC, einem SCC und an Morbus Bowen erkrankt ist. Alle 8 Tx-Patienten mit kombiniertem Hauttumor und Nicht-Hauttumor sind innerhalb der ersten 3 Jahre nach Diagnosestellung gestorben. Davon hatten 5 eine NTx, 2 eine HTx und einer war ein Patient mit kombinierter NTx/PTx. In vorliegendem Patientenkollektiv lebten Tx-Patienten mit HT und NHT noch durchschnittlich 11,6 Monate (0,2 – 32,4) nach Diagnosestellung des ersten NHT. Die längste Überlebenszeit eines Tx-Patienten der Gruppe HT und NHT war zum Zeitpunkt der Datenerfassung 133,2 Monate (11,1 Jahre). Dieser Patient ist nierentransplantiert und leidet an einem RCC und einem BCC. Patienten mit NHT der Gruppe NTx lebten durchschnittlich am längsten im Vergleich zu den Patienten mit NHT der Gruppe *andere Organe Tx* und der Patienten mit HT und NHT (22,7 Monate; 14,0 Monate; 11,6 Monate).

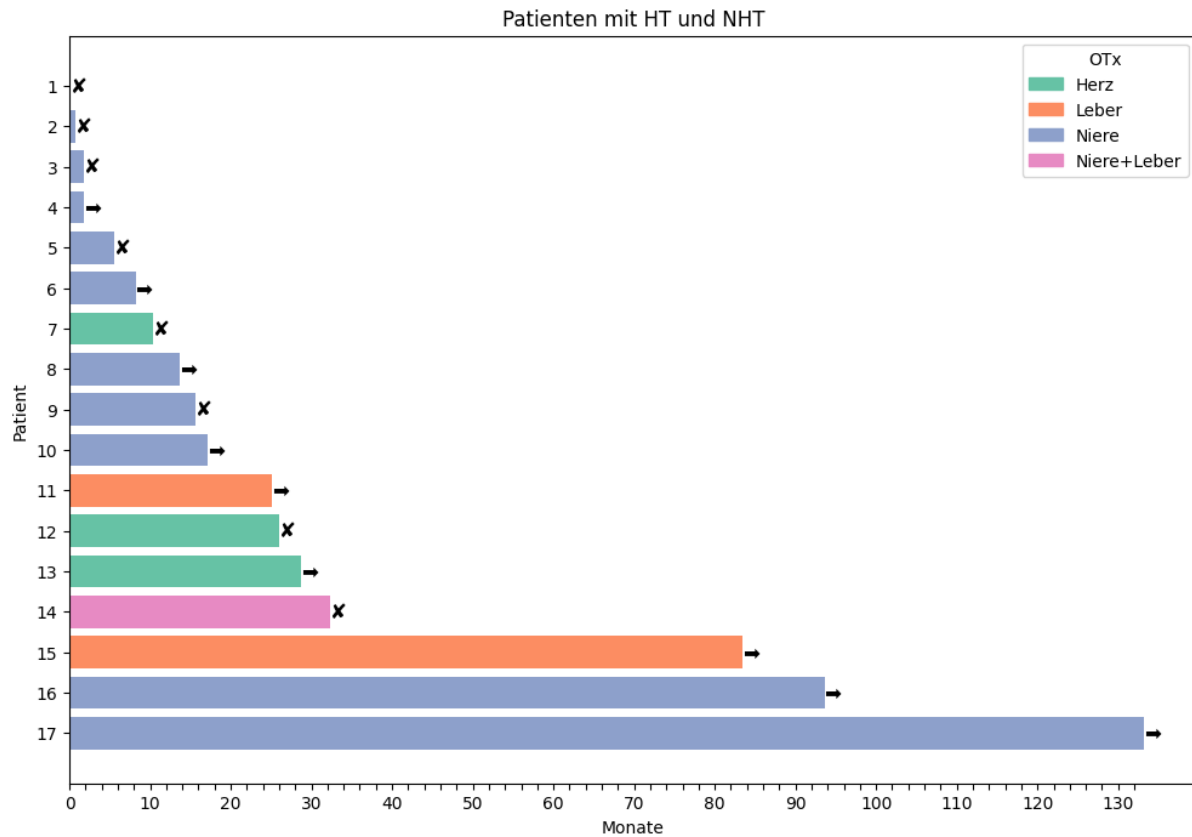


Abbildung 19: Überlebenszeit der Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (n= 17) in Monaten. Die Überlebenszeit wird seit dem Tag der Diagnose des ersten Nicht-Hauttumors nach Tx gezählt, da die Prognose meistens schlechter ist als die der Hauttumore. Jeder Tx-Patient wird durch einen Balken repräsentiert. Kreuz = tot (n= 8). Pfeil = lebendig (n= 9). Stand 31.05.2021

#### 4.4.2 Überleben der Patienten mit Post-Tx Tumoren stratifiziert nach Tumorlokalisation

Abbildung 20 vergleicht das Überleben der Tx-Patienten mit Nicht-Hauttumor (Non-Skin) und Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (Skin + Non-Skin). Das Ein-, Drei- und Fünfjahresüberleben von Transplantatempfängern mit NHT (Non-Skin) betrug 62,5 %; 53,5 %; 44,6 %

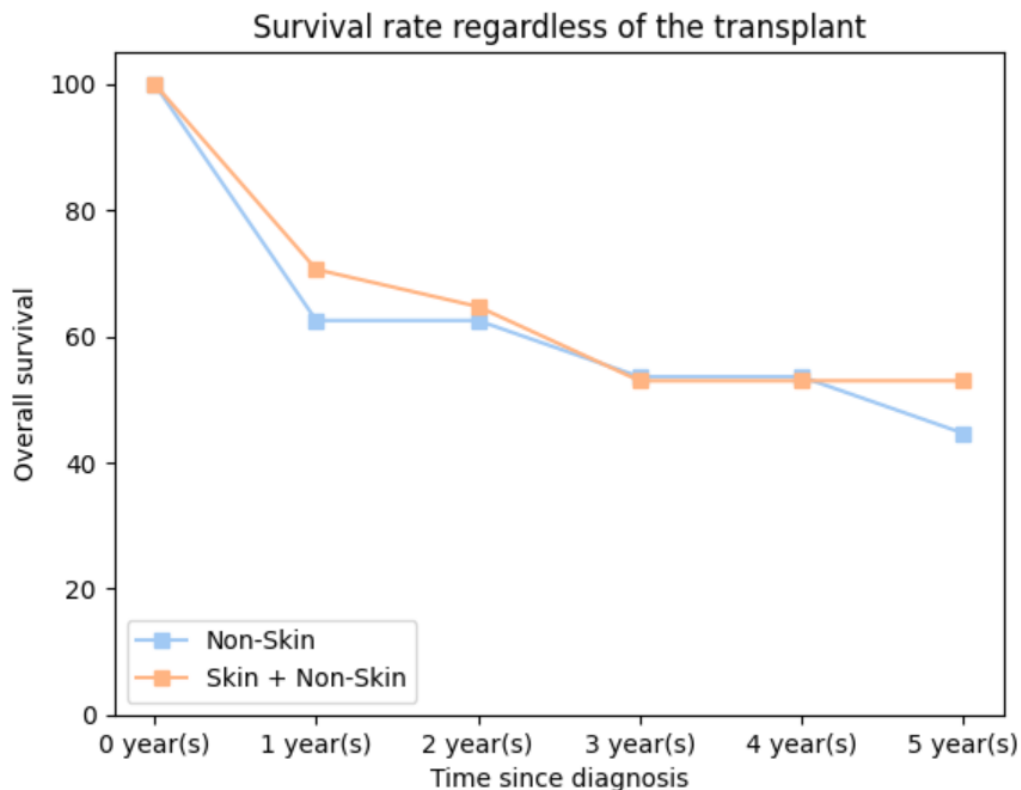


Abbildung 20: Gesamtüberleben von Tx-Patienten mit NHT ( $n=56$ ) und Tx-Patienten mit HT und NHT ( $n=17$ ). Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse wurde zur Berechnung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Tx-Patienten mit NHT (Non-Skin) und Tx-Patienten mit HT und NHT (Skin + Non-Skin) verwendet. Das Überleben wird unabhängig vom transplantierten Organ berechnet. (Log-Rank Test;  $p > 0,05$ ; keine Annahme für signifikante Verteilung)

gegenüber 70,5 %; 52,9 %; 52,9 % bei Transplantatempfängern mit HT und NHT (Skin + Non-Skin). Das Ein- und Fünfjahresüberleben bei Tx-Patienten mit NHT (Non-Skin) war schlechter als bei Tx-Patienten mit HT und NHT (62,5 % und 44,6 % vs. 70,5 % und 53,9 %). Das Dreijahresüberleben ist bei Tx-Patienten mit NHT (Non-Skin) und Tx-Patienten mit HT und NHT (Skin + Non-Skin) ähnlich (53,5 % vs. 52,9 %).

#### 4.4.3 Gesamtüberleben der Patienten mit Post-Tx-Tumor nach NTx

Abbildung 21 stellt das Überleben der NTx-Patienten mit Nicht-Hauttumor (Non-Skin) und der NTx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (Skin + Non-Skin) einander gegenüber. Das

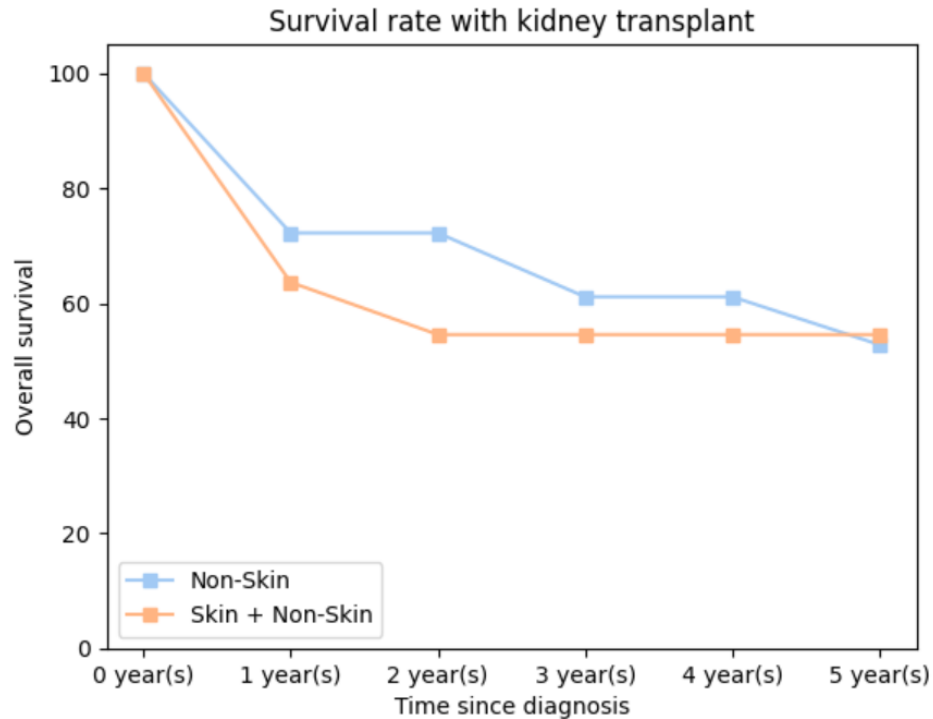


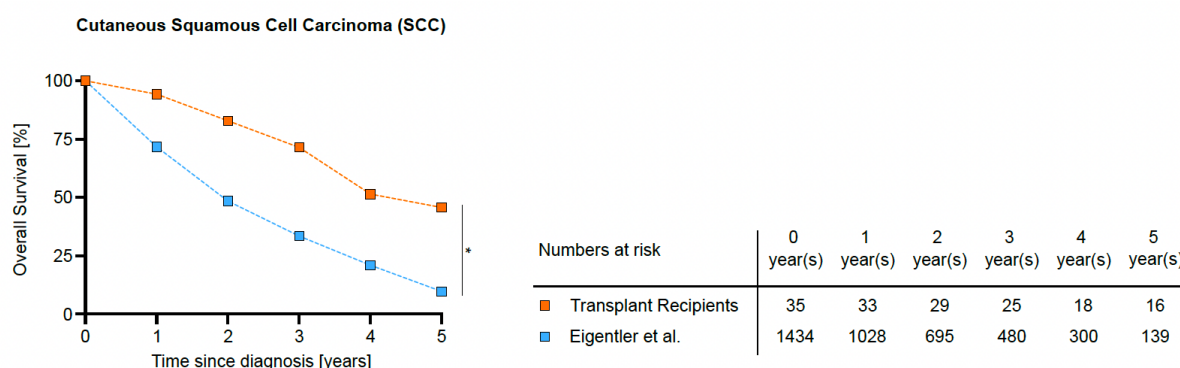
Abbildung 21: Gesamtüberleben von NTx-Patienten mit NHT ( $n=36$ ) und NTx-Patienten mit HT und NHT ( $n=11$ ). Die Kaplan-Meier Überlebensanalyse wurde zur Berechnung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von NTx-Patienten mit NHT (Non-Skin) und NTx-Patienten mit HT und NHT (Skin + Non-Skin) verwendet (Log-Rank Test;  $p > 0,05$ ; keine Annahme für signifikante Verteilung)

Ein-, Drei- und Fünfjahresüberleben von Transplantatempfängern mit NTx und Nicht-Hauttumor (Non-Skin) betrug 72,0 %; 61,1 %; 52,7 % gegenüber 63,3 %; 54,4 %; 54,4 % bei Nierentransplantatempfängern mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (Skin + Non-Skin). Das Ein- und Dreijahresüberleben bei Tx-Patienten mit Nicht-Hauttumor (Non-Skin) ist besser als bei Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (72,0 % und 61,1 % vs. 63,3 % und 54,4 %). Das Fünfjahresüberleben ist bei Tx-Patienten mit Nicht-Hauttumor (Non-Skin) etwas schlechter als bei Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (52,7 % vs. 54,4 %).

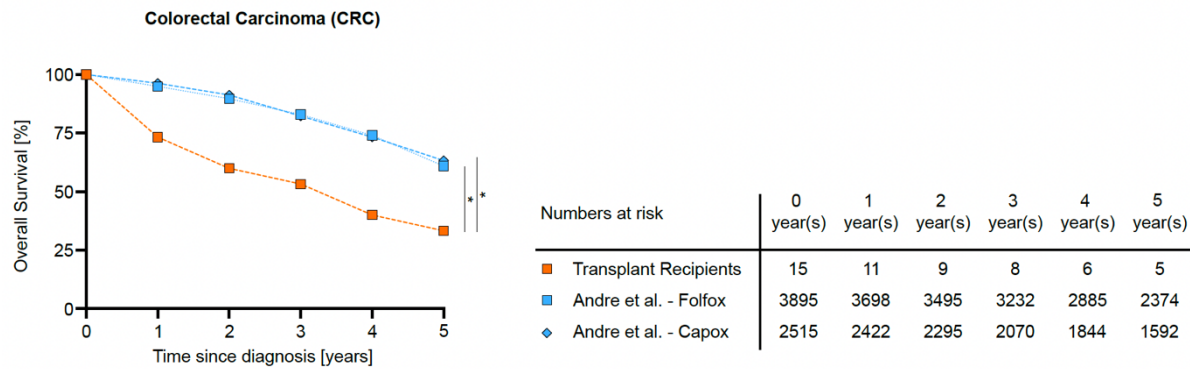
#### 4.4.4 Vergleich des Überlebens von Patienten mit Post-Tx-Tumoren mit dem Überleben nicht immunsupprimierter Patienten mit SCC, CRC oder EGC

Zur Abschätzung des Überlebens nach Erstdiagnose eines Post-Tx-Tumors wurden die Überlebensdaten von Transplantatempfängern mit SCC, CRC oder EGC mit Überlebensdaten aus publizierten Studien mit nicht-immunsupprimierten Patienten verglichen, die aufgrund eines kutanen SCC (Abbildung 22), eines CRC (Abbildung 23) oder eines EGC (Abbildung 24) behandelt wurden. Dabei wurden jeweils Publikationen ausgewählt, die nach aktuellen Leitlinien die Standardtherapie darstellten (Eigentler et al., 2017 für SCC, André et al., 2004 für CRC und die Al-Batran et al., 2019 und Shapiro et al., 2015 für EGC)

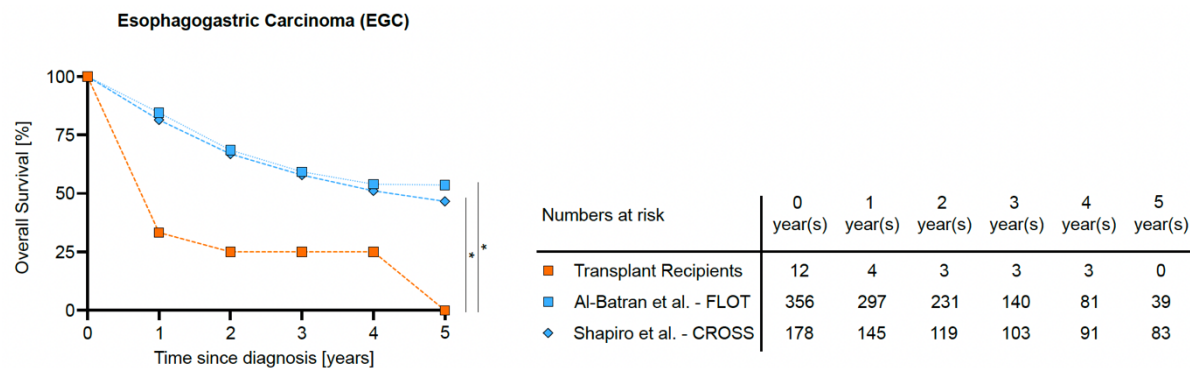
Abbildung 22 zeigt ein im Vergleich zu Nicht-Tx-Patienten besseres Überleben von Transplantatempfängern mit SCC. Nach 1, 3 und 5 Jahren betrug das Überleben für transplantierte SCC-Patienten 94,3 %; 71,4 %; 45,7 % im Vergleich zu 71,7 %; 33,5 %; 9,7 % bei Nicht-Transplantatempfängern (Eigentler et al., 2017; Datta et al., 2022). Im Gegensatz war das Überleben von Transplantatempfängern mit CRC und EGC schlechter als das Überleben von Nicht-Transplantatempfängern mit CRC und EGC. Das Ein-, Drei-, und Fünfjahresüberleben von Transplantatempfängern mit CRC betrug 73,3 %; 53,3 %; 33,3 % im Vergleich zu 94,9 %; 82,9 %; 60,9 % bei André et al., 2004 ( $P \leq 0,0167$ ; Folfox, Abbildung 23) (Datta et al., 2022). Die Ein-, Drei- und Fünfjahresüberlebensrate von Transplantatempfängern mit EGC betrug 33,3 %; 25,0 %; 0,0 % im Vergleich zu 84,5 %; 59,3 %; 53,7 % bei Al-Batran et al., 2019 ( $P \leq 0,0167$ ; Abbildung 24) und 81,5 %; 57,9 %; 46,6 % bei Shapiro et al., 2015 ( $P \leq 0,0167$ ; Abbildung 24) (Datta et al., 2022).



**Abbildung 22: Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Tx-Patienten mit SCC im Vergleich zu Nicht-Tx-Patienten mit SCC aus der Studie von Eigentler et al., 2017.** Das Gesamtüberleben wurde mit Log-rank (Mantel-Cox)-Tests bewertet und die Bonferroni-Korrektur ( $P = 0,05/\text{Anzahl der Vergleiche}$ ) wurde angewendet, um mehr als zwei Gruppen zu vergleichen. Signifikante Unterschiede sind durch Sterne gekennzeichnet (\*).  $p \leq 0,05$  \* (Abb. Aus Datta et al. Clinical Cancer Research 2022)



**Abbildung 23:** Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Tx-Patienten mit CRC und Nicht-Tx-Patienten mit CRC aus der Studie von André et al., 2004. Das Gesamtüberleben wurde mit Log-rank (Mantel-Cox)- Tests bewertet und die Bonferroni-Korrektur ( $P = 0,05/\text{Anzahl der Vergleiche}$ ) wurde angewendet, um mehr als zwei Gruppen zu vergleichen. Signifikante Unterschiede sind durch Sterne gekennzeichnet (\*).  $p \leq 0,017$  (Abb. Aus Datta et al. Clinical Cancer Research 2022)



**Abbildung 24:** Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Tx-Patienten mit EGC und Nicht-Tx-Patienten mit EGC aus der Studie von Al-Batran et al., 2019 und Shapiro et al., 2015. Das Gesamtüberleben wurde mit Log-rank (Mantel-Cox)-Tests bewertet und die Bonferroni-Korrektur ( $P = 0,05/\text{Anzahl der Vergleiche}$ ) wurde angewendet, um mehr als zwei Gruppen zu vergleichen. Signifikante Unterschiede sind durch Sterne gekennzeichnet (\*).  $p \leq 0,017$  (Abb. Aus Datta et al. Clinical Cancer Research 2022)

## 5 DISKUSSION

Immunsuppression nach Transplantation solider Organe gilt als Risikofaktor für die Entstehung von malignen Erkrankungen (Au et al., 2018; Engels et al., 2011; Kim et al., 2021). Die erhöhte Krebsgefahr wird wie bei Menschen mit HIV/AIDS auf die bestehende Immundefizienz zurückgeführt (Grulich et al., 2007b). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besteht bei Nierentransplantatempfängern ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko an Krebs zu erkranken und daran zu sterben (Buxeda et al., 2021; Collett et al., 2010). Die Literatur bietet zu Patienten mit Tumordiagnose nach NTx die meisten Daten, da die Niere das am häufigsten transplantierte Organ weltweit ist (Matesanz et al., 2009). Die vorliegende Studie bietet eine umfassende Analyse von klinischen Daten diverser Patienten mit Post-Tx-Tumoren. Der größte Anteil des Patientenkollektivs (84 von 123 Tx-Patienten; 68,3 %) wurde nierentransplantiert. In dieser Studie haben 40,7 % der Tx-Patienten Hauttumore entwickelt und 45,5 % Nicht-Hauttumore. In einer Studie von Tremblay et al. aus dem Jahre 2002, konnten ähnliche Ergebnisse gezeigt werden. Es wurden 42,3 % (vs. 40,7 %) der Tx-Patienten mit Haut- und Lippenkrebs diagnostiziert. Lymphome (2,7 %), Lungenkarzinome (10,8 %), gastrointestinale Malignome (12,6 %), Nierenzellkarzinome (4,5 %), Tumore des Ureters (0,9 %) und der Blase (1,8 %), Prostatakarzinom (1,8 %), Mammakarzinom (2,7 %), Tumore im Kopf-Hals-Bereich (3,6 %), Schilddrüsentumore (2,7 %) und Sarkome (3,6 %), die im hier analysierten Kölner Kollektiv unter NHT zusammengefasst werden, machten bei Tremblay et al. insgesamt 47,7 % (vs. 45,5 %) aus (Tremblay et al., 2002; Datta et al., 2022).

Je nach Literatur und Region werden unterschiedliche Tumorarten als häufigste Malignome nach einer Transplantation genannt. Bei soliden Organtransplantationen treten laut einer Studie aus Japan am häufigsten Posttransplantationslymphome, Nieren-, Magen-, Darm und Lungenkrebs auf (Miyazaki et al., 2018). In den USA war bei Transplantatempfängern die häufigste Krebserkrankung das Non-Hodgkin-Lymphom (Engels et al., 2011). Eine Studie aus Schweden beschreibt ein erhöhtes Risiko für Nicht-Melanom-Hautkrebs nach OTx (Adami et al., 2003). Karczewski et al. nennen das Plattenepithelkarzinom der Haut und das Basalzellkarzinom als häufigste invasive Hautkrebsarten nach Tx (Karczewski et al., 2011). In der vorliegenden Studie ist das kutane SCC ebenfalls der häufigste Tumor nach OTx mit 79 von 276 (28,6 %) Diagnosen. Dieses Ergebnis könnte durch die Beobachtung erklärt werden, dass weißhäutige Patienten aufgrund des geringen Gehalts an Melanin in der Haut ein höheres Risiko für nichtmelanozytären Hautkrebs haben, wie Comeau et al. es auch in einer Studie von 2008 beschreiben (Comeau et al., 2008). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer nichtmelanozytären Neoplasie nach NTx betrug in der Studie von Comeau et al. 4 Jahre. In unserer Studie waren es im Median 9 Jahre

(0-41) nach NTx. Dieses Ergebnis stimmt mit anderen Studien überein, die bei Transplantatempfängern eine Post-Tx-Tumorentwicklung nach 4 bis 9 Jahren beschreiben (Bavinck et al., 1996; HARTEVELT et al., 1990; Benoni et al., 2020).

Die Behandlung mit Immunsuppressiva nach Transplantation ist eine große Herausforderung. Auf der einen Seite muss die Immunsuppression ausreichend sein, um eine Abstoßreaktion gegen das Transplantat zu verhindern und auf der anderen Seite sollte das Immunsystem nicht so weit in seiner Kontrollfunktion supprimiert werden, dass maligne Tumore entstehen. Cheung und Tang stellten heraus, dass es schwierig sei, die Auswirkungen einzelner immunsuppressiver Medikamente auf die Krebsentwicklung zu beurteilen, da bei Nierentransplantatempfängern fast immer Regime verwendet würden, die mehrere Medikamente kombinieren (Cheung & Tang, 2019). In der Studie von Kulbat et al. wurde allerdings gezeigt, dass Nierentransplantatempfänger, die langfristig eine Therapie mit CNI erhalten, eine statistisch signifikant höhere Inzidenz von Hautkrebs aufweisen im Vergleich zu Tx-Patienten, die alternative Immunsuppressionstherapien erhalten (Kulbat et al., 2023). Auch in der vorliegenden Untersuchung traten bei Tx-Patienten, die nach 12 Monaten auf eine langfristige CNI- und Zytostatikatherapie umgestellt wurden, proportional mehr Plattenepithelkarzinome der Haut auf als bei Tx-Patienten, die nach 12 Monaten auf eine reine Zytostatikatherapie umgestellt wurden (42 % vs. 20 %). Auch andere Hauttumore kamen häufiger bei der CNI-Zytostatika-Therapie vor als bei der reinen Zytostatikatherapie (54 % vs. 20 %).

Sirolimus gehört zu einer Wirkstoffgruppe, die eine antitumorale Wirkung hat. Eine Sirolimus-basierte Therapie hat ein reduziertes Risiko für Haut- und Nicht-Hautkrebs im Vergleich zu einer kontinuierlichen Therapie mit Sirolimus und Cyclosporin A (Campistol, Eris, Oberbauer, Friend, Hutchison, Morales, Claesson, Stallone, Russ, Rostaing, Kreis et al., 2006; Gu et al., 2012). Bei den Tx-Patienten aus unserer Studie, die nach 12 Monaten einen mTORI in Kombination mit einem CNI erhielten, traten häufiger Plattenepithelkarzinome der Haut (33 % vs. 14 %) auf als bei den Tx-Patienten, die nach 12 Monaten nur mit Sirolimus behandelt wurden. Andere Nicht-Hauttumore waren bei den Tx-Patienten mit reiner mTORI-Therapie allerdings nicht deutlich seltener (50 % vs. 57 %) als bei den Tx-Patienten mit CNI- und mTORI-Therapie. Die geringe Anzahl der Patienten in unserer Studie sollte durch eine Analyse einer größeren Datenbank aus Transplantatregistern überprüft werden. Es wird diskutiert, ob die das Tumorwachstum begünstigenden Wirkungen der Immunsuppression durch Einstellung oder Dosisreduktion der immunsupprimierenden Medikamente reversibel sind. Für Tumorarten, bei denen eine bestätigte infektiöse Ursache vorliegt, konnte nach Reduktion der Immunsuppression ein vermindertes Risiko beobachtet werden (Van Leeuwen et al., 2010). In Zukunft könnte eine personalisierte Immunsuppression

auf der Grundlage eines auf Biomarkern beruhenden individuellen Tumorrisikos von Tx-Patienten ermittelt werden. Biomarker, welche aus Blut oder Urin leicht zugänglich sind, können Informationen über das Risiko einer Abstoßung und die individuelle Reaktion auf immunsuppressive Medikamente widerspiegeln (Cheung & Tang, 2022). Prospektive, langfristig angelegte klinische Studien sind erforderlich, um einen immunsuppressiven Behandlungsplan für Tx-Patienten zu erstellen, der die Entstehung oder das Fortschreiten einer Krebserkrankung minimiert, akute Abstoßreaktionen verhindert und das Gesamtüberleben der Transplantatempfänger verbessert.

Von den NTx-Patienten mit Nicht-Hauttumoren aus der Studie Tremblay et al., 2002 sind innerhalb der Nachverfolgungszeit 50 % an Krebs gestorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit war 1,7 Jahre. Die Nachverfolgungszeit nach Transplantation (1958-2000) betrug 42 Jahre (Tremblay et al., 2002). In unserer Studie sind ebenfalls 50 % der nierentransplantierten Tx-Patienten an Nicht-Hauttumoren gestorben. Die Nachverfolgungszeit nach Tx (1976-2021) betrug in unserer Studie 45 Jahre. Die durchschnittliche Überlebenszeit unseres Patientenkollektivs betrug ungefähr 1,9 Jahre (22,7 Monate) und war damit den von Tremblay et al. publizierten Daten ähnlich. In der Studie von Benoni et al. wurden im Einklang gemäß ihrer Hypothese Beweise für schlechtere Überlebensraten bei Herz- oder Lungentransplantatempfängern gefunden, die mit einer im Allgemeinen intensiveren Immunsuppression behandelt werden als Nieren- und Lebertransplantatempfänger (Benoni et al., 2020). Unsere Daten zu Tx-Patienten mit Nicht-Hauttumor passen ebenfalls zur Hypothese von Benoni et al. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren 100 % der HTx-Patienten mit Nicht-Hauttumor verstorben. Von den LTx- und NTx-Patienten mit Nicht-Hauttumor waren hingegen nur 60 % und 50 % der Transplantatempfänger verstorben. Die geringe Anzahl von Tx-Patienten mit NTx, HTx, LTx und Nicht-Hauttumor schränkt jedoch den Wert dieser Beobachtung ein und es bedarf einer größeren Datenbank, um aufzuklären, ob Herztransplantatempfänger mit Nicht-Hauttumor tatsächlich eine schlechtere Überlebensrate als Nieren- und Lebertransplantatempfänger mit Nicht-Hauttumor haben. Die Hypothese, dass nierentransplantierte Tx-Patienten mit alleinigem Nicht-Hauttumor eine bessere Ein-, Drei- und Fünfjahresüberlebensrate haben als NTx-Patienten mit kombiniertem Hauttumor und Nicht-Hauttumor hat sich für die Ein- und Dreijahresrate bestätigt (72 % vs. 63,3 % und 61,1 % vs. 54,4 %). Die Fünfjahres-Überlebensrate war bei den Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor allerdings nicht signifikant verschieden (54,4 % vs. 52,7 %). Bisher wurden nur sehr wenige Daten publiziert, die mit unseren Ergebnissen verglichen werden könnten. In einer Studie von 2017 wurde keine schlechtere Überlebensrate bei Tx-Patienten mit sekundärem Lungenkrebs und anderen primären bösartigen Tumoren festgestellt im Vergleich zu Tx-Patienten mit alleinigem Lungenkrebs. Unsere Daten unterstreichen jedoch, dass im Allgemeinen während der Nachsorge von Tumoren die

Möglichkeit einer zweiten primären Krebserkrankung in Betracht gezogen werden muss (Shan et al., 2017). Die Überlebensraten von Tx-Patienten mit einzelnen Tumorarten vs. multiplen Tumorarten sollten in Zukunft weiter analysiert werden, um eine ausreichend verlässliche Aussage über die Prognose und Empfehlungen in der Nachsorge treffen zu können. Auffällig ist, dass die Ein-, Drei- und Fünfjahresüberlebensrate der Tx-Patienten der Gruppe Andere Organe Tx mit Nicht-Hauttumoren (Non-Skin) niedriger ist als die von NTx-Patienten mit Nicht-Hauttumoren (Non-Skin) (62,5 %; 53,5 %; 44,6 % vs. 72 %; 61,1 %; 52,7 %). Dies könnte an einer ausgeprägteren Komorbidität liegen, da mehr nicht-NTx-Patienten an Diabetes mellitus (19,05 % vs. 13,91 %), Autoimmunerkrankungen (9,52 % vs. 1,32 %) und Tumordiagnosen litten (12,7 % vs. 7,95 %) als in der NTx-Kohorte. Al-Kindi und Kollegen fanden heraus, dass Diabetes mellitus zwar die Sterblichkeit auf der Warteliste für ein Organ oder die Rate der Abmeldung für eine Tx nicht erhöht, jedoch mit einer verminderten Überlebensrate nach der Transplantation verbunden ist (Al-Kindi et al., 2019). Ein schlechter Verlauf oder das erneute Auftreten von Autoimmunerkrankungen, wie der Autoimmunhepatitis nach Tx wird ebenfalls in Verbindung gebracht mit einem beeinträchtigten Transplantat- und Gesamtüberleben von Tx-Patienten (Montano-Loza et al., 2022). Personen mit einem Malignom in der Vorgeschichte haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Post-Tx-Tumoren und ein erhöhtes Risiko für Transplantatversagen. Mehrere Studien bestätigen, dass eine prätransplantatäre Krebsdiagnose mit einer erhöhten Mortalität der Tx-Patienten nach der Transplantation verbunden ist (Hart et al., 2023; Kang et al., 2017). Die vorliegende Studie unterstützt einen Einfluss der Vorerkrankungen auf das Gesamtüberleben der Tx-Patienten.

In dieser Studie wurden außerdem die Überlebensdaten von Transplantatempfängern mit SCC, CRC und EGC mit den Überlebensdaten aus Studien zu kutanem SCC, CRC und EGC verglichen. Die Hypothese, dass das Überleben von transplantierten, immunsupprimierten Patienten mit SCC, CRC und EGC schlechter ist als das Überleben von Nicht-Tx-Patienten mit SCC, CRC und EGC ohne Immunsuppression, wurde teils bestätigt und teils widerlegt. Für Tx-Patienten mit CRC und EGC trifft diese Hypothese zu. Auch eine Abweichung von der stadienadaptierten Standardtherapie ist zu beobachten. Nur 4 von 8 Transplantatempfängern mit CRC (50 %) haben eine multimodale Therapie erhalten, obwohl die Indikation bei 8 Tx-Patienten bestand. Ein Erklärungsansatz dafür könnte sein, dass Tx-Patienten oft eine ausgeprägte Komorbidität und einen reduzierten Allgemeinzustand aufweisen, wobei es keine Daten bezüglich einer standardisierten Erfassung dieser Daten (z.B. ECOG) gibt. Aufgrund dieser Einschränkungen kann oft keine optimale onkologische Therapie durchgeführt werden, wie auch unsere Daten bestätigen. Die Einschränkung der Therapiemöglichkeiten könnte die geringere Überlebensrate der transplantierten Patienten mit CRC und EGC im Vergleich zu nichttransplantierten Tumorkranken erklären. Diese

Aussage wird von Benoni et al. in ihrer Studie bestätigt (Benoni et al., 2020). Dennoch haben wir nur eine geringe Anzahl an Tx-Patienten mit CRC und EGC identifiziert und es sind größere Kohorten erforderlich, um diese Beobachtungen zu bestätigen.

Im Gegensatz zu der Hypothese und zu den Ergebnissen von Manyam et al. war in dieser Studie die Gesamtüberlebensrate der transplantierten, immunsupprimierten Patienten mit SCC höher als die Überlebensrate der Nicht-Tx-Patienten mit SCC (Manyam et al., 2017). 87 % der transplantierten Patienten mit SCC aus dieser Studie hatten keine Fernmetastasen bei Diagnosestellung. Die Detektion der Post-Tx-Tumore im frühen Stadium ist womöglich auf das standardisierte Hautscreening zurückzuführen und eine Erklärung für die höhere Gesamtüberlebensrate. Immunsupprimierte Tx-Patienten werden zu den Risikopatienten für Hautkrebs gezählt. Laut den vorhandenen Leitlinien wird den Risikopatienten eine Kombination aus Selbstuntersuchung und einem Screening-Intervall von sechs Monaten als sekundäre Präventionsmaßnahme von Hautkrebs geraten. Bei der Normalbevölkerung ist das Untersuchungsintervall auf zwei Jahre ab einem Alter von gleich oder über 35 Jahren ausgeweitet (Onkologie, 2021). Ein weiterer Erklärungsansatz für das höhere Gesamtüberleben der Tx-Patienten mit SCC im Vergleich zu den Nicht-Tx-Patienten aus der Studie von Eigentler et al. ist, dass die immunsupprimierten Tx-Patienten aus dieser Studie im Median 53 Jahre und die Nicht-Tx-Patienten von Eigentler et al. bei Diagnosestellung im Median 78 Jahre alt waren. Die ältere Kohorte könnte eine höhere Rate an Begleiterkrankungen haben, die das Gesamtüberleben negativ beeinflusst haben und zu einer schlechteren Überlebensrate führen (Datta et al., 2022; Eigentler et al., 2017).

Diese Studie bietet eine umfassende Darstellung der klinischen Daten von organtransplantierten Patienten mit Post-Tx-Tumorerkrankung und soll im Vergleich mit der bereits vorhandenen Literatur helfen, bestehende Erkenntnisse über organtransplantierte Patienten unter Immunsuppression und mit Post-Tx-Tumorentwicklung zu hinterfragen oder zu stärken.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass in der vorliegenden Studie Post-Tx-Tumore unterschiedlichster Organe identifiziert wurden. Die guten Überlebensdaten der Patienten mit kutanen SCC unterstützen die Durchführung eines standardisierten Hauttumorscreenings. Zudem hebt das oft lange Intervall zwischen Tx und Erstdiagnose eines Post-Tx-Tumors die Notwendigkeit eines lebenslangen regelmäßigen Tumorscreenings nach Tx hervor. Zu optimalen Therapiestrategien, Adhärenz zu Leitlinien und Limitationen bezüglich der idealen onkologischen Therapie konnten wir nur bedingt Aussagen machen, da dies sehr stark abhängig von der Tumorart ist und die für die vorliegende Studie identifizierten Patientenkollektive klein waren.

Prospektiv erfasste Daten mit genauer Annotation der indizierten und applizierten onkologischen Therapien sind nötig, um eine personalisierte und optimierte Therapie zu ermöglichen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation. (1994). *New England Journal of Medicine*, 331(17), 1110–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410273311702>
- Adami, J., Gäbel, H., Lindelöf, B., Ekström, K., Rydh, B., Glimelius, B., Ekbom, A., Adami, H. O., & Granath, F. (2003). Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *British Journal of Cancer*, 89(7), 1221–1227. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601219>
- Al-Batran, S. E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T. O., Meiler, J., Kasper, S., Kopp, H. G., Mayer, F., Haag, G. M., Luley, K., Lindig, U., Schmiegel, W., Pohl, M., Stoecklacher, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., ... Hofheinz, R. D. (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet*, 393(10184), 1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
- Al-Kindi, S. G., Al-Suwaidi, J., Jayyousi, A., Oliveira, G. H., & Abi Khalil, C. (2019). Impact of Diabetes Mellitus on Survival in Patients Bridged to Transplantation with Left Ventricular Assist Devices in the United States. *ASAIO Journal*, 65(6). [https://journals.lww.com/asaiojournal/fulltext/2019/08000/impact\\_of\\_diabetes\\_mellitus\\_on\\_survival\\_in.11.aspx](https://journals.lww.com/asaiojournal/fulltext/2019/08000/impact_of_diabetes_mellitus_on_survival_in.11.aspx)
- André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., Zaninelli, M., Clingan, P., Bridgewater, J., Tabah-Fisch, I., de Gramont, A., & Hôpital Tenon, F. (2004). Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer for the Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. In *n engl j med* (Vol. 23, Issue 3). [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- Anzola, M. (2004). Hepatocellular carcinoma: Role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. In *Journal of Viral Hepatitis* (Vol. 11, Issue 5, pp. 383–393). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2004.00521.x>
- Au, E., Wong, G., & Chapman, J. R. (2018). Cancer in kidney transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology*, 14(8), 508–520. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0022-6>
- Baruah, P., Dumitriu, I. E., Peri, G., Russo, V., Mantovani, A., Manfredi, A. A., & Rovere-Querini, P. (2006). The tissue pentraxin PTX3 limits C1q-mediated complement activation and

- phagocytosis of apoptotic cells by dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 80(1), 87–95. <https://doi.org/10.1189/jlb.0805445>
- Bavinck, J. N. B., Hardie, D. R., Green, A., Cutmore, S., MacNaught, A., O'Sullivan, B., Siskind, V., van der Woude, F. J., & Hardie, I. R. (1996). THE RISK OF SKIN CANCER IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS IN QUEENSLAND, AUSTRALIA: A Follow-up Study: 1. *Transplantation*, 61(5). [https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/1996/03150/the\\_risk\\_of\\_skin\\_cancer\\_in\\_renal\\_transplant.8.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/1996/03150/the_risk_of_skin_cancer_in_renal_transplant.8.aspx)
- Beimler, J., Morath, C., & Zeier, M. (2014). Moderne immunsuppression nach organtransplantation. *Internist*, 55(2), 212–222. <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3411-8>
- Benoni, H., Eloranta, S., Ekbom, A., Wilczek, H., & Smedby, K. E. (2020). Survival among solid organ transplant recipients diagnosed with cancer compared to nontransplanted cancer patients—A nationwide study. *International Journal of Cancer*, 146(3), 682–691. <https://doi.org/10.1002/ijc.32299>
- Bottazzi, B., Garlanda, C., Cotena, A., Moalli, F., Jaillon, S., Deban, L., & Mantovani, A. (2009). The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: Interplay with cellular innate immunity. In *Immunological Reviews* (Vol. 227, Issue 1, pp. 9–18). <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00719.x>
- Braun, F., Bröring, D., & Fändrich, F. (2009). Immuntoleranz und Abstoßung. *Allgemein- Und Viszeralchirurgie Up2date*, 3(06), 391–412. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1186126>
- Budde, K., Dürr, M., Liefeldt, L., Neumayer, H.-H., & Glander, P. (2010). Enteric-coated mycophenolate sodium. *Expert Opinion on Drug Safety*, 9(6), 981–994. <https://doi.org/10.1517/14740338.2010.513379>
- Buell, J. F., Gross, T. G., & Woodle, E. S. (2005). Malignancy after transplantation. *Transplantation*, 80(SUPPL. 2), 254–264. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000186382.81130.ba>
- Büschensfelde, M. zum, Perings, E., & Crettzfeldt, W. (1971). [Immunosuppressive therapy of inflammatory liver diseases]. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 28(9), 586–595.
- Buxeda, A., Redondo-Pachón, D., Pérez-Sáez, M. J., Crespo, M., & Pascual, J. (2021). Sex differences in cancer risk and outcomes after kidney transplantation. *Transplantation Reviews*, 35(3), 100625. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100625>
- Campistol, J. M., Eris, J., Oberbauer, R., Friend, P., Hutchison, B., Morales, J. M., Claesson, K., Stallone, G., Russ, G., Rostaing, L., Kreis, H., Burke, J. T., Brault, Y., Scarola, J. A., & Neylan, J. F. (2006). Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(2), 581–589. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005090993>

- Campistol, J. M., Eris, J., Oberbauer, R., Friend, P., Hutchison, B., Morales, J. M., Claesson, K., Stallone, G., Russ, G., Rostaing, L., & others. (2006). Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(2), 581–589.
- Chapman, J. R., Webster, A. C., & Wong, G. (2013). Cancer in the transplant recipient. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(7). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015677>
- Chapman, T. M., & Keating, G. M. (2003). Basiliximab: A Review of its Use as Induction Therapy in Renal Transplantation. *Drugs*, 63(24), 2803–2835. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363240-00009>
- Charco, R., Cantarell, C., Vargas, V., Capdevila, L., Lázaro, J. L., Hidalgo, E., Murio, E., & Margarit, C. (1999). Serum cholesterol changes in long-term survivors of liver transplantation: A comparison between cyclosporine and tacrolimus therapy. *Liver Transplantation and Surgery*, 5(3), 204–208.
- Chávez-Galán, L., Arenas-Del Angel, M. C., Zenteno, E., Chávez, R., & Lascurain, R. (2009). Cell Death Mechanisms Induced by Cytotoxic Lymphocytes. *Cellular & Molecular Immunology*, 6(1), 15–25. <https://doi.org/10.1038/cmi.2009.3>
- Cheung, C. Y., & Tang, S. C. W. (2019). An update on cancer after kidney transplantation. In *Nephrology Dialysis Transplantation* (Vol. 34, Issue 6, pp. 914–920). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy262>
- Cheung, C. Y., & Tang, S. C. W. (2022). Personalized immunosuppression after kidney transplantation. In *Nephrology* (Vol. 27, Issue 6, pp. 475–483). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/nep.14035>
- Collett, D., Mumford, L., Banner, N. R., Neuberger, J., & Watson, C. (2010). Comparison of the Incidence of Malignancy in Recipients of Different Types of Organ: A UK Registry Audit. *American Journal of Transplantation*, 10(8), 1889–1896. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03181.x>
- Comeau, S., Jensen, L., Cockfield, S. M., Sapijaszko, M., & Gourishankar, S. (2008). Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Risk Factors After Kidney Transplantation: A Canadian Experience. *Transplantation*, 86(4). [https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2008/08270/non\\_melanoma\\_skin\\_cancer\\_incidence\\_and\\_risk.10.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2008/08270/non_melanoma_skin_cancer_incidence_and_risk.10.aspx)
- Datta, R. R., Schran, S., Aguilar, C., Persa, O. D., Thelen, M., Lehmann, J., Garcia-Marquez, M. A., Wennhold, K., Preugszat, E., Zentis, P., Von Bergwelt-Baildon, M. S., Quaas, A., Bruns, C. J., Kurschat, C., Mauch, C., Löser, H., Stippel, D. L., & Schlößer, H. A. (2022). Post-transplant Malignancies Show Reduced T-cell Abundance and Tertiary Lymphoid Structures

- as Correlates of Impaired Cancer Immunosurveillance. *Clinical Cancer Research*, 28(8), 1712–1723. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3746>
- Deban, L., Russo, R. C., Sironi, M., Moalli, F., Scanziani, M., Zambelli, V., Cuccovillo, I., Bastone, A., Gobbi, M., Valentino, S., Doni, A., Garlanda, C., Danese, S., Salvatori, G., Sassano, M., Evangelista, V., Rossi, B., Zenaro, E., Constantin, G., ... Mantovani, A. (2010). Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nature Immunology*, 11(4), 328–334. <https://doi.org/10.1038/ni.1854>
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002a). *Cancer immunoediting: from immuno-surveillance to tumor escape*. <http://www.nature.com/natureimmunology>
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002b). *Cancer immunoediting: from immuno-surveillance to tumor escape*. <http://www.nature.com/natureimmunology>
- Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004). The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. In *Immunity* (Vol. 21, Issue 2, pp. 137–148). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>
- Effrey, J., & Ohen, I. C. (2000). E PSTEIN-B ARR V IRUS I NFECTION. In *Review Article Medical Progress MEDICAL PROGRESS* (Vol. 343).
- Eigentler, T. K., Leiter, U., Häfner, H. M., Garbe, C., Röcken, M., & Breuninger, H. (2017). Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(11), 2309–2315. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.025>
- Engels, E. A., Pfeiffer, R. M., Fraumeni, J. F., Kasiske, B. L., Israni, A. K., Snyder, J. J., Wolfe, R. A., Goodrich, N. P., Bayakly, A. R., Clarke, C. A., Copeland, G., Finch, J. L., Fleissner, M. Lou, Goodman, M. T., Kahn, A., Koch, L., Lynch, C. F., Madeleine, M. M., Pawlish, K., ... Lin, M. (2011). Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*, 306(17), 1891–1901. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1592>
- Erdag, G., Schaefer, J. T., Smolkin, M. E., Deacon, D. H., Shea, S. M., Dengel, L. T., Patterson, J. W., & Slingluff, C. L. (2012). Immunotype and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma. *Cancer Research*, 72(5), 1070–1080. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3218>
- Feldkamp, T., & Kunzendorf, U. (2016). Tumoren und Transplantation: Inzidenz und Management. *Nephrologe*, 11(1), 41–49. <https://doi.org/10.1007/s11560-015-0023-4>
- Galon, J., Costes, A., Sanchez-Cabo, F., Kirilovsky, A., Mlecnik, B., Lagorce-Pagès, C., Tosolini, M., Camus, M., Berger, A., Wind, P., Zinzindohoué, F., Bruneval, P., Cugnenc, P.-H., Trajanoski, Z., Fridman, W.-H., & Pagès, F. (2006). Type, Density, and Location of Immune Cells

- Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science*, 313(5795), 1960–1964. <https://doi.org/10.1126/science.1129139>
- Goulding, N. J., & Flower, R. J. (2001). Glucocorticoid biology—a molecular maze and clinical challenge. In *Glucocorticoids* (pp. 3–15). Springer.
- Groth, C. G., Brent, L. B., Calne, R. Y., Dausset, J. B., Good, R. A., Murray, J. E., Shumway, N. E., Schwartz, R. S., Starzl, T. E., Terasaki, P. I., Thomas, E. D., & Van Rood, J. J. (2000). Historic landmarks in clinical transplantation: Conclusions from the consensus conference at the University of California, Los Angeles. *World Journal of Surgery*, 24(7), 834–843. <https://doi.org/10.1007/s002680010134>
- Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., & Vajdic, C. M. (2007a). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*, 370(9581), 59–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2)
- Grulich, A. E., van Leeuwen, M. T., Falster, M. O., & Vajdic, C. M. (2007b). Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *The Lancet*, 370(9581), 59–67. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2)
- Gu, Y. H., Du, J. X., & Ma, M. L. (2012). Sirolimus and non-melanoma skin cancer prevention after kidney transplantation: A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(9), 4335–4339. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.9.4335>
- Guba, M., Graeb, C., Jauch, K. W., & Geissler, E. K. (2004). Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*, 77(12), 1777–1782. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000120181.89206.54>
- Halloran, P. F. (2000). Sirolimus and cyclosporin for renal transplantation. *Lancet (London, England)*, 356(9225), 179–180.
- Hart, A., Pfeiffer, R. M., Morawski, B. M., Lynch, C. F., Zeng, Y., Pawlish, K., Hurley, D., Yu, K. J., & Engels, E. A. (2023). Mortality among solid organ transplant recipients with a pretransplant cancer diagnosis. *American Journal of Transplantation*, 23(2), 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2022.11.006>
- HARTEVELT, M. M., BAVINCK, J. A. N. N. B., KOOTTE, A. M. M., VERMEER, B. J., & VANDEN-BROUCKE, J. A. N. P. (1990). INCIDENCE OF SKIN CANCER AFTER RENAL TRANSPLANTATION IN THE NETHERLANDS. *Transplantation*, 49(3). [https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/1990/03000/incidence\\_of\\_skin\\_cancer\\_after\\_renal.6.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/1990/03000/incidence_of_skin_cancer_after_renal.6.aspx)

- Hasche, D., Ahmels, M., Braspenning-Wesch, I., Stephan, S., Cao, R., Schmidt, G., Müller, M., & Rösl, F. (2022). Isoforms of the Papillomavirus Major Capsid Protein Differ in Their Ability to Block Viral Spread and Tumor Formation. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.811094>
- Hatzinger, M., Stastny, M., Grützmacher, P., & Sohn, M. (2016). The history of kidney transplantation. *Urologe*, 55(10), 1353–1359. <https://doi.org/10.1007/s00120-016-0205-3>
- Henzen, C., Suter, A., Lerch, E., Urbinelli, R., Schorno, X. H., & Briner, V. A. (2000). Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*, 355(9203), 542–545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)06290-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)06290-X)
- Hibberd, A. D., Trevillian, P. R., Wlodarczyk, J. H., Kemp, D. G., Stein, A. M., Gillies, A. H. B., Heer, M. K., & Sheil, A. G. R. (2013). Effect of immunosuppression for primary renal disease on the risk of cancer in subsequent renal transplantation: A population-based retrospective cohort study. *Transplantation*, 95(1), 122–127. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182782f59>
- Hufbauer, M., Cooke, J., van der Horst, G. T. J., Pfister, H., Storey, A., & Akgül, B. (2015). Human papillomavirus mediated inhibition of DNA damage sensing and repair drives skin carcinogenesis. *Molecular Cancer*, 14(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0453-7>
- Jensen, P., Hansen, S., Møller, B., Leivestad, T., Pfeffer, P., Geiran, O., Fauchald, P., & Simonsen, S. (1999). Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 40(2), 177–186.
- Jung, B., Bergler, T., Banas, M., Kurtz, L., Renner, K., Farkas, S., & Banas, B. (2010). Immunsuppression nach Nierentransplantation--Calcineurininhibitoren sind die Basis der aktuellen Therapie. *Dialyse Aktuell*, 14(04), 216–224.
- Kang, W., Sampaio, M. S., Huang, E., & Bunnapradist, S. (2017). Association of Pretransplant Skin Cancer With Posttransplant Malignancy, Graft Failure and Death in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 101(6). [https://journals.lww.com/transplantjournal/full-text/2017/06000/association\\_of\\_pretransplant\\_skin\\_cancer\\_with.27.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/full-text/2017/06000/association_of_pretransplant_skin_cancer_with.27.aspx)
- Karczewski, M., Stronka, M., Karczewski, J., & Wiktorowicz, K. (2011). Skin Cancer Following Kidney Transplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 43(10), 3760–3761. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.08.080>
- Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. T., & Wang, C. (2004). Cancer after kidney transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*, 4(6), 905–913. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x>

- Kim, B., Kang, M., Kim, Y., Lee, H. S., Kim, B., Lee, J. J., Park, Y., & Lee, K. A. (2021). De novo cancer incidence after kidney transplantation in south korea from 2002 to 2017. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16). <https://doi.org/10.3390/jcm10163530>
- Kirk, A. D., Cherikh, W. S., Ring, M., Burke, G., Kaufman, D., Knechtle, S. J., Potdar, S., Shapiro, R., Dharnidharka, V. R., & Kauffman, H. M. (2007). Dissociation of depletion induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. *American Journal of Transplantation*, 7(11), 2619–2625. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01972.x>
- Kulbat, A., Richter, K., Stefura, T., Kołodziej-Rzepa, M., Kisielewski, M., Wojewoda, T., & Wysocki, W. M. (2023). Systematic Review of Calcineurin Inhibitors and Incidence of Skin Malignancies after Kidney Transplantation in Adult Patients: A Study of 309,551 Cases. *Current Oncology*, 30(6), 5727–5737. <https://doi.org/10.3390/curroncol30060430>
- Kunzendorf, U., & Renders, L. (2009). Tumoren nach Nierentransplantation. *Nephrologe*, 4(3), 230–238. <https://doi.org/10.1007/s11560-008-0273-5>
- Langer, T. (2022). *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus Leitlinie (Langversion)*.
- Lebbé, C., Legendre, C., & Francès, C. (2008). Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplantation Reviews*, 22(4), 252–261. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.trre.2008.05.004>
- Lebranchu, Y., Bridoux, F., Büchler, M., Le Meur, Y., Etienne, I., Toupance, O., De Ligny, B. H., Touchard, G., Moulin, B., Le Pogamp, P., Reigneau, O., Guignard, M., & Rifle, G. (2002). Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *American Journal of Transplantation*, 2(1), 48–56. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.020109.x>
- Lennard, L. (1992). The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 43(4), 329–339.
- Lewis, A., Koukoura, A., Tsianos, G. I., Gargavanis, A. A., Nielsen, A. A., & Vassiliadis, E. (2021). Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance. In *Transplantation Reviews* (Vol. 35, Issue 2). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100585>
- Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2006). *Pharmakologie und Toxikologie* (16th ed.). Georg Thieme Verlag KG.
- Mantovani, A., & Garlanda, C. (2023). Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *New England Journal of Medicine*, 388(5), 439–452. <https://doi.org/10.1056/nejmra2206346>
- Manyam, B. V., Garsa, A. A., Chin, R. I., Reddy, C. A., Gastman, B., Thorstad, W., Yom, S. S., Nussenbaum, B., Wang, S. J., Vidimos, A. T., & Koyfman, S. A. (2017). A multi-institutional

- comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 123(11), 2054–2060. <https://doi.org/10.1002/cncr.30601>
- Martin, P. J., Levine, D. M., Storer, B. E., Warren, E. H., Zheng, X., Nelson, S. C., Smith, A. G., Mortensen, B. K., & Hansen, J. A. (2017). *Genome-wide minor histocompatibility matching as related to the risk of graft-versus-host disease Key Points • Variable mismatching for minor histocompatibility antigens correlates with the risk of severe GVHD after HCT with sibling donors. • HLA-mismatching likely explains most of the increased risk of GVHD after HCT with unrelated donors*. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09>
- Matesanz, R., Mahillo, B., Alvarez, M., & Carmona, M. (2009). Global Observatory and Database on Donation and Transplantation: World Overview on Transplantation Activities. *Transplantation Proceedings*, 41(6), 2297–2301. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.05.004>
- Miyazaki, T., Sato, S., Kondo, T., Kusaka, M., Gotoh, M., Saiki, Y., Ono, M., Kokudo, N., Enosawa, S., Satoh, S., Soeda, E., Furukawa, H., Kobayashi, E., & Nagayasu, T. (2018). National survey of de novo malignancy after solid organ transplantation in Japan. *Surgery Today*, 48(6), 618–624. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1628-9>
- Montano-Loza, A. J., Ronca, V., Ebadi, M., Hansen, B. E., Hirschfield, G., Elwir, S., Alsaed, M., Milkiewicz, P., Janik, M. K., Marschall, H. U., Burza, M. A., Efe, C., Çalışkan, A. R., Harputluoglu, M., Kabaçam, G., Terrabuio, D., de Quadros Onofrio, F., Selzner, N., Bonder, A., ... Oo, Y. H. (2022). Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 77(1), 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.022>
- Mudigonda, T., Levender, M. M., O'Neill, J. L., West, C. E., Pearce, D. J., & Feldman, S. R. (2013). Incidence, risk factors, and preventative management of skin cancers in organ transplant recipients: a review of single-and multicenter retrospective studies from 2006 to 2010. *Dermatologic Surgery*, 39(3pt1), 345–364.
- Mühlstädt, S., Heynemann, H., Weigand, K., & Fornara, P. (2018). Tumour screening in transplant patients before and after transplantation. *Journal Fur Urologie Und Urogynakologie*, 25(2), 78–82. <https://doi.org/10.1007/s41972-018-0042-2>
- MURRAY, J. E., MERRILL, J. P., & HARRISON, J. H. (1958). Kidney Transplantation Between Seven Pairs of Identical Twins. *Annals of Surgery*, 148(3). [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/1958/09000/kidney\\_transplantation\\_between\\_seven\\_pairs\\_of.4.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/1958/09000/kidney_transplantation_between_seven_pairs_of.4.aspx)

- Onkologie, L. (n.d.). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom*. 2019. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales\\_Karzinom/Version\\_2/LL\\_KRK\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf). Zuletzt aufgerufen am 25.07.2024.
- Onkologie, L. (2021). © *Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs | Version 2.1 | S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs*. [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Hautkrebspraeventationsleitlinie\\_1.1/Version\\_2/LL\\_Prävention\\_von\\_Hautkrebs\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hautkrebspraeventationsleitlinie_1.1/Version_2/LL_Prävention_von_Hautkrebs_Langversion_2.1.pdf). Zuletzt aufgerufen am 25.07.2024.
- Park, I., & Terasaki, P. (2000). Origins of the first HLA specificities. *Human Immunology*, 61(3), 185–189. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(99\)00154-8](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(99)00154-8)
- Porte, R., Davoudian, S., Asgari, F., Parente, R., Mantovani, A., Garlanda, C., & Bottazzi, B. (2019). The long pentraxin PTX3 as a humoral innate immunity functional player and biomarker of infections and sepsis. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10, Issue APR). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00794>
- Sampaio, M. S., Cho, Y. W., Qazi, Y., Bunnapradist, S., Hutchinson, I. V., & Shah, T. (2012). Posttransplant Malignancies in Solid Organ Adult Recipients: An Analysis of the U.S. National Transplant Database. *Transplantation*, 94(10). [https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2012/11270/posttransplant\\_malignancies\\_in\\_solid\\_organ\\_adult.3.aspx](https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2012/11270/posttransplant_malignancies_in_solid_organ_adult.3.aspx)
- Shan, S., She, J., Xue, Z. Q., Su, C. X., Ren, S. X., & Wu, F. Y. (2017). Clinical characteristics and survival of lung cancer patients associated with multiple primary malignancies. *PLoS ONE*, 12(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185485>
- Shapiro, J., van Lanschot, J. J. B., Hulshof, M. C. C. M., van Hagen, P., van Berge Henegouwen, M. I., Wijnhoven, B. P. L., van Laarhoven, H. W. M., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Hospers, G. A. P., Bonenkamp, J. J., Cuesta, M. A., Blaisse, R. J. B., Busch, O. R. C., ten Kate, F. J. W., Creemers, G. J. M., Punt, C. J. A., Plukker, J. T. M., Verheul, H. M. W., Bilgen, E. J. S., ... van der Gaast, A. (2015). Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 16(9), 1090–1098. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6)
- Shresta, S., Pham, C. T., Thomas, D. A., Graubert, T. A., & Ley, T. J. (1998). How do cytotoxic lymphocytes kill their targets? Addresses Division of Bone Marrow Transplantation and Stem Cell Biology. *Current Opinion in Immunology*, 10, 581–587. <http://biomed-net.com/eleceref/0952791501000581>

- Sis, B., Mengel, M., Haas, M., Colvin, R. B., Halloran, P. F., Racusen, L. C., Solez, K., Baldwin, W. M., Bracamonte, E. R., Broecker, V., Cosio, F., Demetris, A. J., Drachenberg, C., Einecke, G., Gloor, J., Glotz, D., Kraus, E., Legendre, C., Liapis, H., ... Zeevi, A. (2010). Banff '09 meeting report: Antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *American Journal of Transplantation*, 10(3), 464–471. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02987.x>
- Sprangers, B., Nair, V., Launay-Vacher, V., Riella, L. V., & Jhaveri, K. D. (2018). Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: An article from the Cancer-Kidney International Network. *Clinical Kidney Journal*, 11(3), 315–329. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx122>
- STARZL, T. E., MARCHIORO, T. L., RIFKIND, D., HOLMES, J. H., ROWLANDS, D. T., & WADDELL, W. R. (1964). Factors in Successful Renal Transplantation. *Surgery*, 56, 296–318.
- Steinhilber, D. (2005). Pharmakologie der Immunsuppressiva: Wirkmechanismen und pharmakokinetische Eigenschaften. *Pharmazie in Unserer Zeit*, 34(4), 276–281.
- Stewart, T., Tsai, S.-C., Grayson, H., Henderson, R., & Opelz, G. (1995). Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *The Lancet*, 346(8978), 796–798. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91618-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91618-0)
- Strompen, O., De Simone, M., & Cömert, L. A. (2018). *Immunologie: Basiswissen für das Medizinstudium und Prüfungsfragen*. Lehmanns Media.
- Tang, J., Shalabi, A., & Hubbard-Lucey, V. M. (2018). Comprehensive analysis of the clinical immuno-oncology landscape. In *Annals of Oncology* (Vol. 29, Issue 1, pp. 84–91). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx755>
- Timsit, M. O., Kleinclauss, F., & Thuret, R. (2016). Histoire chirurgicale de la transplantation rénale. In *Progres en Urologie* (Vol. 26, Issue 15, pp. 874–881). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.08.003>
- Tremblay, F., Fernandes, M., Habbab, F., De Edwardes, M. D. B., Loertscher, R., & Meterissian, S. (2002). Malignancy after renal transplantation: Incidence and role of type of immunosuppression. *Annals of Surgical Oncology*, 9(8), 785–788. <https://doi.org/10.1245/ASO.2001.06.030>
- Vajdic, C. M., & van Leeuwen, M. T. (2009). Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *International Journal of Cancer*, 125(8), 1747–1754. <https://doi.org/10.1002/ijc.24439>

- Van Leeuwen, M. T., Webster, A. C., McCredie, M. R. E., Stewart, J. H., McDonald, S. P., Amin, J., Kaldor, J. M., Chapman, J. R., Vajdic, C., & Grulich, A. E. (2010). Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: Population based retrospective cohort study. *BMJ (Online)*, 340(7744), 463. <https://doi.org/10.1136/bmj.c570>
- Van Staa, T. P., Leufkens, H. G. M., & Cooper, C. (2002). The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporosis International*, 13(10), 777–787. <https://doi.org/10.1007/s001980200108>
- Vasquez, E. M. (2000). Sirolimus: a new agent for prevention of renal allograft rejection. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(5), 437–448.
- Villeneuve, P. J., Schaubel, D. E., Fenton, S. S., Shepherd, F. A., Jiang, Y., & Mao, Y. (2007). Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 7(4), 941–948. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01736.x>
- Vinzón, S. E., Braspenning-Wesch, I., Müller, M., Geissler, E. K., Nindl, I., Gröne, H.-J., Schäfer, K., & Rösl, F. (2014). Protective Vaccination against Papillomavirus-Induced Skin Tumors under Immunocompetent and Immunosuppressive Conditions: A Preclinical Study Using a Natural Outbred Animal Model. *PLOS Pathogens*, 10(2), e1003924. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003924>
- Vos, M., Plasmeijer, E. I., van Bommel, B. C., van der Bij, W., Klaver, N. S., Erasmus, M. E., de Bock, G. H., Verschuuren, E. A. M., & Rácz, E. (2018). Azathioprine to mycophenolate mofetil transition and risk of squamous cell carcinoma after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 37(7), 853–859. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.012>
- Whisnant, J. K., & Pelkey, J. (1982). Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side-effects and laboratory abnormalities. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 41(Suppl 1), 44–47. [https://doi.org/10.1136/ard.41.Suppl\\_1.44](https://doi.org/10.1136/ard.41.Suppl_1.44)
- Wolfe, R. A., Ashby, V. B., Milford, E. L., Ojo, A. O., Ettenger, R. E., Agodoa, L. Y. C., Held, P. J., & Port, F. K. (1999). Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *New England Journal of Medicine*, 341(23), 1725–1730.
- Zierhut, M., Stübiger, N., Aboalchamat, W., Landenberger, H., Bialasiewicz, A. A., & Engelmann, K. (2001). Immunosuppressive Therapie mit Mycophenolat Mofetil (CellCept®) in der Behandlung der Uveitis. *Der Ophthalmologe*, 98(7), 647–651.

## 7 ANHANG

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Patienten mit nur Hauttumor (blau), nur Nicht-Hauttumor (grün), Haut- und Nicht-Hauttumor (grau) nach transplantiertem Organ                                                       | 34 |
| Abbildung 2: Zur NTx führende Grunderkrankungen der NTx-Patienten (n= 84).                                                                                                                      | 38 |
| Abbildung 3: Pathologien der Kategorie NTx-Patienten – andere Ursachen (n= 40).                                                                                                                 | 40 |
| Abbildung 4: Zur Tx führende Grunderkrankungen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39).                                                                                            | 41 |
| Abbildung 5: Pathologien der Kategorie andere Ursachen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39).                                                                                    | 42 |
| Abbildung 6: Vorerkrankungen der Gruppe NTx (n= 84). Angabe der Diagnosen in Prozent                                                                                                            | 44 |
| Abbildung 7: Vorerkrankungen der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Angabe der Diagnosen in Prozent                                                                                               | 46 |
| Abbildung 8: Indikation vs. Durchführung einer multimodalen Therapie der Tx-Patienten mit CRC und EGC.                                                                                          | 52 |
| Abbildung 9: Einteilung der Tx-Patienten in 3 Gruppen: Umstellung (n= 26), Keine Umstellung (n= 64), Daten unvollständig (n= 33).                                                               | 54 |
| Abbildung 10: Immunsuppressiva der Gruppe Keine Umstellung (n=64).                                                                                                                              | 55 |
| Abbildung 11: Immunsuppressiva der Gruppe Umstellung (n= 26).                                                                                                                                   | 56 |
| Abbildung 12: Immunsuppressiva der Gruppe Umstellung (n= 26).                                                                                                                                   | 56 |
| Abbildung 13: Post-Tx-Tumordiagnosen (n= 73) der Gruppe Umstellung (n= 26)                                                                                                                      | 57 |
| Abbildung 14: Post-Tx-Tumordiagnosen (n= 148) der Gruppe Keine Umstellung (n=64)                                                                                                                | 58 |
| Abbildung 15: Post-Tx-Tumordiagnosen (n= 26) der Gruppe Keine Umstellung: CNI + Zytostatika (n= 8)                                                                                              | 58 |
| Abbildung 16: Post-Tx-Tumordiagnosen (n = 5) der Gruppe: Umstellung:<br>CNI + Zytostatika // Zytostatika (n= 3)                                                                                 | 59 |
| Abbildung 17: Überlebenszeit der NTx-Patienten mit NHT (n= 36) in Monaten seit Tag der Diagnose des ersten Nicht-Hauttumors nach Tx.                                                            | 61 |
| Abbildung 18: Überlebenszeit der Patienten mit NHT der Gruppe Andere Organe Tx (n= 20) in Monaten seit Tag der Diagnose des ersten Nicht-Hauttumors nach Tx.                                    | 62 |
| Abbildung 19: Überlebenszeit der Tx-Patienten mit Hauttumor und Nicht-Hauttumor (n= 17) in Monaten.                                                                                             | 64 |
| Abbildung 20: Gesamtüberleben von Tx-Patienten mit NHT (n= 56) und Tx-Patienten mit HT und NHT (n= 17).                                                                                         | 65 |
| Abbildung 21: Gesamtüberleben von NTx-Patienten mit NHT (n= 36) und NTx-Patienten mit HT und NHT (n= 11).                                                                                       | 66 |
| Abbildung 22: Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Tx-Patienten mit SCC im Vergleich zu Nicht-Tx-Patienten mit SCC aus der Studie von Eigentler et al., 2017.              | 67 |
| Abbildung 23: Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Tx-Patienten mit CRC und Nicht-Tx-Patienten mit CRC aus der Studie von André et al., 2004.                              | 68 |
| Abbildung 24: Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Tx-Patienten mit EGC und Nicht-Tx-Patienten mit EGC aus der Studie von Al-Batran et al., 2019 und Shapiro et al., 2015. | 68 |

## 7.2 Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Format der Erhebung demographischer Daten                                                                                                                                           | 24 |
| Tabelle 2: Format der Datenerhebung Vorerkrankungen und Voroperationen der Tx-Patienten (n=123)                                                                                                | 25 |
| Tabelle 3: Format der Datenerhebung zur Tx führenden Grunderkrankung der Tx-Patienten (n=123)                                                                                                  | 26 |
| Tabelle 4: Format der Datenerhebung von Informationen zur Tx                                                                                                                                   | 26 |
| Tabelle 5: Format der Datenerhebung Medikamente der Tx-Patienten (n=123)                                                                                                                       | 27 |
| Tabelle 6: Format der Datenerhebung zu Informationen über die Post-Tx-Tumore (n= 276)                                                                                                          | 28 |
| Tabelle 7: Format der Datenerhebung über Lebensstatus der Tx-Patienten (n=123)                                                                                                                 | 29 |
| Tabelle 8: Allgemeine Informationen über die transplantierten Organe des Tx-Patientenkollektivs (n=123)                                                                                        | 32 |
| Tabelle 9: Einteilung der Tx-Patienten (n=123) nach transplantiertem Organ und nach Karzinomdiagnosen in 3 Gruppen: Hauttumor (n=50), Nicht-Hauttumor (n=56), Haut- und Nicht-Hauttumor (n=17) | 33 |
| Tabelle 10: Pathologien, die zur Organtransplantation führten.                                                                                                                                 | 35 |
| Tabelle 11: Zur NTx führende Grunderkrankungen der NTx-Patienten (n= 84).                                                                                                                      | 37 |
| Tabelle 12: Zur NTx führende Grunderkrankungen der NTx-Patienten (n= 84).                                                                                                                      | 39 |
| Tabelle 13: Zur Tx führende Grunderkrankungen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39).                                                                                            | 41 |
| Tabelle 14: Zur Tx führende Grunderkrankungen der Tx-Patienten der Gruppe andere Organe Tx (n= 39).                                                                                            | 42 |
| Tabelle 15: Vorerkrankungen der Gruppe NTx (n= 84). Angabe in Diagnosenanzahl                                                                                                                  | 43 |
| Tabelle 16: Vorerkrankungen der Gruppe andere Organe Tx (n= 39). Angabe in Diagnosenanzahl                                                                                                     | 45 |
| Tabelle 17: Post-Tx-Tumordiagnosen der 123 Transplantatempfänger mit UICC- oder Ann-Abor Stadium nach Art der Transplantation.                                                                 | 48 |
| Tabelle 18: Zeitraum zwischen der ersten OTx und der ersten Post-Tx-Tumordiagnose (in Jahren).                                                                                                 | 51 |

## 8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht.

Published on April 14<sup>th</sup> 2022, in Clinical Cancer Research: an official journal of the American Association for Cancer Research:

Rabi R. Datta, Simon Schran, Oana-Diana Persa, **Claire Aguilar**, Martin Thelen, Jonas Lehmann, Maria A. Garcia-Marquez, Kerstin Wennhold, Ella Preugszat, Peter Zentis, Michael S. von Bergwelt-Baildon, Alexander Quaas, Christiane J. Bruns, Christine Kurschat, Cornelia Mauch, Heike Löser, Dirk L. Stippel, and Hans A. Schlößer. (2022) Post-transplant Malignancies Show Reduced T-cell Abundance and Tertiary Lymphoid Structures as Correlates of Impaired Cancer Immunosurveillance. Clinical Cancer Research. 2022 April 14.

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3746