

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Assoziation einer perioperativen Transfusion von
Erythrozytenkonzentraten mit dem Tumorrezidiv bei
Patientinnen mit Ovarialkarzinom**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sara Gericke

aus München

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

1. “Perioperative Blood Transfusions Do Not Impact Disease-Free Survival after Surgery for Ovarian Cancer”, 13.10.-16.10.2018, AABB Bosten – Annual Meeting.
2. Hunsicker O, Gericke S, Graw J A, Krannich A, Boemke W, Meyer O, Braicu I, Spies C, Sehouli J, Pruß A, Feldheiser A. Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer. *Transfusion*. 2019;59(12):3589-600.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	5
TABELLENVERZEICHNIS.....	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABSTRACT DEUTSCH	9
ABSTRACT ENGLISCH	10
1. EINLEITUNG.....	11
1.1 TRANSFUSION UND IMMUNMODULATION	11
1.1.1 HINTERGRUND.....	11
1.1.2 MÖGLICHE MECHANISMEN.....	11
1.2 TRANSFUSION UND TUMORENTSTEHUNG/TUMORREZIDIV	15
1.3 TRANSFUSION UND PERIOPERATIVE PHASE	17
1.4 STAND DER FORSCHUNG.....	18
1.5 DAS OVARIALKARZINOM	18
1.6 FRAGESTELLUNG	19
2. METHODIK	20
2.1 STUDIENDESIGN	20
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV	20
2.3 ENDPUNKTE.....	21
2.4 DATENERHEBUNG UND DEFINITIONEN	21
2.5 UMGANG MIT SYSTEMATISCHEN ABWEICHUNGEN.....	22
2.5.1 STATISTISCHE ANALYSE.....	23
3. ERGEBNISSE	23
3.1 RISIKO FÜR DIE PERIOPERATIVE TRANSFUSION VON ERYTHROZYTENKONZENTRATEN	26
3.2 PERIOPERATIVE TRANSFUSION VON ERYTHROZYTENKONZENTRATEN UND DIE AUSWIRKUNG AUF DIE ENDPUNKTE DER STUDIE	31
4. DISKUSSION	38
5. LITERATURVERZEICHNIS	42
6. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	55
7. ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	56

8. <u>LEBENS LAUF</u>	<u>57</u>
9. <u>KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE</u>	<u>58</u>
<u>DANKSAGUNG.....</u>	<u>59</u>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Mögliche Mechanismen einer TRIM.....	14
Abbildung 2 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)	18
Abbildung 3 Studienpopulation – Flussdiagramm.....	24
Abbildung 4 Verteilung der Propensity Scores in den verschiedenen Populationen mit und ohne Bluttransfusion vor und nach PSM.....	31
Abbildung 5 Verteilung der PS zwischen Patientinnen ohne (obere Zeile) und mit (untere Zeile) EK-Transfusion.....	32
Abbildung 6 PFS der Patientinnen mit und ohne perioperative EK-Transfusion zum einen in der unbereinigten (A) und zum anderen in der PSM bereinigten (B) Analyse	35
Abbildung 7 Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit und ohne perioperative EK-Transfusion, sowohl in unbereinigter (A) als auch in PSM-bereinigter (B) Analyse	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demografische Daten der Studienpopulation und der gepaarten Population.....	26
Tabelle 2 Gynäkologische Daten der Studienpopulation und der gepaarten Population.	27
Tabelle 3 Operative Daten sowie adjuvante Therapie der Studienpopulation und der gepaarten Population.	29
Tabelle 4 Anästhesiologische Daten der Studienpopulation und der gepaarten Population. ..	30
Tabelle 5 Unbereinigte, multivariable und PSM bereinigte Analyse bezüglich der Assoziation zwischen perioperativer EK-Transfusion und dem Rezidiv-freien Überleben	33

Abkürzungsverzeichnis

AIC	Aikaike Informationskriterien
APC	Antigen präsentierende Zellen, Monozyten, Makrophagen, B-Zellen, dendritische Zellen, die T-Zellen aktivieren können
ASA	American Society of Anesthesiologists, Klassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos
B-Zelle	Bone-Marrow Cell, Subgruppe der Lymphozyten
Bzw.	Beziehungsweise
CA-125	Cancer Antigen 125, Tumormarker für Ovarialkarzinome
CD11c	Cluster of Differentiation 11c, von myeloiden Zellen exprimiert
CD200	Cluster of Differentiation 200, von B-Zellen exprimiert
CI	Konfidenz Intervall
Cm	Zentimeter
CPH	Cox proportional hazard regression, Cox-Hazard-Regression
EGF	Epidermal growth factor, epidermaler Wachstumsfaktor
EK	Erythrozytenkonzentrat
EOC	Epithelial ovarian cancer, umfasst Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom und primäre Peritonealkarzinose
FAS-L	Fas-Ligand, die Apoptose einleitendes Zytokin
FFP	Fresh frozen plasma
FIGO	The International Federation of Gynecologists and Obstetricians, klinische Stadieneinteilung gynäkologischer Tumore
g/dl	Gramm pro Deziliter
HGSOC	High grade serous ovarian cancer
HLA	Human leucozyte antigen, Glykoproteine, die das MHC Molekül bilden
HR	Hazard Ratio
IL-2	Interleukin 2, pro-inflammatorisches Zytokin
IL-8	Interleukin 8, pro-inflammatorisches Zytokin
IL-10	Interleukin 10, anti-inflammatorisches Zytokin
IQR	Inter quartile Range, Interquartilsabstand (25. und 75. Perzentile)
Kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
LPS	Lipopolysaccharid, Endotoxin

MHC-Molekül	major histocompatibility complex-Molekül, Protein zur Immunerkennung
MNC	Mononuclear cells, einkernige Blutzellen (Lymphozyten)
n	Anzahl
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle, Teil der angeborenen Immunität
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
%	Prozent
PFS	Progression free survival, Progressionsfreies Überleben
pH	dekardischer Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität, Maß für sauren bzw. basischen Charakter einer wässrigen Lösung
PLTs	Platelets, Thrombozyten
P	P-Wert, Signifikanzwert
PS	Propensity Score
PSA	Prostata spezifisches Antigen, Tumormarker für ein Prostatakarzinom
PSM	Propensity Score Matching
RCT	Randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
ROS	Reactive oxygen species, reaktive Sauerstoffspezies, Sauerstoff enthaltende Moleküle mit hoher chemischer Reaktionsbereitschaft
RBC	Red Blood Cells
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SMD	Standard mean difference, standardisierte Mittelwertsdifferenz
TGF- β	Transforming growth factor beta, anti-inflammatorisches Zytokin
Th ₁ -Zelle	T-Helfer ₁ Zelle, Subgruppe der T-Helfer Zellen (pro-inflammatorisch)
Th ₂ -Zelle	T-Helfer ₂ Zelle, Subgruppe der T-Helfer Zellen (anti-inflammatorisch)
TNF α	Tumor nekrose factor alpha, pro-inflammatorisches Zytokin
TOC	Tumor Bank Ovarian Cancer Datenbank
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen-Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen
TRIM	Transfusion-related immunomodulation
T-Zelle	Thymus-Zelle, Subgruppe der Lymphozyten
U/ml	Units pro Milliliter
VEGF	Vascular epithelial growth factor, Endothelwachstumsfaktor

Vs.

WBC

Versus

White blood cell, Leukozyten

Abstract Deutsch

Hintergrund:

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und somit roten Spender-Blutkörperchen kann beim Empfänger eine Immunmodulation hervorrufen. Hierdurch steigt möglicherweise das Risiko im Anschluss an eine Operation aufgrund einer malignen Erkrankung ein Rezidiv zu erlangen, da die Überwachungsstrategien des Immunsystems supprimiert werden. Diese Studie soll den Zusammenhang zwischen der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und dem Risiko für eine Rezidiverkrankung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom untersuchen.

Patienten und Methoden:

Patientinnen, die sich in den Jahren 2006 – 2014 aufgrund eines primären Ovarialkarzinoms einer Operation unterzogen und anschließend als makroskopisch tumorfrei galten wurden eingeschlossen. Anschließend wurden Patientinnen, die perioperativ eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhalten hatten mit denjenigen, die keine Transfusion erhalten hatten, verglichen. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (Progression free survival, PFS) innerhalb der nächsten 5 Jahre. Um den Selektionsbias zu reduzieren, wurden ein Propensity Score Matching (PSM), sowie eine Cox-Regression durchgeführt.

Ergebnisse:

Es wurden 529 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 51,4 Monaten (95% CI, 46,1-56,5). Vierhundertacht Patientinnen (77,1%) erhielten perioperativ eine Transfusion von allogenen, leukozytenreduzierten Erythrozytenkonzentraten. Durchschnittlich lag die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate bei 4 Einheiten pro Patientin (25%; 75% Quartil, 2;6). In der ersten unbereinigten Analyse war die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit einem höheren Risiko für ein Tumorrezidiv assoziiert (HR 2,71 [95% CI, 1,94-3,77] $P < 0,01$). Es zeigte sich jedoch ein hoher Selektionsbias zwischen Patientinnen mit und ohne perioperative Transfusion. Nach Adjustierung mittels Propensity Score Matching (HR 1,03 [95% CI, 0,59-1,80], $P = 0,91$), als auch nach Adjustierung mittels multivariabler Cox-Regression (HR 1,26 [95% CI, 0,85-1,86], $P = 0,23$) war die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nicht mit einem höheren Risiko für ein Tumorrezidiv assoziiert.

Schlussfolgerung:

Eine perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist nicht mit einem höheren Risiko für eine Rezidiverkrankung bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom assoziiert.

Abstract Englisch

BACKGROUND:

The transfusion of allogeneic red blood cells (RBCs) might cause immunomodulatory effects in the recipient. The immunomodulatory effects can result in an impaired immunosurveillance of the recipient and may therefore increase the risk of recurrence after cancer surgery. Therefore, this study assesses the association between perioperative RBC transfusion and the risk of recurrence after ovarian cancer surgery.

STUDY DESIGN AND METHODS:

We included patients who underwent surgery for primary ovarian cancer between 2006-2014 and who were classified as macroscopic free of cancer. Patients who did and did not receive perioperative RBC transfusion were then compared with respect to progression-free-survival (PFS). Propensity score matching (PSM) and the Cox proportional hazards regression (CPH) were used to reduce the selection bias.

RESULTS:

We could include 529 patients. The median follow-up was 51.4 months (95% CI, 46.1-56.5). Four hundred eight patients (77.1%) got a perioperative transfusion of allogeneic, prestorage filter-leukoreduced RBCs. On the average they got 4 units (IQR, 2; 6) per patient. The first unadjusted analysis shows a strong association between the transfusion of RBCs and a higher risk to get a recurrence of cancer (hazard ratio (HR) of PFS 2.71 [95% CI, 1.94-3.77], $P < 0.001$). But the main reason was the imbalance of the important prognostic characteristics. Therefore we did a second analysis after a statistic balancing of these values. In this second analysis there wasn't any association, neither in the PSM-adjusted (HR 1.03 [95% CI, 0.59-1.80], $P = 0.91$) nor in the CPH-adjusted analysis (HR 1.26 [95% CI, 0.85-1.86], $P = 0.23$).

CONCLUSION:

Perioperative transfusion of RBCs is not associated with an increased risk of recurrence after ovarian cancer surgery.

1. Einleitung

1.1 Transfusion und Immunmodulation

1.1.1 Hintergrund

Bereits seit längerem ist bekannt, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) zu einer Immunmodulation im Empfänger führen kann. Bisher wurde vor allem die pro-inflammatorische Immunantwort im Sinne von beispielsweise allergischen Reaktionen oder auch hämolytischen Reaktionen untersucht. Hier sind die ablaufenden Mechanismen weitestgehend geklärt.

Allerdings wurde bereits vor einigen Jahrzehnten beobachtet, dass Patienten, die perioperativ im Rahmen einer Nierentransplantation EKs transfundiert bekamen die Spenderorgane im Verlauf seltener abstießen (1, 2). Dies deutet bereits daraufhin, dass es noch einen weiteren Pfad geben muss, wie das Immunsystem durch die Transfusion von EKs beeinflusst wird – nämlich immunmodulatorisch (3). Diese Effekte werden unter dem Begriff *transfusion-related immunomodulation (TRIM)* zusammengefasst (4). Im Folgenden werden mögliche Mechanismen näher dargestellt, die zu einer Immunsuppression durch die Transfusion von EKs führen können.

1.1.2 Mögliche Mechanismen

Sowohl in Tiermodellen, als auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass es durch die Transfusion von EKs zu einer verringerten Anzahl natürlicher Killer (NK)-Zellen (5) und einer Einschränkung der T-Zell Funktion (6) kommen kann. Die Einschränkung der zellulären Immunantwort ist insbesondere für Patienten/-innen relevant, die sich aufgrund einer malignen Grunderkrankung einer kurativen Operation unterziehen, da somit zirkulierende Tumorzellen schlechter abgefangen und unschädlich gemacht werden können. Es verbleibt möglicherweise eine höhere Tumormasse und die Entstehung von Mikrometastasen ist wahrscheinlicher. Somit kommt es im Verlauf zu einer höheren Rate an Rezidivkrankungen (7-10).

Es gibt auch Hinweise darauf, dass es durch Mediatoren, die von den in kleiner Menge im EK verbleibenden Spender-Leukozyten freigesetzt werden zu immunsupprimierenden Mechanismen kommen kann. Auch wenn der Großteil der Spender-Leukozyten vor der Lagerung aus den Erythrozytenkonzentraten entfernt wird, verbleibt ein kleiner Teil von ihnen im Konzentrat (11-13). Nach der Transfusion kann es daher zu einer Interaktion zwischen *major histocompatibility complex-* (MHC-) 2 Molekülen, die sich auf Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) des Spenders befinden und den Lymphozyten des Empfängers kommen, die sowohl zur Immunsuppression als auch zur Alloimmunisierung führen kann (14-17). Ausschlaggebend dafür, ob es zur Immunsuppression oder zur Alloimmunisierung kommt, sind der Grad der *human leucocyte antigen-* (HLA)-Kompatibilität, die Funktionalität der APCs des Spenders, sowie der

inflammatorische Zustand des Empfängers. Eine Immunsuppression kann entstehen, wenn die im EK verbliebenden APCs des Spenders an die T-Lymphozyten des Empfängers binden, ohne dass die notwendigen ko-stimulatorischen Signale übermittelt werden. Dies führt zu einer T-Zell-Anergie, bei der die T-Zellen kein IL-2 mehr produzieren, sodass sie weder proliferieren noch sich zu Effektorzellen differenzieren können (18). Außerdem kann es auch zu einem Mikrochimerismus kommen, bei dem die Lymphozyten des Spenders keine Immunantwort auslösen und vom Empfänger-Immunsystem akzeptiert werden. So können sie bis zu zwei Jahre nach der Transfusion im Körper des Empfängers verbleiben und dazu führen, dass es zu einem Überwiegen der T-Helfer₂-Zellen und damit zu einem immunsuppressiven Zustand des Empfänger Immunsystems kommt (19, 20).

Außerdem können auch Lymphozyten, die während der Lagerung in den programmierten Zelltod (Apoptose) gegangen sind beim Empfänger zu einer Immunsuppression führen. Da während der Apoptose Phosphatidylserin von der inneren auf die äußere Schicht der Zellmembran transportiert wird, können Immunzellen des Empfängers daran binden und anti-inflammatorische Zytokine wie IL-10 und TGF- β freisetzen, wodurch sowohl die Aktivierung der APCs des Empfängers gehemmt wird als auch die Bildung von Th₂-Zellen zunimmt und es zu einem immunsupprimierten Milieu kommt (21-23).

Des Weiteren können auch Zytokine oder die von den Spender-Lymphozyten freigesetzten Mediatoren wie Histamin oder eosinophile, kationische Proteine, sowie der lösliche Fas-Ligand und lösliche HLA-Moleküle direkt das Immunsystem hemmen (24, 25). Insbesondere der lösliche Fas-Ligand und das bei der Apoptose freigesetzte TGF- β initiieren in vitro direkt die Apoptose von Immunzellen, verringern die Chemotaxis von Neutrophilen und die NK-Zell-Aktivität (5, 25, 26). Mediatoren wie Histamin oder eosinophile, kationische Proteine hingegen hemmen direkt die T-Zell-Proliferation (27, 28).

Es zeigt sich also, dass die löslichen Mediatoren, die bei der Lagerung eines EKs freigesetzt werden das Potential haben sowohl eine Immunsuppression als auch eine Immunaktivierung auszulösen (3).

Des Weiteren ist in der Literatur beschrieben, dass es während der Lagerung von Erythrozytenkonzentraten zu gewissen Veränderungen sowohl der Morphologie der Erythrozyten, als auch der rheologischen Eigenschaften, der osmotischen Regulation, des Metabolismus und der Sauerstoff-Affinität kommt (29-36). Zusätzlich hämolysieren einige Erythrozyten während der Lagerung, wodurch der pH sinkt und der Laktatanteil im EK steigt, was sowohl zu einer Freisetzung von Mikropartikeln als auch zu einer Akkumulation von freiem Hämoglobin, Häm und Eisen führen kann (29, 37-42). Liegt viel freies, extrazelluläres Hämoglobin vor, wird es unter Freisetzung von Häm zu Met-Hämoglobin oxidiert. Dies kann zum einen zu Gewebedefekten und

dem Anstieg von radikalen Sauerstoff-Spezies (ROS) führen, zum anderen aber auch weiße Blutzellen aktivieren und die Migration von Makrophagen fördern (43-50). Werden Spender-Erythrozyten dann von Empfänger-Makrophagen phagozytiert, steigt der intrazelluläre Häm- und Eisenspiegel stark an, wodurch zunächst die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine steigt (44). Überschreitet der intrazelluläre Häm-Spiegel aber eine gewisse Konzentration im Plasma ändern die Makrophagen ihren Phänotyp und setzen anti-inflammatorisches IL-10 frei, wodurch es zu einer Immunsuppression kommt (51). Die Aufnahme einer hohen Konzentration freien Eisens durch Makrophagen führt ebenfalls zu einer Immunsuppression, da hierdurch die Sekretion proinflammatorischer Zytokine und die MHC-2-Expression gehemmt werden (52) und zusätzlich die Proliferation und Aktivierung von T-, B- und NK-Zellen eingeschränkt wird (53).

Ein weiterer möglicher Mechanismus wie die Transfusion von EKs zu einer Immunsuppression führen kann, ist die Akkumulation von Ubiquitin im EK. Ubiquitin ist ein intrazelluläres Regulatorprotein, das in Erythrozyten in großen Mengen vorkommt. Während der Lagerung kann es im EK akkumulieren (54) und dadurch die Lipopolysaccharid- (LPS-) induzierte TNF- α Produktion hemmen und gleichzeitig die LPS-induzierte IL-8-Produktion fördern, wodurch es zu einem Wechsel von dem proinflammatorischen Th₁- zum antiinflammatorischen Th₂- Phänotyp kommt (54-56).

Als letztes sollten noch extrazelluläre Vesikel als mögliche Ursache für eine Immunmodulation genannt werden. Zu diesen zählen sowohl größere Mikrovesikel (200-1200nm), als auch Exosomen (30-150nm) oder Apoptose-Körperchen (50-500nm)(57-59). Sie können sowohl von weißen Blutzellen als auch von Thrombozyten, Erythrozyten oder auch endothelialen Zellen freigesetzt werden (60-67). Ihre Anzahl steigt mit der Dauer der Lagerung (38, 63) und wird sowohl durch den Herstellungsprozess als auch durch die Lagerungsbedingungen beeinflusst, sodass unterschiedliche EKs trotz ähnlicher Lagerungsdauer sehr verschiedene Mengen von extrazellulären Vesikeln enthalten können (68, 69). In vitro konnte gezeigt werden, dass diese Vesikel an Neutrophile binden, diese aktivieren und sowohl anti- als auch proinflammatorische Effekte auf Monozyten und Makrophagen haben können (64, 70, 71). Der immunsuppressive Mechanismus beruht auch hier auf der Expression von Fas-Liganden auf den Vesikeln. Eine inflammatorische Reaktion hingegen kann durch eine direkte Aktivierung der Immunzellen entstehen, nachdem die Vesikel von Monozyten oder anderen APCs phagozytiert wurden (72, 73). In vivo wurde beobachtet, dass die biologische Aktivität der Vesikel wahrscheinlich abhängig von der Anzahl der von den Zielzellen aufgenommenen Vesikel ist und weniger von der reinen Plasmakonzentration (74).

Die zuvor beschriebenen Mechanismen sind in der nachfolgenden Abbildung 1 zusammenfassend visualisiert.

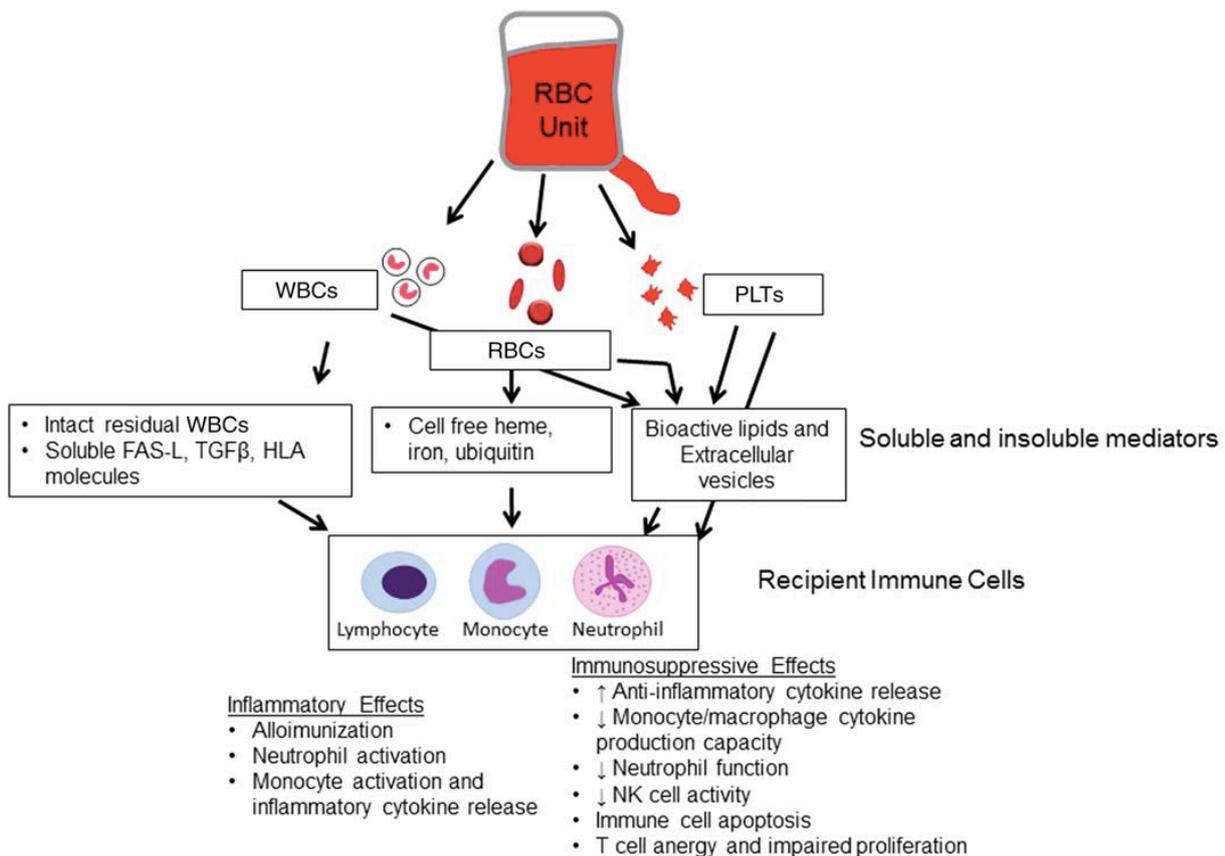


Abbildung 1 Mögliche Mechanismen einer TRIM

(3)

Abkürzungen: WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; PLT, Platelet; FAS-L, Fas-Ligand; TGFβ, transforming growth factor beta; HLA-human leucozyte antigen; NK-cell, Natural killer cell.

Zusammenfassend zählen zu den immunsuppressiven Mechanismen die Interaktion zwischen MHC-2-Molekülen auf Spender-APCs mit Empfänger-Leukozyten, durch die eine T-Zell-Anergie entsteht. Der Mikrochimerismus, der im Verlauf einer längeren Zeit zu einem Überwiegen von anti-inflammatorischen Th₂-Zellen führen kann, des weiteren die im Verlauf der Lagerung in Apoptose gehenden Lymphozyten, die über eine Expression von Phosphatidylserin zu einer Ausschüttung von IL-10 und TGF-beta ebenfalls zu einem Überwiegen der Th-2-Zellen führen sowie die während der Lagerung freigesetzten Zytokine und Mediatoren wie Histamin, löslicher Fas-Ligand. Außerdem kann über freigesetztes Ubiquitin ebenfalls eine Immunsuppression entstehen.

Im Rahmen der Lagerung kann es ebenfalls zu einer Akkumulation von Häm und freiem Hämoglobin kommen, in diesem Fall kommt es wie oben beschrieben auf die Höhe der Hämkonzentration an, ob eine pro- oder anti-inflammatorische Reaktion ausgelöst wird.

Auch die oben beschriebenen extrazellulären Vesikel können sowohl pro- als auch anti-inflammatorisch wirken. Es ist somit unklar, welche Mechanismen überwiegen.

1.2 Transfusion und Tumorentstehung/Tumorrezidiv

In den frühen 1990er Jahren wurde erstmals die Hypothese aufgestellt, dass die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ein erhöhtes Risiko eines Tumorrezidivs nach sich ziehen könnte, indem sie zu einer Immunsuppression beim Empfänger führt (75).

Es wurden im Zeitraum zwischen 1980-2000 über 100 Beobachtungsstudien mit unterschiedlicher Patientenanzahl sowie unterschiedlichen Tumorarten durchgeführt (76, 77).

Zunächst erfolgten im Jahr 1992 prospektive Studien, die zwischen autologer und allogener EK-Transfusion unterschieden, sowie Studien, die zwischen leukozytendepletierten und nicht-leukozytendepletierten EKs unterschieden (78).

In den jüngeren RCT (*randomised controlled trials*) (79-81) waren sowohl die klinischen als auch statistischen Faktoren homogen, weshalb 2 Metaanalysen durchgeführt werden konnten (82, 83).

Diese konnten keinen Anstieg des Rezidivrisikos nach Transfusion von nicht-leukozytendepletierten EKs zeigen. Allerdings bestand möglicherweise ein zu geringer Effekt, sodass er statistisch nicht abzubilden war, da insgesamt nur eine sehr geringe Menge an EKs transfundiert wurde und diese zudem vor Transfusion vom Leukozytenfilm befreit worden waren. Außerdem bezogen sich alle RCTs (79-81), die in die Metaanalysen einbezogen wurden auf Patienten mit kolorektalem Karzinom, dessen Zellen nur wenige HLA- sowie Adhäsionsmoleküle auf ihrer Oberfläche präsentiert und somit unabhängig von der EK-Transfusion möglicherweise keine spezifische Immunantwort auslöst (84, 85).

Daher erfolgten hierauf Beobachtungsstudien an Virus-assoziierten Tumoren, die als immunogen angesehen wurden. Es wurden in 6 Studien über 1000 Patientinnen mit Zervix-Karzinom analysiert, ein negativer Effekt durch die Transfusion von EKs konnte allerdings nicht gezeigt werden. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass die Patientinnen insgesamt eine nur sehr geringe Rezidivrate hatten (77). Und da in der Entwicklung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie, die Expression von HLA-1-Molekülen auf der Oberfläche herabreguliert wird (86), können zytotoxische T-Zellen diese nur schlecht angreifen, unabhängig von einer möglichen Reduktion der T-Zell-Funktion durch eine perioperative EK-Transfusion (77).

Im Gegensatz hierzu wurden auch Beobachtungsstudien veröffentlicht, die eine Assoziation zwischen nicht-leukozytendepletierten EKs und einer erhöhten Rezidivrate, sowie Karzinom-spezifischer – und Gesamtmortalität zeigten (87).

In den Jahren 2012 und 2013 wurden zwei Metaanalysen hierzu durchgeführt, die Studien mit Patienten/-innen mit kolorektalem Karzinom, sowie hepatozellulärem Karzinom eingeschlossen hatten. Diese Metaanalysen ergaben Hinweise auf einen möglichen negativen Effekt durch die perioperative Transfusion von EKs, wodurch die Diskussion erneut verstärkt wurde. Diese Metaanalysen hatten die Ergebnisse der univariaten Analysen aus den Beobachtungsstudien eingeschlossen (88, 89). Auch die Autoren der vorangegangenen Beobachtungsstudien hatten in den univariaten Analysen einen negativen Effekt zwischen der perioperativen EK-Transfusion und der Rezidivrate, sowie Mortalität gesehen, dies aber aufgrund der zahlreichen Störfaktoren, die statistisch nicht berücksichtigt wurden anders interpretiert (76, 77).

Es folgten also weitere Beobachtungsstudien, um die statistischen Ungenauigkeiten der vorangegangenen Studien zu verbessern und zu klaren Ergebnissen zu kommen. In diese Studien wurden Patienten mit Prostata-Karzinom eingeschlossen. In den frühen Jahren zwischen 1970 und 1986 spielte der PSA-Wert noch keine Rolle in der Früherkennung von Prostata-Karzinomen, weshalb die Patienten meistens aufgrund einer tumorbedingten Obstruktion der ableitenden Harnwege vorstellig wurden und eine transurethrale Prostatektomie als Standardprozedere zur Symptomkontrolle durchgeführt wurde. In drei von vier Studien konnten auch in der multivariaten Analyse ein negativer Effekt durch die perioperative Transfusion von EKs gezeigt werden. Die Studien hatten allerdings nur wenige Patienten eingeschlossen und nicht für Komorbiditäten, adjuvante Therapien, sowie dem histologischen Tumorstadium adjustiert (90-93). In den sich anschließenden größeren Studien konnte kein negativer Effekt gesehen werden (94).

In den Jahren nach 1992 gewann die Früherkennung durch das PSA-Level an Stellenwert und die radikale Prostatektomie ersetzte die transurethrale Prostatektomie (78, 94-98). Eine radikale Prostatektomie wird bei Patienten durchgeführt, die nur wenige Komorbiditäten, sowie eine hohe Lebenserwartung haben, weshalb die Patienten eine ziemlich homogene Gruppe darstellten. Zudem wurde in den nun durchgeführten Beobachtungsstudien für fast alle möglichen Störfaktoren (Gleason-Score, Patientenalter, PSA-Wert, Tumorstadium, Komorbiditäten) inklusive der Anästhesieart, sowie dem Operationsjahr einbezogen, um Veränderungen in der klinischen Praxis mit abzubilden. Ein negativer Effekt von perioperativ transfundierten EKs wurde nicht gesehen (99, 100).

Die in Tiermodellen angedeuteten immunmodulatorischen Effekte durch transfundierte allogene mononukleare Zellen (MNCs – *mononuclear cells*) (101) basierte auf eine mögliche Wachstumsstimulation der CD200- sowie CD11c- präsentierenden Tumorzellen durch TGF- β , das durch T-Zellen freigesetzt wird (102). Es gibt allerdings keine RCTs, in denen frische nicht-leukozytendepletierte EKs transfundiert wurden, um den Effekt von immunkompetenten MNCs zu überprüfen.

Da außerdem die meisten Studien am kolorektalen bzw. Prostata-Karzinom-Patienten durchgeführt wurden, die wahrscheinlich nicht immunogen genug sind, um einen möglichen negativen Effekt durch perioperativ transfundierte EKs zu zeigen, ist die Aussagekraft dieser im Tiermodell dargestellten möglichen immunmodulatorischen Pfade nur gering (103).

1.3 Transfusion und perioperative Phase

Eine mögliche Immunmodulation durch transfundierte Erythrozytenkonzentrate ist vor allem perioperativ relevant, da intraoperativ einzelne Tumorzellen verteilt werden und diese durch eine geschwächte Immunabwehr schlechter unschädlich gemacht werden können. Sowohl in Tiermodellen als auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch operativen Stress die zelluläre Immunität supprimiert wird. NK-Zellen, sowie T-Zellen werden dysfunktional, wodurch sowohl die Zytotoxizität sinkt und weniger Zytokine freigesetzt werden, die eine Immunantwort auf Tumor-Antigene auslösen könnten, als auch die Proliferation und Migration der T-Zellen sinkt (10). Durch die Operation selbst kommt es außerdem zu einer systemischen Freisetzung pro-angiogener und mitogener Mediatoren wie z.B. VEGF (*Vascular epithelial growth factor*) and EGF (*epidermal growth factor*), wodurch das Tumorwachstum zusätzlich befördert wird (7).

Somit ist das Risiko für eine höhere Tumorlast sowie für Mikrometastasen und schlussendlich eine frühere Rezidiverkrankung erhöht (7-10).

1.4 Stand der Forschung

Obwohl frühere randomisierte, kontrollierte Studien, die die Transfusion von allogenen mit autologen und nicht-leukozytenreduzierte mit leukozytenreduzierten EKs verglichen haben keinen Hinweis darauf fanden, dass die perioperative Transfusion von EKs zu einem Anstieg des Rezidivrisikos führt (79-81), zeigte sich in den durchgeführten Meta-Analysen der retrospektiven Beobachtungsstudien, die Patienten mit unterschiedlichen Tumorarten mit und ohne perioperative EK-Transfusion verglichen haben, dass Patienten, die eine perioperative EK Transfusion bekommen haben ein höheres Risiko für eine Rezidivkrankung haben als Patienten, die keine EK-Transfusion erhielten (88, 89, 104-107). Allerdings müssen diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da es vielen Beobachtungsstudien an angemessener Überwachung der Gruppen-spezifischen Unterschiede bezüglich entscheidender, prognostischer Faktoren fehlt. Daher steht immer noch zur Diskussion, ob die perioperative Transfusion von EKs das Risiko für eine Rezidivkrankung nach kurativer Operation erhöht.

1.5 Das Ovarialkarzinom

Jährlich erkranken in Deutschland schätzungsweise 7.250 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Mit 3,2% der häufigsten weiblichen Tumorlokalisationen (108) liegt es somit an 8. Stelle der häufigsten Krebserkrankungen der Frau. Betrachtet man ausschließlich die malignen Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes so befindet es sich sogar auf Rang 2 (Abb. 2) (109). Aufgrund der erst spät auftretenden Symptomatik und nicht ausreichend effektiver Screeningmethoden wird es in 70% der Fälle erst in einem Spätstadium diagnostiziert (110), weswegen es die maligne Erkrankung des Genitaltraktes der Frau mit der höchsten Mortalitätsrate ist (111).

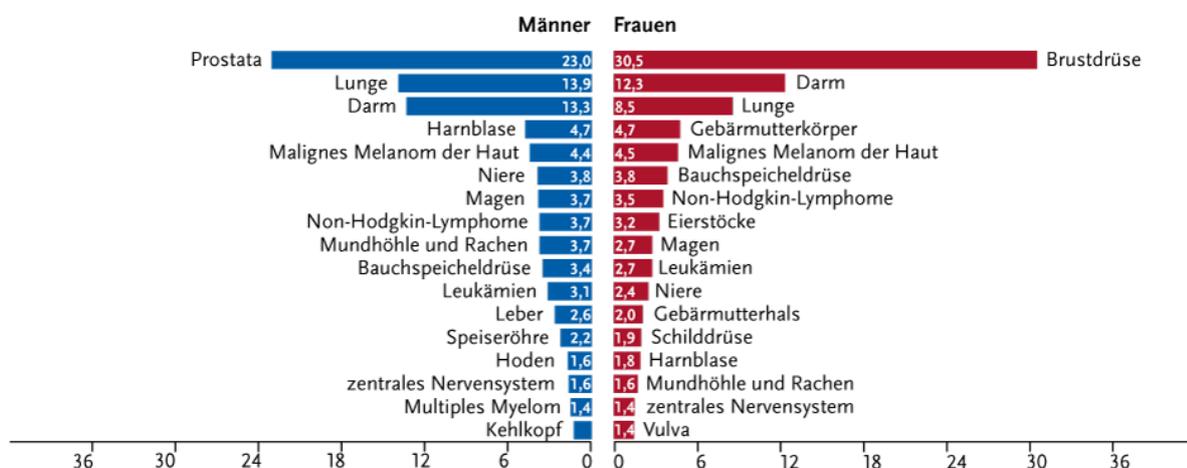


Abbildung 2 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)

(109)

Die Wahl fiel auf Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom. Aufgrund der meist erst spät im Krankheitsverlauf auftretenden Symptome kommt es in vielen Fällen auch zu einer späten Diagnose in einem bereits fortgeschrittenem Tumorstadium mit Metastasen (112).

Zu der Standardtherapie zählt die primäre Zytoreduktion, sowie anschließend 6 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (113). Die Definition einer optimalen Zytoreduktion hat sich im Laufe der Zeit verändert. Aktuell gilt die makroskopische Tumorfreiheit als optimales Ziel der primären zytoreduktiven Operation (114). Da diese der prognostisch wichtigste Faktor ist (115-117), zieht sie aufgrund der häufig bereits bestehenden Fernmetastasierung bzw. auch der großen lokalen Tumorlast im Bereich des kleinen Beckens eine Multi-Organresektion nach sich (118). Durch die Entfernung möglichst vielen Tumorgewebes werden einerseits auch schlecht durchblutete und somit pharmakologisch schwer zugängliche Areale des Tumors entfernt, andererseits kommt es in den verbleibenden Zellen zu einer höheren Proliferationsrate, weshalb sie für eine Chemotherapie besser zugänglich sind (119). Eine geringere postoperative Tumorlast benötigt somit weniger Zyklen Chemotherapie und reduziert das Risiko einer möglichen Resistenzentwicklung (120, 121). Die Überlebensrate steigt also, umso weniger Tumorgewebe postoperativ verbleibt (112, 122, 123). Während dieser Operationen kommt es allerdings oftmals zu einem signifikanten Blutverlust, der in ca. 50% der Fälle mit Hilfe einer EK-Transfusion ausgeglichen werden muss (124-126).

1.6 Fragestellung

Unsere Hypothese war es, dass durch die perioperative Transfusion von EKs die Rezidivrate nach einer Operation aufgrund eines primären Ovarialkarzinoms steigt und somit die Zeit des progressionsfreien Überlebens sinkt. Daher war das Ziel dieser Studie den Einfluss von perioperativen EK Transfusionen auf die Rezidivrate sowie das Gesamtüberleben von Patientinnen, die sich einer primären kurativen Operation aufgrund eines epithelialen Ovarialkarzinoms unterzogen haben, zu untersuchen.

Es wurden gerade Patientinnen mit Ovarialkarzinom ausgewählt, da diese aufgrund des meist fortgeschrittenen Tumorstadiums mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine perioperative EK-Transfusion benötigen (118, 124-126).

2. Methodik

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarialkarzinom (EOC – *epithelial ovarian cancer*) eingeschlossen, die sich in den Jahren zwischen 2006 bis 2014 einer primären Tumor-reduzierenden Operation, einer Komplettierungs- oder Intervalloperation in der Abteilung der Gynäkologie, Europäisches Kompetenzzentrum für Ovarialkarzinome, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland unterzogen. Sie wurden in der prospektiv gepflegten *Tumor Bank Ovarian Cancer* Datenbank (TOC, www.toc-network.de) identifiziert, die sowohl demografische Daten, als auch das Tumor-Verteilungsmuster, die histologische Tumorklassifikation sowie die erfolgten Behandlungen und den Krankheitsverlauf enthält. Es erfolgte eine Nachverfolgung alle 6 Monate im Anschluss an die primäre Operation. Die eingeschlossenen Patientinnen wurden in zwei Gruppen unterteilt:

- Patientinnen, die perioperativ eine EK-Transfusion bekommen haben und
- Patientinnen, denen perioperativ keine EKs transfundiert wurden.

Der perioperative Zeitraum umspannte die Zeit zwischen der primären Operation und der Entlassung aus dem Krankenhaus. Es wurden ausschließlich allogene, leukozytenreduzierte, nicht bestrahlte Erythrozytenkonzentrate ab einem Hämoglobinwert von 9g/dl als Transfusionstrigger transfundiert. Die Genehmigung der Ethikkommission wurde eingeholt (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Nr. EA4/128/17).

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich aufgrund eines primär epithelialen Ovarialkarzinoms, eines Tubenkarzinoms oder einer primären Peritonealkarzinose (alle zusammengefasst unter dem Begriff EOC) in der Abteilung der Gynäkologie, Europäisches Kompetenzzentrum für Ovarialkarzinome, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland einer primären tumorreduzierenden Operation, einer Komplettierungs- oder einer Intervalloperation in den Jahren zwischen Januar 2006 und Januar 2014 unterzogen haben und anschließend makroskopisch tumorfrei waren. Im Verlauf verstorbene Patientinnen wurden ebenso wie Patientinnen mit fehlenden Daten bezüglich der für ein Tumorrezidiv wichtigsten Faktoren ausgeschlossen (Abbildung 3) (127).

2.3 Endpunkte

Das Progressions-freie Überleben (PFS – *progression free survival*) wurde als primärer Endpunkt festgelegt und umfasst sowohl den Anhalt für ein Tumorrezidiv als auch das Versterben der Patientin aufgrund der Tumorerkrankung. Ein Rezidiv wurde als das Auftreten neuer Läsionen entweder in der klinischen Untersuchung, im Ultraschall oder in der Computertomografie definiert. Als sekundären Endpunkt wählten wir das Gesamtüberleben (OS – *overall survival*), dass das Versterben der Patientin unabhängig von der Todesursache bezeichnet.

2.4 Datenerhebung und Definitionen

Sowohl die demografischen als auch die klinisch-pathologischen Daten (z.B. FIGO-Stadium, TNM-Klassifikation, Grading, histologische Typisierung), die erfolgten Behandlungen und der Verlauf wurden aus der TOC Datenbank entnommen. Fehlende Daten wurde mit Hilfe von intraoperativen, anästhesiologischen und stationären medizinischen Daten ergänzt. Die die Transfusion betreffenden Daten sammelten wir aus der anästhesiologischen Datenbank, sowie aus dem Krankenhaus Datenmanagementsystem (SAP, Germany) der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum. Notwendige Informationen zur Lagerungsdauer der verwendeten Erythrozytenkonzentrate entnahmen wir der Transfusions-Datenbank, die von dem Institut für Transfusionsmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin geführt wird.

Im Gegensatz zu einer Komplettierungsoperation, die sich einer diagnostischen Laparoskopie oder einer unvollständigen Tumorreduktion ohne vorangegangene Chemotherapie anschließt, wird unter einer Intervalloperation eine operative Tumorreduktion nach neoadjuvanter Chemotherapie verstanden. Das Ziel ist eine makroskopische Tumorfreiheit zu erhalten, was bedeutet, dass maximal ein Tumorrest unter 0,5cm verbleiben darf. Im Anschluss an die Operation erhielten Patientinnen mit einem serösen *high grade* Karzinom, einem FIGO-Stadium 1c – unabhängig von der histologischen Klassifikation oder einem schlecht differenzierten endometrioidem Karzinom eine platinhaltige Chemotherapie über sechs Zyklen. Unter einem *high grade* Karzinom werden alle serösen EOCs mit mäßiger bis schlechter Differenzierung, sowie endometrioiden Karzinome mit schlechter Differenzierung verstanden. Die verbleibenden histologischen Subtypen – unabhängig von der Differenzierung – werden als *low grade* Karzinome bezeichnet.

Für die Studie wurde die im Jahr 2014 noch nicht modifizierte Version der *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* – Klassifikation verwendet.

2.5 Umgang mit systematischen Abweichungen

Wie oben bereits beschrieben unterlagen die vorangegangenen Beobachtungsstudien, die die Assoziation zwischen einer perioperativen EK-Transfusion und onkologischen Endpunkten untersucht haben, größtenteils starken statistischen Verzerrungen beim Vergleich der Patienten/-innen mit und ohne EK-Transfusion. Sowohl bezüglich klinisch-pathologischer, als auch operativer oder individueller Eigenschaften (118, 128-131).

Bei retrospektiven Beobachtungsstudien ist größte Sorgfalt notwendig, damit die in den verfügbaren Daten vorhandenen Störfaktoren, die Einfluss auf die untersuchten Endpunkte haben, nicht zu einem veränderten und eigentlich invaliden Ergebnis führen. Daher ist auch die Auswahl der statistischen Methoden ausgesprochen wichtig. In unserer Studie wurde die multivariate, proportionale Cox-Hazard-Regression (CPH – *cox proportional hazard*) genutzt, um den Einfluss der gruppenspezifischen Unterschiede auf das Ergebnis zu reduzieren. Zudem wendeten wir eine *Propensity-Score-Matching (PSM-)* Analyse an (132, 133), um eine Zufallsverteilung mit optimal ausgeglichenen Störfaktoren nachzuahmen. Hierdurch kann eine nicht-randomisierte Beobachtungsstudie im Sinne einer randomisierten, kontrollierten Studie entworfen und analysiert werden. Je nach Wahl des Propensity Scores wird die Verteilung der Störfaktoren zwischen Patientinnen mit und ohne perioperative EK-Transfusion strenger oder lockerer.

Auf Basis des aktuellen Wissenstandes bezüglich der sowohl für ein Rezidiv als auch das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom wichtigen Determinanten, berücksichtigten wir folgende Variablen – bezogen auf den primären und sekundären Endpunkt – bei der Anpassung der beiden Gruppen:

- Das Alter der Patientin
- Das FIGO Stadium
- Die Art der Operation
- Die Krankheitslast in Übereinstimmung mit dem Krankheitsscore (116, 134)
- Das Vorhandensein maligner Aszites (135)
- Ein *high grade* Ovarialkarzinom (HGSOC)
- Der Score der Operationskomplexität (135, 136)
- Eine adjuvante Chemotherapie.

Außerdem zeigten sich der präoperative Hämoglobinwert (137, 138) sowie die Anzahl der im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes transfundierten *Fresh Frozen Plasma (FFP)* (139-141) Einheiten als wichtige Determinanten, die die Wahrscheinlichkeit für ein Tumorrezidiv postoperativ erhöhen könnten. Diese beiden Variablen wurden also ebenfalls in die Analyse mit einbezogen.

2.5.1 Statistische Analyse

Die Durchführung der statistischen Analyse erfolgte mit Hilfe von *R project for Statistical Computing* (Version 3.4.3, R-packages: Gmisc, Hmisc, tableone, MatchIt, rms, survival). Mittels QQ Plots und Histogrammen wurde die grundlegende Datenverteilung geprüft. Die Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert (Standardabweichung, SD), Median (25%, 75% Quartilen) oder Frequenzen (%). Zudem erfolgte die Prüfung der kontinuierlichen Daten der Patientinnen beider Gruppen mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse bzw. des exakten Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Gruppen. Die Frequenztestung wurde mittels des exakten Fisher-Tests durchgeführt. Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin perioperativ ein EK bekommt, wurde eine multivariable, logistische Regressionsanalyse gemeinsam mit einer rückwärts gerichteten Methode basierend auf dem Aikake-Informationskriterien durchgeführt.

Durch Anwendung einer univariablen, einer multivariablen CPH-Analyse, sowie einer univariablen CPH-Analyse nach durchgeführtem PSM wurde die Assoziation der EK-Transfusion mit den primären und sekundären Endpunkten untersucht.

In die multivariable CPH-Analyse schlossen wir die oben genannten prognostischen Determinanten ein und nutzten eine rückwärts gerichtete Auswahlmethode für das auf Basis der Akaike-Informationskriterien entstandenen Regressionsmodells. Der Propensity Score wurde dem Regressionsmodell entsprechend abgeschätzt.

Hierauf erfolgte die 1:1 Paarung zwischen Patientinnen mit und ohne perioperativer EK-Transfusion, welche mit Hilfe der *Nearest-Neighbor-Methode* (142) durchgeführt wurde. Wir wählten hierzu eine Standardabweichung des Logit des PS von 0,1. Anhand von Histogrammen prüften wir die PS-Verteilung vor und nach der Angleichung. Die standardisierte Mittelwertdifferenz zwischen beiden Gruppen sollte bei weniger als 0,1 liegen (143).

Zur Abschätzung der Zeit bis zu einem Rezidiv sowie des Gesamtüberlebens, sowie dem Vergleich zwischen beiden Gruppen wurde eine Kaplan-Meier-Analyse vor und nach PSM durchgeführt. Die Testung der proportionalen Hazard Annahme erfolgte mit Hilfe von skalierten Schoenfeld-Residuen und Betrachtung der Hazard-Ratio-Diagramme. Zudem wurde die Berechnung der mittleren Nachverfolgungszeit mit Hilfe der inversen Kaplan-Meier-Methode ausgeführt. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Von den 551 Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllten, verstarben 3 Patientinnen (0,5% [95% CI, 0,11-0,7]) im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes und 19 Patientinnen mussten aufgrund

von fehlenden Daten ausgeschlossen werden, sodass insgesamt 529 Patientinnen verblieben (Abbildung 3)(127).

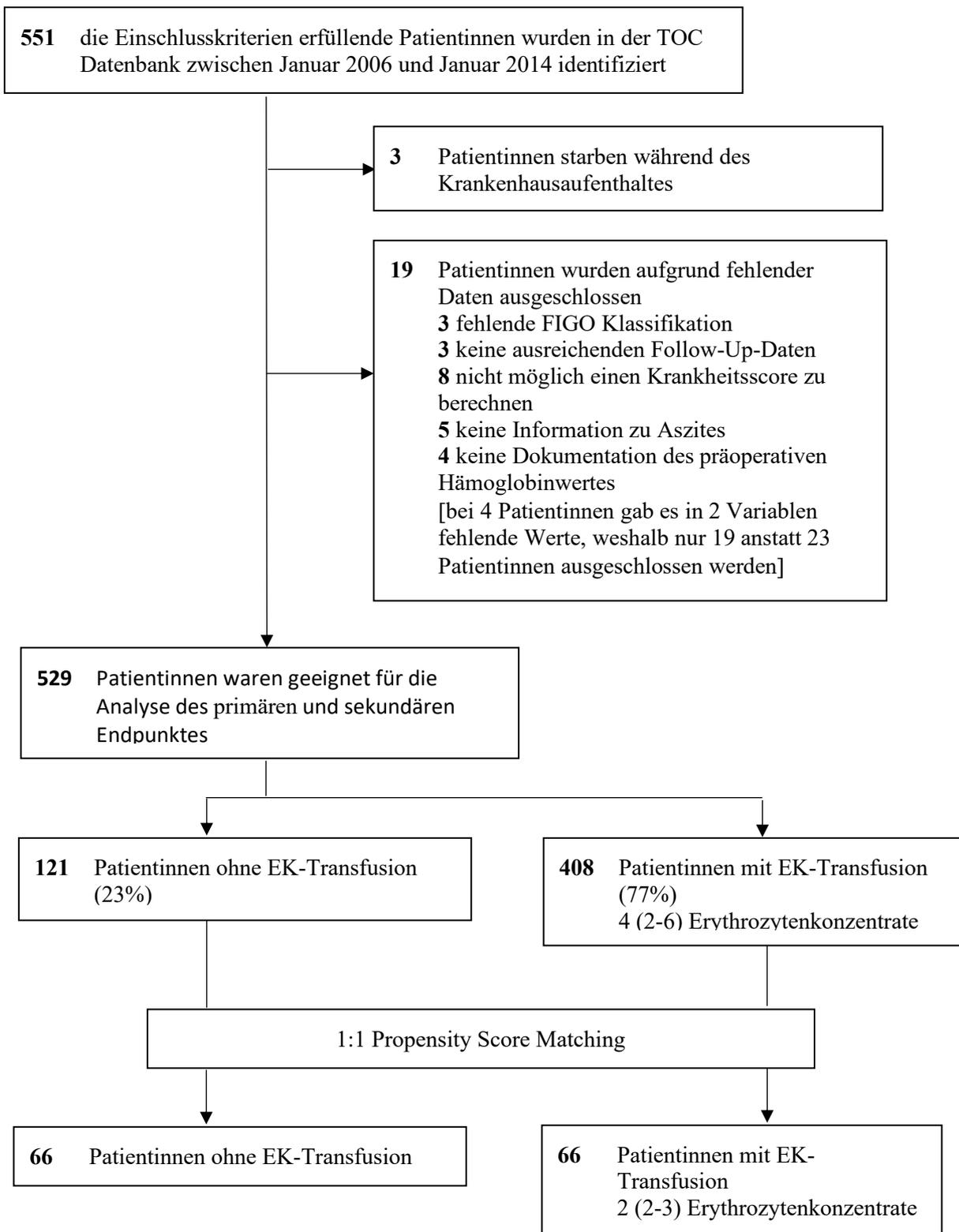


Abbildung 3 Studienpopulation – Flussdiagramm

In Anlehnung an: (127)

Die Darstellung der Daten erfolgt als Median [25%, 75% Quartilen] oder Frequenzen [%]. Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FIGO, The International Federation of Gynecologists and Obstetricians; TOC Datenbank, Tumor Bank Ovarian Cancer Datenbank.

Von den 529 Patientinnen bekamen 408 (77,1% [95% CI, 73,2-80,6]) eine perioperative EK-Transfusion, wovon 286 (54,0% [95% CI, 49,7-58,4]) die Transfusion intraoperativ und 342 Patientinnen (64,7 [95% CI, 60,3-68,6]) postoperativ erhielten. In der Gesamtheit wurden 2111 Einheiten EKs transfundiert – im Median 4 Einheiten (25%; 75% Quartilen, 2;6) pro Patientin. Es ergab sich eine mittlere Lagerungsdauer der Konzentrate von 23,5 (17,5; 28,7) Tagen. Es erfolgte eine mittlere Nachverfolgungszeit der Patientinnen von 51,4 (95% CI, 46,1-56,5) Monaten. 287 (54,2% [95% CI, 49,8-58,5]) der 408 Patientinnen in der Gruppe, die eine EK-Transfusion erhielten, verstarben entweder im Verlauf der Nachbeobachtung aufgrund der Tumorerkrankung oder bekamen eine Rezidivkrankung. Insgesamt verstarben 137 (25,8% [95% CI, 22,2-29,8]) Patientinnen unabhängig der Todesursache. Die Rezidiv-freie 5-Jahres Überlebensrate lag bei 34,0% (95% CI, 29,5-39,2), das Gesamtüberleben der Patientinnen bei 66,8% (95% CI, 61,9-72,1). Im Median lag die Dauer der Rezidiv-freien Zeit bei 30,6 (95% CI, 26,1-36,4) Monaten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht.

3.1 Risiko für die perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Wir konnten im Rahmen der univariablen Analyse signifikante Unterschiede bezüglich des Alters der Patientinnen mit und ohne perioperativer EK-Transfusion sowie des präoperativen Hämoglobinwertes sehen (Tabelle 1, linke Spalte) (127).

Tabelle 1 Demografische Daten der Studienpopulation und der gepaarten Population

In Anlehnung an: (127)

Charakteristika	Alle Patientinnen			Gepaarte Patientinnen nach PSM		
	Keine EK-Transfusion (n=121)	EK-Transfusion (n=408)	p-Wert	Keine EK-Transfusion (n=66)	EK-Transfusion (n=66)	p-Wert
Alter (Jahre)	52,0 (44,0-60,0)	58,0 (51,0-68,0)	<0,001	54,5 (46,2-64,8)	54,5 (47,0-64,5)	0,85
BMI (kg/m ²)	24,2 (21,3-27,9)	24,5 (21,8-28,1)	0,49	23,6 (21,2-26,6)	25,5 (21,3-29,7)	0,20
ASA Stadium, n (%)			0,002			0,25
ASA I	14 (12,0)	23 (5,8)		9 (14,1)	4 (6,2)	
ASA II	83 (70,9)	250 (63,0)		42 (65,6)	42 (65,6)	
ASA III	20 (17,1)	124 (31,2)		13 (20,3)	18 (28,1)	
Präoperativer Hämoglobinwert (g/dl)	13,5 (12,7-14,1)	12,5 (11,6-13,4)	<0,001	13,1 (12,3-13,8)	13,1 (12,1-14,0)	0,96

Die Darstellung der Daten erfolgt als Median [25%, 75% Quartilen] oder Frequenzen [%]. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und exaktem Fishertest. Abkürzungen: BMI, Body Mass Index; ASA, American Society of Anesthesiologists.

Die univariable Untersuchung der krankheitsbezogenen gynäkologischen Daten ergab ebenfalls signifikante Abweichung zwischen den Patientinnen mit und ohne perioperative EK-Transfusion. Insbesondere in Bezug auf den präoperativen CA-125 Wert, die FIGO-Klassifikation sowie die histologische Diagnose, den Krankheitsscore, das Tumorverteilungsmuster und der Menge an Aszites konnte ein signifikanter Unterschied gesehen werden (Tabelle 2, linke Spalte) (127).

Table 2 Gynäkologische Daten der Studienpopulation und der gepaarten Population.

In Anlehnung an: (127)

Charakteristika	Alle Patientinnen			Gepaarte Patientinnen nach PSM		
	Keine EK-Transfusion (n=121)	EK-Transfusion (n=408)	p-Wert	Keine EK-Transfusion (n=66)	EK-Transfusion (n=66)	p-Wert
Finale Diagnose, n (%)			0,32			0,60
Primäres Ovarialkarzinom	108 (89,3)	374 (91,7)		60 (90,9)	63 (95,5)	
Tubenkarzinom	8 (6,6)	14 (3,4)		3 (4,5)	2 (3,0)	
Primäre Peritonealkarzinose	5 (4,1)	20 (4,9)		3 (4,5)	1 (1,5)	
CA-125 (U/ml)	54 (22-266)	235 (52-1052)	<0,001	145 (25-397)	59 (20-231)	0,35
FIGO-Klassifikation, n (%)			<0,001			0,86
Stadium Ia	24 (19,8)	21 (5,1)		10 (15,2)	11 (16,7)	
Stadium Ib	1 (0,8)	4 (1,0)		1 (1,5)	1 (1,5)	
Stadium Ic	22 (18,2)	20 (4,9)		13 (19,7)	11 (16,7)	
Stadium IIa	6 (5,0)	8 (2,0)		4 (6,1)	4 (6,1)	
Stadium IIb	3 (2,5)	13 (3,2)		3 (4,5)	2 (3,0)	
Stadium IIc	9 (7,4)	6 (1,5)		0 (0,0)	3 (4,5)	
Stadium IIIa	10 (8,3)	10 (2,5)		5 (7,6)	4 (6,1)	
Stadium IIIb	1 (0,8)	21 (5,1)		1 (1,5)	0 (0,0)	
Stadium IIIc	39 (32,2)	255 (62,5)		25 (37,9)	28 (42,4)	
Stadium IV	6 (5,0)	50 (12,3)		4 (6,1)	2 (3,0)	
Krankheitsscore, n (%)			<0,001			0,99
niedrig	82 (67,8)	94 (23,0)		36 (54,5)	36 (54,5)	
mittel	23 (19,0)	286 (70,5)		16 (24,2)	16 (24,2)	
hoch	16 (13,2)	222 (54,4)		14 (21,2)	14 (21,2)	
Tumor Verteilungsmuster, n (%)						
Level 1, pelvin	84 (69,4)	356 (87,5)	<0,001	50 (75,8)	47 (71,2)	0,69
Level 2, extrapelvin	32 (26,4)	286 (70,3)	<0,001	26 (39,4)	26 (39,4)	0,99
Level 3, extrapelvin	19 (15,7)	231 (56,8)	<0,001	15 (22,7)	15 (22,7)	0,99
Maligner Aszites, n (%)			<0,001			0,99
keine	78 (64,5)	183 (44,9)		43 (65,2)	43 (65,2)	
< 500ml	38 (31,4)	126 (30,9)		18 (27,3)	19 (28,8)	
> 500ml	5 (4,1)	99 (24,3)		5 (7,6)	4 (6,1)	

Histologische Diagnose, n (%)			<0,001			0,99
Serös, papillär	92 (77,3)	346 (86,1)		52 (80,0)	51 (78,5)	
Muzinös	12 (10,1)	8 (2,0)		4 (6,2)	2 (3,1)	
Endometrioid	7 (5,9)	24 (6,0)		4 (6,2)	8 (12,3)	
Undifferenziert	0 (0,0)	5 (1,2)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Klarzelltumor	8 (6,7)	17 (4,2)		5 (7,7)	4 (6,2)	
Andere	0 (0,0)	2 (0,4)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Grad, n (%)			0,005			0,63
I	19 (16,0)	34 (8,5)		10 (15,4)	9 (14,1)	
II	38 (31,9)	95 (23,8)		19 (29,2)	23 (37,5)	
III	62 (52,1)	270 (67,7)		36 (55,4)	31 (48,4)	
HGSOC, n (%)	82 (67,8)	335 (82,1)	<0,001	46 (69,7)	47 (71,2)	0,99

Die Darstellung der Daten erfolgt als Median [25%, 75% Quartilen] oder Frequenzen [%]. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und exaktem Fishertest. Abkürzungen: FIGO, The International Federation of Gynecologists and Obstetricians; HGSOC, high grade serous ovarian cancer.

Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sich die Patientinnen mit und ohne EK-Transfusion im perioperativen Setting ebenfalls in Hinsicht auf die Operationskomplexität, die OP-Dauer sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die postoperative Station wie auch die adjuvante Chemotherapie und Platinsensibilität signifikant unterschieden (Tabelle 3, linke Spalte) (127).

Table 3 Operative Daten sowie adjuvante Therapie der Studienpopulation und der gepaarten Population.

In Anlehnung an: (127)

Charakteristika	Alle Patientinnen			Gepaarte Patientinnen nach PSM		
	Keine EK-Transfusion (n=121)	EK-Transfusion (n=408)	p-Wert	Keine EK-Transfusion (n=66)	EK-Transfusion (n=66)	p-Wert
Primäre Zytoreduktion	57 (47,1)	253 (62,0)		36 (54,5)	31 (47,0)	
Komplettierungsoperation	55 (45,5)	87 (21,3)		23 (34,8)	25 (37,9)	
Intervalloperation	9 (7,4)	68 (16,7)		7 (10,6)	10 (15,2)	
Operationskomplexität, n (%)			<0,001			0,99
Niedrig	29 (24,0)	30 (7,4)		14 (21,2)	14 (21,2)	
Mittel	86 (71,1)	174 (42,6)		46 (69,7)	45 (68,2)	
Hoch	6 (5,0)	204 (50,0)		6 (9,1)	7 (10,6)	
Operationsdauer (min)	200 (155-247)	265 (209-328)	<0,001	199 (159-250)	206 (165-248)	0,8
Postoperative Station, n (%)			<0,001			0,60
Periphere Station	74 (63,2)	94 (24,2)		35 (53,0)	33 (51,4)	
Überwachungsstation	14 (12,0)	80 (20,6)		10 (15,2)	14 (21,9)	
Intensivstation	29 (24,8)	214 (55,2)		21 (31,8)	17 (26,6)	
Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Tage)	12 (10,5-14,0)	15,0 (13,0-21,0)	<0,001	13,0 (11,0-14,8)	14,0 (11,0-17,0)	0,13
Adjuvante Chemotherapie, n (%)			<0,001			0,92
Keine Taxol/Carboplatin	21 (17,4)	51 (12,5)		9 (13,6)	11 (16,7)	
Andere platinhaltige Chemotherapie	81 (66,9)	335 (82,1)		47 (71,2)	45 (68,2)	
Andere	17 (14,0)	20 (4,9)		8 (12,1)	9 (13,6)	
Keine Chemotherapie	2 (1,7)	2 (0,5)		2 (3,0)	1 (1,5)	
Platinsensibilität, n (%)			<0,001			0,44
Platinsensibel	97 (80,2)	305 (74,8)		55 (83,3)	50 (75,8)	
Nicht platinsensibel	3 (2,5)	52 (12,7)		2 (3,0)	5 (7,6)	
Keine Chemotherapie	21 (17,4)	51 (12,5)		9 (13,6)	11 (16,7)	

Die Darstellung der Daten erfolgt als Median [25%, 75% Quartilen] oder Frequenzen [%]. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und exaktem Fishertest

Der Anteil an perioperativ transfundierten FFP-Einheiten war in der Gruppe der Patientinnen mit perioperativer EK-Transfusion in der unbereinigten Analyse signifikant erhöht (Tabelle 4, linke Spalte) (127).

Tabelle 4 Anästhesiologische Daten der Studienpopulation und der gepaarten Population.

In Anlehnung an: (127)

Charakteristika	Alle Patientinnen			Gepaarte Patientinnen nach PSM		
	Keine EK-Transfusion, (n=121)	EK-Transfusion (n=408)	p-Wert	Keine EK-Transfusion, (n=66)	EK-Transfusion (n=66)	p-Wert
EK-Transfusion im Krankenhausaufenthalt (Einheiten)		4,0 (2,0-6,0)			2,0 (2,0-3,0)	
EK-Lagerungsdauer (Tage)		23,5 (17,5-28,7)			23,5 (18,1-30,5)	
FFP-Transfusion im Krankenhausaufenthalt (%)	36 (29,8)	366 (89,7)	<0,001	33 (50,0)	32 (48,5)	0,99
FFP-Transfusion im Krankenhausaufenthalt (Einheiten)	0,0 (0,0-2,0)	9,0 (4,0-15,0)	<0,001	1,0 (0,0-3,0)	0,0 (0,0-3,8)	0,82

Die Darstellung der Daten erfolgt als Median [25%, 75% Quartilen] oder Frequenzen [%]. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und exaktem Fishertest. Eine Einschätzung der Operationsschwere erfolgte mittels Operationsschwere-Score. Abkürzungen: FFP, fresh frozen plasma.

Wir konnten folgende Faktoren als Risikodeterminanten für den Erhalt einer perioperativen Bluttransfusion im Anschluss an die multivariable Angleichung ausmachen:

- Ein höheres Lebensalter (pro Jahr, Odds-Ratio (OR) 1,06 [95% CI, 1,03-1,08], P<0,001),
- Eine längere Operationsdauer (pro Stunde, OR 1,51 [95% CI, 1,19-1,96], P<0,001),
- Ein niedrigerer präoperativer Hämoglobinwert (pro g/dl, OR 1,95 [95% CI, 1,58-2,47], P<0,001),
- Ein höherer Krankheitscore (moderat, OR 2,47 [95% CI, 1,31-4,80], P<0,001; hoch, OR 5,21 [95% CI, 2,60-10,9], P<0,001),
- Sowie eine höhere chirurgische Komplexität (mittel, OR 1,41 [95% CI, 0,69-2,83], P<0,001; hoch, OR 6,88 [95% CI, 2,27-23,1], P<0,001).

3.2 Perioperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und die Auswirkung auf die Endpunkte der Studie

Es zeigte sich, wie in Abbildung 4 ersichtlich, eine ausgeprägte Abweichung der Propensity Scores zwischen den Patientinnen mit und ohne perioperative EK-Transfusion vor Durchführung des Propensity Score Matchings. Nach Durchführung des Matchings ergab sich eine ausgeglichene Verteilung (Abbildung 4) (127).

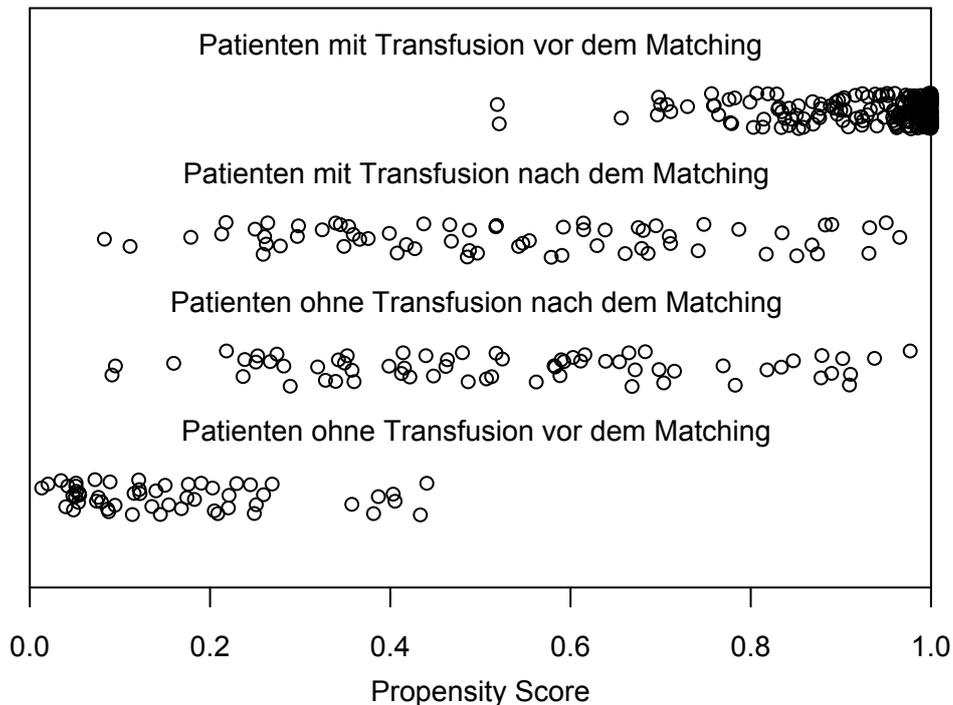


Abbildung 4 Verteilung der Propensity Scores in den verschiedenen Populationen mit und ohne Bluttransfusion vor und nach PSM

In Anlehnung an: (127)

Zudem konnte auch in den oben genannten prognostischen Faktoren zwischen den beiden Gruppen eine ausgeprägte Verzerrung gesehen werden (PS $0,89 \pm 0,20$ vs. $0,37 \pm 0,26$, $P < 0,001$, SMD 2,28, $P < 0,001$), wobei ein großer Teil der Patientinnen eine EK-Transfusion erhalten hatten (PS $\geq 0,9$ [95% CI, 68,4-77,2]) (Abbildung 5) (127).

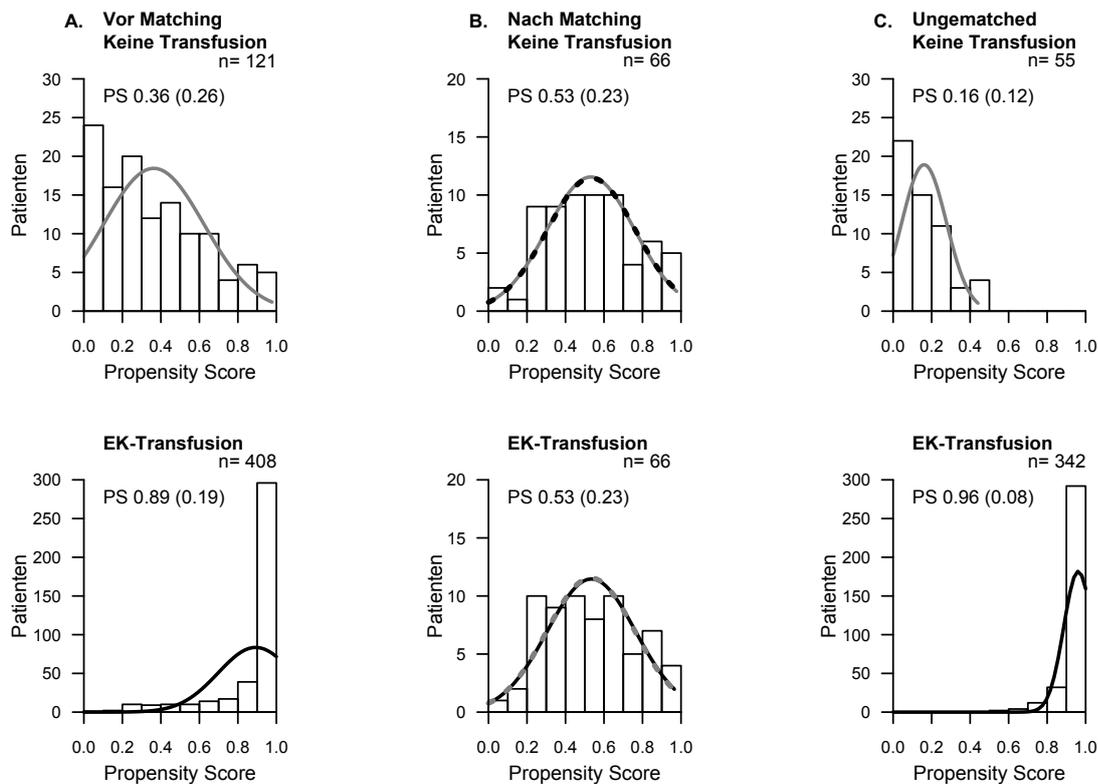


Abbildung 5 Verteilung der PS zwischen Patientinnen ohne (obere Zeile) und mit (untere Zeile) EK-Transfusion

In Spalte A vor der Paarung, Spalte B nach der Paarung und Spalte C Patientinnen, die nicht gepaart werden konnten, da es keinen passenden Paarungspartner gab. Sowohl die jeweilige Patientinnen Anzahl, sowie der mittlere PS (mit Standardabweichung) wurde angegeben. In Anlehnung an: (127).

In der unbereinigten Analyse ließ sich ein um 171% höheres Risiko einer Rezidivkrankung bzw. aufgrund der Tumorerkrankung zu versterben für Patientinnen mit perioperativer EK-Transfusion darstellen (HR 2,71 [95% CI, 1,94-3,77]), $P < 0,001$ (Tabelle 5) (127).

Table 5 Unbereinigte, multivariable und PSM bereinigte Analyse bezüglich der Assoziation zwischen perioperativer EK-Transfusion und dem Rezidiv-freien Überleben

In Anlehnung an: (127)

Charakteristika	Unbereinigt*		Multivariate CPH-Bereinigung†		PSM-Bereinigung‡	
	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert	HR (95% CI)	P-Wert
Perioperative EK-Transfusion						
Nein	Referenz	<0,001	Referenz	0,23	Referenz	0,91
Ja	2,71 (1,94-3,77)		1,26 (0,85-1,86)		1,03 (0,59-1,80)	
					Verbleibende Verzerrung nach PSM	
					SMD	P-Wert
Alter (pro Jahr)	1,01 (1,00-1,02)	0,015	1,00 (0,99-1,01)	0,33	0,099	0,85
FIGO Klassifikation						
Stadium I	Referenz		Referenz		0,171	0,86
Stadium II	2,73 (1,31-5,69)	0,007	2,14 (1,01-4,55)	0,04		
Stadium III	6,46 (3,68-11,3)	<0,001	2,78 (1,42-5,42)	0,002		
Stadium IV	8,48 (4,52-15,8)	<0,001	3,04 (1,42-6,36)	0,002		
Krankheitsscore						
Niedrig	Referenz		Referenz		<0,001	0,99
Mittel	2,26 (1,54-3,30)	<0,001	1,12 (0,71-1,76)	0,62		
Hoch	4,44 (3,22-6,12)	<0,001	1,95 (1,27-2,99)	0,05		
Maligner Aszites						
Keine	Referenz		Referenz		0,065	0,99
<500ml	1,35 (1,03-1,78)	<0,001	1,12 (0,71-1,76)			
>500ml	2,17 (1,63-2,90)	<0,001	1,95 (1,27-2,99)			
HGSOC						
Nein	Referenz		Referenz		0,039	0,99
Ja	2,28 (1,61-3,22)	<0,001	1,45 (1,00-2,09)			

Zytoreduktion						
Primäre Zytoreduktion	Referenz		Referenz		0,173	0,61
Komplettierungsoperation	0,53 (0,39-0,72)	<0,001	1,11 (0,78-1,58)	0,55		
Intervalloperation	1,87 (1,38-2,55)	<0,001	2,38 (1,62-3,50)			
Operationskomplexität						
Niedrig	Referenz		Nicht eingeschlossen		0,052	0,99
Mittel	1,23 (0,77-1,96)	0,375	Nicht eingeschlossen			
Hoch	2,88 (1,82-4,55)	<0,001	Nicht eingeschlossen			
Präoperativer Hämoglobinwert (g/dl)	0,86 (0,80-0,93)	<0,001	0,95 (0,87-1,04)	0,32	0,052	0,96
FFP Transfusion im Krankenhausaufenthalt (pro Einheit)	1,02 (1,01-1,02)	<0,001	1,00 (0,99-1,01)	0,15	0,056	0,82

* Unbereinigte, proportionale Cox Hazard Regression (Patientinnen, n=529). † Multivariable, proportionale Cox Hazard Regressionsanalyse, die eine rückwärts gewendete, variable Auswahlmethode basierend auf den Akaikeinformationskriterien (AIC) nutzt (Patientinnen n=529, Events n=287). Es wurde zudem eine adjuvante Chemotherapie als Faktor einbezogen. Bezüglich der AIC Analyse wurde der operative Komplexitätsscore vom vollständigen Modell entfernt, um das bestmöglich passende Modell bereitzustellen. ‡ Die univariable, proportionale Cox-Hazard-Regressionsanalyse nach dem propensity score matching (PSM) nutzt alle Variablen des Propensity Scores für die Berechnung (Patientinnen n=132). Die verbleibende Verzerrung nach dem PSM wurde mittels Standardabweichung (SD) eingeschätzt. Abkürzungen: FIGO, The International Federation of Gynecologists and Obstetricians; HGSOC, high grade serous ovarian cancer; FFP, fresh frozen plasma, SMD, standard mean differences.

In Anlehnung an: (127)

Im Vergleich zu Patientinnen, die keine perioperative EK-Transfusion erhalten haben (58,4% (95% CI, 49,0-69,6)), lag das 5-Jahres-Rezidiv-freie Überleben in der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion bei 26,2% (95% CI, 21,5-32,0) (Abbildung 6) (127).

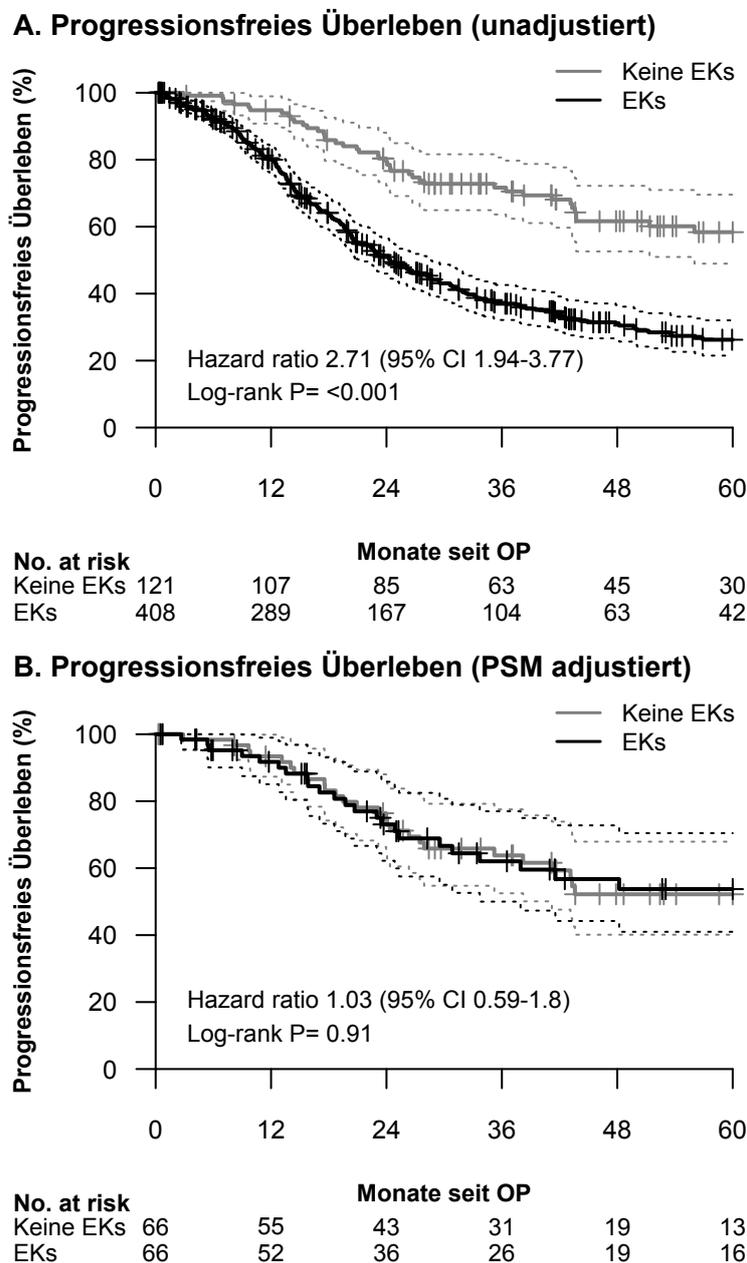


Abbildung 6 PFS der Patientinnen mit und ohne perioperative EK-Transfusion zum einen in der unbereinigten (A) und zum anderen in der PSM bereinigten (B) Analyse

Die Kaplan-Meier-Kurven werden mit 95% Konfidenzintervall gezeigt, zensierte Patientinnen werden als Skalenstrich angedeutet. Die Hazard-Ratios werden mit 95% Konfidenzintervall gezeigt. In Anlehnung an: (127)

Es fiel außerdem auf, dass eine perioperative EK-Transfusion eine höhere Gesamtmortalität nach sich zog (HR 2,87 [95% CI, 1,7-4,84], P<0,01).

Nur 61,2% (95% CI, 55,4-67,7) der Patientinnen der Gruppe mit perioperativer EK-Transfusion überlebten die anschließenden 5 Jahre verglichen mit 84,1% (95% CI, 76,8-92,1) bei Patientinnen, die keine Transfusion erhalten haben (Abbildung 7) (127).

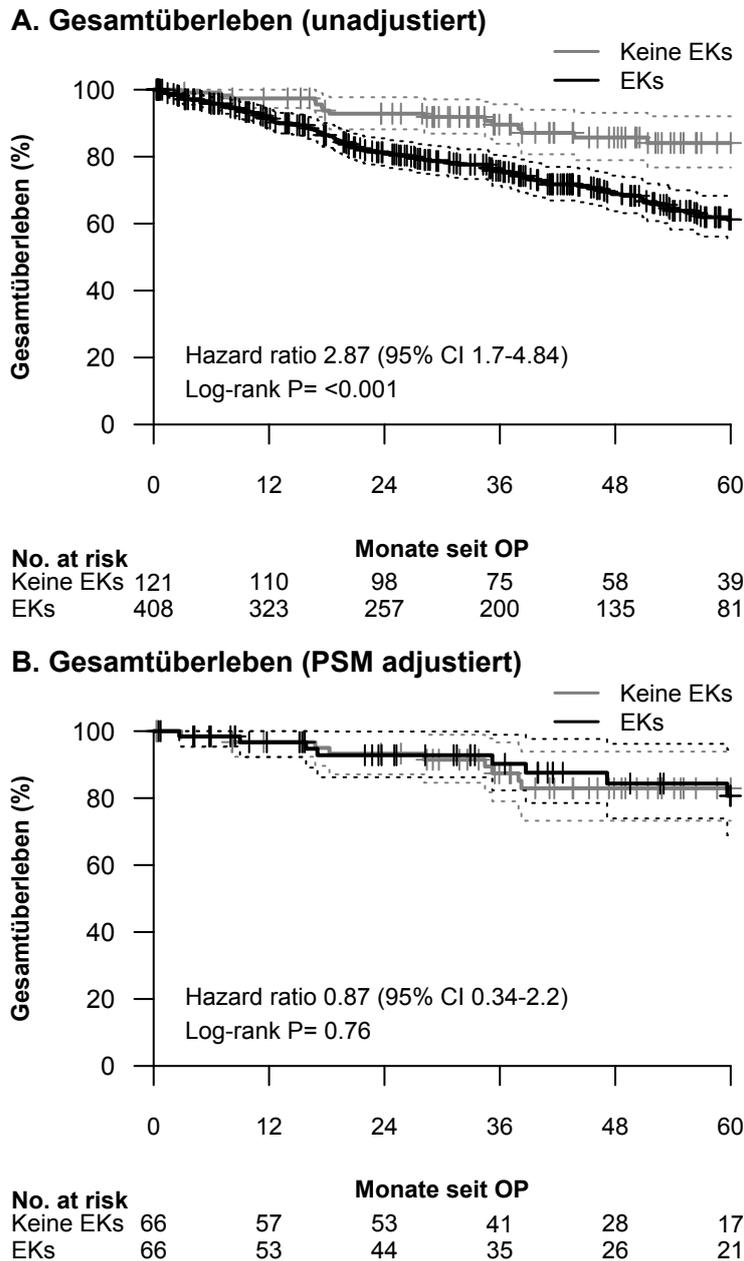


Abbildung 7 Das Gesamtüberleben der Patientinnen mit und ohne perioperative EK-Transfusion, sowohl in unbereinigter (A) als auch in PSM-bereinigter (B) Analyse

Die Kaplan-Meier-Kurven werden mit 95% Konfidenzintervall gezeigt, zensierte Patientinnen werden als Skalenstrich angedeutet. Die Hazard-Ratios werden mit 95% Konfidenzintervall gezeigt.

In Anlehnung an: (127)

Im Anschluss an die multivariablen CPH konnte nicht länger ein erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv bzw. die Tumor-bedingte Mortalität (HR 1,26 [95% CI, 0,85-1,86], $P < 0,23$) bzw. eine Reduktion des Gesamtüberlebens (HR 1,31 [95% CI, 0,71-2,40], $P < 0,37$) dargestellt werden (Tabelle 5) (127). Wir konnten mittels der 1:1 PSM Paarungsmethode 66 Paare (55% der maximal möglichen Paare) bilden. Es konnten also insgesamt 132 Patientinnen gepaart werden, die restlichen 397 Patientinnen mussten ausgeschlossen werden, da kein passender Partner innerhalb der definierten Messschieberweite vorlag. Hiervon erhielten 342 Patientinnen eine EK-Transfusion und 55 Patientinnen nicht (Abbildung 5) (127). Durch die Paarung konnte die Verzerrung der prognostisch wichtigen Variablen um 99,4% verbessert werden, was durch den prozentualen Anteil der PS-Gleichgewichtsverbesserung dargestellt wird. Im Anschluss an das PSM zeigten sich die prognostisch wichtigen Daten beider Gruppen äquivalent (PS $0,53 \pm 0,23$ vs. $0,53 \pm 0,23$, SMD 0,01, $P = 0,94$). Auch in den übrigen Merkmalen der Patientinnen beider Gruppen konnten keine weiteren Unterschiede gefunden werden (Tabelle 1-4) (127). Die nach der Paarung verbliebenen Patientinnen mit EK-Transfusion erhielten im Mittel 2 EKs (2;3) pro Patientin mit einer mittleren Lagerungsdauer der EKs von 23,5 (18,1; 30,5) Tagen. Es ergab sich eine mittlere Nachverfolgungszeit dieser Population von 52,4 Monaten (95% CI, 41,6-61,4). Sie ähnelt somit der Nachverfolgungsdauer der ursprünglichen Gesamtpopulation.

Es gab keinen Unterschied bei der Zensierung zwischen Patientinnen mit und ohne EK-Transfusion bezüglich des PFS und des OS ($P = 0,83$, $P = 0,82$).

Nach PSM-Analyse sahen wir, dass die perioperative EK-Transfusion weder das Rezidivrisiko noch die Tumor-assoziierte Mortalität (HR 1,03 [95% CI, 0,59-1,80], $P = 0,91$) bzw. die Gesamtmortalität (HR 0,87 [95% CI, 0,34-2,2], $P = 0,76$) erhöht. Die 5-Jahres Rezidiv-freie Überlebenszeit sowie das Gesamtüberleben von Patientinnen mit EK-Transfusion lag bei 53,7% (95% CI, 40,9-70,5) und 82,9% (95% CI, 73,2-93,9) vergleichen mit 52,5% (95% CI, 40,1-67,9) und 80,7% (95% CI, 68,9-94,5) der Patientinnen in der Gruppe ohne EK-Transfusion (Abbildung 6 und 7) (127).

4. Diskussion

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass eine perioperative Transfusion von EKs den postoperativen onkologischen Langzeitverlauf bei Patientinnen mit einem primären epithelialen Ovarialkarzinom nicht verschlechtert. Vielmehr spielt eine ausgeprägte Verzerrung bezüglich prognostisch wichtiger Variablen zwischen Patientinnen mit und ohne EK-Transfusion sowie der medizinischen Umstände, die zu einer Transfusion führen eine große Rolle. Im Anschluss an die Angleichung der Gruppenunterschiede bezogen auf diese wichtigen Determinanten zeigte sich in zwei verschiedenen und unabhängigen statistischen Methoden zur Adjustierung keine Assoziation der perioperativen EK-Transfusion auf das Progressions-freie Überleben bzw. das Gesamtüberleben der Patientinnen.

Vor allem intra- und postoperativ besteht bei Patienten/-innen im Rahmen der Tumorchirurgie das Risiko, dass sich versprengte bzw. verbliebene Tumorzellen erneut ansiedeln und Metastasen bilden (7, 10, 144). Daher ist ein eingeschränktes Immunsystem des/der Patienten/-innen möglicherweise ein wichtiger Prädiktor. Vor allem die Zell-vermittelte Immunität im Sinne von NK-Zellen und zytotoxischen T-Lymphozyten scheint hierbei eine große Rolle zu spielen. In Studien konnte gezeigt werden, dass deren Funktion im Anschluss an autologe perioperative EK-Transfusionen bis zu sieben Tage verringert ist (5). Daher überprüften wir in unserer Studie den Effekt einer perioperativen EK-Transfusion bei Patientinnen mit primärem epithelialen Ovarialkarzinom auf das Rezidivrisiko im Anschluss an eine kurative Tumoroperation.

Unsere Stichprobe ist eine der größten Kohorten bezüglich der Fragestellung einer Assoziation von perioperativer EK-Transfusion und Tumorrezidiv bzw. Rezidiv-freiem Überleben bei Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom. Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 50 Monaten, sodass wir den primären Endpunkt ausreichend gut beurteilen konnten. Die mittlere Rezidiv-freie Überlebenszeit von 30 Monaten stimmt mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien überein (116, 145), die ebenfalls Patientinnen einschlossen, die postoperativ makroskopisch tumorfrei waren. Allerdings konnte eine starke Verzerrung einiger wichtiger prognostischer Faktoren zwischen den beiden untersuchten Gruppen gezeigt werden. Hierunter fielen sowohl das Patientenalter, sowie der präoperative Hämoglobinwert, der Krankheitsscore, sowie die chirurgische Operationskomplexität. In der nicht-adjustierten univariaten Analyse ergab sich unter Einbeziehung dieser Faktoren ein signifikant erhöhtes Risiko der Patientinnen mit perioperativer EK-Transfusion früher ein Rezidiv zu bekommen bzw. früher zu versterben. In der multivariaten Analyse nach PSM konnte diese Assoziation allerdings nicht mehr dargestellt werden (Tabelle 5)(127).

Diese spiegeln am ehesten die medizinischen Umstände wieder, die zu einer perioperativen EK-Transfusion führen können.

In der unbereinigten Analyse zeigte unsere Studie eine Assoziation zwischen perioperativer EK-Transfusion und einem früheren Tumorrezidiv bzw. Tumor-bedingten Versterben. Das Risiko hierfür war 2,7fach erhöht. Nach Angleichung der Gruppen bezüglich der prognostisch wichtigen Determinanten ergab sich allerdings in den beiden voneinander unabhängigen statistischen Analysen (PS- und CPH-Analyse) keine Assoziation mehr. Mögliche Erklärungen hierfür können zum einen sein, dass die Immunantwort durch die EK-Transfusion nicht beeinflusst wird. Wir wissen, dass die NK-Zell-Aktivität durch lösliche Mediatoren, die von weißen Blutzellen freigesetzt werden, sowie durch das anti-inflammatorisch Zytokin TGF- β vermittelt wird. Dies konnte bisher nach Transfusion von nicht-leukozyten-reduzierten EKs gezeigt werden (5). Allerdings gibt es aktuell keine Daten darüber, ob der gleiche Effekt auch durch leukozyten-reduzierte EKs entsteht, die aktuell dem Standard entsprechen und auch in unserer Studie ausschließlich transfundiert wurden.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass die Beeinflussung des Immunsystems möglicherweise Dosis-abhängig ist (103). Da unsere Patientinnen ausschließlich leukozyten-reduzierte EKs erhalten haben, war die Dosis möglicherweise zu klein, um einen immunmodulatorischen Effekt abzubilden. Zudem spielen perioperativ andere Ereignisse wahrscheinlich eine größere Rolle. Die Operation selbst, sowie die perioperativen Umstände können durch unterschiedliche Mechanismen eine Rezidiventstehung fördern (146). Hierzu zählt eine perioperative Dysregulation von parakrinen, endokrinen, immunologischen und koagulatorischen Reaktionen. Durch die Gewebeschädigung intraoperativ werden vermehrt Prostaglandine und Katecholamine ausgeschüttet, die möglicherweise Rezeptoren auf verbleibenden Tumorzellen aktivieren und die Metastasenbildung bzw. das Überleben der Tumorzellen fördern. Außerdem ist es möglich, dass durch die Bildung von Fibrin- und Thrombozytengerinnseln um verbleibende Tumorzellen herum, sowie die operativ bedingte reduzierte Funktion von NK- sowie zytotoxischer T-Zellen, die Tumorzellen schlechter erkannt und unschädlich gemacht werden können (7, 10, 144). Die postoperative Dysfunktionalität von NK- und zytotoxischen T-Zellen konnte sowohl im Tiermodell (7, 10, 147) als auch in vivo (10, 148-151) gezeigt werden. Zudem muss die Operationsschwere als weiterer möglicher Prädiktor angesehen werden, da es Hinweise darauf gibt, dass die NK-Zellzahl postoperativ geringer ist und sich im Anschluss an eine große Operation auch erst verspätet normalisiert (7, 10, 147, 149, 152).

Unsere Studie stimmt mit den Ergebnissen einiger vorangegangener Studien mit Patientinnen mit primärem epitheliale Ovarialkarzinom überein (118) bzw. großen abdominellen Operationen aufgrund anderer Karzinome (128-131, 153-155), es gibt allerdings auch eine frühere Studie, die eine Assoziation zwischen Rezidivrate und EK-Transfusion bei Patientinnen mit EOC zeigen konnte.

In dieser Studie wurde nicht zwischen Patientinnen mit einer kompletten Zytoreduktion und Patientinnen mit einem postoperativen Tumorrest $< 1\text{cm}$ unterschieden (124). Im Laufe der Zeit änderte sich die Definition der optimalen Zytoreduktion. Aktuell wird hierunter wie bereits beschrieben eine makroskopische Tumorfreiheit verstanden (114). Umso weniger Tumorrest postoperativ verbleibt, umso geringer die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung auf die Chemotherapie und umso höher die Chance auf ein Ansprechen auf die adjuvante pharmakologische Therapie (119) (120, 121). Da dies also als wichtigster prognostischer Faktor gilt (115-117), schlossen wir in unsere Studie nur Patientinnen mit einer kompletten Zytoreduktion ein.

Des Weiteren gibt es auch aktuelle Metaanalysen über retrospektive Beobachtungsstudien, die Patienten/-innen mit unterschiedlichen Tumoridentitäten vergleichen und ein erhöhtes Rezidivrisiko im Anschluss an eine perioperative EK-Transfusion zeigen (88, 89, 104-107). Aus ethischen Gründen ist in RCTs allerdings nur ein Vergleich zwischen autologer vs. Allogener EK Transfusion bzw. Leukozyten-reduziertes EK vs. nicht-leukozyten-reduziertes EK sowie dem Hämoglobinwert, der als Transfusionstrigger herangezogen wurde möglich. Daher stammen die Ergebnisse und Daten vor allem aus retrospektiven Beobachtungsstudien, die allerdings vorsichtig interpretiert werden müssen, da Einflussfaktoren wie Komorbiditäten, perioperative Komplikationen sowie die Operationsschwere ebenfalls zu einer Transfusionsnotwendigkeit führen können. In den Metaanalysen wurde allerdings nicht einbezogen, ob die Studien für die prognostisch relevanten Faktoren adjustiert haben oder nicht, weshalb die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Unsere Studie hat ebenfalls Stärken und Schwächen. Es besteht eine klare Verzerrung prognostisch wichtiger Faktoren zwischen Patientinnen, die eine EK-Transfusion erhielten und denen, die keine benötigten, da die medizinischen Umstände, die zu einer Transfusion führen eng mit diesen verbunden sind. Eine komplette Entfernung dieser Störfaktoren ist statistisch nicht möglich, allerdings kann die Verzerrung auf ein Minimum reduziert werden, indem eine Definition der wichtigsten prognostischen Kriterien, sowie eine gute statistische Kontrolle durchgeführt wird. Wir wählten die prognostisch wichtigen Merkmale auf Basis des aktuellen Wissensstandes aus und nutzten zwei verschiedene, unabhängige statistische Methoden, um Unterschiede zwischen den beiden Patientinnen Gruppen anzugleichen.

Auch wenn es möglicherweise noch weitere – aktuell noch unbekannte – Störfaktoren gibt, deutet unsere Studie daraufhin, dass ein Großteil der statistischen Verzerrung entfernt werden konnte. Zudem erhielten viele Patientinnen in unserer Studie eine perioperative EK-Transfusion, was ebenfalls vorangegangenen Ergebnissen anderer Studien bei Patientinnen mit EOC entspricht (118).

Aufgrund dieser hohen Transfusionsrate, sowie der starken Verzerrung bezüglich der wichtigen prognostischen Determinanten und der von uns durchgeführten Paarungsmethode verloren wir viele Patientinnen, da sich für sie kein Partner finden ließ. Somit sank die statistische Kraft. Da die Kaplan-Meier-Kurven beider Gruppen allerdings fast identisch waren, ist es unwahrscheinlich, dass der Verlust an statistischer Kraft auch die Aussagekraft der Ergebnisse geschwächt hat.

In unserer Studie bekamen die Patientinnen nur nach aktuellen Standards produzierte EKs, weshalb auch nur eine Aussage über die Auswirkungen einer Transfusion dieser EKs getroffen werden kann. Auf dem aktuellen Wissensstand ist es noch unklar, ob möglicherweise eine Transfusion von älteren EKs das Risiko eines Tumorrezidivs erhöht (156, 157). Ausgehend von einer Dosisabhängigkeit des immunmodulatorischen Effekts wurden in unserer Studie im Mittel 4 EKs, und in der gepaarten Gruppe 2 EKs pro Patientin transfundiert. Möglicherweise ist diese Menge zu gering, um einen immunmodulatorischen Effekt abzubilden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in unserer Studie keine Verschlechterung des onkologischen Langzeitverlaufs durch die perioperative EK-Transfusion bei Patientinnen mit einer zytoreduktiven Operation aufgrund eines EOC gezeigt werden konnte (127).

5. Literaturverzeichnis

1. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973;5(1):253-9.
2. Opelz G, Graver B, Terasaki PI. Induction of high kidney graft survival rate by multiple transfusion. *Lancet.* 1981;6(1):1223-5.
3. Remy KR, Hall MW, Cholette J, Juffermans NP, Nicol K, Doctor A, Blumberg N, Spinella PC, Norris PJ, Dahmer MK, Muszynski JA. Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion.* 2018;58(3):804-15.
4. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):336-40.
5. Ghio M, Contini P, Negrini S, Mazzei C, Zocchi MR, Poggi A. Down regulation of human natural killer cell-mediated cytotoxicity induced by blood transfusion: role of transforming growth factor-beta, soluble Fas ligand, and soluble Class I human leukocyte antigen. *Transfusion.* 2011;51(7):1567-73.
6. Long K, Meier C, Bernard A, Williams D, Davenport D, Woodward J. T-cell suppression by red blood cells is dependent on intact cells and is a consequence of blood bank processing. *Transfusion.* 2014;51(7):1567-73.
7. Ananth AA, Tai LH, Lansdell C, Alkayyal AA, Baxter KE, Angka L, Zhang J, de Souza CT, Stephenson KB, Parato K, Bramson JL, Bell JC, Lichty BD, Auer RA. Surgical Stress Abrogates Pre-Existing Protective T Cell Mediated Anti-Tumor Immunity Leading to Postoperative Cancer Recurrence. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155947.
8. Gao J, Duan Z, Zhang L, Huang X, Long L, Tu J, Liang H, Zhan Y, Shen T, Lu F. Failure recovery of circulating NKG2D(+)CD56(dim)NK cells in HBV-associated hepatocellular carcinoma after hepatectomy predicts early recurrence. *Oncoimmunology.* 2016;5(1):e1048061.
9. Goldfarb Y, Sorski L, Benish M, Levi B, Melamed R, Ben-Eliyahu S. Improving Postoperative Immune Status and Resistance to Cancer Metastasis: a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses. *Ann Surg.* 2011;253(4):798-810.
10. Tai L-H, de Souza CT, Belanger S, Ly L, Alkayyal AA, Zhang J, Rintoul JL, Ananth AA, Lam T, Breitbart CJ, Falls TJ, Kirn DH, Bell JC, Makrigiannis AP, Auer RA. Preventing Postoperative Metastatic Disease by Inhibiting Surgery-Induced Dysfunction in Natural Killer Cells. *Cancer Res.* 2013;73(1):97-107.
11. Shapiro MJ. To filter blood or universal leukoreduction: what is the answer? *Crit Care.* 2004;8 Suppl 2(Suppl 2):S27-30.

12. Sut C, Tariket S, Chou ML, Garraud O, Laradi S, Hamzeh-Cognasse H, Seghatchian J, Burnouf T, Cognasse F. Duration of red blood cell storage and inflammatory marker generation. *Blood Transfus.* 2017;15(2):145-52.
13. Sharma RR, Marwaha N. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transfus Sci.* 2010;4(1):3-8.
14. Storb R, Rudolph RH, Graham TC, Thomas DE. The Influence of Transfusions from Unrelated Donors upon Marrow Grafts Between Histocompatible Canine Siblings. *J Immunol.* 1971;107(2):409-13.
15. Storb R, Epstein RB, Rudolph RH, Thomas DE. The Effect of Prior Transfusion on Marrow Grafts between Histocompatible Canine Siblings. *J Immunol.* 1970;105(3):627-33.
16. Desmarests M, Cadwell CM, Peterson KR, Neades R, Zimring JC. Minor histocompatibility antigens on transfused leukoreduced units of red blood cells induce bone marrow transplant rejection in a mouse model. *Blood.* 2009;114(11):2315-22.
17. Patel SR, Zimring JC. Transfusion Induced Bone Marrow Transplant Rejection Due to Minor Histocompatibility Antigens. *Transfus Med Rev.* 2013;27(4):241-8.
18. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev.* 2007;21(6):327-48.
19. Reed W, Lee TH, Norris PJ, Utter GH, Busch MP. Transfusion-Associated Microchimerism: A New Complication of Blood Transfusions in Severely Injured Patients. *Semin Hematol.* 2007;44(1):24-31.
20. Lee T-H, Paglieroni T, Ohto H, Holland PV, Busch MP. Survival of Donor Leukocyte Subpopulations in Immunocompetent Transfusion Recipients: Frequent Long-Term Microchimerism in Severe Trauma Patients. *Blood.* 1999;93(9):3127-39.
21. Saas P, Angelot F, Bardiaux L, Seilles E, Garnache-Ottou F, Perruche S. Phosphatidylserine-expressing cell by-products in transfusion: A pro-inflammatory or an anti-inflammatory effect? *Transfus Clin Biol.* 2012;19(3):90-7.
22. Frabetti F, Musiani D, Marini M, Fanelli C, Coppola S, Ghibelli L, Tazzari PL, Bontadini A, Tassi C, Conte R. White cell apoptosis in packed red cells. *Transfusion.* 1998;38(11-12):1082-9.
23. Doffek K, Chen X, Sugg SL, Shilyansky J. Phosphatidylserine inhibits NF κ B and p38 MAPK activation in human monocyte derived dendritic cells. *Mol Immunol.* 2011;48(15-16):1771-7.
24. Ghio M, Contini P, Ubezio G, Ansaldi F, Setti M, Tripodi G. Blood transfusions with high levels of contaminating soluble HLA-I correlate with levels of soluble CD8 in recipients' plasma; a new control factor in soluble HLA-I-mediated transfusion-modulated immunomodulation? *Blood Transfus.* 2014;12 Suppl 1(Suppl 1):s105-8.

25. Ghio M, Contini P, Mazzei C, Merlo A, Filacj G, Setti M, Indiveri F, Puppo F. In vitro immunosuppressive activity of soluble HLA class I and Fas ligand molecules: do they play a role in autologous blood transfusion? *Transfusion*. 2001;41(8):988-96.
26. Vallion R, Bonnefoy F, Daoui A, Vieille L, Tiberghien P, Saas P, Perruche S. Transforming growth factor- β released by apoptotic white blood cells during red blood cell storage promotes transfusion-induced alloimmunomodulation.: Apoptotic WBC limit RBC alloimmunization. *Transfusion*. 2015;55(7):1721-35.
27. Bury TB, Corhay JL, Radermecker MF. Histamine-induced inhibition of neutrophil chemotaxis and T-lymphocyte proliferation in man. *Allergy*. 1992;47(6):624-9.
28. Peterson CGB, Skoog V, Venge P. Human Eosinophil Cationic Proteins (ECP and EPX) and Their Suppressive Effects on Lymphocyte Proliferation. *Immunobiology*. 1986;171(1-2):1-13.
29. Remy KR, Natanson C, Klein HG. The influence of the storage lesion(s) on pediatric red cell transfusion. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(3):277-85.
30. Alshalani A, Acker JP. Red blood cell membrane water permeability increases with length of ex vivo storage. *Cryobiology*. 2017;76:51-8.
31. D'Alessandro A, Gray AD, Szczepiorkowski ZM, Hansen KC, Herschel LH, Dumon LJ. Red blood cell metabolic responses to refrigerated storage, rejuvenation, and frozen storage. *Transfusion*. 2017;57(4):1019-30.
32. D'Alessandro A, Kriebardis AG, Rinalducci S, Antonelou MH, Hansen KC, Papassideri IS, Zolla L. An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omics technologies. *Transfusion*. 2015;55(1):205-19.
33. Spinella PC, Sparrow RL, Hess JR, Norris PJ. Properties of stored red blood cells: understanding immune and vascular reactivity. *Transfusion*. 2011;51(4):894-900.
34. Zimrin AB, Hess JR. Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang*. 2009;96(2):93-103.
35. D'Alessandro A, Nemkov T, Kelher M, West BF, Schwindt RK, Banerjee A, Moore EE, Silliman CC, Hansen KC. Routine storage of red blood cell (RBC) units in additive solution-3: a comprehensive investigation of the RBC metabolome. *Transfusion*. 2015;55(6):1155-68.
36. Delobel J, Prudent M, Rubin O, Crettaz D, Tissot JD, Lion N. Subcellular fractionation of stored red blood cells reveals a compartment-based protein carbonylation evolution. *J Proteomics*. 2012;76 Spec No.:181-93.
37. Wang D, Cortès-Puch I, Sun J, Solomin SB, Kaniyas T, Remy KE, Alimchandani M, Feng J, Quezado M, Helms C, Perlegas A, Gladwin MT, Kim-Shapiro DB, Klein HB, Natanson C. Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia. *Transfusion*. 2014;54(7):1712-24.

38. Donadee C, Raat NJH, Kanas T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, Zhao X, Liu C, Reynolds H, Azarov I, Frizzell S, Meyer ME, Donnenberg AD, Qu L, Triulzi D, Kim-Shapiro DB, Gladwin MT. Nitric Oxide Scavenging by Red Blood Cell Microparticles and Cell-Free Hemoglobin as a Mechanism for the Red Cell Storage Lesion. *Circulation*. 2011;124(4):465-76.
39. Remy KE, Sun J, Wang D, Welsh J, Solomon SB, Klein HG, Natanson C, Cortès-Puch I. Transfusion of recently donated (fresh) red blood cells (RBCs) does not improve survival in comparison with current practice, while safety of the oldest stored units is yet to be established: a meta-analysis. *Vox Sang*. 2016;111(1):43-54.
40. Remy KE, Spinella PC. Red blood cell storage age – what we know from clinical trials. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(11):1011-3.
41. Baek JH, Yalamanoglu A, Gao Y, Guenster R, Spahn DR, Schaer DJ, Buehler PW. Iron accelerates hemoglobin oxidation increasing mortality in vascular diseased guinea pigs following transfusion of stored blood. *JCI Insight*. 2017;2(9):e93577.
42. Baek JH, D'Agnillo F, Vallelian F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y, Schaer DJ, Buehler PW. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1444-58.
43. Hod EA, Spitalnik SL. Stored red blood cell transfusions: Iron, inflammation, immunity, and infection. *Transfus Clin Biol*. 2012;19(3):84-9.
44. Spitalnik SL. Stored RBC Transfusions: Iron, Inflammation, Immunity, Infection. *Transfusion*. 2014;54(10):2365-71.
45. Ganz T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1721-41.
46. Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):500-10.
47. Ganz T, Nemeth E. Iron Metabolism: Interactions with Normal and Disordered Erythropoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(5):a011668.
48. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Tanca L, Cherchi MC, Floris C, Omoto I, Barracca A, Ganz T. The Role Of Inflammation, Iron, And Nutritional Status In Cancer-Related Anemia: Results Of A Large, Prospective, Observational Study. *haematologica*. 2014;100(1):124-32.
49. Porto BN, Alves LS, Fernández PL, Dutra TP, Figueiredo RT, Graca-Souza AV, Bozza MT. Heme Induces Neutrophil Migration and Reactive Oxygen Species Generation through Signaling Pathways Characteristic of Chemotactic Receptors. *J Biol Chem*. 2007;282(33):24430-6.

50. Graca-Souza AV, Arruda MAB, de Freitas MS, Barja-Fidalgo C, Oliveira PL. Neutrophil activation by heme: implications for inflammatory processes. *Blood*. 2002;99(11):4160-5.
51. Yazdanbakhsh K, Bao W, Zhong H. Immunoregulatory Effects of Stored Red Blood Cells. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;1:466-9.
52. Theurl I, Fritsche G, Ludwiczek S, Garimorth K, Bellmann-Weiler R, Weiss G. The Macrophage: A Cellular Factory at the Interphase Between Iron and Immunity for the Control of Infections. *Biometals*. 2005;18(4):359-67.
53. Walker EMJ, S.M. W. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci*. 2000;30(4):354-65.
54. Patel MB, Proctor KG, Mejtschak M. Extracellular Ubiquitin Increases in Packed Red Blood Cell Units During Storage. *J Surg Res*. 2006;135(2):226-32.
55. Majetschak M, Krehmeier U, Bardenheuer M, Quintel M, Voggenreiter G, Obertacke U. Extracellular ubiquitin inhibits the TNF- α response to endotoxin in peripheral blood mononuclear cells and regulates endotoxin hyporesponsiveness in critical illness. *Blood*. 2003;101(5):1882-90.
56. Zhu X, Yu B, You P, Fang Y, Yang L, Xia R. Ubiquitin released in the plasma of whole blood during storage promotes mRNA expression of Th2 cytokines and Th2-inducing transcription factors. *Transfus Apher Sci*. 2012;47(3):305-11.
57. Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: Extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics*. 2010;73(10):1907-20.
58. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev*. 2007;21(3):157-71.
59. Sadallah S, Eken C, Schifferli JA. Erythrocyte-derived ectosomes have immunosuppressive properties. *J Leukoc Biol*. 2008;84(5):1316-25.
60. Leroyer AS, Isobe H, Lesèche G, Castier Y, Wassef M, Mallat Z, Binder BR, Tedgui A, Boulanger CM. Cellular Origins and Thrombogenic Activity of Microparticles Isolated From Human Atherosclerotic Plaques. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(7):772-7.
61. Caby M-P, Lankar D, Vincendeau-Scherrer C, Raposo G, Bonnerot C. Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *Int Immunology*. 2005;17(7):879-87.
62. Dey-Hazra E, Hertel B, Kirsch T, Woywodt A, Haller H, Haubitz M, Erdbruegger U. Detection of circulating microparticles by flow cytometry: influence of centrifugation, filtration of buffer, and freezing. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:1125-33.
63. Rubin O, Crettaz D, Tissot J-D, Lion N. Pre-analytical and methodological challenges in red blood cell microparticle proteomics. *Talanta*. 2010;82(1):1-8.

64. Jy W, Mao WW, Horstman L, Tao J, Ahn YS. Platelet microparticles bind, activate and aggregate neutrophils in vitro. *Blood Cells Mol Dis.* 1995;21(3):217-31a.
65. Rubin O, Crettaz D, Canellini G, Tissot J-D, Lion N. Microparticles in stored red blood cells: an approach using flow cytometry and proteomic tools. *Vox Sang.* 2008;95(4):288-97.
66. Baj-Krzyworzeka M, Majka M, Pratico D, Ratjczak J, Vilsaire G, Kijowski J, Reza R, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp Hematol.* 2002;30(5):450-9.
67. Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, Geuze HJ. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med.* 1996;183(3):1161-72.
68. Bakkour S, Acker JP, Chafets DM, Inglis HC, Norris PJ, Lee T-H, Busch MP. Manufacturing method affects mitochondrial DNA release and extracellular vesicle composition in stored red blood cells. *Vox Sang.* 2016;111(1):22-32.
69. Bicalho B, Pereira AS, Acker JP. Buffy coat (top/bottom)- and whole-blood filtration (top/top)-produced red cell concentrates differ in size of extracellular vesicles. *Vox Sang.* 2015;109(3):214-20.
70. Sadallah S, Eken C, Martin PJ, Schifferli JA. Microparticles (ectosomes) shed by stored human platelets downregulate macrophages and modify the development of dendritic cells. *J Immunol.* 2011;186(11):6543-52.
71. Vasina EM, Cauwenberghs S, Feijge MAH, Heemskerk JWM, Weber C, Koenen RR. Microparticles from apoptotic platelets promote resident macrophage differentiation. *Cell Death Dis.* 2011;2(9):e211.
72. Danesh A, Inglis HC, Jackman RP, Wu S, Deng X, Muench MO, Heitmann JW, Norris PJ. Exosomes from red blood cell units bind to monocytes and induce proinflammatory cytokines, boosting T-cell responses in vitro. *Blood.* 2014;123(5):687-96.
73. Ren Y, Yang J, Xie R, Gao L, Yang Y, Fan H, Qian K. Exosomal-like vesicles with immunomodulatory features are present in human plasma and can induce CD41 T-cell apoptosis in vitro. *Transfusion.* 2011;51(5):1002-11.
74. Lai CP, Mardini O, Ericsson M, Prabhakar S, Maguire CA, Chen JW, Tannous BA, Breakefield XO. Dynamic biodistribution of extracellular vesicles in vivo using a multimodal imaging reporter. *ACS Nano.* 2014;8(1):483-94.
75. C.L. G. Red blood cells for cancer patients. *Lancet.* 1981;2(8242):363.
76. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion.* 1995;35(9):760-8.
77. Brand A, J.G. H, editors. *Clinical studies of blood transfusion and cancer.* Bethesda (MD): AABB; 1999.

78. P.M. N, P.C. W, M. Z, Baldwin ML, Piantadosi S. Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving autologous or homologous blood. *Transfusion*. 1992;32(1):31-6.
79. Busch OR, Hop WC, Hoynck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood Transfusions and Prognosis in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 1993;328(19):1372-6.
80. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, Jauch K-W, Gabka C, Mempel M, Dieterich H-J, Eissner H-J-, Schildberg F-W. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol*. 1994;12(9):1859-67.
81. Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM, van de Velde CJ, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB, Pahlplatz P, Eeftink Schattenkerk M, Wobbles T, de Vries JE, Klementsich P, van de Maas AH. A randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet*. 1994;344(8922):573-8.
82. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Transfusion*. 1996;36(2):175-86.
83. F.A. M, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg*. 1998;85(2):171-8.
84. Möller P, Momburg F, Koretz K, Moldenhauer G, Herfarth C, Otto HF, Hämmerling GJ, Schlag P. Influence of major histocompatibility complex class I and II antigens on survival in colorectal carcinoma. *Cancer Res*. 1991;51(2):729-36.
85. Smith ME, Marsh SG, Bodmer JG, Gelsthorpe K, Bodmer WF. Loss of HLA-A, B, C allele products and lymphocyte function-associated antigen 3 in colorectal neoplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(14):5557-61.
86. Bontkes HJ, Walboomers JM, Meijer JL, Helmerhorst TJ, Stern PL. Specific HLA class I down-regulation is an early event in cervical dysplasia associated with clinical progression. *Lancet*. 1998;351(9097):187-8.
87. Lindner BJ, Frank I, Chevillat JC, Tollefson MK, R.H. T, Tarrell RF, Thapa P, A. BS. The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *Eur Urol*. 2013;63(5):839-45.
88. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of Allogeneic Red Blood Cell Transfusions on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg*. 2012;256(2):235-44.
89. Liu L, Wang Z, Jiang S, Shao B, Liu J, Zhang S, Zhou Y, Zhou Y, Zhang Y. Perioperative Allogeneic Blood Transfusion Is Associated with Worse Clinical Outcomes for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64261.

90. Heal JM, Chuang C, Blumberg N. Perioperative blood transfusion and prostate cancer recurrence and survival. *Am J Surg.* 1988;156(5):374-80.
91. McClinton S, Moffal LE, Scott S, Urbaniak SJ, Kerridge DF. Blood transfusions and survival following surgery for prostatic carcinoma. *Br J Surg.* 1990;77(2):140-2.
92. Davies AHR, P.; Cranston, D.; Clarke, P.J.; . Effect of blood transfusion on survival after radiotherapy as treatment for carcinoma of the prostate. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73:116-8.
93. Eickhof JH, Göte H, Baeck J. Perioperative blood transfusion in relation to tumor recurrence and death after surgery for prostatic cancer. *Br J Urol.* 1991;68(6):608-11.
94. Velagapudi SR, Frydenberg M, Oesterling JE, Bergstralh EJ, Moore SB, Ruckle HC, Zincke H. Homologous blood transfusion in patients with prostate cancer: no effect on tumor progression or survival. . *Urology.* 1994;43(6):821-7.
95. Yeoh TZ, Scavonetto F, Weingarten TN, Karnes RJ, van Buskirk CM, Hanson AC, Schroeder DR, Sprung J. Perioperative allogeneic nonleukoreduced blood transfusion and prostate cancer outcomes after radical prostatectomy. *Transfusion.* 2014;54(9):2175-81.
96. Chalfin HJ, Frank SM, Feng Z, Trock BJ, Drake CG, Partin AW, Humphreys E, Ness PM, Jeong BC, Lee SB, Han M. Allogeneic versus autologous blood transfusion and survival after radical prostatectomy. *Transfusion.* 2014;54(9):2168-74.
97. Paul R, Schmid R, Busch R, van Randenborgh H, Alschibaja M, Schöler S, Hartung R. Influence of blood transfusions during radical retropubic prostatectomy on disease outcome. *Urology.* 2006;67(1):137-41.
98. Ford BS, Sharma S, Rezaishiraz H, Huben RS, Mohler JL. Effect of perioperative blood transfusion on prostate cancer recurrence. *Urol Oncol.* 2008;26(4):364-7.
99. Morgan TM, Barocas DA, Chang SS, Phillips SE, Salem S, Clark PE, Penson DF, Smith JA, Cookson MS. The relationship between perioperative blood transfusion and overall mortality in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol.* 2013;31(6):871-7.
100. Guzzo TH, Dluzniewski P, Orosco R, Platz EA, Partin AW, Han M. Prediction of mortality after radical prostatectomy by Charlson comorbidity index. *Urology.* 2010;76(3):553-7.
101. Bordin JO, Blajchman MA. Blood transfusion and tumor growth in animal models. Bethesda (MD): AABB; 1997.
102. Clark DA, Gorczynski RM, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation due to peripheral blood dendritic cells expressing the CD200 tolerance signaling molecule and alloantigen. *Transfusion.* 2008;48(5):814-21.
103. Vamvakas EC. Allogeneic blood transfusion and cancer recurrence: 20 years later. *Transfusion.* 2014;54(9):2149-53.

104. Cata JP, Lasala J, Pratt G, Fend L, Shah JB. Association between perioperative blood transfusions and clinical outcomes in patients undergoing bladder cancer surgery: a systematic review and meta-analysis study. *J Blood Transfus.* 2016;2016:9876394.
105. Li S-L, Ye Y, Yuan X-H. Association between Allogeneic or Autologous Blood Transfusion and Survival in Patients after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0171081.
106. Sun C, Wang Y, Yao H, Hu ZQ. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2015;13:102-10.
107. Wang Y-L, Jian B, Yin F-F, Shi H-Q, Xu X-D, Zheng S-S, Wu S, Hou S-C. Perioperative Blood Transfusion Promotes Worse Outcomes of Bladder Cancer after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130122.
108. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014: Zentrum für Krebsregisterdaten; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland E.V.; 2017 [updated 24.01.2019; cited 2019 24.01.2019]. 16-8]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c56_eierstoecke.pdf? blob=publicationFile.
109. Robert-Koch-Institut. Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2014 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs). In: Deutschland Ki, editor. 11 ed. Krebs in Deutschland: Robert-Koch-Institut; 2017. p. S.16.
110. Burges A, Schmalfeldt B. Ovarialkarzinom - Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt.* 2011;108(38):635-41.
111. Robert-Koch-Institut. Anzahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2014 [Tabelle]. 2017 [cited 2020 10.09.2020]. 11:[S.17]. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf? blob=publicationFile.
112. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1975;42:101-4.
113. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-59.
114. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):69-74.

115. Fotopoulou C, Richter R, Braicu EI, Schmidt S-C, Lichtenegger W, Sehouli J. Can complete tumor resection be predicted in advanced primary epithelial ovarian cancer? A systematic evaluation of 360 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(12):1202-10.
116. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, Hamilton CA, Krivak TC, Maxwell LG. Does Aggressive Surgery Improve Outcomes? Interaction Between Preoperative Disease Burden and Complex Surgery in Patients With Advanced-Stage Ovarian Cancer: An Analysis of GOG 182. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):937-43.
117. Pomel C, Jeyarajah A, Oram D, Shepherd J, Milliken D, Dauplat J, Reynolds K. Cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Cancer imaging.* 2007;7(1):210-5.
118. Warner LL, Dowdy SC, Martin JR, Lemens MA, McGree ME, Weaver AL, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. The impact of perioperative packed red blood cell transfusion on survival in epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2013;23(9):1612-9.
119. Du Bois A, Harter P. The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2006;17(10):234-40.
120. Bruchovsky N, Goldie JH. Drug and Hormone Resistance in Neoplasia. Bruchovsky N, Goldie JH, editors. Boca Raton: CRC Press 1983.
121. Skipper HE. Stepwise progress in the treatment of disseminated cancers. *Cancer.* 1983;51(10):1773-6.
122. Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surg Clin North Am.* 1978;58(1):131-42.
123. Wharton JT, Herson J. Surgery for common epithelial tumors of the ovary. *Cancer.* 1981;48(2 Suppl):582-9.
124. De Oliveira Jr GS, Schink JC, Buoy C, Ahmad S, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. The association between allogeneic perioperative blood transfusion on tumour recurrence and survival in patients with advanced ovarian cancer. *Transfus Med.* 2012;22(2):97-103.
125. Kaneko M, Sasaki S, Ishimaru K, Terai E, Nakayama H, Watanabe T. The Impact of Perioperative Allogeneic Blood Transfusion on Survival in Elderly Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2015;35(6):3553-8.
126. Prescott LS, Aloia TA, Brown AJ, Taylor JS, Munsell MF, Sun CC, Schmeler KM, Levenback CF, Bodurka DC. Perioperative blood transfusion in gynecologic oncology surgery: Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Database. *Gynecol Oncol.* 2016;136(1):65-70.

127. Hunsicker O, Gericke S, Graw JA, Krannich A, Boemke W, Meyer O, Braicu I, Spies C, Sehouli J, Pruß A, Feldheiser A. Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer. *Transfusion*. 2019;59(12):3589-600.
128. Müller SA, Mehrabi A, Rahbari NN, Warschkow R, Elbers H, Leowardi C, Fonouni H, Tarantino I, Schemmer P, Schmied BM, Büchler MW. Allogeneic Blood Transfusion Does Not Affect Outcome After Curative Resection for Advanced Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(1):155-64.
129. Tarantino I, Ukegijini K, Warschkow R, Schmied BM, Steffen T, Ulrich A, Müller SA. Blood transfusion does not adversely affect survival after elective colon cancer resection: a propensity score analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(6):841-9.
130. Warschkow R, Güller U, Köberle D, Müller S, Steffen T, Thurnheer M, Schmied B, Tarantino I. Perioperative Blood Transfusions Do Not Impact Overall and Disease-Free Survival After Curative Rectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis. *Ann Surg*. 2014;259(1):131-8.
131. Yang T, Lu J-H, Lau WL, Zhang T-Y, Zhang H, Shen Y-N, Alshebeeb K, Wu M-C, Schwartz M, Shen F. Perioperative blood transfusion does not influence recurrence-free and overall survivals after curative resection for hepatocellular carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis. *J Hepatol*. 2016;64(3):583-93.
132. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424.
133. Rubin DB. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 2):757-63.
134. Hamilton CA, Miller A, Miller C, Krivak TC, Farley JH, Chernofsky MR, Stany MP, Rose SG, Markman M, Ozols RF, Armstrong DK, Maxwell LG. The impact of disease distribution on survival in patients with stage III epithelial ovarian cancer cytoreduced to microscopic residual: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):521-6.
135. Hamilton CA, Miller A, Casablanca Y, Horowitz NS, Rungruang B, Krivak TC, Richard SD, Rodriguez SD, Birrer MJ, Backes FJ, Geller MA, Quinn M, Goodheart MJ, Mutch DG, Kavanagh JJ, Maxwell GL, Bookman MA. Clinicopathologic characteristics associated with long-term survival in advanced epithelial ovarian cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data study. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):275-80.
136. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Relationship among surgical complexity, short-term morbidity, and overall survival in primary surgery for advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):676 e1-7.

137. Zhang YJ, Chen YY, Chen DT, Jiang Y, Huang W, Ouyang HD, Xing W, Zeng MS, Xie XM, Zeng W. Impact of preoperative anemia on relapse and survival in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2014;14:844.
138. Zhu W, Xu B. Association of Pretreatment Anemia with Pathological Response and Survival of Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136268.
139. Shiba H, Ishida Y, Haruki K, Furukawa K, Fujiwara Y, Iwase R, Ohkuma M, Ogawa M, Misawa T, Yanaga K. Negative Impact of Fresh-frozen Plasma Transfusion on Prognosis after Hepatic Resection for Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(6):2723-8.
140. Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, Futagawa Y, Furukawa K, Haruki K, Iida T, Iwase R, Yanaga K. Negative Impact of Fresh-frozen Plasma Transfusion on Prognosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Pancreatic Resection. *Anticancer Res*. 2013;33(9):4041-7.
141. Tomimaru Y, Wada H, Marubashi S, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Noda T, Umeshita K, Doki Y, Mori M, Nagano H. Fresh frozen plasma transfusion does not affect outcomes following hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010;16(44):5603-10.
142. Austin PC. A comparison of 12 algorithms for matching on the propensity score. *Stat Med*. 2013;33(6):1057-69.
143. Normand S-LT, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, McNeil BJ. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: A matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(4):387-98.
144. Seth R, Tai L-H, Falls T, de Souza C, Bell J, Carrier M, Atkins H, Boushey R, Auer RA. Surgical Stress Promotes the Development of Cancer Metastases by a Coagulation-Dependent Mechanism Involving Natural Killer Cells in a Murine Model. *Ann Surg*. 2013;258(1):158-68.
145. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, Kim JW, Raspagliesi F, Lampe B, Landoni F, Meier W, Cibula D, Mustea A, Mahner S, Runnebaum IB, Schmalfeldt B, Burger A, Kimmig R, Wagner UAG, Du Bois A. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):5500-.
146. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical preoperative period to improve long-term cancer outcomes *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(4):213-26.

147. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*. 1999;80(6):880-8.
148. Espi A, Arenas J, Garcia-Granero E, Martí E, Lledó S. Relationship of curative surgery on natural killer cell activity in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(4):429-34.
149. Pollock RE, Lotzová E, Stanford SD. Mechanism of Surgical Stress Impairment of Human Perioperative Natural Killer Cell Cytotoxicity. *Arch Surg*. 1991;126(3):338-42.
150. Pollock RE, Lotzová E, Stanford SD. Surgical stress impaired natural killer programming of tumor for lysis in patients with sarcomas and other solid tumors. *Cancer*. 1992;70(8):2192-202.
151. Angka L, Martel AB, Kilgour M, Jeong A, Sadiq M, de Souza CT, Baker L, Kennedy MA, Kekre N, Auer RC. Natural Killer Cell IFN γ Secretion is Profoundly Suppressed Following Colorectal Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3747-54.
152. Angka L, Martel AB, Kilgour M, Jeong A, Sadiq M, de Souza CT, Baker L, Kennedy MA, Kekre N, Auer RC. Natural killer cell IFN γ secretion is profoundly suppressed following colorectal cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3747-54.
153. Reim D, Strobl A, Buchner C, Schirren R, Mueller W, Luppá P, Ankerst D, Friess H, Novotny A. Perioperative transfusion of leukocyte depleted blood products in gastric cancer patients negatively influences oncologic outcome: A retrospective propensity score weighted analysis on 610 curatively resected gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4322.
154. Dekker AM, Wiggers JK, Coelen RJ, van Golen RF, Besselink MGH, Busch ORC, Verheij J, Hollmann MW, van Gulik TM. Perioperative blood transfusion is not associated with overall survival or time to recurrence after resection of perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2016;18(3):262-70.
155. Kosumi K, Baba Y, Harada K, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Perioperative Blood Transfusion, Age at Surgery, and Prognosis in a Database of 526 Upper Gastrointestinal Cancers. *Dig Surg*. 2015;32(6):445-53.
156. Cata JP, Klein EA, Hoeltge GA, Dalton JE, Mascha E, O'Hara J, Russell A, Kurz A, Ben-Elihayhu S, Sessler DI. Blood Storage Duration and Biochemical Recurrence of Cancer After Radical Prostatectomy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):120-7.
157. Kekre N, Mallick R, Allan D, Tinmouth A, Tay J. The Impact of Prolonged Storage of Red Blood Cells on Cancer Survival. *PLoS One*. 2013;8(7):e68820.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sara Gericke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Assoziation einer perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit dem Tumorrezidiv bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom“, „Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

7. Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Sara Gericke hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Hunsicker O, Gericke S, Graw J A, Krannich A, Boemke W, Meyer O, Braicu I, Spies C, Sehouli J, Pruß A, Feldheiser A. Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer. *Transfusion*. 2019;59(12):3589-600.

Beitrag des Promovenden:

Studienplanung: Festlegung der zu erhebenden Parameter mit dem Erst- und Letztautor der Studie.

Studiendurchführung: Erhebung der Daten aus den verschiedenen Datenbanken. Telefonische Aufarbeitung fehlender Daten.

Auswertung: Begleitung der statistischen Auswertung, Dateninterpretation.

Manuskript-Erstellung: Erstellen des Manuskripts in Zusammenarbeit mit dem Erstautor. Kritische Überprüfung des Manuskripts auf wichtige Inhalte.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Lebenslauf

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

9. Komplette Publikationsliste

“Perioperative Blood Transfusions Do Not Impact Disease-Free Survival after Surgery for Ovarian Cancer”, 13.10.-16.10.2018, AABB Bosten – Annual Meeting.

Hunsicker O, Gericke S, Graw J A, Krannich A, Boemke W, Meyer O, Braicu I, Spies C, Sehouli J, Pruß A, Feldheiser A. Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer. *Transfusion*. 2019;59(12):3589-600.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. med. Aarne Feldheiser und Dr. med. Oliver Hunsicker für die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Meinen Eltern und Freunden danke ich für ihre Ermutigungen während der Arbeit an dieser Doktorarbeit.