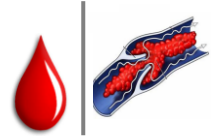




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΤΤΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ. Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«Ανοσοτροποποίηση, υποτροπή του καρκίνου μετά από
περιεγχειρητικές μεταγγίσεις»

ΟΝΟΜΑ : ΒΑΒΟΥΡΑΚΗ ΕΛΕΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΜΑΤΣΩΤΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

Ακαδημαϊκό Έτος : 2012-2013

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Ματσώτα Παρασκευή για τη βοήθεια και την καθοδήγηση που μου παρείχε.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ χρωστάω στην οικογένειά μου που με στήριξε σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Εισαγωγή	4
ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ	
Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	
1. Ενδείξεις μετάγγισης αίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση κακοήθων νεοπλασμάτων	5
2. Επιπλοκές της μετάγγισης	7
3. Ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με τη μετάγγιση αίματος	8
4. Ανοσοποιητικό σύστημα και καρκίνος	12
5. Μηχανισμοί ανάπτυξης μεταστάσεων μετά από χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου	15
ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ	
Υπόθεση και σκοπός	17
Υλικά και μέθοδοι	18
Αποτελέσματα	21
Διαγράμματα και πίνακες	32
Συζήτηση	80
Συμπεράσματα	90
Περίληψη	91
Βιβλιογραφία	92

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για το 2012 εκτιμήθηκε ότι οι νέες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο ήταν 14,1 εκατομμύρια και ότι οι θάνατοι από καρκίνο ήταν 8,2 εκατομμύρια παγκοσμίως.⁽¹⁾ Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί την πιο καθοριστική για την πρόγνωση θεραπευτική επιλογή.^(2, 3) Ασθενείς που πάσχουν από κακοήθη νεοπλασμάτα και υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή του καρκίνου χρειάζεται πολύ συχνά να μεταγγιστούν με παράγωγα αίματος πριν, κατά τη διάρκεια ή και μετά τη χειρουργική επέμβαση.⁽⁴⁾ Η αναιμία και οι διαταραχές της αιμόστασης, που μπορεί να προϋπάρχουν στους ασθενείς αυτούς, και η απώλεια αίματος αποτελούν τις αιτίες της περιεγχειρητικής μετάγγισης.⁽⁴⁻¹⁰⁾ Ωστόσο, πέρα από τα οφέλη που προκύπτουν, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων.^(11, 12) Μία από αυτές είναι και το φαινόμενο της ανοσοτροποποίησης.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Η μετάγγιση αίματος φαίνεται ότι επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα του λήπτη.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Έχει υποτεθεί ότι το φαινόμενο της ανοσοτροποποίησης σχετιζόμενης με τη μετάγγιση αίματος σχετίζεται με την εμφάνιση υποτροπής του καρκίνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση και λαμβάνουν περιεγχειρητική μετάγγιση.⁽¹⁶⁾

ΠΡΩΤΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

1. Ενδείξεις μετάγγισης αίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση λόγω κακοήθων νεοπλασμάτων

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες ογκολογικές χειρουργικές επεμβάσεις κινδυνεύουν από σοβαρή αιμορραγία εξαιτίας της έκτασης και της πολυπλοκότητας της χειρουργικής επέμβασης, της χορήγησης αντιπηκτικών φαρμάκων, των επιδράσεων της πιθανής προεγχειρητικής χημειοθεραπείας (θρομβοπενία, διαταραχές του ενδοθηλιακού συστήματος) και διαταραχών της αιμόστασης σχετιζόμενων με τον καρκίνο.^(4, 5) Επίσης η αναιμία εμφανίζεται συχνά στους ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα, με επίπτωση που κυμαίνεται από 30% έως 90%.⁽⁶⁾

Η αιτιολογία της αναιμίας είναι πολυπαραγοντική.⁽⁷⁾ Η έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12, η μυελοκατασταλτική προεγχειρητική χημειοθεραπεία, η χρόνια απώλεια αίματος όπως συμβαίνει στα νεοπλάσματα του γαστρεντερικού και του ουροποιητικού συστήματος, η νεφρική ανεπάρκεια, οι μυελοδυσπλασίες, η διήθηση του μυελού και η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από ανοσολογικούς μηχανισμούς και μικροαγγειοπάθειες, αποτελούν αίτια για την εμφάνισή της.^(4, 7, 8) Επίσης σημαντική είναι και η αναιμία της χρόνιας νόσου που χαρακτηρίζεται από λειτουργική ανεπάρκεια του σιδήρου λόγω της φλεγμονής.^(7, 8)

Επομένως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου μπορεί να χρειαστούν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων περιεγχειρητικά, με σκοπό τη βελτίωση της διάθεσης του οξυγόνου στους ιστούς.⁽⁴⁾ Το 2012, η Αμερικανική Ένωση Τραπεζών Αίματος (American Association of Blood Banks, AABB) εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων.⁽¹⁷⁾ Συστήνει μετάγγιση σε νοσηλευόμενους σταθερούς ασθενείς με όριο της τιμής της αιμοσφαιρίνης 7 με 8 g/dl και σε νοσηλευόμενους ασθενείς με προϋπάρχουσα

καρδιαγγειακή πάθηση και τιμή αιμοσφαιρίνης 8 g/dl ή και λιγότερο.⁽¹⁷⁾ Επίσης συστήνεται η απόφαση για μετάγγιση να λαμβάνεται βάση της παρουσίας συμπτωμάτων καθώς και της τιμής της αιμοσφαιρίνης.⁽¹⁷⁾ Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της σοβαρής περιεγχειρητικής αιμορραγίας από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανασθησιολογίας (European Society of Anaesthesiology) (2013), συστήνουν ως στόχο της τιμής της αιμοσφαιρίνης 7 – 9 g/dl κατά τη διάρκεια της ενεργούς αιμορραγίας.⁽¹⁸⁾

Οι ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο μπορεί επίσης να εμφανίσουν θρομβοπενία και διαταραχές των αιμοπεταλίων.^(4, 9) Οι μυελοδυσπλασίες, η διήθηση του μυελού, η μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία και η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι ορισμένες αιτίες θρομβοπενίας στους ασθενείς αυτούς.^(4, 9) Ενώ οι λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων μπορεί να οφείλονται σε λήψη φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη, σε συνυπάρχουσα ουραιμία ή να είναι συγγενείς (θρομβασθένεια Glanzmann, σύνδρομο Bernard - Soulier).⁽⁹⁾ Η Αμερικανική Ένωση Τραπεζών Αίματος (AABB) συστήνει τη μετάγγιση αιμοπεταλίων σε ασθενείς με τιμή αιμοπεταλίων λιγότερο από 10.000/μl, σε ασθενείς με λιγότερο από 20.000/μl στους οποίους πρόκειται να τοποθετηθεί κεντρική φλεβική γραμμή και σε ασθενείς με λιγότερο από 50.000/μl που πρόκειται να υποβληθούν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις που δεν περιλαμβάνουν το νευράξονα.⁽¹⁹⁾ Για ασθενείς που θα υποβληθούν σε νευροχειρουργικές ή ενδοφθάλμιες επεμβάσεις το όριο για μετάγγιση είναι τα 100.000/μl.^(20, 21)

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με καρκίνο μπορούν να εμφανιστούν και με διαταραχές της πήξης του αίματος που να προδιαθέτουν σε αιμορραγία λόγω διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, πρωτοπαθούς ινωδογονόλυσης ή λήψης αντιπηκτικών (αντιαιμοπεταλιακά, κουμαρινικά αντιπηκτικά, ηπαρίνη).^(4, 10) Σύμφωνα με την Αμερικανική Ένωση Τραπεζών Αίματος (AABB), η μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ενδείκνυται σε ασθενείς που χρειάζονται μαζική μετάγγιση, χωρίς όμως να υπάρχει σύσταση για την αναλογία ερυθρών αιμοσφαιρίων /πλάσματος, ενώ δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος σε χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες απουσιάζει η μαζική μετάγγιση.⁽²²⁾ Ωστόσο επισημαίνεται ότι οι συστάσεις αυτές δεν έχουν σκοπό να αντικαταστήσουν την κρίση των θεραπόντων ιατρών για τις ιδιαιτερότητες των ασθενών και των κλινικών καταστάσεων.⁽²²⁾

2. Επιπλοκές μετάγγισης

Αν και η μετάγγιση παραγώγων αίματος είναι σωτήρια για τη ζωή σε πολλές περιπτώσεις και πραγματοποιείται με πολύ μεγαλύτερη ασφάλεια από ότι στο παρελθόν, σχετίζεται ακόμα με σημαντικούς κινδύνους.⁽²³⁾ Οι λοιμώδεις επιπλοκές από τη μετάγγιση αίματος έχουν μειωθεί σημαντικά λόγω της βελτίωσης στην επιλογή των αιμοδοτών, του ελέγχου των παραγώγων αίματος αλλά και των γενικότερων βελτιώσεων στη δημόσια υγεία.^(12, 24) (Πίνακας 1). Έτσι λοιπόν, έχουν αναδειχθεί μη λοιμώδεις σοβαρές επιπλοκές της μετάγγισης αίματος, περιλαμβάνοντας ένα ευρύ φάσμα αντιδράσεων, από εκείνες που έχουν ικανοποιητικά περιγραφεί έως εκείνες που είναι λιγότερο γνωστές.⁽¹²⁾ (Πίνακας 2). Μάλιστα, εκτιμάται ότι ένας ασθενής έχει χίλιες φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει μια μη λοιμώδη επιπλοκή από το να εμφανίσει μια λοιμώδη.⁽¹²⁾

Οι αιμολυτικές αντιδράσεις, οι αλλεργικές ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, η πυρετική μη αιμολυτική αντίδραση, η βακτηριακή επιμόλυνση των παραγώγων, η οξεία πνευμονική βλάβη συνδεδεμένη με τη μετάγγιση (Transfusion Related Acute Lung Injury, TRALI) και η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (Transfusion Associated Circulatory Overload, TACO) είναι ορισμένες από τις μη λοιμώδεις επιπλοκές.^(11, 12) Επίσης, η μετάγγιση παραγώγων αίματος επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα των δοτών και το τροποποιεί με αποτέλεσμα την καταστολή του.^(12-14, 23, 25) Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με τη μετάγγιση (Transfusion Related Immune Modulation, TRIM).^(12-14, 23) Η ανοσοτροποποίηση αυτή έχει προταθεί ότι σχετίζεται με ωφέλιμες αλλά και με επιβλαβείς κλινικές εκδηλώσεις.^(12-14, 25)

3. Ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με τη μετάγγιση αίματος

Η ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με τη μετάγγιση αίματος φαίνεται ότι σχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης των νεφρικών αλλομοσχευμάτων, την εμφάνιση περιεγχειρητικών βακτηριακών λοιμώξεων, την υποτροπή του καρκίνου και την αύξηση της θνητότητας σε λήπτες παραγώνων αίματος.^(12-14, 25)

Το φαινόμενο της ανοσοτροποποίησης σχετιζόμενης με τη μετάγγιση αίματος αναδείχτηκε αρχικά στον τομέα της μεταμόσχευσης νεφρού.^(13, 25) Το 1973, οι Opelz et al.⁽²⁶⁾ ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην επιβίωση νεφρικών αλλομοσχευμάτων σε λήπτες που είχαν λάβει μετάγγιση αλλογενούς αίματος πριν τη μεταμόσχευση.⁽²⁶⁾ Το φαινόμενο αυτό φάνηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενο.⁽²⁷⁾ Ακολούθησαν κλινικές μελέτες και δεδομένα από πειράματα σε ζωικά μοντέλα που επιβεβαίωσαν τις παρατηρήσεις αυτές.^(13, 25) Αν και η πρακτική της μετάγγισης αίματος προ-μεταμοσχευτικά αρχικά εφαρμόστηκε, πλέον έχει εγκαταλειφθεί λόγω της αξιοσημείωτης προόδου στην στοχευμένη και ασφαλή ανοσοκαταστολή και οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μόσχευμα μεταγγίζονται με λευκαφαιρεμένα προϊόντα αίματος προκειμένου να περιοριστεί το φαινόμενο της HLA (Human Leukocyte Antigen) αλλοανοσοποίησης το οποίο σχετίζεται με απόρριψη του μοσχεύματος.^(13, 28, 29)

Αργότερα, το 1981 ο Gantt C. L.⁽¹⁶⁾ παρατηρώντας την ομοιότητα μεταξύ αντιγόνων όγκων και αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, έθεσε το ερώτημα αν η μετάγγιση αίματος που φάνηκε ότι ήταν ωφέλιμη στη μεταμόσχευση νεφρού, σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή του καρκίνου.⁽¹⁶⁾ Η υπόθεση του Gantt βασιζόταν στη θεωρία ότι αν η αλλογενής μετάγγιση αίματος καταστέλλει τους μηχανισμούς ανοσολογικής επιτήρησης που στοχεύουν καρκινικά κύτταρα, τότε η λήψη μετάγγισης αλλογενούς αίματος περιεγχειρητικά θα μπορούσε να ευνοήσει την ανάπτυξη του όγκου.⁽¹⁶⁾

Μια ανάλογη υπόθεση ήταν ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μετεγχειρητικών βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που μεταγγίζονταν με αλλογενές αίμα λόγω της ανοσοτροποποίησης.^(13, 25) Το θέμα αυτό μελετήθηκε από

τους Hill et al.⁽³⁰⁾ με μια μετα-ανάλυση στην οποία συγκεντρώθηκαν 20 μελέτες, περιλαμβάνοντας έτσι 13.152 ασθενείς.⁽³⁰⁾ Η μετάγγιση αλλογενούς αίματος σχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βακτηριακής λοίμωξης μετεγχειρητικά.⁽³⁰⁾

Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι η μετάγγιση αλλογενούς αίματος ευνοεί την ανάπτυξη του όγκου.⁽³¹⁻³³⁾ Οι Francis et al.⁽³¹⁾ έδειξαν αυξημένο ποσοστό ανάπτυξης σαρκώματος σε αρουραίους που μεταγγίστηκαν με αλλογενές αίμα, ενώ δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ εκείνων που έλαβαν συγγενικό αίμα και εκείνων που έλαβαν φυσιολογικό ορό ενδοφλεβίως.⁽³¹⁾ Οι Blajchman et al.⁽³²⁾ ενέγχυσαν καρκινικά κύτταρα σε ποντίκια και κουνέλια αφού είχε προηγηθεί μετάγγιση αίματος. Και στα δύο είδη ζώων, ο αριθμός πνευμονικών μεταστατικών όζων ήταν σημαντικά αυξημένος στις ομάδες των ζώων που είχαν μεταγγιστεί με αλλογενές αίμα σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν λευκαφαιρεμένο αλλογενές αίμα και με εκείνα που έλαβαν συγγενικό αίμα, ενώ δεν σημειώθηκε διαφορά μεταξύ των ζώων που έλαβαν λευκαφαιρεμένο αλλογενές αίμα και εκείνων που έλαβαν συγγενικό.⁽³²⁾ Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και στη μελέτη των Bordin et al.⁽³³⁾ οι οποίοι παρείχαν επίσης αποδείξεις ότι η λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση και όχι μετά, περιόριζε σημαντικά το φαινόμενο αυτό.⁽³³⁾

Οι μηχανισμοί του φαινομένου της ανοσοτροποποίησης σχετιζόμενης με τη μετάγγιση αλλογενούς αίματος δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί πλήρως.^(14, 15) Είναι πιθανό να συμμετέχει ένας μεγάλος αριθμός μηχανισμών.^(14, 25) Φαίνεται ότι υπεύθυνα είναι τα αλλογενή λευκά αιμοσφαίρια που περιέχονται στα προϊόντα αίματος, ουσίες που συσσωρεύονται στο υπερκείμενο υγρό μονάδων ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων μετά την απελευθέρωσή τους από τα κοκκία των λευκών αιμοσφαιρίων και τις κυτταρικές μεμβράνες, καθώς και από πεπτίδια που κυκλοφορούν στο αλλογενές πλάσμα (HLA τάξης 1).^(14, 25) Σύμφωνα με μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των Refaai M. A. και Blumberg N.⁽¹⁵⁾ για την ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με τη μετάγγιση, οι επιδράσεις της μετάγγισης αίματος στο ανοσοποιητικό σύστημα του λήπτη συνοψίζονται ως εξής:

- μειωμένη παραγωγή Th1 (τύπος 1 T helper) κυτταροκινών (ιντερφερόνη γ , ιντερλευκίνη 2) και αυξημένη παραγωγή Th2 (τύπος 2 T helper) κυτταροκινών (ιντερλευκίνη 4, ιντερλευκίνη 5, ιντερλευκίνη 10) in vitro.

Οι Th1 κυτταροκίνες προάγουν τις ευοδωτικές δράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ οι Th2 κυτταροκίνες δρουν κατασταλτικά.

- μειωμένες απαντήσεις στη μικτή καλλιέργεια λεμφοκυττάρων (mixed lymphocyte culture)
- μειωμένη πολλαπλασιαστική απάντηση σε μιτογόνα και διαλυτά αντιγόνα in vitro
- αυξημένος αριθμός ή κατασταλτική λειτουργία CD8 T κύτταρων in vitro
- μειωμένος αριθμός και δραστηριότητα κυττάρων φυσικών φονέων in vitro
- μειωμένος αριθμός CD4 T βοηθητικών κυττάρων
- μειωμένη δραστηριότητα των μονοκυττάρων/μακροφάγων in vitro και in vivo
- παραγωγή αντιιδιοτυπικών αντισωμάτων που καταστέλλουν τη μικτή λεμφοκυτταρική απάντηση in vitro
- μειωμένη κυτταρομεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα εναντίον καρκινικών κυττάρων in vitro
- αλλοανοσοποίηση σε κυτταρικά και διαλυτά αντιγόνα
- αυξημένος αριθμός και δραστηριότητα T ρυθμιστικών κυττάρων.⁽¹⁵⁾

Η παρουσία των αλλογενών λευκών αιμοσφαιρίων στα παράγωγα του αίματος φαίνεται ότι ευθύνεται για τις ανοσοτροποποιητικές δράσεις της μετάγγισης τόσο άμεσα, δηλαδή τα ίδια να δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα, όσο και έμμεσα με την απελευθέρωση δραστικών ουσιών κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης των παραγώγων.^(14, 25) Επομένως, προτάθηκε ως υπόθεση ότι η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων από τα παράγωγα του αίματος πριν την αποθήκευση, πιθανώς περιορίζει τις επιδράσεις του φαινομένου της ανοσοτροποποίησης σχετιζόμενης με τη μετάγγιση αλλογενούς αίματος.^(14, 25) Η μελέτη των Bordin et al.⁽³³⁾ παρέχει δεδομένα που υποστηρίζουν την υπόθεση αυτή.⁽³³⁾ Η διαδικασία της μείωσης του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων από τα παράγωγα του αίματος ονομάζεται λευκαφαίρεση και από την πραγματοποίησή της με τη χρήση ειδικών φίλτρων προκύπτουν μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων που περιέχουν λιγότερα από 1×10^6 εναπομείναντα λευκά αιμοσφαίρια ανά μονάδα (ποσοστό μείωσης λευκών αιμοσφαιρίων: 99,9%).^(23, 34, 35)

Ομοίως, με βάση τους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στο φαινόμενο της ανοσοτροποποίησης σχετιζόμενης με τη μετάγγιση αλλογενούς αίματος, έχει επίσης προταθεί ότι το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποφευχθεί με την μετάγγιση αυτόλογου αίματος.⁽¹⁴⁾ Η προκατάθεση αυτόλογου αίματος (Predeposit autologous donation, PAD) είναι η μέθοδος στην οποία συλλέγεται αίμα προεγχειρητικά από τον ασθενή και το αίμα που είχε προκατατεθεί ή παράγωγά του επαναχορηγούνται στον ίδιο κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.^(36, 37)

4. Ανοσοποιητικό σύστημα και καρκίνος

Το ανοσοποιητικό σύστημα και η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού παίζουν καθοριστικό ρόλο στην καρκινογένεση και στην εμφάνιση μεταστάσεων.^(23, 38-41) Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος παρουσιάζουν τόσο αντικαρκινικές ιδιότητες, εξαλείφοντας τα καρκινικά κύτταρα, όσο και δράσεις που προωθούν την εξέλιξη του καρκίνου.^(23, 38, 39, 41) Η μάχη μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των κυττάρων του ανοσοποιητικού είναι μια δυναμική διαδικασία.^(23, 38, 39)

Μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τα κυριότερα κύτταρα που δρουν ενάντια στον καρκίνο είναι τα κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells), τα T κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer T cells) και τα CD8⁺ κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα (CD8⁺ cytolytic T lymphocytes) που σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα, καθώς και τα CD4⁺ T βοηθητικά 1 λεμφοκύτταρα (CD4⁺Th1 cells).^(23, 38, 42) Τα CD4⁺ T βοηθητικά 1 λεμφοκύτταρα, που χαρακτηρίζονται από την έκκριση ιντερλευκίνης 2 (IL-2), ιντερλευκίνης 12 (IL-12) και ιντερφερόνης γ (INF-γ), είναι απαραίτητα στην εισαγωγή της T κυτταροτοξικότητας και στην ενεργοποίηση των κυττάρων φυσικών φονέων καθώς και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων).^(40, 42)

Κύτταρα που αναστέλλουν την απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος ενάντια στον καρκίνο είναι τα T βοηθητικά 2 λεμφοκύτταρα (Th2 cells), τα μακροφάγα που σχετίζονται με τον καρκίνο (tumor - associated macrophages), τα προερχόμενα από το μυελό κατασταλτικά κύτταρα (myeloid - derived suppressor cells) και T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (T regulatory cells).^(38, 39, 41, 42) Τα T βοηθητικά 2 λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα που σχετίζονται με τον καρκίνο, τα προερχόμενα από το μυελό κατασταλτικά κύτταρα και T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα.⁽⁴²⁾ Τα μακροφάγα που σχετίζονται με τον καρκίνο καταστέλλουν την κυτταροτοξική δράση των CD8⁺ κυτταρολυτικών T λεμφοκυττάρων.⁽⁴¹⁾ Τα προερχόμενα από το μυελό κατασταλτικά κύτταρα (myeloid - derived suppressor cells) καταστέλλουν τα CD8⁺ κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα, τα CD4⁺ T βοηθητικά 1 λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς και συμβάλλουν στην ενεργοποίηση

των T ρυθμιστικών κυττάρων αλλά και στην προώθηση της μετατροπής των ανοσολογικά ανώριμων T κυττάρων σε ρυθμιστικά T κύτταρα.⁽⁴³⁾ Τέλος, τα T ρυθμιστικά κύτταρα καταστέλλουν την παραγωγή ιντερλευκίνης 2 και την κυτταροτοξικότητα των κυττάρων φυσικοί φονείς, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι προάγουν την απόπτωσή τους.^(23, 41) Επίσης καταστέλλουν τις λειτουργίες των CD4⁺ και CD8⁺ T κυττάρων.⁽²³⁾

Σύμφωνα με τους Dunn et al.⁽³⁸⁾, κατά την εξέλιξη του καρκίνου το ανοσοποιητικό σύστημα εμφανίζει τόσο προστατευτικές για τον οργανισμό δράσεις όσο και προωθητικές για τον καρκίνο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικά ανιχνεύσιμης νόσου, ορίζοντας έτσι την ανοσοδιαμόρφωση του καρκίνου (cancer immunoediting).⁽³⁸⁾ Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η ανοσοδιαμόρφωση αποτελείται από τρεις φάσεις: τον έλεγχο (elimination), την ισορροπία (equilibrium) και τη διαφυγή (escape).⁽³⁸⁾ Αρχικά, τα καρκινικά κύτταρα που προέκυψαν από την εξαλλαγή φυσιολογικών κυττάρων ως αποτέλεσμα της επίδρασης διαφόρων ογκογόνων ερεθισμάτων, εκφράζουν στην επιφάνειά τους διάφορους ειδικούς για τον καρκίνο δείκτες και ευθύνονται για την απελευθέρωση προφλεγμονωδών σημάτων ξεκινώντας έτσι τη διαδικασία της ανοσοδιαμόρφωσης.⁽³⁸⁾ Στη φάση του ελέγχου, κύτταρα της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας, που αποτελούν το σύστημα της ανοσοεπιτήρησης (immunosurveillance), έχουν τη δυνατότητα να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα προστατεύοντας τον οργανισμό από το σχηματισμό του όγκου.⁽³⁸⁾ Ωστόσο αν η παραπάνω διαδικασία δεν είναι επιτυχής, τα καρκινικά κύτταρα μπαίνουν στη φάση της ισορροπίας, όπου μπορεί είτε να διατηρηθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα υπό τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος, είτε να προκύψουν νέοι υποπληθυσμοί καρκινικών κυττάρων με διαφορετικό ανοσογονικό φαινότυπο ως αποτέλεσμα του συνδυασμού των συνεχών μεταλλαγών του γονιδιώματος και της επίδρασης της χρόνιας φλεγμονής.^(38, 39) Οι νέοι αυτοί υποπληθυσμοί τελικά διαφεύγουν από το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω ποικίλων μηχανισμών και ανιχνεύονται κλινικά (φάση διαφυγής).⁽³⁸⁾ Συγκεκριμένα, τα καρκινικά κύτταρα προκαλούν άμεσα ή έμμεσα βλάβες στις διαδικασίες επεξεργασίας και παρουσίας των αντιγόνων που εκθέτουν στην επιφάνειά τους και αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και καταστέλλουν άμεσα ή και έμμεσα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.⁽³⁸⁾

Στη διαδικασία της μετάστασης διακρίνονται τέσσερα κύρια στάδια.⁽²³⁾ Στο πρώτο στάδιο, τα καρκινικά κύτταρα αυξάνουν την κινητικότητά τους και εισβάλλουν στη βασική μεμβράνη των επιθηλίων φτάνοντας έτσι στα αιμοφόρα αγγεία και τα λεμφαγγεία.^(23, 41, 44, 45) Σε δεύτερο στάδιο, τα καρκινικά κύτταρα μπαίνουν στα αγγεία.^(23, 41, 45) Η φλεγμονή μπορεί να προωθήσει αυτή τη διαδικασία με την παραγωγή μεσολαβητών που αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα.⁽²³⁾ Στο τρίτο στάδιο τα καρκινικά κύτταρα επιβιώνουν μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα.^(23, 45) Εκτιμάται ότι περίπου το 0,01% των καρκινικών κυττάρων που μπαίνουν στην κυκλοφορία επιβιώνουν και δίνουν μικρομεταστάσεις.⁽⁴⁶⁾ Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ο σχηματισμός θρόμβου που προάγεται από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα τα μικροέμβολα που σχηματίζονται και περιέχουν τα καρκινικά κύτταρα να τα προστατεύουν από τις δυνάμεις διάτμησης που επικρατούν στην αγγειακή κυκλοφορία και από την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος.^(47, 48) Έτσι, τα καρκινικά κύτταρα προστατεύονται από την κυτταροτοξική δράση των κυττάρων φυσικοί φονείς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF- α).⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ Τέλος, στη μεταστατική εστία, που φαίνεται ότι η εντόπισή της προκαθορίζεται, τα καρκινικά κύτταρα εξαγγειώνονται, αλληλεπιδρούν με κύτταρα της φλεγμονής και του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και με κύτταρα του στρώματος και πολλαπλασιάζονται.^(23, 41, 45, 48, 49)

5. Μηχανισμοί ανάπτυξης μεταστάσεων μετά από χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου

Η χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου αποτελεί την πιο αποτελεσματική και θεμελιώδη θεραπεία.^(2, 3) Όμως, μετά από τη χειρουργική εξαίρεση του καρκίνου σε υγιή όρια εκτομής (curative resection), καρκινικά κύτταρα μπορεί να παραμένουν ως μικροσκοπικές αθροίσεις στα χειρουργικά όρια εκτομής ή ως μικρομεταστάσεις (ελάχιστα υπολειπόμενη νόσος, minimal residual disease) με επακόλουθο πιθανό κίνδυνο την εμφάνιση υποτροπής.^(2, 3)

Πιθανώς διάφοροι μηχανισμοί προωθούν την ανάπτυξη τοπικής υποτροπής και μεταστάσεων από την ελάχιστα υπολειπόμενη νόσο, μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση.^(2, 3, 40) Αρχικά πιθανή είναι μια R1 εκτομή (μακροσκοπικά υγιή αλλά μικροσκοπικά διηθημένα όρια) ή R2 εκτομή (μακροσκοπικά διηθημένα όρια), ενώ ο χειρισμός του όγκου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής εκτομής μπορεί να οδηγήσει στη διασπορά καρκινικών κυττάρων.^(2, 3, 23, 40, 50) Η πρωτοπαθής εστία φαίνεται ότι εκκρίνει παράγοντες ανασταλτικούς για την αγγειογένεση, οπότε ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός είναι ότι με την αφαίρεσή της ευνοείται η επιβίωση και ανάπτυξη της ελάχιστα υπολειπόμενης νόσου.^(2, 3, 40) Τρίτος πιθανός μηχανισμός είναι μέσω της τοπικής και συστηματικής απελευθέρωσης διαφόρων αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών από τους ιστούς που έχουν υποστεί βλάβη κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και οι οποίοι ευνοούν την ανάπτυξη του όγκου.^(2, 3, 40, 51) Επίσης η εξωγενής χορήγηση αυξητικών παραγόντων που αθροίζονται σε παράγωγα αίματος κατά τη διάρκεια της αποθήκευσής τους, έχει προταθεί ότι συμβάλει στην ανάπτυξη της υπολειπόμενης νόσου.^(52, 53) In vitro μελέτες έδειξαν ότι στο υπερκείμενο υγρό αποθηκευμένων παραγώγων αίματος περιέχεται ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), του οποίου η συγκέντρωση αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου και ότι το υπερκείμενο υγρό των αποθηκευμένων παραγώγων προκαλεί την ανάπτυξη καρκινικών κυτταρικών σειρών, ενώ με την προσθήκη αντί-VEGF αντισωμάτων το φαινόμενο αυτό περιοριζόταν σημαντικά.^(52, 53)

Τέλος, ένας ακόμη προτεινόμενος μηχανισμός είναι μέσω της περιεγχειρητικής καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος και συγκεκριμένα της κυτταρικής ανοσίας, ο οποίος πιθανώς δίνει έτσι τη δυνατότητα στα εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα να επιβιώσουν και να σχηματίσουν μεταστατικές εστίες.^(23, 40, 42, 51) Πολλοί παράγοντες φαίνεται ότι ευθύνονται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος περιεγχειρητικά.^(40,42) Το stress της χειρουργικής επέμβασης (συμπαθητικό νευρικό σύστημα και άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης - επινεφριδίων), το άλγος, η υπόταση και η υπο-ογκαιμία, η υποθερμία, η χορήγηση μορφίνης, οι μέθοδοι αναισθησίας (ενδοφλέβια, εισπνεόμενη) και η περιεγχειρητική μετάγγιση παραγώγων αίματος καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία.^(15, 22, 42)

ΔΕΥΤΕΡΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΠΟΘΕΣΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ

Από μελέτες σε ζωικά μοντέλα προκύπτουν οι αποδείξεις ότι η μετάγγιση αίματος προάγει την ανάπτυξη του όγκου.⁽³¹⁻³³⁾ Επίσης έχει φανεί ότι η μετάγγιση αλλογενούς αίματος επιδρά στο ανοσοποιητικό σύστημα καταστέλλοντάς το, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής ανοσίας, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου και την εμφάνιση μεταστάσεων.^(14, 15, 23, 38-41) Επομένως είναι πιθανόν η περιεγχειρητική μετάγγιση αλλογενούς αίματος να συμβάλει με την επίδρασή της αυτή, στην ανάπτυξη μεταστάσεων από τα εναπομείναντα μετά την εκτομή καρκινικά κύτταρα. Η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων από τα κυτταρικά παράγωγα του αίματος μπορεί να περιορίσει το φαινόμενο αυτό, καθώς έχει φανεί ότι δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα είτε απευθείας ή μέσω ουσιών που απελευθερώνουν κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης των παραγώγων.^(14, 25)

Ένας ακόμα μηχανισμός που πιθανώς συμβάλει στην εμφάνιση μεταστάσεων όταν πραγματοποιείται μετάγγιση κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου, είναι μέσω δραστικών ουσιών που συσσωρεύονται στα παράγωγα του αίματος κατά τη διάρκεια της αποθήκευσής τους και που έχουν την ικανότητα να δρουν απευθείας στα καρκινικά κύτταρα ευνοώντας την ανάπτυξη του όγκου.^(52, 53) Με το μηχανισμό αυτό αλλά και με τους διάφορους παράγοντες που αθροίζονται από τα λευκά αιμοσφαίρια κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης, μπορεί η χορήγηση αυτόλογου αίματος περιεγχειρητικά να οδηγεί επίσης στην εμφάνιση υποτροπής του καρκίνου.^(14, 52)

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η διερεύνηση ενδεχόμενης συσχέτισης μεταξύ της μετάγγισης αίματος, είτε αλλογενούς είτε αυτόλογου, λευκαφαιρεμένου ή μη, περιεγχειρητικά, σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου και της υποτροπής του.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Μια λεπτομερής έρευνα στις MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) και PUBMED βάσεις δεδομένων για αναφορές που περιλαμβάνουν τις περιεγχειρητικές μεταγγίσεις αίματος και την υποτροπή του καρκίνου, χρησιμοποιώντας τους εξής συνδυασμούς λέξεων, «perioperative transfusions, immunomodulation» και «perioperative transfusions, cancer recurrence» αποκάλυψε 474 μελέτες.

Για την παρούσα μελέτη περιελήφθησαν αναδρομικές και προοπτικές κλινικές μελέτες που μελετούν πιθανή συσχέτιση των μεταγγίσεων που έλαβαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της χειρουργικής εξαίρεσης των κακοήθων όγκων από τους οποίους έπασχαν, με την υποτροπή του καρκίνου. Επίσης οι μελέτες που περιελήφθησαν είχαν ακριβή δεδομένα για την υποτροπή (Υ), την επιβίωση ελεύθερης από υποτροπή νόσου ή επιβίωση ελεύθερης νόσου (EEYN) (disease-free survival or relapse-free survival or recurrence free survival), τη θνητότητα από καρκίνο (ΘΚ) και την επιβίωση από καρκίνο (ΕΚ) (cancer-specific survival or disease-specific survival).

Όμως, η έλλειψη σαφών και γενικά αποδεκτών ορισμών των καταληκτικών σημείων των κλινικών ερευνών που αφορούν στον καρκίνο, όπως την επιβίωση ελεύθερης νόσου και την επιβίωση από καρκίνο, αλλά και η συνακόλουθη ποικιλία στους ορισμούς των καταληκτικών αυτών σημείων στις διάφορες μελέτες καθιστούν δυσχερή τη σύγκριση αποτελεσμάτων.⁽⁵⁴⁾ Κατά συνέπεια κρίνεται αναγκαία η αποσαφήνιση των όρων αυτών για την παρούσα μελέτη.

Ως επιβίωση ελεύθερης από υποτροπή νόσου ή επιβίωση ελεύθερης νόσου (disease-free survival or relapse-free survival or recurrence free survival) ορίζεται το χρονικό διάστημα από τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου μέχρι τη διαπίστωση υποτροπής της νόσου. Ως επιβίωση από καρκίνο (cancer-specific survival or disease-specific survival) ορίζεται το χρονικό διάστημα από τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου έως και το θάνατο του ασθενή από τη συγκεκριμένη νόσο. Ως υποτροπή ορίζεται η εμφάνιση μεταστάσεων ή τοπικής υποτροπής ή η αύξηση των τιμών καρκινικών δεικτών, όπως του ειδικού προστατικού αντιγόνου για τον καρκίνο του προστάτη. Περιελήφθησαν, λοιπόν, κλινικές μελέτες με δεδομένα που συμφωνούν με

τους παραπάνω ορισμούς. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης αυτής είναι η υποτροπή του καρκίνου και η επιβίωση ελεύθερης νόσου, ενώ η θνητότητα από καρκίνο και η επιβίωση από καρκίνο αποτελούν τα δευτερεύοντα σημεία.

Μελέτες περιπτώσεων (case reports) (<5 ασθενείς), βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (review), μετα-αναλύσεις και γράμματα προς τον εκδότη αποκλείστηκαν. Επίσης δεν περιελήφθησαν μελέτες γραμμένες σε γλώσσα άλλη πλην της αγγλικής και μελέτες που αναφέρονται σε παιδιά και εφήβους ως ασθενείς. Από τις μελέτες που αναφέρονται στον ίδιο πληθυσμό ασθενών περιελήφθησαν μόνο εκείνες που παρουσίαζαν πιο μακροπρόθεσμα, ακριβή όμως αποτελέσματα, ενώ υπό-μελέτες από μεγαλύτερες σειρές που αναφέρονταν σε ασθενείς της ίδιας ομάδας αποκλείστηκαν για να αποφευχθεί η επανακαταχώρηση των δεδομένων.

Μετά από μια αρχική ανασκόπηση των 474 μελετών, 122 μελέτες φαίνονταν ότι συμφωνούσαν με τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν. Όμως, όταν το πλήρες κείμενο αυτών ανασκοπήθηκε, μόνο 71 μελέτες εκπλήρωναν τα κριτήρια που προαναφέρθηκαν. (ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1). Τα ακριβή δεδομένα για την υποτροπή, την επιβίωση ελεύθερης νόσου, τη θνητότητα από καρκίνο και την επιβίωση από καρκίνο συγκεντρώθηκαν από τις μελέτες αυτές και παρουσιάζονται σε πίνακες. Από τα δεδομένα που αφορούσαν στο ίδιο καταληκτικό σημείο για την ίδια ομάδα ασθενών αλλά σε διαφορετική χρονική περίοδο, επιλέχθηκαν εκείνα που αφορούσαν τη μεγαλύτερη χρονική περίοδο.

Γίνεται αναφορά στο είδος της κάθε μελέτης (αναδρομική ή προοπτική, τυχαιοποιημένη ή μη) καθώς και αν αυτή προερχόταν από ένα κέντρο ή ήταν πολυκεντρική. Συγκεντρώθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (μέση ηλικία, φύλο), στοιχεία για το είδος, την εντόπιση και το στάδιο της κακοήθους νόσου από την οποία έπασχαν, το έτος της χειρουργικής επέμβασης, και αν αυτή έγινε με θεραπευτικό ή μη σκοπό, καθώς και το είδος του παραγώγου αίματος που έλαβαν (ολικό αίμα, μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπετάλια ή πλάσμα, λευκαφαιρεμένα ή μη παράγωγα αίματος, αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση). Τέλος, καταγράφηκε το χρονικό διάστημα στο οποίο πραγματοποιήθηκε η περιεγχειρητική μετάγγιση, όπως το όριζε η κάθε μελέτη.

Η παρουσίαση των δεδομένων που αφορούν τα καταληκτικά σημεία από την κάθε μελέτη δεν περιορίζεται στην απλή καταγραφή αυτών, αλλά περιλαμβάνει και

τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης στην οποία προχωρά ο κάθε συγγραφέας. Πιο συγκεκριμένα, παρατίθενται το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας της σύγκρισης των διαφόρων ομάδων ως προς το κάθε καταληκτικό σημείο, καθώς και οι στατιστικές μέθοδοι που επέλεξε ο κάθε συγγραφέας προκειμένου να ελέγξει την επιρροή που προκύπτει από συγχυτικούς παράγοντες.

Εξαιτίας της διαφορετικής φυσικής ιστορίας (natural history) και πρόγνωσης που έχει ο καρκίνος ανά εντόπιση – όργανο, τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν παρουσιάζονται σε πίνακες ανά εντόπιση καρκίνου: παχύ έντερο, ανώτερο πεπτικό σύστημα (οισοφάγος, στόμαχος, λεπτό έντερο), ήπαρ - πάγκρεας - χοληφόρα αγγεία, ουροποιητικό σύστημα (νεφροί, ουρητήρες, ουροδόχος κύστη), μαστός, γεννητικό σύστημα θήλεος (ωοθήκες, μήτρα, τράχηλος της μήτρας), γεννητικό σύστημα άρρενος (προστάτης), πνεύμονας, κεφαλή – τράχηλος, συνδετικός ιστός.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι μελέτες που τελικά απομονώθηκαν είναι αναδρομικές με εξαίρεση μια μόνο μελέτη που είναι τυχαιοποιημένη προοπτική⁽⁵⁵⁾. Καλύπτουν μια χρονική περίοδο 30 ετών. Η πλειοψηφία τους συγκρίνει ασθενείς που μεταγγίστηκαν περιεγχειρητικά με ασθενείς που δεν έλαβαν μετάγγιση. Ορισμένες μελετούν την επίδραση της ποσότητας του αίματος που έλαβαν οι ασθενείς στην πρόγνωση της νόσου, ενώ σε άλλες μελετάται το είδος της μετάγγισης ή ο χρόνος που αυτή πραγματοποιείται (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά). Οι Donohue et al.⁽⁵⁶⁾ εξέτασαν επιπρόσθετα το ενδεχόμενο υποτροπής της νόσου σε ασθενείς που είχαν ιστορικό μετάγγισης αίματος πριν τη χειρουργική αντιμετώπιση. Τέλος, οι Mynster et al.⁽⁵⁷⁾ και οι Cata et al.⁽⁵⁸⁾ μελέτησαν την επίδραση που έχει ο χρόνος αποθήκευσης των παραγώγων αίματος στην εμφάνιση υποτροπής του ορθοκολικού καρκίνου και του καρκίνου του προστάτη, αντίστοιχα.

Καρκίνος παχέος εντέρου

Όλες οι μελέτες που απομονώθηκαν και εξετάζουν τη σχέση της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και της υποτροπής σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν λόγω καρκίνου του παχέος εντέρου, αφορούν περιπτώσεις που η νόσος εντοπίζεται στο κόλον και το ορθό.^(55-57, 59-77) Σε λίγες ωστόσο μελέτες, οι συγγραφείς περιορίζονται σε συγκεκριμένες εντοπίσεις στο παχύ έντερο, όπως οι Creasy et al.⁽⁶¹⁾ που αναφέρονται σε ασθενείς με καρκίνο του σιγμοειδούς, οι Chiarugi et al.⁽⁷³⁾ σε ασθενείς με ορθικό καρκίνο και οι Meng et al.⁽⁷⁶⁾ σε ασθενείς με καρκίνο εντοπιζόμενο από το τυφλό έως το σιγμοειδές τμήμα. Άλλοι συγγραφείς εξέτασαν επιπρόσθετα το ενδεχόμενο της πιθανής συσχέτισης της περιεγχειρητικής μετάγγισης και της υποτροπής του καρκίνου ξεχωριστά για τους ασθενείς με ορθικό καρκίνο και για τους ασθενείς με καρκίνο εντοπιζόμενο από το τυφλό έως και το σιγμοειδές.^(55, 57, 63, 65, 70) Με εξαίρεση τη μελέτη των Van de Watering et al.⁽⁵⁵⁾ που είναι τυχαιοποιημένη, όλες οι υπόλοιπες είναι αναδρομικές με τις περισσότερες να προέρχονται από ένα κέντρο. Εκτός των Parrott et al.⁽⁶⁰⁾, Cheslyn–Curtis et al.⁽⁶⁶⁾, Sene et al.⁽⁶⁹⁾ και Meng et al.⁽⁷⁶⁾, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν επιπλέον ποικίλες

στατιστικές μεθόδους προκειμένου να ελέγξουν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, όπως τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε διάφορες υποκατηγορίες και την επακόλουθη σύγκριση των μεταγγιζόμενων με τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς, καθώς και την πολυμεταβλητή ανάλυση (μοντέλο Cox, γραμμική λογαριθμική συνάρτηση).

Σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών οι συγγραφείς είτε δεν διευκρινίζουν το είδος της περιεγχειρητικής μετάγγισης είτε οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς που μελετούν έχουν λάβει μια ποικιλία παραγώγων αίματος.^(56, 57, 59-67, 69-71, 74, 75, 77) Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες είναι αντικρουόμενα, με τις μισές περίπου να καταλήγουν στο συμπέρασμα πως υπάρχει δυσμενής συσχέτιση μεταξύ της λήψης περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και της υποτροπής του καρκίνου.^(57, 60, 61, 64, 65, 71, 74, 75, 77) Αντιθέτως αυτό δεν υποστηρίζεται από τα ευρήματα των υπόλοιπων μελετών.^(56, 59, 62, 63, 66, 67, 69, 70) Η ποσότητα του αίματος, όπως και το είδος του παραγώγου εξετάστηκαν από τους Tang et al.⁽⁷⁰⁾ και Donohue et al.⁽⁵⁶⁾ και Wobbles et al.⁽⁶⁴⁾ αντίστοιχα, χωρίς όμως να βρεθεί οποιαδήποτε συσχέτιση. Επίσης, όταν εξετάστηκε η επίδραση του χρόνου πραγματοποίησης της μετάγγισης από τους Beynon et al.⁽⁶⁵⁾, στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά υποτροπής εμφανίστηκε στη σύγκριση των ασθενών που έλαβαν μετάγγιση την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης και των μη μεταγγιζόμενων ασθενών. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι εργασίες των Donohue et al.⁽⁵⁶⁾ και Mynster et al.⁽⁵⁷⁾ για διαφορετικούς όμως λόγους. Στην πρώτη διαπιστώθηκε ότι το ιστορικό μετάγγισης αίματος δεν φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση υποτροπής και στη δεύτερη ότι η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων αποθηκευμένα για χρονικό διάστημα μικρότερο των 21 ημερών σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό υποτροπής του καρκίνου.

Οι μελέτες των Tartter et al.⁽⁶⁸⁾, Edna et al.⁽⁷²⁾, Chiarugi et al.⁽⁷³⁾ και Meng et al.⁽⁷⁶⁾ μελετούν συγκεκριμένα την επίδραση που έχει η περιεγχειρητική μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων στην υποτροπή του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σύμφωνα με τους Tartter et al.⁽⁶⁸⁾ και Meng et al.⁽⁷⁶⁾, η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σχετίζεται δυσμενώς με την υποτροπή και μάλιστα ανεξάρτητα από τον αριθμό των μονάδων αίματος κατά τους τελευταίους. Επίσης φάνηκε ότι η προεγχειρητική και η διεγχειρητική μετάγγιση αλλά όχι η μετεγχειρητική σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένα ποσοστά υποτροπής.⁽⁶⁸⁾ Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Edna et al.⁽⁷²⁾, όμως για λήψη μετάγγισης με

περισσότερες από τρεις μονάδες αίματος. Αντίθετα, αν και τα ποσοστά υποτροπής, 5-ετους επιβίωσης ελεύθερης νόσου και 5-ετούς επιβίωσης από καρκίνο διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών στη μελέτη των Chiarugi et al.⁽⁷³⁾, η πολυμεταβλητή ανάλυση δεν ανέδειξε την περιεγχειρητική μετάγγιση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.

Η μελέτη των Van de Watering et al.⁽⁵⁵⁾ τυχαιοποίησε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο σε δύο ομάδες, μια ομάδα που θα λάβει λευκαφαιρεμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (filtered, leucoreduced, εναπομείναν αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων: $0,2 \times 10^6$) σε περίπτωση που χρειαστεί περιεγχειρητική μετάγγιση και μια ομάδα που θα λάβει ερυθρά από τα οποία έχει αφαιρεθεί η λευκή στιβάδα (buffy coat) (εναπομείναν αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων: $0,8 \times 10^9$). Τα ποσοστά υποτροπής της νόσου που προέκυψαν από τη σύγκριση των μεταγγιζόμενων ασθενών με τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς ήταν παρόμοια. Διαφορά επίσης δεν διαπιστώθηκε στα ποσοστά εμφάνισης υποτροπής όταν συγκρίθηκαν οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν με λευκαφαιρεμένα ερυθρά αιμοσφαίρια με τους ασθενείς που μεταγγίστηκαν με ερυθρά από τα οποία είχε αφαιρεθεί η λευκή στιβάδα. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν όταν αναλύθηκαν ξεχωριστά οι ασθενείς με καρκίνο στο ορθό.⁽⁵⁵⁾ (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 4β, 4γ, 4δ, 4ε, 4στ, 4ζ, 4η και 4θ).

Κακοήθη νεοπλάσματα του ανώτερου πεπτικού συστήματος

Οι μελέτες που αναφέρονται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω καρκίνου του οισοφάγου είναι τρεις και όλες είναι αναδρομικές μονοκεντρικές, που περιορίζονται σε απλή στατιστική ανάλυση.⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾ Οι Swisher et al.⁽⁷⁸⁾ βρήκαν παρόμοια ποσοστά υποτροπής όταν σύγκριναν ασθενείς που είτε δεν μεταγγίστηκαν είτε έλαβαν έως 8 μονάδες αίματος με ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από 8 μονάδες. Αντίθετα οι Tachibana et al.⁽⁷⁹⁾ έδειξαν ότι στους ασθενείς που έλαβαν αλλογενή μετάγγιση περιεγχειρητικά με περισσότερες από δύο μονάδες αίματος, το ποσοστό της θνητότητας από καρκίνο ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με όσους δεν μεταγγίστηκαν ή έλαβαν μία ή δύο μονάδες. Στη μελέτη των Takemura et al.⁽⁸⁰⁾ ασθενείς που μεταγγίστηκαν με αλλογενή λευκαφαιρεμένα συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια συγκρίθηκαν με ασθενείς που έλαβαν περιεγχειρητικά αυτόλογη μετάγγιση και φάνηκε ότι η

αλλογενής περιεγχειρητική μετάγγιση σχετίζεται δυσμενώς με την εμφάνιση αιματογενούς υποτροπής.

Οι αναδρομικές, μονοκεντρικές μελέτες των Hyung et al.⁽⁸¹⁾, Kanda et al.⁽⁸²⁾ και Squires et al.⁽⁸³⁾ αναφέρονται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή λόγω καρκίνου του στομάχου. Σύγκριναν ασθενείς που μεταγγίστηκαν περιεγχειρητικά με ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν και προχώρησαν και σε πολυμεταβλητή ανάλυση.⁽⁸¹⁻⁸³⁾ Οι Hyung et al.⁽⁸¹⁾ έδειξαν τη δυσμενή επίδραση που έχει η περιεγχειρητική μετάγγιση στην πρόγνωση της νόσου. Όμοια ήταν τα αποτελέσματα των Kanda et al.⁽⁸²⁾ για τη μετάγγιση αλλογενών μη λευκαφαιρεμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως και των Squires et al.⁽⁸³⁾ για τη μετάγγιση αλλογενών ερυθρών αιμοσφαιρίων, με τους τελευταίους όμως να καταλήγουν ότι τόσο η ποσότητα του αίματος όσο και ο χρόνος στον οποίο πραγματοποιήθηκε η μετάγγιση (διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά) δεν επηρεάζουν το παραπάνω αποτέλεσμα. (ΠΙΝΑΚΕΣ 5α, 5β, 5γ, 5δ, 5ε, 5στ και 5ζ).

Κακοήθεις νεοπλασίες ήπατος, παγκρέατος, χοληφόρων

Οι κλινικές μελέτες που απομονώθηκαν είναι όλες μονοκεντρικές αναδρομικές. Με εξαίρεση εκείνη των Ejaz et al.⁽⁸⁴⁾ που αφορά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή ή παγκρεατεκτομή λόγω κακοήθους νόσου περιλαμβάνοντας έτσι διάφορα είδη καρκίνου, οι υπόλοιποι συγγραφείς μελέτησαν πληθυσμούς ασθενών περισσότερο ομοιογενών ως προς το είδος της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, απομονώθηκαν δύο μελέτες με ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος, τρεις με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή λόγω ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του παχέος εντέρου και εννέα με ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι περισσότερες μελέτες σύγκριναν ασθενείς που έλαβαν περιεγχειρητική μετάγγιση με ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν και σχεδόν όλες προχώρησαν σε περαιτέρω στατιστική ανάλυση πέραν την μονομεταβλητής (univariate analysis). (ΠΙΝΑΚΑΣ 6α)

Οι Kneuert et al.⁽⁸⁵⁾ και Fujiwara et al.⁽⁸⁶⁾ μελέτησαν την επίδραση της περιεγχειρητικής μετάγγισης σε ασθενείς που αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά λόγω καρκίνου του παγκρέατος. Σύμφωνα με τη μελέτη των Kneuert et al.⁽⁸⁵⁾, οι ασθενείς που έλαβαν αλλογενή μετάγγιση με συμπτωκωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια εμφάνισαν

υποτροπή σε σημαντικά συντομότερο χρονικό διάστημα από τη χειρουργική επέμβαση. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε από τη μελέτη τους ότι ήταν δοσοεξαρτώμενο, ενώ όταν μελετήθηκε η χρονική στιγμή πραγματοποίησης της μετάγγισης φάνηκε ότι η μετεγχειρητική μετάγγιση αίματος σχετιζόταν με μικρότερη επιβίωση ελεύθερης νόσου.⁽⁸⁵⁾ Οι Fujiwara et al.⁽⁸⁶⁾ σύγκριναν ασθενείς που μεταγγίστηκαν διεγχειρητικά με ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν, ανάλογα με το αν έλαβαν συμπυκνωμένα ερυθρά ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα. Κατέληξαν ότι η διεγχειρητική μετάγγιση με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα και όχι η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά σχετιζόταν με μικρότερη επιβίωση ελεύθερης νόσου.⁽⁸⁶⁾

Από τη μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή προς αφαίρεση ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, οι Zakaria et al.⁽⁸⁷⁾, Hallet et al.⁽⁸⁸⁾ και Schiergens et al.⁽⁸⁹⁾ απέδειξαν ότι η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος έχει δυσμενή επίδραση στην εμφάνιση υποτροπής. Στο συμπέρασμα αυτό κατέληξαν όταν ολοκλήρωσαν και την πολυμεταβλητή ανάλυση, όπου φάνηκε ότι η περιεγχειρητική μετάγγιση ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υποτροπής και τη μειωμένη επιβίωση από καρκίνο⁽⁸⁷⁾, καθώς και τη μειωμένη επιβίωση ελεύθερης νόσου^(88, 89). Οι Hallet et al.⁽⁸⁸⁾, σε αντίθεση με τους άλλους συγγραφείς που μελέτησαν την επίδραση της μετάγγισης ποικίλων παραγώγων αίματος, περιορίστηκαν στη μετάγγιση αλλογενών λευκαφαιρεμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η πλειοψηφία των συγγραφέων που μελέτησαν ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, είτε δεν διευκρινίζουν το είδος του παραγώγου αίματος που μεταγγίστηκε, είτε στην ομάδα των μεταγγιζόμενων ασθενών περιέλαβαν ασθενείς που έλαβαν διάφορα παράγωγα. Εξαιρέση αποτελούν οι Sugita et al.⁽⁹⁰⁾ και Kuroda et al.⁽⁹¹⁾ που όρισαν στις μελέτες τους ως περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος τη μετάγγιση αλλογενών συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Οι Sugita et al.⁽⁹⁰⁾ κατέληξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν διεγχειρητική μετάγγιση είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση από τη νόσο από τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς, σε αντίθεση με τους Kuroda et al.⁽⁹¹⁾ που δεν απέδειξαν συσχέτιση της περιεγχειρητικής μετάγγισης και της επιβίωσης ελεύθερης νόσου, ακόμα και όταν πραγματοποίησαν ανάλυση βαθμολογίας τάσης κατά ζεύγη (propensity - score matched analysis). Από τους υπόλοιπους συγγραφείς, οι Matsumata et al.⁽⁹²⁾, Makino et al.⁽⁹³⁾ και Hanazaki et al.⁽⁹⁴⁾ έδειξαν ότι μόνο ασθενείς συγκεκριμένων υποκατηγοριών είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη επιβίωση ελεύθερης νόσου. Οι Yamamoto et al.⁽⁹⁵⁾, και οι Shiba

et al.⁽⁹⁶⁾ και Asahara et al.⁽⁹⁷⁾ έδειξαν την αρνητική επίδραση της περιεγχειρητικής μετάγγισης στην εμφάνιση υποτροπής του καρκίνου και την επιβίωση ελεύθερης νόσου αντίστοιχα, με τους τελευταίους να επισημαίνουν ότι αυτή εμφανίζεται μόνο σε ασθενείς με νόσο πρώιμου σταδίου μετά από πολυμεταβλητή ανάλυση. Τέλος, οι Kwon et al.⁽⁹⁸⁾ δεν ανέδειξαν συσχέτιση.

Σύμφωνα με τους Ejaz et al.⁽⁸⁴⁾ που όπως προαναφέρθηκε μελέτησαν ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή ή παγκρεατεκτομή λόγω κακοήθους νόσου, περιλαμβάνοντας έτσι διάφορα είδη καρκίνου, δεν φάνηκε διαφορά στα ποσοστά υποτροπής και στη μέση επιβίωση ελεύθερης νόσου μεταξύ μη μεταγγιζόμενων ασθενών, ασθενών που έλαβαν περιεγχειρητικά μια ή δύο μονάδες και ασθενών που μεταγγίστηκαν με περισσότερες από δύο μονάδες αλλογενών συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Όμως η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι η μετάγγιση με περισσότερες από δύο μονάδες αίματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μικρότερη επιβίωση ελεύθερης νόσου.⁽⁸⁴⁾ (ΠΙΝΑΚΕΣ 6α, 6β, 6γ, 6δ, 6ε, 6στ και 6ζ).

Κακοήθη νεοπλάσματα του ουροποιητικού συστήματος

Τέσσερις αναδρομικές μελέτες διερεύνησαν το ενδεχόμενο πιθανής συσχέτισης της λήψης περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και υποτροπής του καρκίνου σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα του ουροποιητικού συστήματος που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Σε όλες πραγματοποιήθηκε επιπρόσθετα πολυμεταβλητή ανάλυση.⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾ Οι μονοκεντρικές μελέτες των Linder et al.⁽⁹⁹⁾, Abel et al.⁽¹⁰⁰⁾ και Moschini et al.⁽¹⁰²⁾ περιέλαβαν ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, με τους τελευταίους να αναφέρονται σε ένα μεγάλο πληθυσμό ασθενών. Όλοι οι παραπάνω συγγραφείς μελετούν την επίδραση της μετάγγισης με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, που όμως μόνο στην περίπτωση των Linder et al.⁽⁹⁹⁾ και Moschini et al.⁽¹⁰²⁾ διευκρινίζεται ότι πρόκειται για αλλογενή. Σύμφωνα με τους Linder et al.⁽⁹⁹⁾ η περιεγχειρητική μετάγγιση σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με μικρότερα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου και 5-ετούς επιβίωσης από καρκίνο, κάτι το οποίο επιβεβαιώθηκε και από την πολυμεταβλητή ανάλυση που ακολούθησε. Στη μελέτη των Abel et al.⁽¹⁰⁰⁾ παρότι οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν περιεγχειρητικά είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης από καρκίνο σε σύγκριση με τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς, η πολυμεταβλητή

ανάλυση έδειξε ότι μόνο η διεγχειρητική και όχι η μετεγχειρητική μετάγγιση αίματος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για υποτροπή αλλά όχι για την επιβίωση ελεύθερης νόσου. Ομοίως, οι Moschini et al.⁽¹⁰²⁾ έδειξαν μέσα από πολυμεταβλητή ανάλυση ότι η διεγχειρητική μετάγγιση αλλά όχι η μετεγχειρητική αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου τόσο για την υποτροπή όσο και για την επιβίωση από καρκίνο.

Η μελέτη των Rieken et al.⁽¹⁰¹⁾ αναφερόταν σε ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο της ανώτερης ουροποιητικής οδού. Καθώς ήταν πολυκεντρική, περιλάμβανε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών. Όμως δεν γίνεται γνωστό το είδος του παραγώγου αίματος της περιεγχειρητικής μετάγγισης. Αν και οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν παρουσιάστηκαν με στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής και θνητότητας από καρκίνο και με μικρότερα ποσοστά 5-ετούς ελεύθερης επιβίωσης από τη νόσο και 5-ετούς επιβίωσης από καρκίνο, η πολυμεταβλητή ανάλυση δεν κατάφερε να αναδείξει την περιεγχειρητική μετάγγιση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.⁽¹⁰¹⁾ (ΠΙΝΑΚΕΣ 7α, 7β, 7γ, 7δ και 7ε).

Καρκίνος του μαστού

Οι Tartter et al.⁽¹⁰³⁾, Eickhoff et al.⁽¹⁰⁴⁾ και Rinker et al.⁽¹⁰⁵⁾ μελέτησαν την επίδραση της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος σε γυναίκες που αντιμετώπιστηκαν χειρουργικά λόγω καρκίνου του μαστού στην εμφάνιση υποτροπής. Το είδος του αίματος που έλαβαν οι ασθενείς είτε δεν διευκρινιζόταν από τους συγγραφείς, είτε οι ασθενείς έλαβαν μια ποικιλία παραγώγων όπως στην περίπτωση των Eickhoff et al.⁽¹⁰⁴⁾. Και στις τρεις μελέτες οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν συγκρίθηκαν με ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν.

Οι Eickhoff et al.⁽¹⁰⁴⁾ παρουσίασαν παρόμοια ποσοστά υποτροπής της νόσου, 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου και 5-ετούς επιβίωσης από τον καρκίνο μεταξύ των δύο ομάδων, παρά το μεγάλο αριθμό των ασθενών που περιέλαβαν. Στατιστικά σημαντικές διαφορές υπήρξαν στις μελέτες των Tartter et al.⁽¹⁰³⁾ και Rinker et al.⁽¹⁰⁵⁾, όπου οι γυναίκες που μεταγγίστηκαν είχαν μικρότερο ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου και μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπών αντίστοιχα. Ωστόσο η δυσμενής επίδραση της μετάγγισης στην πρόγνωση των ασθενών επιβεβαιώθηκε

μόνο από την πολυμεταβλητή ανάλυση των Tartter et al.⁽¹⁰³⁾, αν και στην ίδια μελέτη, μετά τη διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με τους διάφορους παράγοντες, μικρότερα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου βρέθηκαν σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ριζική μαστεκτομή με χαμηλή τιμή αιματοκρίτη εισόδου ή είχαν μεγάλη διεγχειρητική απώλεια αίματος. (ΠΙΝΑΚΕΣ 8α, 8β, 8γ και 8δ).

Κακοήθη νεοπλάσματα του γεννητικού συστήματος του θήλεος

Ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μελετήθηκαν αναδρομικά από τους Eisenkop et al.⁽¹⁰⁶⁾, Monk et al.⁽¹⁰⁷⁾ και Lentz et al.⁽¹⁰⁸⁾ που προσπάθησαν να απαντήσουν το ερώτημα αν η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος έχει επίδραση στην πρόγνωση του καρκίνου. Η μελέτη των Lentz et al.⁽¹⁰⁸⁾ είναι η μόνη μεταξύ των τριών που είναι μονοκεντρική, παρόλα αυτά περιλαμβάνει το μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων χορηγήθηκαν σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις. Οι Eisenkop et al.⁽¹⁰⁶⁾ κατέληξαν ότι οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας που υποβάλλονται σε ριζική υστερεκτομή έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής.⁽¹⁰⁶⁾ Ωστόσο, οι άλλες δύο μελέτες που προχώρησαν και σε άλλες στατιστικές μεθόδους, όπως πολυμεταβλητή ανάλυση και διαστρωμάτωση των ασθενών σε διάφορες κατηγορίες, δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της περιεγχειρητικής μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων και της υποτροπής.^(107, 108) Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Monk et al.⁽¹⁰⁷⁾ οι μεταγγιζόμενοι και οι μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς είχαν παρόμοια ποσοστά υποτροπής, 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου και 5-ετούς επιβίωσης από καρκίνο, ενώ και στη μελέτη των Lentz et al.⁽¹⁰⁸⁾ τα ποσοστά θνητότητας από καρκίνο δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών.

Οι De Oliveira et al.⁽¹⁰⁹⁾ κατέληξαν ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά λόγω καρκίνου των ωοθηκών και έλαβαν περιεγχειρητική μετάγγιση με αλλογενές αίμα είχαν μικρότερη μέση επιβίωση ελεύθερης νόσου σε σύγκριση με τους μη μεταγγιζόμενους. Η πολυμεταβλητή ανάλυση που πραγματοποίησαν δεν ανέδειξε την περιεγχειρητική μετάγγιση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για υποτροπή. Τα ίδια αποτελέσματα προέκυψαν και μετά από ανάλυση βαθμολογίας τάσης κατά ζεύγη (propensity - score matched analysis).⁽¹⁰⁹⁾

Σύμφωνα με τους Uccella et al.⁽¹¹⁰⁾ που μελέτησαν αναδρομικά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου του ενδομητρίου, η λήψη περιεγχειρητικής μετάγγισης με αλλογενή συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια σχετίζεται με την εμφάνιση υποτροπής του καρκίνου του ενδομητρίου και αυτό επιβεβαιώνεται και από την πολυμεταβλητή ανάλυση που πραγματοποίησαν. (ΠΙΝΑΚΕΣ 9α, 9β, 9γ, 9δ και 9ε).

Κακοήθη νεοπλασμάτα του γεννητικού συστήματος του άρρενος

Όλες οι μελέτες που απομονώθηκαν είναι αναδρομικές και αναφέρονται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προστατεκτομή λόγω καρκίνου του προστάτη.^(58, 111-115) Οι Petersen et al.⁽¹¹¹⁾ παρατήρησαν ότι μετά περίπου πάροδο 10 ετών, οι μεταγγιζόμενοι περιεγχειρητικά ασθενείς είχαν παρόμοια ποσοστά υποτροπής, τόσο απομακρυσμένης όσο και τοπικής, με τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς. Αντιθέτως, οι Davies et al.⁽¹¹²⁾ διαπίστωσαν ότι το ποσοστό υποτροπής ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των μεταγγιζόμενων ασθενών και στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η πολυμεταβλητή ανάλυση που πραγματοποίησαν. Η μελέτη των Gallina et al.⁽¹¹³⁾ έδειξε τόσο με τη μονομεταβλητή όσο και με την πολυμεταβλητή ανάλυση ότι η μετάγγιση αυτόλογου αίματος δεν σχετίζεται με την εμφάνιση βιοχημικής υποτροπής, οριζόμενη ως αύξηση της τιμής του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA).

Οι Ford et al.⁽¹¹⁴⁾ σύγκριναν ασθενείς που μεταγγίστηκαν με αλλογενές αίμα, ασθενείς που μεταγγίστηκαν με αυτόλογο αίμα και ασθενείς που δεν έλαβαν μετάγγιση. Στη μελέτη τους δεν διαπιστώθηκε διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής στα 5 έτη μεταξύ των τριών ομάδων και η πολυμεταβλητή ανάλυση δεν ανέδειξε τη μετάγγιση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για υποτροπή.⁽¹¹⁴⁾ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η εργασία των Cata et al.⁽⁵⁸⁾ που εξετάζει την επίδραση του χρόνου αποθήκευσης τόσο των αλλογενών ερυθρών αιμοσφαιρίων όσο και του αυτόλογου αίματος στην επιβίωση ελεύθερης βιοχημικής υποτροπής. Τόσο η μονομεταβλητή όσο και η πολυμεταβλητή ανάλυση απέτυχαν να αναδείξουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ αυτών.⁽⁵⁸⁾ Τέλος η μελέτη των Boehm et al.⁽¹¹⁵⁾, αν και προερχόταν από ένα κέντρο, περιλάμβανε ένα πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών που ξεπερνούσε τους 10.000 και που όμως είχαν λάβει ποικίλα παράγωγα αίματος,

αυτόλογα και αλλογενή. Παρά το γεγονός ότι οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς εμφανίστηκαν με σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό υποτροπής, η πολυμεταβλητή ανάλυση και η ανάλυση βαθμολογίας τάσης κατά ζεύγη (propensity – score matched analysis) δεν υποστήριξαν την παραπάνω συσχέτιση.⁽¹¹⁵⁾ (ΠΙΝΑΚΕΣ 10α, 10β, 10γ, 10δ, 10ε και 10στ).

Καρκίνος του πνεύμονα

Περιορισμένες είναι οι μελέτες που προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα αν η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος έχει δυσμενή επίδραση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση λόγω καρκίνου του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, οι αναδρομικές μελέτες των Tartter et al.⁽¹¹⁶⁾, Moores et al.⁽¹¹⁷⁾ και Little et al.⁽¹¹⁸⁾ αναφέρονται σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο, πρώιμου σταδίου, με εξαίρεση τους Moores et al.⁽¹¹⁷⁾ που περιέλαβαν και ασθενείς με προχωρημένου σταδίου νόσο. Ασθενείς που έλαβαν περιεγχειρητική μετάγγιση συγκρίθηκαν με ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν. Και στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα είτε δεν ήταν γνωστό το είδος της μετάγγισης είτε οι ασθενείς έλαβαν διάφορα είδη παραγώγων αίματος.

Και οι τρεις μελέτες βρήκαν ότι οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς είχαν μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής και μικρότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου στα 5 έτη σε σχέση με τους μη μεταγγιζόμενους. Ενώ σε πολυμεταβλητή ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε κάθε μελέτη, η μετάγγιση αναδείχτηκε ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υποτροπής του καρκίνου.⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾ Το ενδεχόμενο η συσχέτιση που προέκυψε να ήταν δοσοεξαρτώμενη μελετήθηκε μόνο από τους Little et al.⁽¹¹⁸⁾, οι οποίοι δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου μεταξύ ασθενών που έλαβαν μια ή δύο μονάδες και ασθενών που έλαβαν περισσότερες από τρεις μονάδες.⁽¹¹⁸⁾ (ΠΙΝΑΚΕΣ 11α, 11β, 11γ, 11δ και 11ε).

Κακοήθη νεοπλάσματα κεφαλής – τραχήλου

Έξι αναδρομικές, μονοκεντρικές μελέτες που περιλαμβάνουν και πολυμεταβλητή ανάλυση διερευνούν το ενδεχόμενο της πιθανής συσχέτισης της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και της υποτροπής του καρκίνου σε ασθενείς με καρκίνο εντοπιζόμενο στην κεφαλή και τον τράχηλο.⁽¹¹⁹⁻¹²⁴⁾ Συγκριτικά με τους

υπόλοιπους συγγραφείς, οι Sturgis et al.⁽¹²¹⁾ δεν διευκρινίζουν την εντόπιση και το είδος του καρκίνου.

Οι Jones et al.⁽¹¹⁹⁾ ανέφεραν ότι η περιεγχειρητική μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων σχετίστηκε δυσμενώς με την εμφάνιση υποτροπής, σε αντίθεση όμως με τους Leon et al.⁽¹²⁰⁾ που δεν κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα. Ακόμα και η λήψη μετάγγισης με λευκαφαιρεμένα αλλογενή συμπτωκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια φάνηκε ότι σχετίζεται δυσμενώς με την υποτροπή, σύμφωνα με την εργασία των Chau et al..⁽¹²⁴⁾

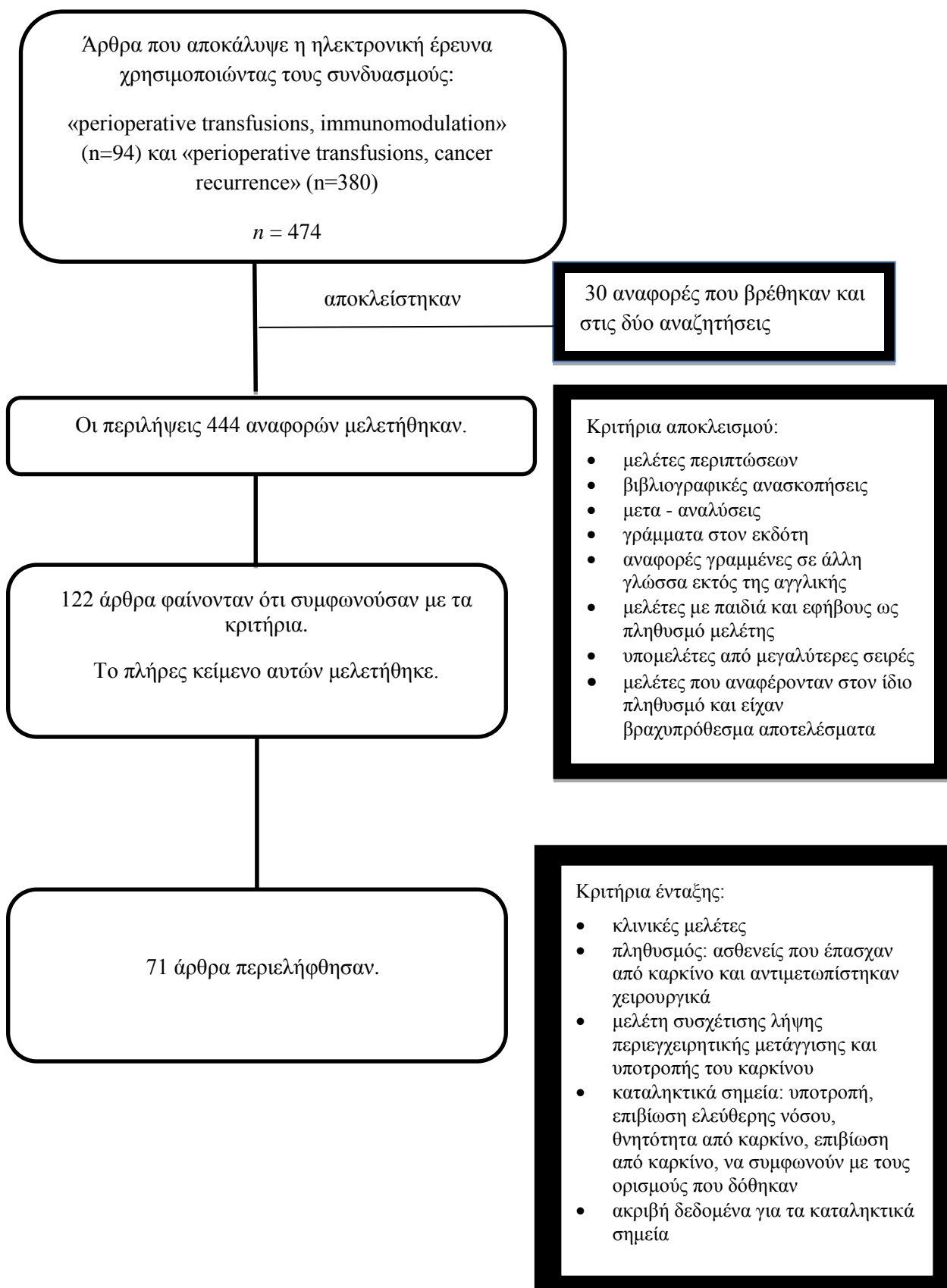
Στις μελέτες των Sturgis et al.⁽¹²¹⁾, Moir et al.⁽¹²²⁾ και Szakmany et al.⁽¹²³⁾, το είδος του παραγώγου αίματος είτε δεν διευκρινίζεται είτε στους ασθενείς χορηγήθηκε μια ποικιλία παραγώγων. Αν και με τη μονομεταβλητή ανάλυση οι Sturgis et al.⁽¹²¹⁾ απέδειξαν ότι οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς έχουν μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής και μάλιστα ότι το φαινόμενο είναι δόσοεξαρτώμενο, η πολυμεταβλητή ανάλυση δεν οδήγησε στο ίδιο συμπέρασμα. Οι Szakmany et al.⁽¹²³⁾ διαπίστωσαν ότι τόσο η διεγχειρητική μετάγγιση όσο και η μετάγγιση περισσότερων των τριών μονάδων αίματος ειδικότερα είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για μειωμένη επιβίωση από καρκίνο. Τέλος οι Moir et al.⁽¹²²⁾ αφού σύγκριναν ασθενείς που μεταγγίστηκαν με αλλογενές αίμα με ασθενείς που μεταγγίστηκαν με αυτόλογο αίμα καθώς και με μη μεταγγιζόμενους ασθενείς, κατέληξαν ότι μόνο η περιεγχειρητική αλλογενής μετάγγιση σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά υποτροπής. (ΠΙΝΑΚΕΣ 12α, 12β, 12γ, 12δ, 12ε και 12στ).

Κακοήθειες νεοπλασίες του συνδετικού ιστού

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας απομονώθηκε μια μόνο μελέτη σε ασθενείς με νόσο του συνδετικού ιστού και πιο συγκεκριμένα με σάρκωμα. Σύμφωνα με την αναδρομική μονοκεντρική μελέτη των Rosenberg et al.⁽¹²⁵⁾, ασθενείς που έλαβαν μετάγγιση αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής χειρουργικής αντιμετώπισης ή μετεγχειρητικά, εμφάνισαν υποτροπή σε μεγαλύτερο ποσοστό και το ποσοστό της 5-ετούς επιβίωσης ελεύθερης νόσου ήταν μικρότερο στην ομάδα αυτή συγκριτικά με τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενο.⁽¹²⁵⁾ (ΠΙΝΑΚΕΣ 13α, 13β, 13γ και 13δ).

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1



ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Λοιμώδεις επιπλοκές της μετάγγισης αίματος⁽¹¹⁾

Επιπλοκή	Εκτιμώμενος κίνδυνος
Ιός ηπατίτιδας Β (HBV)	1 στις 350.000
Ιός ηπατίτιδας C (HCV)	1 στις 1.800.000
Ανθρώπινος Τ-λεμφοτρόπος ιός 1 ή 2 (HTLV 1 or 2)	1 στις 2.000.000
Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)	1 στις 2.300.000
Νόσος Creutzfeldt - Jakob	Σπάνια*
Ελονοσία	Σπάνια*
Ιός δυτικού Νείλου	Σπάνια*
* άγνωστος ο ακριβής κίνδυνος	

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μη λοιμώδεις σοβαρές επιπλοκές της μετάγγισης αίματος⁽¹²⁾

Άμεσες	Απώτερες
<ul style="list-style-type: none"> ● Οξεία αιμολυτική αντίδραση ● Αλλεργική αντίδραση ● Αναφυλακτική αντίδραση ● Διαταραχές της πήξης σε περίπτωση μαζικής μετάγγισης ● Πυρετική μη αιμολυτική αντίδραση ● Βακτηριακή επιμόλυνση ● Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας σχετιζόμενη με τη μετάγγιση ● Οξεία πνευμονική βλάβη συνδεδεμένη με τη μετάγγιση ● Μεταβολικές διαταραχές (υποθερμία, υπερκαλιαιμία, υποασβεσταιμία) σε περίπτωση μαζικής μετάγγισης 	<ul style="list-style-type: none"> ● Επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση ● Πορφύρα μετά από μετάγγιση ● Αλλοανοσοποίηση ● Υπερφόρτωση με σίδηρο ● Ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με τη μετάγγιση ● Νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή σχετιζόμενη με μετάγγιση

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συντομογραφίες

Περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος	ΠΙΜΑ
Υποτροπή	Υ
Επιβίωση ελεύθερης από υποτροπή νόσου (disease-free survival or relapse-free survival or recurrence free survival)	ΕΕΥΝ
Θνητότητα από καρκίνο	ΘΚ
Επιβίωση από καρκίνο (cancer-specific survival or disease-specific survival)	ΕΚ
Καρκίνος	Ca
Δείκτης μάζας σώματος	BMI
Μονάδες αίματος	μον.
Αμερικανική Εταιρεία Αναισθησιολογίας	ΑΕΑ
Relative risk	RR
Relative hazard	RH
Hazard ratio	HR
Odds ratio	OR
Μη στατιστικά σημαντικό	NS
Δεν αναφέρεται	ΔΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 4α. Παχύ έντερο. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Nathanson et al. (1985) ⁽⁵⁹⁾	Parrott et al. (1986) ⁽⁶⁰⁾	Creasy et al. (1987) ⁽⁶¹⁾	Weiden et al. (1987) ⁽⁶²⁾	Mecklin et al. (1989) ⁽⁶³⁾	Wobbes et al. (1989) ⁽⁶⁴⁾	Beynon et al. (1989) ⁽⁶⁵⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	1	1	1	1	1	1	1
Εντόπιση καρκίνου (τύπος)	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός (αδενοκαρκίνωμα)	σιγμοειδές	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός
Στάδιο	A,B,C,D (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A,B,C (Dukes)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	EK	EK	Y, EEYN	Y	Y, ΘΚ	EEYN, EK	Y
Περίοδος παρακολούθησης	≤11 έτη	10 έτη	ΔΑ	>5 έτη	ΔΑ	ΔΑ	≥5 έτη
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι (γενικά) μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι σε ασθενείς με Ca κόλου	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι μεταγγιζόμενοι με ερυθρά μόνο - μεταγγιζόμενοι με ≥2 μον. ολικού αίματος	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι μεταγγιζόμενοι ανάλογα με το χρόνο πραγματοποίησης της μετάγγισης (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά) – μη μεταγγιζόμενοι μεταγγιζόμενοι με 1 μον. – μεταγγιζόμενοι με ≥ 2 μον.
Αριθμός ασθενών	366	517 (291 ασθενείς με Ca κόλου)	68	171	520	270	519
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	0%	ΔΑ	ΔΑ	0%	ΔΑ	0%	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	mean μεταγγιζόμενοι: 65.5 μη μεταγγιζόμενοι: 66.3	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 66.1 ± 0.6 μη μεταγγιζόμενοι: 64.8 ± 1.0	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 68 ± 9.3 μη μεταγγιζόμενοι: 67.6 ± 9.8	ΔΑ	ΔΑ	mean 62	median γυναίκες: 67 άνδρες: 66

Άνδρες / Γυναίκες	μεταγγιζόμενοι: 116/83 μη μεταγγιζόμενοι: 87/80	μεταγγιζόμενοι: 187/186 μη μεταγγιζόμενοι: 69/75	μεταγγιζόμενοι: 10/23 μη μεταγγιζόμενοι: 17/18	ΔΑ	ΔΑ	137/133	260/259
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ΔΑ	ναι	ναι	ΔΑ	ναι	ναι	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1972 - 1977	1974 - 1985	1974 - 1983	1977 - 1979	1976 - 1985	1975 - 1986	1969 - 1980
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	199	323 (72%) (180 (62%) των ασθενών με Ca κόλου)	33 (49%)	103 (60%)	355	184 (68%)	385
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	ολικό αίμα και συμπυκνωμένα ερυθρά	ΔΑ	ΔΑ	ολικό αίμα και συμπυκνωμένα ερυθρά	ΔΑ	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά	ΔΑ
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	αλλογενής	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης έως και 72 ώρες μετά	14 μέρες πριν έως και 14 μέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	1 μήνα πριν τη χειρουργική επέμβαση, κατά τη διάρκεια της επέμβασης και 1 μήνα μετά την επέμβαση	1 μήνα πριν τη χειρουργική επέμβαση, κατά τη διάρκεια της επέμβασης και 1 μήνα μετά την επέμβαση	ΔΑ	πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από τη χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο	1 μέρα πριν έως και την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Πολυμεταβλητή ανάλυση	—	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Α,Β1,Β2,С1,С2 και Β2-С1-С2)	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με: • την εντόπιση του όγκου (κόλον, ορθό) • την εντόπιση του όγκου και το στάδιο της νόσου • την εντόπιση του όγκου και απουσίας επειγουσών χειρουργικών επεμβάσεων λόγω εντερικής απόφραξης, αφαιρέσεις επιπρόσθετων οργάνων λόγω επέκτασης της νόσου ή εκτεταμένης εκτομής του εντέρου	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με: • την εντόπιση του όγκου (κόλον, ορθό) • το στάδιο της νόσου • το βαθμό ιστολογικής διαφοροποίησης Γραμμική λογαριθμική ανάλυση

Συνέχεια

Συγγραφέας	Cheslyn - Curtis et al. (1990) ⁽⁶⁶⁾	Jakobsen et al. (1990) ⁽⁶⁷⁾	Tartter et al. (1992) ⁽⁶⁸⁾	Tang et al. (1993) ⁽⁷⁰⁾	Sene et al. (1993) ⁽⁶⁹⁾	Steup et al. (1994) ⁽⁷¹⁾	Donohue et al. (1995) ⁽⁵⁶⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	24	2	1	1	1	1	>1
Εντόπιση καρκίνου (τύπος)	παχύ έντερο	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός (αδενοκαρκίνωμα)	κόλον, ορθός
Στάδιο	A,B,C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A, B1, B2, C1, C2 (τροποποίηση Dukes)	B, C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	II, III (TNM)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	Y	Y, EEYN, ΘΚ	Y, EEYN	EEYN	Y	Y, ΘΚ	Y, EEYN, EK
Περίοδος παρακολούθησης	ΔΑ	median 9 έτη	average 65	≥ 5 έτη	median 5 έτη	ΔΑ	median 7.4 έτη
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι ανάλογα με το χρόνο πραγματοποίησης της μετάγγισης (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μεταεγχειρητικά) - μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι μεταγγιζόμενοι με 1 μον. – μεταγγιζόμενοι με 2 ή 3 μον. – μεταγγιζόμενοι με ≥ 4 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι ιστορικό μετάγγισης και ΠΙΜΑ, μη μεταγγιζόμενοι – μεταγγιζόμενοι με ολικό αίμα - μεταγγιζόμενοι χωρίς ολικό αίμα
Αριθμός ασθενών	961	315	339	725	379	644	1051
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	ΔΑ	0%	0%	6%	2,9%	0%	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	ΔΑ	μεταγγιζόμενοι: 69 μη μεταγγιζόμενοι: 66	μεταγγιζόμενοι: 69 μη μεταγγιζόμενοι: 66	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 55.1 ± 12.2 μη μεταγγιζόμενοι: 54.4 ± 12.5	median μεταγγιζόμενοι : 74 μη μεταγγιζόμενοι : 68	μεταγγιζόμενοι: 58.1 μη μεταγγιζόμενοι: 57.9	mean μεταγγιζόμενοι: 65 μη μεταγγιζόμενοι: 62

Άνδρες / Γυναίκες	μεταγγιζόμενοι: 294/297 μη μεταγγιζόμενοι: 174/196	μεταγγιζόμενοι: 132/136 μη μεταγγιζόμενοι: 25/22	172/167	μεταγγιζόμενοι: 52%/48% μη μεταγγιζόμενοι: 58%/42%	μεταγγιζόμενοι: 101/120 μη μεταγγιζόμενοι: 89/69	μεταγγιζόμενοι: 233/188 μη μεταγγιζόμενοι: 112/111	μεταγγιζόμενοι: 217/229 μη μεταγγιζόμενοι: 350/255
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1976 - 1980	1978 - 1981	1983 - 1986	1981-1985	1981 - 1990	1975 - 1986	ΔΑ
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	591 (61%)	268	110 (32.4%)	472 (65%)	221 (58%)	421 (65.4%)	446 (42%)
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	ολικό αίμα	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, πλυμένα ερυθρά, πλάσμα	συμπυκνωμένα ερυθρά	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, πλάσμα	ΔΑ	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	αλλογενής	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	αλλογενής	ΔΑ
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	άμεσα προεγχειρητικά, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά έως την έξοδο από το νοσοκομείο	30 ημέρες πριν έως 30 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για την επέμβαση (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά)	προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, άμεσα μετεγχειρητικά	κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για την επέμβαση (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά)	κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για την επέμβαση (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά)
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	—	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με: ● το στάδιο της νόσου ● το είδος της χειρουργικής επέμβασης ● τη μέση τιμή του αιματοκρίτη εισόδου και εξόδου ● την ποσότητα της απώλειας αίματος Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με: ● την εντόπιση του όγκου (κόλον, ορθό) ● την εντόπιση του όγκου και το στάδιο της νόσου Πολυμεταβλητή ανάλυση	—	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με: ● την παρουσία ή μη διήθησης των λεμφαδένων και του βήθους διήθησης του όγκου στο εντερικό τοίχωμα Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση

Συνέχεια

Συγγραφέας	Edna et al. (1998) ⁽⁷²⁾	Chiarugi et al. (2000) ⁽⁷³⁾	Mynster et al. (2001) ⁽⁵⁷⁾	Van de Watering et al. (2001) ⁽⁵⁵⁾	Dogan et al. (2010) ⁽⁷⁴⁾	Gunka et al. (2013) ⁽⁷⁵⁾	Meng et al. (2013) ⁽⁷⁶⁾	Talukder et al. (2014) ⁽⁷⁷⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	τυχαιοποιημένη	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	1	1	20	16	1	1	2	2
Εντόπιση καρκίνου	κόλον, ορθός	ορθός	κόλον, ορθός (αδενοκαρκίνωμα)	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός	κόλον, ορθός	κόλον	κόλον, ορθός
Στάδιο	T1-4, N0-3 (TNM)	A, B, C (Dukes)	A,B,C (Dukes)	A, B, C (Dukes)	II,III (TNM)	pT: T1-T4 pN: N0-2	II (TNM)	I, II,III (TNM)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	EK, Y (τοπική, απομακρυσμένη), EEYN (τοπική, απομακρυσμένη)	Y, EEYN, EK	Y (τοπική, απομακρυσμένη)	Y	Y, EEYN	Y	Y (τοπική, απομακρυσμένη)	Y, EEYN, EK
Περίοδος παρακολούθησης	median 5.8 έτη	median για EEYN: 37 μήνες	median 6.8 έτη	median 66 μήνες	average 36.6 ± 2 μήνες	median 46 μήνες	10 έτη	5 έτη
Ομάδες σύγκρισης	μη μεταγγιζόμενοι – μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον.- μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι μη μεταγγιζόμενοι - μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον. - μεταγγιζόμενοι με >2 μον.	μετάγγιση μον. <21 ημερών - μετάγγιση μον. ≥21 ημερών – όχι μετάγγιση μετάγγιση μον. <21 ημερών - Μετάγγιση μον. ≥21 ημερών – όχι μετάγγιση σε ασθενείς με Ca ορθού	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι τυχαιοποίηση των ασθενών στις 2 ομάδες (ομάδα (Α) που θα λάβει λευκαφαίρεμένα ερυθρά και ομάδα (Β) που θα λάβει ερυθρά από τα οποία έχει αφαιρεθεί η λευκή στιβάδα	μη μεταγγιζόμενοι ή μεταγγιζόμενοι με 1 μον. - μεταγγιζόμενοι με ≥2 μον.	μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς- μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον. - μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον. - μεταγγιζόμενοι με <3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι
Αριθμός ασθενών	336	107	524	697	116	538	470	1370
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	ΔΑ	0%	0%	ΔΑ	ΔΑ	0%	ΔΑ	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	median 70	median 67	ΔΑ	median ομάδα Α: 69 ομάδα Β: 68	average 58.9 ± 12.6	ΔΑ	mean 56.84	ΔΑ

Άνδρες / Γυναίκες	166/170	65/42	ΔΑ	ομάδα Α: 52%/48% ομάδα Β: 50%/50%	άνδρες: 57%, γυναίκες: 43%	μη μεταγγιζόμενοι: 292/159 μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον.: 46/37 μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον.: 31/18	210/260	μεταγγιζόμενοι: 47.2% / 56.5% μη μεταγγιζόμενοι: 52.8% / 43.5%
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1980 - 1992	1990 - 1996	ΔΑ	1987- 1990	1999 - 2006	2001 - 2009	1995 - 2002	1984 - 2004
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	236	36 (37%)	315	446 (215 με λευκαφαιρέμενα ερυθρά, 231 με ερυθρά από τα οποία έχει αφαιρεθεί η λευκή στιβάδα)	ΔΑ	132 (22.6%)	259 (55.11%)	423 (30.9%)
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	συμπυκνωμένα ερυθρά	συμπυκνωμένα ερυθρά	συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (μη λευκαφαιρέμενα)	λευκαφαιρέμενα συμπυκνωμένα ερυθρά ή συμπυκνωμένα ερυθρά στα οποία αφαιρέθηκε η λευκή στιβάδα	ΔΑ	ΔΑ λευκαφαιρέμενα παράγωγα σε επιλεγμένες περιπτώσεις	συμπυκνωμένα ερυθρά	ΔΑ
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	αλλογενής	ΔΑ	κυρίως αλλογενής, σπάνια αυτόλογη	αλλογενής	ΔΑ
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	ΔΑ	ΔΑ	εντός 30 ημερών πριν τη χειρουργική επέμβαση, κατά τη διάρκεια αυτής έως και 14 ημέρες μετά την επέμβαση	μετά την τυχαιοποίηση των ασθενών στις 2 ομάδες που έγινε προεγχειρητικά έως και 30 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για τη χειρουργική επέμβαση (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά)
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	—————	Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 4β. Παχύ έντερο. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	Μέσος χρόνος υποτροπής		p value
		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς	
Creasy et al. (1987)⁽⁶¹⁾	ΔΑ				20 μήνες	66 μήνες	0.01
Weiden et al. (1987)⁽⁶²⁾	>5 έτη	19 (18%)	18 (26%)	NS			
Mecklin et al. (1989)⁽⁶³⁾	5 έτη (σύνολο ασθενών)	119 (34%)	35 (19%)	<0.001			
	5 έτη (ασθενείς με Ca κόλου)	58/192 (30.2%)	25/125 (20%)	<0.05			
	5 έτη (ασθενείς με Ca ορθού)	63/163 (38.7%)	6/40 (15%)	<0.01			
Beynon et al. (1989)⁽⁶⁵⁾	≥5 έτη (σύνολο)	179 (46.5%)	35 (26.1%)	<0.001			
	≥5 έτη (ασθενείς με Ca κόλου)	42.5%	26.8%	<0.02			
	≥5 έτη (ασθενείς με Ca ορθού)	51.2%	24.3%	<0.01			
Cheslyn - Curtis et al. (1990)⁽⁶⁶⁾	ΔΑ	τοπική υποτροπή 113 (19%)	τοπική υποτροπή 58 (16%)	NS			
		μεταστάσεις 98 (17%)	μεταστάσεις 63 (17%)	NS			
		ηπατικές μεταστάσεις 36 (37%)	ηπατικές μεταστάσεις 45 (71%)	<0.001			
Jakobsen et al. (1990)⁽⁶⁷⁾	median 9 έτη	113 (42%)	15 (32%)	NS			
Tartter et al. (1992)⁽⁶⁸⁾	average 65 μήνες	40% (44)	22% (50)	<0.0001			
Sene et al. (1993)⁽⁶⁹⁾	median 5 έτη	υποτροπή 51/221 (23%)	υποτροπή 34/158 (21.5%)	NS			
		τοπική υποτροπή 32/221 (14.5%)	τοπική υποτροπή 20/158 (12.7%)	NS			
Steup et al. (1994)⁽⁷¹⁾	5 έτη	26.1%	16.6%	<0.01			
Donohue et al. (1995)⁽⁵⁶⁾	median 7.4 έτη	170 (38%)	221 (37%)	ΔΑ			
Chiarugi et al. (2000)⁽⁷³⁾	ΔΑ	13 (36.1%)	11 (15.5%)	<0.05			
Van de Watering et al. (2001)⁽⁵⁵⁾	5 έτη	υποτροπή (γενικά) 29.8%	υποτροπή (γενικά) 24.3%	NS			
	5 έτη	τοπική υποτροπή 11.9%	τοπική υποτροπή 7.6%	NS			
	5 έτη	περιοχική υποτροπή 6.1%	περιοχική υποτροπή 4%	NS			
	5 έτη	απομακρυσμένη υποτροπή 18.4%	απομακρυσμένη υποτροπή 18.7%	NS			
	5 έτη (ασθενείς με Ca ορθού, ορθοσιγμοειδούς)	35.4%	25%	NS			
Meng et al. (2013)⁽⁷⁶⁾	10 έτη	τοπική υποτροπή 86 (33.2%)	τοπική υποτροπή 36 (17.06%)	0.000			
		μετάσταση 46 (17.7%)	μετάσταση 18 (3.79%)	0.04			
Talukder et al. (2014)⁽⁷⁷⁾	5 έτη	63.8%	68.6%	0.024			

Συνέχεια

Συγγραφέας	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (έτη)	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value
		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς	
Creasy et al. (1987) ⁽⁶¹⁾	5	28%	53%	<0.01
Wobbes et al. (1989) ⁽⁶⁴⁾	5	58%	78%	0.009
Jakobsen et al. (1990) ⁽⁶⁷⁾	5	59%	72%	NS
Tartter et al. (1992) ⁽⁶⁸⁾	5	57%	77%	<0.0001
Tang et al. (1993) ⁽⁷⁰⁾	5 (συνολικά)	72%	79%	0.009
	5 (ασθενείς με Ca κόλου)	78%	77%	NS
	5 (ασθενείς με Ca ορθού)	67%	79%	0.002
Donohue et al. (1995) ⁽⁵⁶⁾	5	60%	62%	NS
Chiarugi et al. (2000) ⁽⁷³⁾	5	63%	81%	0.0238
Talukder et al. (2014) ⁽⁷⁷⁾	5	58.9%	66.8%	0.012

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η θνητότητα από καρκίνο	Αριθμός ή/και ποσοστό (%) ασθενών που απεβίωσαν από καρκίνο		p value	Επιβίωση από καρκίνο (έτη)	Επιβίωση από καρκίνο (%)		p value
		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς			Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς	
Nathanson et al. (1985) ⁽⁵⁹⁾					11	43%	56.5%	<0.05
Parrott et al. (1986) ⁽⁶⁰⁾	5 έτη (συνολικά)	130/326 (40%)	30/125 (24%)	<0.01				
	5 έτη (ασθενείς με Ca κόλου)	59/156 (38%)	23/98 (23%)	<0.02				
Mecklin et al. (1989) ⁽⁶³⁾	ΔΑ (ασθενείς με Ca κόλου)	49/192 (26%)	19/125 (15%)	<0.05				
	ΔΑ (ασθενείς με Ca ορθού)	60/163 (31%)	5/40 (13%)	<0.02				
Jakobsen et al. (1990) ⁽⁶⁷⁾	median 9 έτη	38%	28%	NS				
Steup et al. (1994) ⁽⁷¹⁾	5 έτη	80%	90.5%	<0.05	5	12.1%	21.4%	<0.01
Donohue et al. (1995) ⁽⁵⁶⁾					7	60%	63%	NS
Chiarugi et al. (2000) ⁽⁷³⁾					5	64%	84.5%	<0.05
Talukder et al. (2014) ⁽⁷⁷⁾					5	63.7%	73.1%	NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 4γ. Παχύ έντερο. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Nathanson et al. (1985) ⁽⁵⁹⁾	ηλικία, φύλο, φυλή, κλινική εικόνα παρουσίασης των ασθενών (ασυμπτωματικοί, συμπτωματικοί με εντερική απόφραξη ή αιμορραγία), διήθηση παρακείμενου οργάνου, παρουσίαση του όγκου ως έλκος, παρουσίαση του όγκου ως πολύποδας, εμφάνιση διάτρησης εντέρου, μήκος ορίων εκτομής, ιστολογικός τύπος όγκου, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης	εντόπιση του όγκου (κόλον, ορθός), ιστολογική παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης στον όγκο
Parrott et al. (1986) ⁽⁶⁰⁾	ηλικία, φύλο, στάδιο της νόσου, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, κατανομή όγκου στο κόλον	εντόπιση του όγκου (κόλον, ορθό), ποσότητα αίματος που χάθηκε διεγχειρητικά, χρονική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης
Creasy et al. (1987) ⁽⁶¹⁾	ηλικία, φύλο, χρονική περίοδος πραγματοποίησης της χειρουργικής επέμβασης, είδος χειρουργικής επέμβασης, αν η χειρουργική επέμβαση έγινε σε επείγουσα βάση, επίπεδο εμπειρίας του χειρουργού, στάδιο της νόσου	προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης <10gr/dl
Mecklin et al. (1989) ⁽⁶³⁾	ηλικία, φύλο, στάδιο της νόσου, κατανομή όγκου στο κόλον	εντόπιση του όγκου (κόλον, ορθό)
Wobbes et al. (1989) ⁽⁶⁴⁾	ηλικία, φύλο, χρονική περίοδος πραγματοποίησης της χειρουργικής επέμβασης, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, στάδιο της νόσου	εντόπιση όγκου (κόλον, ορθό), παρουσία αναιμίας
Cheslyn - Curtis et al. (1990) ⁽⁶⁶⁾	ηλικία, φύλο, παρουσία εντερικής απόφραξης, παρουσία διάτρησης, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος	εντόπιση του όγκου, στάδιο της νόσου
Jakobsen et al. (1990) ⁽⁶⁷⁾	ηλικία, φύλο, στάδιο της νόσου	εντόπιση του όγκου, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, χρονική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης
Tartter et al. (1992) ⁽⁶⁸⁾	φύλο, μέγεθος του όγκου, αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων	ηλικία, είδος χειρουργικής επέμβασης, τιμή του αιματοκρίτη εισόδου, τιμή του αιματοκρίτη εξόδου, χρονική διάρκεια της επέμβασης, μήκος του ιστού που αφαιρέθηκε, ποσότητα απώλειας αίματος, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης
Tang et al. (1993) ⁽⁷⁰⁾	ηλικία, φύλο, εμφάνιση του όγκου (έλκος, πολύποδας), στάδιο της νόσου, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος	παρουσία αναιμίας, εντόπιση του όγκου, είδος χειρουργικής επέμβασης
Sene et al. (1993) ⁽⁶⁹⁾	φύλο, γενική κατάσταση των ασθενών (performance status), είδος επέμβασης (προγραμματισμένη ή επείγουσα), βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, στάδιο της νόσου	ηλικία, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, εντόπιση του όγκου
Steup et al. (1994) ⁽⁷¹⁾	ηλικία, φύλο, τιμή αιμοσφαιρίνης, στάδιο της νόσου, βαθμός της λεμφαδενεκτομής (D0-D2)	D3 λεμφαδενεκτομή, ποσότητα απώλειας αίματος, εντόπιση του όγκου, διάμετρος του όγκου, παρουσία διηθημένων λεμφαδένων
Donohue et al. (1995) ⁽⁵⁶⁾	στάδιο της νόσου, ιστολογική ταξινόμηση κατά Broder's, είδος του τοπικά προχωρημένου όγκου (διήθηση άλλων δομών, απόφραξη εντέρου, διάτρηση εντέρου)	ηλικία, φύλο, εντόπιση του όγκου, λήψη επικουρικής θεραπείας
Edna et al. (1998) ⁽⁷²⁾	φύλο, όγκος με συνοδό διάτρηση εντέρου, επείγουσα χειρουργική επέμβαση, χρονική διάρκεια αρτηριακής πίεσης <90mmHg, N στάδιο νόσου, βαθμός διαφοροποίησης νεοπλάσματος	ηλικία, παρουσία αναιμίας κατά την εισαγωγή, εντόπιση του όγκου (ορθός, κόλον), εφαρμογή ακτινοθεραπείας, ταξινόμηση ασθενών κατά την ΑΕΑ, ποσότητα απώλειας αίματος, χρονική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, T στάδιο
Chiarugi et al. (2000) ⁽⁷³⁾	ηλικία, φύλο, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης νεοπλάσματος, στάδιο της νόσου, λήψη επικουρικής θεραπείας, τοποθέτηση στομίας, μήκος ορίων εκτομής ελεύθερα νόσου	εμφάνισης διαφυγής (leak)
Gunka et al. (2013) ⁽⁷⁵⁾	φύλο, BMI, ταξινόμηση ασθενών κατά την ΑΕΑ, εντόπιση του καρκίνου (ορθός, κόλον), στάδιο της νόσου (pT,pN), βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, είδος χειρουργικής προσπέλασης (ανοιχτή ή λαπαροσκοπική)	ΔΑ
Meng et al. (2013) ⁽⁷⁰⁾	ηλικία, φύλο, ομάδα αίματος, μακροσκοπικός τύπος της αλλοίωσης, T στάδιο, τύπος νεοπλάσματος (βλεννώδες)	προεγχειρητικά επίπεδα CEA, εντόπιση του όγκου, μέγεθος του όγκου
Talukder et al. (2014) ⁽⁷⁷⁾	ηλικία, φύλο, εντόπιση και μέγεθος του όγκου, τύπος του όγκου (βλεννώδες ή μη βλεννώδες), παρουσία θετικών λεμφαδένων, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, στάδιο της νόσου, είδος της επέμβασης (προγραμματισμένη ή επείγουσα)	προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, εμφάνιση επιπλοκών, πραγματοποίηση νέας χειρουργικής επέμβασης κατά τη διάρκεια της ίδιας νοσηλείας

ΠΙΝΑΚΑΣ 4δ. Παχύ έντερο. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Nathanson et al. (1985)⁽⁵⁹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EK	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Creasy et al. (1987)⁽⁶¹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p<0.01)
Weiden et al. (1987)⁽⁶²⁾	Διαστρωμάτωση	Y	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών σταδίου C2, σταδίων B2-C1-C2
Mecklin et al. (1989)⁽⁶³⁾	Διαστρωμάτωση	Y	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με: Ca κόλου, Ca ορθού, Ca κόλου σταδίου B, Ca ορθού σταδίου C, Ca ορθού και απουσίας επειγουσών χειρουργικών επεμβάσεων λόγω εντερικής απόφραξης, αφαίρεσης επιπρόσθετων οργάνων λόγω επέκτασης της νόσου ή εκτεταμένης εκτομής του εντέρου
Wobbes et al. (1989)⁽⁶⁴⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.008)
Beynon et al. (1989)⁽⁶⁵⁾	Διαστρωμάτωση	Y	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με: Ca κόλου, Ca ορθού, σταδίου B, σταδίου C, μέτριο βαθμό διαφοροποίησης, πτωχό βαθμό διαφοροποίησης
	Γραμμική λογαριθμική ανάλυση	Y	ΠΜΑ: p<0.003
Jakobsen et al. (1990)⁽⁶⁷⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
		EK	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Tartter et al. (1992)⁽⁶⁸⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.0196)
	Διαστρωμάτωση		Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με: στάδιο B2, στάδιο C2, δεξιά ημικολεκτομή, σιγμοειδεκτομή, τιμή αιματοκρίτη εισόδου <38.6 g/dl, τιμή αιματοκρίτη εξόδου >34.2 g/dl, τιμή αιματοκρίτη εξόδου < 34.3 g/dl, απώλεια αίματος >4 dl
Tang et al. (1993)⁽⁷⁰⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
	Διαστρωμάτωση		Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με: Ca ορθού, Ca ορθού σταδίου B
Steup et al. (1994)⁽⁷¹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΜΑ <2000ml: μη ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας (NS) ΠΜΑ >2000ml: ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας (p=0.02)
	Διαστρωμάτωση	EK	NS
Donohue et al. (1995)⁽⁵⁶⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας (NS)
Edna et al. (1998)⁽⁷²⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EK	ΠΜΑ με ≥ 3 μον.: ανεξάρτητος παράγοντας (p=ΔΑ, RH:2.7 (95% CI: 1.4 – 5.2))
		Y (τοπική)	ΠΜΑ με ≥ 3 μον.: ανεξάρτητος παράγοντας (p=ΔΑ, RH:2.3 (95% CI: 1.0 – 5.6))
		Y (μετάσταση)	ΠΜΑ με ≥ 3 μον.: ανεξάρτητος παράγοντας (p=ΔΑ, RH:1.8 (95% CI: 1.0 – 3.3))

Mynster et al. (2001) ⁽⁵⁷⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ (τοπική και απομακρυσμένη) στο σύνολο των ασθενών	ΠΜΑ με ερυθρά αποθηκευμένα ≥ 21 ημέρες: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS) ΠΜΑ με ερυθρά αποθηκευμένα < 21 ημέρες: ανεξάρτητος παράγοντας ($p=0.03$, HR:1.5 (95% CI: 1.04 – 2.18))
		Υ (τοπικοπεριοχική) στους ασθενείς με Ca ορθού	ΠΜΑ με ερυθρά αποθηκευμένα ≥ 21 ημέρες: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS) ΠΜΑ με ερυθρά αποθηκευμένα < 21 ημέρες: ανεξάρτητος παράγοντας ($p=0.01$, HR:2.29 (95% CI: 1.23– 4.26))
Van de Watering et al. (2001) ⁽⁵⁵⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Chiarugi et al. (2000) ⁽⁷³⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Dogan et al. (2010) ⁽⁷⁴⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Gunka et al. (2013) ⁽⁷⁵⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ (απομακρυσμένη)	ΠΜΑ με 1 ή 2 μον.: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS) ΠΜΑ με ≥ 3 μον.: ανεξάρτητος παράγοντας ($p<0.001$, RR:2.94 (95% CI: 1.65 – 2.47))
		Υ (τοπική)	ΠΜΑ με 1 ή 2 μον.: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS) ΠΜΑ με ≥ 3 μον.: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Talukder et al. (2014) ⁽⁷⁷⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ	ΠΜΑ : ανεξάρτητος παράγοντας ($p=0.024$, RR:1.257 (95% CI: 1.03 – 1.53))
		EK	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4ε. Παχύ έντερο. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το είδος του παραγώγου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Wobbes et al. (1989) ⁽⁶⁴⁾	110 ασθενείς μεταγγίστηκαν μόνο με συμπτωκνωμένα ερυθρά	74 ασθενείς μεταγγίστηκαν με ≥ 2 μον. ολικού αίματος	—	5-ετής EEYN (%)	Ομ.1: 63%, Ομ.2: 51% NS
				5-ετής EK (%)	Ομ.1: 69% Ομ.2: 57% NS
Donohue et al. (1995) ⁽⁵⁶⁾	177 (17%) έλαβαν ολικό αίμα	269 ασθενείς μεταγγίστηκαν περιεχειρητικά χωρίς ολικό αίμα	605 δεν μεταγγίστηκαν	5-ετής EEYN (%)	Ομ.1: 56% Ομ.2: 63% Ομ.3: 62% NS
Van de Watering et al. (2001) ⁽⁵⁵⁾	215 ασθενείς με ορθοκολικό Ca μεταγγίστηκαν με λευκαφαιρεμένα ερυθρά	231 ασθενείς με ορθοκολικό Ca που μεταγγίστηκαν με ερυθρά από τα οποία έχει αφαιρεθεί η λευκή στιβάδα	—	Υ (%)	Ομ.1: 28.4% Ομ.2: 31.2% NS
	123 ασθενείς με Ca ορθού, ορθοσιγμοειδούς μεταγγίστηκαν με λευκαφαιρεμένα ερυθρά	120 ασθενείς με Ca ορθού, ορθοσιγμοειδούς μεταγγίστηκαν με ερυθρά από τα οποία έχει αφαιρεθεί η λευκή στιβάδα	—	Υ (%)	Ομ.1: 33.3% Ομ.2: 37.5% NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 4στ. Παχύ έντερο. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το ιστορικό μετάγγισης αίματος και τη λήψη περιεγχειρητικής μετάγγισης

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Donohue et al. (1995) ⁽⁵⁶⁾	554 δεν μεταγγίστηκαν ποτέ	51 είχαν ιστορικό μετάγγισης αλλά δεν μεταγγίστηκαν περιεγχειρητικά	62 είχαν ιστορικό και έλαβαν ΠΜΑ	5-ετής ΕΕΥΝ (%)	Ομ.1: 62%, Ομ.2: 69%, Ομ.3: 64% NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 4ζ. Παχύ έντερο. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η μετάγγιση

Συγγραφέας	Καταληκτικό σημείο	Χρόνος της μετάγγισης	Ομάδες σύγκρισης		Αποτέλεσμα
			Ομάδα 1	Ομάδα 2	
Beynon et al. (1989) ⁽⁶⁵⁾	Υ (αριθμός)	24 ώρες πριν τη μέρα της επέμβασης (προεγχειρητικά)	39 ασθενείς μεταγγίστηκαν	134 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	Ομ.1: 15 ασθενείς με Υ Ομ.2 : 35 ασθενείς με Υ NS
		την ημέρα της επέμβασης (περιεγχειρητικά)	201 ασθενείς μεταγγίστηκαν	134 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	Ομ.1: 89 ασθενείς με Υ Ομ.2: 35 ασθενείς με Υ P<0.001
		την επόμενη μέρα της επέμβασης και έως την έξοδο του ασθενούς (μετεγχειρητικά)	37 ασθενείς μεταγγίστηκαν	134 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	Ομ.1: 14 ασθενείς με Υ Ομ.2: 35 ασθενείς με Υ NS
Tartter et al. (1992) ⁽⁶⁸⁾	5-ετής ΕΕΥΝ (%)	πριν τη χειρουργική επέμβαση (προεγχειρητικά)	23 ασθενείς μεταγγίστηκαν	316 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	Ομ.1: 56%, Ομ.2: 72% P=0.03
		κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (διεγχειρητικά)	64 ασθενείς μεταγγίστηκαν	275 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	Ομ.1: 59%, Ομ.2: 73% P=0.019
		μετά τη χειρουργική επέμβαση (μετεγχειρητικά)	49 ασθενείς μεταγγίστηκαν	290 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	Ομ.1: 57%, Ομ.2: 73% NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 4η. Παχύ έντερο. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το χρόνο αποθήκευσης των μονάδων αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Mynster et al. (2001) ⁽⁵⁷⁾	209 μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς με ορθοκολικό Ca	174 ασθενείς με ορθοκολικό Ca μεταγγίστηκαν με ερυθρά αποθηκευμένα ≥21 ημέρες	141 ασθενείς με ορθοκολικό Ca μεταγγίστηκαν με ερυθρά αποθηκευμένα <21 ημέρες	Υ (τοπική και απομακρυσμένη) (%, αριθμός)	Ομ.1: 33% (68) Ομ.2: 33% (58) Ομ.3: 46% (65) Ομ.2 vs Ομ.3, p=0.02 Ομ.1 vs Ομ.2 vs Ομ.3, p=0.004
	65 μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς με Ca ορθού	95 ασθενείς με Ca ορθού μεταγγίστηκαν με ερυθρά αποθηκευμένα ≥21 ημέρες	73 ασθενείς με Ca ορθού μεταγγίστηκαν με ερυθρά αποθηκευμένα <21 ημέρες	Υ (τοπικοπεριοχική) (%, αριθμός)	Ομ.1: 26% (17) Ομ.2: 28% (27) Ομ.3: 44% (32) Ομ.2 vs Ομ.3, p=0.02 Ομ.1 vs Ομ.2 vs Ομ.3, p=0.005

ΠΙΝΑΚΑΣ 40. Παχύ έντερο. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με την ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Κατάληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Beynon et al. (1989)⁽⁶⁵⁾	28 ασθενείς έλαβαν 1 μον.	173 ασθενείς έλαβαν ≥ 2 μον.	—	Υ (αριθμός)	Ομ.1: 12 ασθενείς υποτροπίασαν, 16 ασθενείς δεν υποτροπίασαν, NS Ομ.2: 77 ασθενείς υποτροπίασαν, 96 ασθενείς δεν υποτροπίασαν, $p < 0.01$
Tang et al. (1993)⁽⁷⁰⁾	193 ασθενείς έλαβαν 1 μον.	204 ασθενείς έλαβαν 2 ή 3 μον.	75 ασθενείς έλαβαν ≥ 4 μον.	5-ετής ΕΕΥΝ (%)	Ομ.1: 73% Ομ.2: 75% Ομ.3: 62% NS
Edna et al. (1998)⁽⁷²⁾	100 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	105 ασθενείς μεταγγίστηκαν με 1 ή 2 μον.	131 ασθενείς μεταγγίστηκαν με ≥ 3 μον.	2-ετής ΕΕΥΝ (τοπική) (%)	Ομ.1: 95% Ομ.2: 96% Ομ.3: 82% $p < 0.0001$
				2-ετής ΕΕΥΝ (μεταστάσεις) (%)	Ομ.1: 88% Ομ.2: 93% Ομ.3: 77% $p < 0.0001$
				5-ετής ΕΚ (%)	Ομ.1: 86% Ομ.2: 81% Ομ.3: 52% $p < 0.001$
Chiarugi et al. (2000)⁽⁷³⁾	71 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	20 ασθενείς μεταγγίστηκαν με 1 ή 2 μον.	16 ασθενείς μεταγγίστηκαν με ≥ 3 μον.	5-ετής ΕΕΥΝ (%)	Ομ.1: 81%, Ομ.2: 65% Ομ.3: 61% NS
Dogan et al. (2010)⁽⁷⁴⁾	47 ασθενείς μεταγγίστηκαν με < 2 μον.	69 ασθενείς μεταγγίστηκαν με ≥ 2 μον.	—	Υ (% , αριθμός)	Ομ.1: 30% (14) Ομ.2: 50.7% (35) $p = 0.038$
Gunka et al. (2013)⁽⁷⁵⁾	451 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	83 ασθενείς μεταγγίστηκαν με 1 ή 2 μον.	49 ασθενείς μεταγγίστηκαν με ≥ 3 μον.	Υ στα 5 έτη (συνολικά) (% , αριθμός)	Ομ.1: 25.6 \pm 2.7% Ομ.2: 26.0 \pm 6.1% Ομ.3: 60.1 \pm 10.5% 1 vs 3 $p < 0.001$, 2 vs 3 $p = 0.002$, 1 vs 2 NS
				Υ στα 5 έτη (τοπική) (% , αριθμός)	Ομ.1: 6.7 \pm 1.7% Ομ.2: 5.6 \pm 2.7% Ομ.3: 12.6 \pm 7.3% 1 vs 3 NS, 2 vs 3 NS, 1 vs 2 NS
				Υ στα 5 έτη (απομακρυσμένη) (% , αριθμός)	Ομ.1: 19.7 \pm 2.4% Ομ.2: 20.0 \pm 5.9% Ομ.3: 54.5 \pm 11.6% 1 vs 3 $p = 0.001$, 2 vs 3 $p = 0.002$, 1 vs 2 NS
Meng et al. (2013)⁽⁷⁶⁾	212 ασθενείς έλαβαν ≤ 3 μον.	47 ασθενείς έλαβαν > 3 μον.	—	Υ στα 10 έτη (τοπική) (% , αριθμός)	Ομ.1: 33.49% (71) Ομ.2: 31.91% (15) NS
				Υ στα 10 έτη (απομακρυσμένη) (% , αριθμός)	Ομ.1: 17.92% (38) Ομ.2: 17.02% (8) NS

Πίνακας 5α. Ανώτερο πεπτικό σύστημα. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Swisher et al. (1996) ⁽⁷⁸⁾	Tachibana et al. (1999) ⁽⁷⁹⁾	Hyung et al. (2002) ⁽⁸¹⁾	Takemura et al. (2005) ⁽⁸⁰⁾	Kanda et al. (2015) ⁽⁸²⁾	Squires et al. (2015) ⁽⁸³⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	1	1	1	1	1	1
Είδος - εντόπιση καρκίνου	καρκίνος του οισοφάγου (αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες)	καρκίνος του οισοφάγου θωρακικής μοίρας (πλακώδες)	καρκίνος του στομάχου	καρκίνος του οισοφάγου θωρακικής μοίρας (πλακώδες)	καρκίνος του στομάχου	καρκίνος του στομάχου
Στάδιο	ΔΑ	0 - 4 (Japanese Society for esophageal disease, 1976)	I, II, III, IV (5th International union against Cancer Classification)	p0, pI, pIIA, pIIB, pIII, pIV (Union International Contre le Cancer classification System)	II, III (TNM)	I, II, III (TNM)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	Υ	ΘΚ	Υ	Υ	EEYN, EK	EEYN
Περίοδος παρακολούθησης	ΔΑ	ΔΑ	median 70 μήνες	μεταγγιζόμενοι με αυτόλογο: 1535 ± 778 ημέρες μεταγγιζόμενοι με αλλογενές: 1980 ± 1060 ημέρες	mean 36.3 μήνες	median 44 μήνες
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι με 0-8 μον. – μεταγγιζόμενοι με >8 μον.	μεταγγιζόμενοι με 0, 1 ή 2 μον. – μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι με αλλογενές - μεταγγιζόμενοι με αυτόλογο	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι μη μεταγγιζόμενοι – μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον. – μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον. μεταγγιζόμενοι διεγχειρητικά – μεταγγιζόμενοι μετεγχειρητικά
Αριθμός ασθενών	252	129	1710	165	250	765
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	ΔΑ	ΔΑ	3.3%	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	ΔΑ	ΔΑ	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 54.6 ± 12.2 μη μεταγγιζόμενοι: 54.7 ± 11.6	μεταγγιζόμενοι με αυτόλογο: 61.4 ± 8.4 μεταγγιζόμενοι με αλλογενές: 62.4 ± 7.9	median 62	median 64

Άνδρες / Γυναίκες	ΔΑ	119/10	1179/530	130/35	182/68	441/324
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ΔΑ	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1970 - 1993	1979 - 1998	1991 - 1995	1990 - 1995	1999 - 2014	2000 - 2012
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	191	98	757 (44.3%)	165	57 (22.8%)	168 (22%)
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	ολικό αίμα, συμπτωκωμένα ερυθρά (σε περίπτωση αλλογενούς)	ολικό αίμα, συμπτωκωμένα ερυθρά	ολικό αίμα, συμπτωκωμένα ερυθρά	συμπτωκωμένα ερυθρά φτωχά σε λευκοκύτταρα (σε περίπτωση αλλογενούς)	συμπτωκωμένα ερυθρά, μη λευκαφαιρεμένα	συμπτωκωμένα ερυθρά
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	αλλογενής, αυτόλογη	αλλογενής	ΔΑ	αλλογενής, αυτόλογη	αλλογενής	αλλογενής
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	48 ώρες πριν έως 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	24 ώρες πριν έως και 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	14 ημέρες πριν έως και 14 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	ΔΑ	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικά
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	_____	_____	Πολυμεταβλητή ανάλυση	_____	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 5β. Ανώτερο πεπτικό σύστημα. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (έτη)	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value	Μέση (median) επιβίωση ελεύθερης νόσου		p value	Επιβίωση από καρκίνο (έτη)	Επιβίωσης από καρκίνο (%)		p value	
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν			Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν			Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		
Hyung et al. (2002) ⁽⁸¹⁾	median 70 μήνες	245 (38.2%)	194 (20.7%)	<0.001												
Kanda et al. (2015) ⁽⁸²⁾					2	52%	74%	<0.001				5	43%	70%	<0.001	
Squires et al. (2015) ⁽⁸³⁾									13.5 μήνες	37.2 μήνες	<0.001					

ΠΙΝΑΚΑΣ 5γ. Ανώτερο πεπτικό σύστημα. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Hyung et al. (2002) ⁽⁸¹⁾	ηλικία, τιμή αιμοσφαιρίνης κατά την είσοδο στο νοσοκομείο, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος	φύλο, είδος χειρουργικής επέμβασης (ολική ή υφολική γαστρεκτομή), χρονική διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, σπληνεκτομή, έκταση λεμφαδενεκτομής, λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας, μέγεθος του όγκου, εντόπιση του όγκου, στάδιο της νόσου, μακροσκοπικός τύπος όγκου (ιστολογικά)
Kanda et al. (2015) ⁽⁸²⁾	παρουσία καρδιοπνευμονικής συννοσηρότητας, εντόπιση του όγκου, παρουσία πολλαπλών εντοπίσεων - εστιών, τύπος γαστρεκτομής (ολική, μερική), σπληνεκτομή, αριθμός αφαιρεθέντων λεμφαδένων, χρονική διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, διήθηση λεμφαδένων, λήψη επικουρικής θεραπείας	ηλικία, φύλο, παρουσία συμπτωμάτων προεγχειρητικά, προεγχειρητικός BMI, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, παρουσία προεγχειρητικής αναιμίας, μέγεθος του όγκου, εκτιμώμενη απώλεια αίματος, εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών, στάδιο T κατά TNM, παρουσία ιστολογικής διαφοροποίησης του όγκου, στάδιο κατά TNM
Squires et al. (2015) ⁽⁸³⁾	φύλο, ηλικία, ταξινόμηση κατά ΑΕΑ, προεγχειρητική αιμορραγία γαστρεντερικού, είδος γαστρεκτομής, διεγχειρητική προσπέλαση (ανοικτή, λαπαροσκοπική), έκταση λεμφαδεκτομής, N στάδιο, φτωχός βαθμός διαφοροποίησης, νεόπλασμα δίκην σφραγιστήρα, λεμφαγγειακή διήθηση, περινευρική διήθηση, διάχυτος (diffuse) ιστολογικός τύπος, νέο- επικουρική (neoadjuvant) θεραπεία	σπληνεκτομή, εκτιμώμενη απώλεια αίματος, εντόπιση νεοπλάσματος, μέγεθος του όγκου, T στάδιο, στάδιο TNM, επικουρική (adjuvant) θεραπεία, μετεγχειρητικές επιπλοκές

ΠΙΝΑΚΑΣ 5δ. Ανώτερο πεπτικό σύστημα. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Hyung et al. (2002) ⁽⁸¹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.0032, RR:1.48 (95% CI: 1.14 – 1.92))
Kanda et al. (2015) ⁽⁸²⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EK	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.032, HR:1.80 (95% CI: 1.05 – 3.02))
Squires et al. (2015) ⁽⁸³⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ χωρίς σπληνεκτομή: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.010, HR:1.63 (95% CI: 1.13 – 2.37)) ΠΜΑ με σπληνεκτομή: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0,013, HR:2.52 (95% CI: 1.22 – 5.23))
	Διαστρωμάτωση	EEYN	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών: σταδίου I, σταδίων II ή III

ΠΙΝΑΚΑΣ 5ε. Ανώτερο πεπτικό σύστημα. Σύγκριση ασθενών ανάλογα το είδος του παραγώγου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών		Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2		
Takemura et al. (2005) ⁽⁸⁰⁾	97 ασθενείς έλαβαν αλλογενή μετάγγιση	68 ασθενείς έλαβαν αυτόλογη μετάγγιση	Y	Ομ.1: 41, Ομ.2: 20 NS
			Y (αιματογενής) (αριθμός ασθενών)	Ομ.1: 25, Ομ.2: 9 p=0.0165

ΠΙΝΑΚΑΣ 5στ. Ανώτερο πεπτικό σύστημα. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η μετάγγιση

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών		Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2		
Squires et al. (2015)⁽⁸³⁾	70 ασθενείς μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης	98 ασθενείς μεταγγίστηκαν μετά τη χειρουργική επέμβαση	EEYN (median , μήνες)	Ομ.1: 11.2 Ομ.2: 16.1 NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 5ζ. Ανώτερο πεπτικό σύστημα. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με την ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Swisher et al. (1996)⁽⁷⁸⁾	225 ασθενείς έλαβαν 0-8 μον.	27 ασθενείς έλαβαν >8 μον.	—	Υ (τοπική) (%, αριθμός)	Τοπική υποτροπή Ομ.1: 4% (9) Ομ.2: 7% (2) NS
				Υ (μεταστάσεις) (%, αριθμός)	Ομ.1: 18% (40) Ομ.2: 11% (3) NS
Tachibana et al. (1999)⁽⁷⁹⁾	58 ασθενείς έλαβαν 0 - 2 μον.	71 ασθενείς έλαβαν ≥3 μον.	—	ΘΚ (αριθμός)	Ομ.1: 9 Ομ.2: 28 p<0.01
Squires et al. (2015)⁽⁸³⁾	597 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	124 ασθενείς μεταγγίστηκαν με 1 ή 2 μον.	44 ασθενείς μεταγγίστηκαν με ≥3 μον.	EEYN (median , μήνες)	Ομ.1: 37.2 Ομ.2: 14.2 Ομ.3: 13.5 Ομ2 vs Ομ.3: NS Ομ.2 και Ομ.3 vs Ομ.1: p<0.001

ΠΙΝΑΚΑΣ 6α. Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Matsumata et al. (1993) ⁽⁹²⁾	Yamamoto et al. (1996) ⁽⁹⁵⁾	Asahara et al. (1999) ⁽⁹⁷⁾	Makino et al. (2000) ⁽⁹³⁾	Kwon et al. (2001) ⁽⁹⁸⁾	Hanazaki et al. (2005) ⁽⁹⁴⁾	Zakaria et al. (2007) ⁽⁸⁷⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	1	1	1	1	1	1	1
Είδος – εντόπιση καρκίνου	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου (κόλον, ορθός)
Στάδιο	ΔΑ	ΔΑ	I, II, III, IV (TNM)	ΔΑ	I, II, III (Liver cancer study group of Japan)	I, II, III, IV (TNM)	I, II, III, IV (TNM) για τον πρωτοπαθή καρκίνο
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	EEYN	Y	Y, EEYN	Y, EEYN	EEYN	Y, EEYN	Y, EK
Περίοδος παρακολούθησης	≤ 7 έτη	median 38.8 μήνες	ΔΑ	mean ± sd 24.5 ± 22.8 μήνες	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι μεταγγιζόμενοι με <1000ml – μεταγγιζόμενοι με ≥1000ml	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι
Αριθμός ασθενών	126	386	175	195	108	368	594
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	0%	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	mean 57.6	ΔΑ	mean 60.1	mean 60.8	mean 62	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 62 ± 9 μη μεταγγιζόμενοι: 63 ± 8	ΔΑ

Άνδρες/ Γυναίκες	105/21	311/75	132/42	159/39	83/25	278/90	ΔΑ
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ναι	ΔΑ	ναι	ναι	ναι	ΔΑ
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1985 - 1992	1984 - 1991	1986 - 1994	1985 - 1996	1992 - 1999	1984 - 1998	1960 - 1995
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	54	85	152 (86.9%)	117 (60%)	53	210 (57%)	328
Είδος παραγώγου αίματος	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά	ΔΑ	ΔΑ	ολικό αίμα και συμπυκνωμένα ερυθρά	ολικό αίμα και συμπυκνωμένα ερυθρά	ολικό αίμα και συμπυκνωμένα ερυθρά	ΔΑ
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	αλλογενής	αλλογενής	ΔΑ
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για την επέμβαση (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά)	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης έως και ένα μήνα μετά	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και εντός μιας εβδομάδας από αυτήν	προεγχειρητικά και κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης έως και μια εβδομάδα μετά από αυτήν	1 εβδομάδα πριν έως και 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση
Μέθοδοι ελέγχου συγγενικών παραγόντων	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με την τιμή αλβουμίνης αίματος και την ιστολογική παρουσία ενδοηπατικών μεταστάσεων	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με την παρουσία δήθησης της πυλαίας φλέβας ή /και της ηπατικής φλέβας, το μέγεθος του όγκου και το βαθμό κατά Child Πολυμεταβλητή ανάλυση	_____	Διαστρωμάτωση ασθενών ανάλογα: φύλο, ηλικία, ταξινόμηση κατά Child, AFP, SGOT, SGPT, ICGR15, αλβουμίνη ορού, είδος εκτομής, βάρος τμήματος ήπατος που αφαιρέθηκε, κίρρωση, αριθμός όγκων, Tw, διήθηση αγγείων	Πολυμεταβλητή ανάλυση

Συνέχεια

Συγγραφέας	Sugita et al. (2008) ⁽⁹⁰⁾	Shiba et al. (2009) ⁽⁹⁶⁾	Kneuert et al. (2011) ⁽⁸⁵⁾	Kuroda et al. (2012) ⁽⁹¹⁾	Fujiwara et al. (2014) ⁽⁸⁶⁾	Ejaz et al. (2015) ⁽⁸⁴⁾	Hallet et al. (2015) ⁽⁸⁸⁾	Schiergens et al. (2015) ⁽⁸⁹⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	1	1	1	1	1	1	1	1
Είδος – εντόπιση καρκίνου	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	καρκίνος του παγκρέατος (πορογενής)	ηπατοκυτταρικός καρκίνος	καρκίνος του παγκρέατος	καρκίνος του παγκρέατος, πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος, δευτεροπαθείς ηπατικές μεταστάσεις (pancreas and liver resection for malignancy)	ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου (κόλον, ορθός)	ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου (κόλον, ορθός)
Στάδιο	ΔΑ	T factor: T1, T2, T3, T4 (Liver Cancer Study Group of Japan)	ΔΑ	ΔΑ	I, II, III, IV (TNM)	ΔΑ	IV (TNM)	IV (TNM)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	EEYN, EK	EEYN	Y, EEYN	EEYN	EEYN	EEYN	EEYN	Y, EEYN
Περίοδος παρακολούθησης	mean: 65.3 μήνες median: 56 μήνες	ΔΑ	median 13 μήνες	ΔΑ	ΔΑ	median 20 μήνες	median 11.7 μήνες	median 29 μήνες
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι, ανάλογα το χρόνο μετάγγισης, μη μεταγγιζόμενοι – μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον. – μεταγγιζόμενοι με ≥ 3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι ανάλογα είδος μετάγγισης	μη μεταγγιζόμενοι – μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον. – μεταγγιζόμενοι με ≥ 3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι

Αριθμός ασθενών	224	66	216	835	111	442	483	292
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	0%	0%	ΔΑ	ΔΑ	0%	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	mean 63.2	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 64.8 ± 10.5 μη μεταγγιζόμενοι: 60.4 ± 10.4	median 65	mean μεταγγιζόμενοι: 59.8 μη μεταγγιζόμενοι: 63.9	ΔΑ	median ± sd 63.2 ± 12.2	mean ±sd μεταγγιζόμενοι: 61.9 ± 11.1 μη μεταγγιζόμενοι: 63.4 ± 11.7	median 64.5
Άνδρες/ Γυναίκες	172/52	56/10	111/109	642/193	68/43	226/216	299/184	193/99
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ΔΑ	ΔΑ	ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1983 - 2005	2001 - 2006	2000 - 2008	1990 - 2008	2004 - 2012	2010 - 2013	2003 - 2012	2003 - 2013
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	101	22	144	76	ΔΑ	175 (39.6%)	133 (27.5%)	106 (36.3%)
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	συμπυκνωμένα ερυθρά	συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	συμπυκνωμένα ερυθρά	συμπυκνωμένα ερυθρά	συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	συμπυκνωμένα ερυθρά	συμπυκνωμένα ερυθρά λευκαφαιρεμένα	συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	αλλογενής	ΔΑ	αλλογενής	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	αλλογενής	αλλογενής
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (διεγχειρητικά)	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικά έως την έξοδο από το νοσοκομείο	ΔΑ	διεγχειρητικά	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικά	διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά έως 30 ημέρες	διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Διαστροφιάωση των ασθενών ανάλογα με το μέγεθος του όγκου Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Κατά ζεύγη ανάλυση βαθμολογίας τάσης	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 6β. Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	Μέσος χρόνος υποτροπής		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Yamamoto et al. (1996) ⁽⁹⁵⁾	5 έτη	86.8%	71.5%	0.001			
Asahara et al. (1999) ⁽⁹⁷⁾	ΔΑ	19 (82.6%)	81 (53.3%)	ΔΑ			
Makino et al. (2000) ⁽⁹³⁾	mean ± sd 24.5 ± 22.8 μήνες	70 (59.8%)	44 (56.4%)	NS			
Hanazaki et al. (2005) ⁽⁹⁴⁾					23 μήνες	31 μήνες	0.015
Zakaria et al. (2007) ⁽⁸⁷⁾	5 έτη	69.60%	60.40%	0.03			
Kneuert et al. (2011) ⁽⁸⁵⁾					8 μήνες	15 μήνες	0.002
Schiergens et al. (2015) ⁽⁸⁹⁾	median 29 μήνες	42%	33%	NS			

Συγγραφέας	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (έτη)	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value	Μέση επιβίωση από τον καρκίνο		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Matsumata et al. (1993) ⁽⁹²⁾	5	26.20%	27.10%	NS			
Asahara et al. (1999) ⁽⁹⁷⁾	5	7.3%	25.2%	0.003			
Makino et al. (2000) ⁽⁹³⁾	5	240.60%	23.10%	NS			
Kwon et al. (2001) ⁽⁹⁸⁾	5	18.90%	25.50%	NS			
Hanazaki et al. (2005) ⁽⁹⁴⁾	10	8%	14%	0.0026			
Sugita et al. (2008) ⁽⁹⁰⁾	5	17.20%	21.70%	NS			
Shiba et al. (2009) ⁽⁹⁶⁾					1.51 έτη	2.40 έτη	0.038
Kuroda et al. (2012) ⁽⁹¹⁾	5	22.80%	32.90%	0.009			
Hallet et al. (2015) ⁽⁸⁸⁾	5	15.50%	31.50%	<0.0001			
Schiergens et al. (2015) ⁽⁸⁹⁾					32 μήνες	72 μήνες	0.009

Συγγραφέας	Επιβίωση από τον καρκίνο (%)		p value
	Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Zakaria et al. (2007) ⁽⁸⁷⁾	35.70%	51.90%	<0.001
Sugita et al. (2008) ⁽⁹⁰⁾	38.30%	66.70%	<0.01

ΠΙΝΑΚΑΣ 6γ. Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Matsumata et al. (1993) ⁽⁹²⁾	ηλικία, φύλο, παρουσία ηπατίτιδας Β, προεγχειρητικές τιμές εργαστηριακών παραμέτρων αίματος, είδος της χειρουργικής επέμβασης, βάρος και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του αφαιρεθέντος τμήματος του ήπατος	χρονική διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, εκτιμώμενη διεγχειρητική απώλεια αίματος, τιμή χρόνου προθρομβίνης
Asahara et al. (1999) ⁽⁹⁷⁾	ηλικία, φύλο, παρουσία HBV και HCV λοίμωξης, παρουσία βλάβης στο ηπατικό παρέγχυμα (χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση), αριθμός των όγκων, παρουσία διήθησης της πυλαίας φλέβας, ICGR15, βαθμός της ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, μήκος εγχειρητικών ορίων	μέγεθος όγκου, έκταση της εξαίρεσης, διεγχειρητική απώλεια αίματος
Makino et al. (2000) ⁽⁹³⁾	ηλικία, αίτιο ηπατικής βλάβης, τιμή AFP στο αίμα, βαθμός κίρρωσης κατά Child, έκταση της ηπατικής εκτομής, λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας, παρουσία κάψουλας γύρω από τον όγκο, μήκος χειρουργικών ορίων εκτομής, παρουσία εξωηπατικής μετάστασης, διήθηση της πυλαίας φλέβας και της ηπατικής φλέβας	φύλο, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, διεγχειρητική απώλεια αίματος, παρουσία ηπατικής κίρρωσης, αριθμός νεοπλασματικών αλλοιώσεων, μέγεθος όγκου, παρουσία ενδοηπατικών μεταστάσεων
Kwon et al. (2001) ⁽⁹⁸⁾	ηλικία, φύλο, ιστολογική παρουσία ηπατίτιδας ή κίρρωσης, παρουσία ιογενούς ηπατίτιδας, Child score, λήψη αλκοόλ, εφαρμογή προεγχειρητικού χημειοεμβολισμού, προεγχειρητική λειτουργία του ήπατος, είδος της εκτομής, εμφάνιση μετεγχειρητικών λοιμώξεων, στάδιο της νόσου, μέγεθος του όγκου, αριθμός των οζωδών αλλοιώσεων, βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, παρουσία παθολογοανατομικών στοιχείων (fc, fc-inf, vr, im), τιμή της AFP και της PIVKA II	διεγχειρητική απώλεια αίματος
Hanazaki et al. (2005) ⁽⁹⁴⁾	φύλο, ηλικία, τιμή της AFP και της SGPT στο αίμα, ICGR15, αριθμός των όγκων, παρουσία διήθησης των αγγείων, έκταση της ηπατικής εκτομής	τιμή SGOT και αλβουμίνης στο αίμα, διεγχειρητική απώλεια αίματος, μέγεθος όγκου, βάρος εξαιρεθέντος ηπατικού ιστού, ταξινόμηση κατά Child, στάδιο της νόσου, παρουσία ηπατικής κίρρωσης, θετικά για τη νόσο χειρουργικά όρια εκτομής
Sugita et al. (2008) ⁽⁹⁰⁾	φύλο, προεγχειρητική τιμή ICGR15, προεγχειρητική τιμή αιμοπεταλίων, λευκών αιμοσφαιρίων και AFP, βαθμός διαφοροποίησης του όγκου	ηλικία, παρουσία κίρρωσης ήπατος, προεγχειρητική τιμή AST, μέγεθος του όγκου, διήθηση πυλαίας φλέβας, διεγχειρητική απώλεια αίματος, έτος χειρουργικής εκτομής
Shiba et al. (2009) ⁽⁹⁶⁾	ηλικία, φύλο, ICGR15, ταξινόμηση κατά Child, το MELD score, T factor, παρουσία ηπατίτιδας Β ή C	είδος εκτομής, χρονική διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, απώλεια αίματος
Kneuert et al. (2011) ⁽⁸⁵⁾	ηλικία, φύλο, BMI, εκτομή πυλαίας φλέβας, μέγεθος του όγκου, παρουσία διήθησης λεμφαδένων, αρνητικά για τη νόσο όρια εκτομής	παρουσία συνοσηροτήτων (Charlson score), προεγχειρητική τιμή αλβουμίνης, τιμή ολικής χολερυθρίνης, προεγχειρητική τιμή INR, χρονική διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, εκτιμώμενη απώλεια αίματος, παρουσία μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, διάρκεια νοσηλείας
Kuroda et al. (2012) ⁽⁹¹⁾	φύλο, ηλικία, παρουσία κίρρωσης του ήπατος, παρουσία αντί-HCV αντισωμάτων, χρόνος προθρομβίνης, τιμή ολικής χολερυθρίνης ορού, τιμή αλβουμίνης ορού, ICG-R15, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης	τιμή AFP, ταξινόμηση κατά Child-Pugh, μέγιστη διάμετρος όγκου, αριθμός νεοπλασματικών εστιών, παρουσία μικροσκοπικής αγγειακής διήθησης, είδος χειρουργικής εκτομής (μείζονα, ελάσσων), ποσότητα απώλεια αίματος
Ejaz et al. (2015) ⁽⁸⁴⁾	ηλικία, φύλο, φυλή, Charlson score>3	AEA ταξινόμηση 3 και 4, είδος καρκίνου, είδος χειρουργικής εκτομής, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, εκτιμώμενη απώλεια αίματος
Hallet et al. (2015) ⁽⁸⁸⁾	ηλικία, φύλο, clinical risk score, προεγχειρητική χημειοθεραπεία, μείζονες ηπατικές εκτομές, όρια εκτομής, έτος που έγινε η χειρουργική επέμβαση	παρουσία προεγχειρητικής αναιμίας, εκτιμώμενη απώλεια αίματος, χρονική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, περιεγχειρητική μετάγγιση αιμοπεταλίων, περιεγχειρητική μετάγγιση φρέσκου κατενυγμένου πλάσματος
Schiergens et al. (2015) ⁽⁸⁹⁾	ηλικία, συννοσηρότητες, παρουσία ηπατικής μη νεοπλασματικής παθολογίας, σύγχρονες ηπατικές μεταστάσεις με τον πρωτοπαθή όγκο ή την εμφάνιση αυτών μετά 3 μήνες (μετάγγρονο), παρουσία άλλης κακοήθειας, συνοδές εξωηπατικές μεταστάσεις κολοορθικού καρκίνου, εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου (ορθό, κόλον), στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου (pT, pN), τιμή των CEA και CA 19-9, μέγιστη διάμετρος των μεταστάσεων, λήψη χημειοθεραπείας προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά, εφαρμογή λαπαροσκοπικής εκτομής και αγγειακού αποκλεισμού κατά την εκτομή, μέγεθος του ηπατικού παρεγχύματος που έχει εκτομηθεί, εμφάνιση μη χειρουργικών επιπλοκών, θνητότητα στις πρώτες 30 ημέρες, κατάσταση ορίων εκτομής ως προς την παρουσία διήθησης	φύλο, παρουσία προεγχειρητικής αναιμίας, αριθμός ηπατικών μεταστάσεων, έκταση ηπατικής εκτομής, είδος ηπατικής εκτομής, χρονική διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, εμφάνιση χειρουργικών επιπλοκών, χρονική διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, χρονική διάρκεια παραμονής σε μονάδα εντατικής θεραπείας

ΠΙΝΑΚΑΣ 6δ. Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Matsumata et al. (1993)⁽⁹²⁾	Διαστρωμάτωση	5-ετής ΕΕΥΝ	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών αρνητικοί για παρουσία ενδοηπατικών μεταστάσεων παθολογοανατομικά
Yamamoto et al. (1996)⁽⁹⁵⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.01, RR:1.47 (95% CI: 1.10 – 1.97))
Asahara et al. (1999)⁽⁹⁷⁾	Διαστρωμάτωση	5-ετής ΕΕΥΝ	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών σταδίων I - II
	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ σε ασθενείς σταδίου I - II	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.006)
		ΕΕΥΝ σε ασθενείς σταδίου III- IV	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Makino et al. (2000)⁽⁹³⁾	Διαστρωμάτωση	5-ετής ΕΕΥΝ	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με παρουσία διήθηση της πυλαίας φλέβας
	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας (NS)
Hanazaki et al. (2005)⁽⁹⁴⁾	Διαστρωμάτωση	5-ετής ΕΕΥΝ	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με τιμή αλβουμίνης ορού <3.5 gr/dl
Zakaria et al. (2007)⁽⁸⁷⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.009, HR:1.3 (95% CI: 1.1 – 1.6))
		ΕΚ	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.0002, HR:1.5 (95% CI: 1.2 – 2.0))
Sugita et al. (2008)⁽⁹⁰⁾	Διαστρωμάτωση	5-ετής ΕΕΥΝ	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με όγκο μεγέθους >50mm
		5-ετής ΕΚ	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με όγκο μεγέθους >50mm
	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΚ	Διεγχειρητική μετάγγιση αίματος: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.02, HR:1.29 (95% CI: 1.05 – 1.60))
Shiba et al. (2009)⁽⁹⁶⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.002, OR:1.017 (95% CI: 1.006 – 1.028))
Kneuert et al. (2011)⁽⁸⁵⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ	Μετεγχειρητική μετάγγιση αίματος: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.01, HR:1.10 (95% CI: 1.02 – 1.18))
Kuroda et al. (2012)⁽⁹¹⁾	Κατά ζεύγη ανάλυση βαθμολογίας τάσης	5-ετής ΕΕΥΝ (%)	Μεταγγιζόμενοι ασθενείς: 21.9% Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς: 16.3% NS
Fujiwara et al. (2014)⁽⁸⁶⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ	Μετάγγιση με φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.0197, OR:2.213 (95% CI: 1.135 – 4.314))
Ejaz et al. (2015)⁽⁸⁴⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ	Λήψη μετάγγισης με ≥3 μον.: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.02, HR:2.91 (95% CI: 1.21 – 7.00))
Hallet et al. (2015)⁽⁸⁸⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ	ΠΜΑ με συμπτωκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια: ανεξάρτητος παράγοντας (p<0.0001, HR:1.71 (95% CI: 1.28 – 2.28))
Schiergens et al. (2015)⁽⁸⁹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ	ΠΜΑ : ανεξάρτητος παράγοντας (p<0.03, HR:1.65 (95% CI: 1.10 – 2.61))

ΠΙΝΑΚΑΣ 6ε. Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το είδος του παραγώγου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών		Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2		
Fujiwara et al. (2014) ⁽⁸⁶⁾	28 ασθενείς έλαβαν συμπτωκωμένα ερυθρά	83 ασθενείς δεν έλαβαν συμπτωκωμένα ερυθρά	EEYN (μέση, έτη)	Ομ.1: 1.43 Ομ.2: 1.507 NS
	12 ασθενείς έλαβαν φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	99 ασθενείς δεν έλαβαν φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	EEYN (μέση, έτη)	Ομ.1: 0.962 Ομ.2: 1.523 p=0.0395

ΠΙΝΑΚΑΣ 6στ. Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η μετάγγιση

Συγγραφέας	Χρόνος της μετάγγισης	Ομάδες σύγκρισης	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (μέση, μήνες)	p value
Kneuert et al. (2011) ⁽⁸⁵⁾	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης	102 ασθενείς μεταγγίστηκαν	12	NS
		114 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	14	
	μετά τη χειρουργική επέμβαση	99 ασθενείς μεταγγίστηκαν	8	0.002
		117 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	15	

ΠΙΝΑΚΑΣ 6ζ. Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με την ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Hanazaki et al. (2005) ⁽⁹⁴⁾	128 ασθενείς έλαβαν <1000ml αίματος	82 ασθενείς έλαβαν ≥1000ml αίματος	—	EEYN (μέση, μήνες)	Ομ.1: 24.1, Ομ.2: 23.9 NS
Kneuert et al. (2011) ⁽⁸⁵⁾	72 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	69 ασθενείς έλαβαν 1 ή 2 μον.	75 ασθενείς έλαβαν ≥3 μον.	EEYN (μέση, μήνες)	Ομ.1: 15, Ομ.2: 14, Ομ.3: 9 p=0.033
Ejaz et al. (2015) ⁽⁸⁴⁾	267 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	107 ασθενείς έλαβαν 1 ή 2 μον.	68 ασθενείς έλαβαν ≥3 μον.	Υ (αριθμός, %)	Ομ.1: 126 (47.2%), Ομ.2: 52 (48.6%), Ομ.3: 22 (32.4%) NS
				EEYN (μέση, μήνες)	Ομ.1: 12.69, Ομ.2: 11.8, Ομ.3: 7.13 NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 7α. Ουροποιητικό σύστημα. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Linder et al. (2013) ⁽⁹⁹⁾	Abel et al. (2014) ⁽¹⁰⁰⁾	Rieken et al. (2014) ⁽¹⁰¹⁾	Moschini et al. (2015) ⁽¹⁰²⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Είδος καρκίνου	καρκίνος της ουροδόχου κύστης	καρκίνος της ουροδόχου κύστης	ουροθηλιακό καρκίνωμα της ανώτερης ουροποιητικής οδού	καρκίνος της ουροδόχου κύστης
Κέντρα	1	1	23	1
Στάδιο	pT1 - pT4, pN0, pN+ (TNM)	pT1 - pT4, pN0, pN+ (TNM)	pT: T0, Ta Tis, T1, T2, T3, T4, (1998 WHO/International Society of Urologic Pathology) pN: N0, Nx, N+ (TNM)	T0, T1, T2, T3, T4 (TNM)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	Υ, ΕΕΥΝ, ΕΚ	Υ, ΕΕΥΝ, ΕΚ	Υ, ΕΕΥΝ, ΘΚ, ΕΚ	ΕΕΥΝ, ΕΚ
Περίοδος παρακολούθησης	median 10.9 έτη	median 18.7 μήνες	median 36 μήνες	median 110 μήνες
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι, ασθενείς που μεταγγίστηκαν μόνο διεγχειρητικά - ασθενείς που μεταγγίστηκαν μόνο μετεγχειρητικά - ασθενείς που μεταγγίστηκαν διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι
Αριθμός ασθενών	2060	360	2492	1490
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο της παρακολούθησης	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	median μεταγγιζόμενοι: 69 μη μεταγγιζόμενοι: 66	median 67.9	median 69	median 68
Άνδρες / Γυναίκες	1663/397	284/76	1681/811	1245/245
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1980 - 2005	2003 - 2012	1987 - 2007	1990 - 2013
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	1279 (62%)	241 (65%)	210 (20.5%)	580 (38.9%)
Είδος παραγώγου αίματος	συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια	συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια	ΔΑ	συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	αλλογενής	ΔΑ	ΔΑ	αλλογενής
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και κατά τη μετεγχειρητική νοσηλεία	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και κατά τη μετεγχειρητική νοσηλεία
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 7β. Ουροποιητικό σύστημα. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (έτη)	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν			Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Linder et al. (2013) ⁽⁹⁹⁾					5	58%	64%	0.001
Rieken et al. (2014) ⁽¹⁰¹⁾	median 36 μήνες	166 (32.5%)	497 (25.1%)	0.001	5	63%	72%	0.001

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η θνητότητα από καρκίνο	Αριθμός ή/και ποσοστό (%) ασθενών που απεβίωσαν από καρκίνο		p value	Επιβίωση από καρκίνο (έτη)	Επιβίωσης από καρκίνο (%)		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν			Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Linder et al. (2013) ⁽⁹⁹⁾					5	59%	72%	0.001
Abel et al. (2014) ⁽¹⁰⁰⁾					5	50%	62%	0.02
Rieken et al. (2014) ⁽¹⁰¹⁾	median 36 μήνες	142 (27.8%)	403 (20.3%)	<0.001	5	67%	76%	<0.001

ΠΙΝΑΚΑΣ 7γ. Ουροποιητικό σύστημα. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Linder et al. (2013) ⁽⁹⁹⁾	αριθμός αφαιρεθέντων λεμφαδένων, pN+ στάδιο, λήψη περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας, θετικά για τη νόσο όρια εκτομής, διάρκεια περιόδου παρακολούθησης	ηλικία, φύλο, BMI, ECOG performance status, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, pT στάδιο, χρόνος πραγματοποίησης της χειρουργικής επέμβασης, εμφάνιση πρώιμων επιπλοκών, χρονική διάρκεια επέμβασης, είδος ουρικής εκτροπής (urinary diversion)
Abel et al. (2014) ⁽¹⁰⁰⁾	ηλικία, BMI, παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, αριθμός αφαιρεθέντων λεμφαδένων	έτος χειρουργικής επέμβασης, φύλο, ιστορικό καπνίσματος, παθολογοανατομικό T στάδιο, N στάδιο (λεμφαδένες), αριθμός μονάδων αίματος
Rieken et al. (2014) ⁽¹⁰¹⁾	ηλικία, φύλο, παρουσία θετικών για τη νόσο λεμφαδένων, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του όγκου, είδος αρχιτεκτονικής του όγκου, παρουσία νέκρωσης του όγκου, διήθηση των λεμφαγγείων, συνοδό καρκίνωμα in situ, εντόπιση του νεοπλασματος, αριθμός των νεοπλασματικών αλλοιώσεων, χειρουργική προσπέλαση (ανοικτή ή λαπαροσκοπική), λήψη επικουρικής θεραπείας	παθολογοανατομικό στάδιο (pT), προηγούμενο ιστορικό ουροθηλιακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης

ΠΙΝΑΚΑΣ 7δ. Ουροποιητικό σύστημα. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Linder et al. (2013)⁽⁹⁹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.04, HR:1.20 (95% CI: 1.01 – 1.42))
		EK	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.003, HR:1.31 (95% CI: 1.10 – 1.57))
		Y (στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν)	Αριθμός μεταγγιζόμενων μον.: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
		EK (στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν)	Αριθμός μεταγγιζόμενων μον.: ανεξάρτητος παράγοντας (p<0.0001, HR:1.07 (95% CI: 1.04 – 1.10))
Abel et al. (2014)⁽¹⁰⁰⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	Διεχειρητική μετάγγιση αίματος: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS Μετεχειρητική μετάγγιση αίματος: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
		ΘΚ	Διεχειρητική μετάγγιση αίματος: ανεξάρτητος παράγοντας, (p=0.03, HR:1.77 (95% CI: 1.06 – 2.94))
			Μετεχειρητική μετάγγιση αίματος: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
		Y	ΠΙΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
EK	ΠΙΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS		
Moschini et al. (2015)⁽¹⁰²⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	Διεχειρητική μετάγγιση αίματος: ανεξάρτητος παράγοντας, (p=0.04, HR:1.24 (95% CI: 1.03 – 1.65))
			Μετεχειρητική μετάγγιση αίματος: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
		EK	Διεχειρητική μετάγγιση αίματος: ανεξάρτητος παράγοντας, (p=0.02, HR:1.60 (95% CI: 1.20 – 2.26))
			Μετεχειρητική μετάγγιση αίματος: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 7ε. Ουροποιητικό σύστημα. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η μετάγγιση

Συγγραφέας	Καταληκτικό σημείο	Ασθενείς που μεταγγίστηκαν μόνο διεχειρητικά	Ασθενείς που μεταγγίστηκαν μόνο μετεχειρητικά	Ασθενείς που μεταγγίστηκαν διεχειρητικά και μετεχειρητικά	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	p value
Abel et al. (2014)⁽¹⁰⁰⁾	Αριθμός ασθενών	66	79	96	119	
	5-ετής EEYN (%)	46%	62%	71%	69%	A ή B vs Γ ή Δ, p=0.01
	5-ετής EK (%)	38%	50%	64%	62%	A ή B vs Γ ή Δ, p=0.004 A vs B, NS
Moschini et al. (2015)⁽¹⁰²⁾	Αριθμός ασθενών	322	97	161	910	
	10-ετής EEYN (%)	47%	51%	44%	53%	<0.02
	10-ετής EK (%)	42%	60%	40%	52%	<0.001

ΠΙΝΑΚΑΣ 8α. Μαστός. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Tartter et al (1985) ⁽¹⁰³⁾	Eickhoff et al. (1991) ⁽¹⁰⁴⁾	Rinker et al. (2007) ⁽¹⁰⁵⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	1	>1	1
Είδος καρκίνου	ΔΑ	ΔΑ	πορογενές
Στάδιο	I, II, III (TNM)	ΔΑ	0 (καρκίνωμα in situ), I, II, III (TNM)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	ΕΕΥΝ	Υ, ΕΕΥΝ, ΕΚ	Υ
Περίοδος παρακολούθησης	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 82 ± 25 μήνες μη μεταγγιζόμενοι: 80 ± 30 μήνες	6 – 11 έτη	mean 6.7 έτη
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι με αλλογενές αίμα - μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς (περιλαμβάνονται 10 ασθενείς που μεταγγίστηκαν μόνο με αυτόλογο αίμα)
Αριθμός ασθενών	169	1599	103
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	ΔΑ	ΔΑ	0%
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	mean ± sd μεταγγιζόμενοι 52 ± 14 μη μεταγγιζόμενοι 55 ± 11	median μεταγγιζόμενοι: 58.6 μη μεταγγιζόμενοι: 58.4	mean ± sd μεταγγιζόμενοι: 47 ± 10 μη μεταγγιζόμενοι: 47 ± 9
Άνδρες / Γυναίκες	0/169	0/1599	0 / 103
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ΔΑ	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1964 - 1972	1977 - 1982	1991 - 2001
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	39	228	49 (48%)
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	ΔΑ	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, πλυμένα ερυθρά, πλάσμα	ΔΑ
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ	ΔΑ	αλλογενής (13 ασθενείς έλαβαν αυτόλογη, από τους οποίους 3 έλαβαν και αλλογενή)
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	ΔΑ	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης έως και την 4η μετεγχειρητική ημέρα
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με: <ul style="list-style-type: none"> • το στάδιο της νόσου • το είδος της χειρουργικής επέμβασης • την τιμή του αιματοκρίτη εισόδου • την εκτιμώμενη διεγχειρητική απώλεια αίματος <p>Πολυμεταβλητή ανάλυση</p>	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 8β. Μαστός. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	5-ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value	5-ετής επιβίωσης από καρκίνο (%)		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Tartter et al (1985) ⁽¹⁰³⁾					51%	65%	0.021			
Eickhoff et al. (1991) ⁽¹⁰⁴⁾	6 – 11 έτη	110 (48%)	647 (47%)	NS	54%	60%	NS	69%	76%	NS
Rinker et al. (2007) ⁽¹⁰⁵⁾	mean 6.7 έτη	11	9	0.04						

ΠΙΝΑΚΑΣ 8γ. Μαστός. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Tartter et al (1985) ⁽¹⁰³⁾	ηλικία, τιμή αιματοκρίτη εξόδου, μέση περίοδος παρακολούθησης	τιμή αιματοκρίτη εισόδου, εκτιμώμενη διεγχειρητική απώλεια αίματος, στάδιο της νόσου
Eickhoff et al. (1991) ⁽¹⁰⁴⁾	ιστολογικός τύπος του νεοπλασματος, κατάσταση εμμηνοπαύσης, εντόπιση του καρκίνου, διήθηση του δέρματος, αριθμός μασχαλιαίων λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν	ηλικία, μέγεθος του όγκου, διήθηση μυ, αριθμών διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων
Rinker et al. (2007) ⁽¹⁰⁵⁾	ηλικία, παρουσία θετικού για τη νόσο αυτή οικογενειακού ιστορικού, αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων, προεγχειρητική τιμή του αιματοκρίτη, αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων	στάδιο της νόσου, είδος χειρουργικής επέμβασης, χρονική διάρκεια χειρουργικής επέμβασης

ΠΙΝΑΚΑΣ 8δ. Μαστός. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Tartter et al (1985) ⁽¹⁰³⁾	Διαστρωμάτωση	5-ετής EEYN (%)	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών: που υποβλήθηκαν σε ριζική μαστεκτομή, με τιμή του αιματοκρίτη εισόδου <13.3 gr/dl, με εκτιμώμενη διεγχειρητική απώλεια αίματος ≥370ml
	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.0062)
Eickhoff et al. (1991) ⁽¹⁰⁴⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
Rinker et al. (2007) ⁽¹⁰⁵⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 9α. Γεννητικό σύστημα του θήλεος. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Eisenkop et al. (1990) ⁽¹⁰⁶⁾	Monk et al. (1995) ⁽¹⁰⁷⁾	Lentz et al. (1998) ⁽¹⁰⁸⁾	De Oliveira et al. (2012) ⁽¹⁰⁹⁾	Uccella et al. (2013) ⁽¹¹⁰⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Είδος καρκίνου	καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	καρκίνος των ωοθηκών	καρκίνος του ενδομητρίου
Κέντρα	5	2	1	1	2
Στάδιο	II B (TNM)	IA2, IB, IIA	IA - IIA (TNM)	III (International Federation Gynecologists and Obstetricians (FIGO))	1, 2, 3, 4 (FIGO)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	Υ	Υ, ΕΕΥΝ, ΕΚ	Υ, ΘΚ	Υ	Υ, ΕΕΥΝ, ΕΚ
Περίοδος παρακολούθησης (μήνες)	median μεταγγιζόμενοι: 45.3 μη μεταγγιζόμενοι: 37.9	mean 51	mean μεταγγιζόμενοι: 44.2 μη μεταγγιζόμενοι: 39.9	median 35.5	median μεταγγιζόμενοι: 53 μη μεταγγιζόμενοι: 42.35
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι, μεταγγιζόμενοι με 1 ή 2 μον. - μεταγγιζόμενοι με >3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι
Αριθμός ασθενών	126	265	374	136	358
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο της παρακολούθησης	ΔΑ	0%	0%	ΔΑ	7.2%
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	average μεταγγιζόμενοι: 4.,2 μη μεταγγιζόμενοι: 38.9	mean ± sd 44.2 ± 13.1	mean Μεταγγιζόμενοι: 53.6 μεταγγιζόμενοι: 48.5	median μεταγγιζόμενοι: 59 μη μεταγγιζόμενοι: 59	median μεταγγιζόμενοι: 68 μη μεταγγιζόμενοι: 66
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1979 - 1987	1980 - 1989	1975 - 1992	1997 - 2006	2000 - 2010
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	68 (54%)	131	300 (80%)	76	27 (7.5%)
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	οποιοδήποτε παράγωγο αίματος, σχεδόν όλοι έλαβαν συμπτκνωμένα ερυθρά	συμπτκνωμένα ερυθρά	συμπτκνωμένα ερυθρά	συμπτκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	συμπτκνωμένα ερυθρά
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ	αλλογενής	ΔΑ	αλλογενής	αλλογενής
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	εντός 2 εβδομάδων της χειρουργικής επέμβασης	εντός 30 ημερών από την επέμβαση	προεγχειρητικά, διεγχειρητικά ή κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής νοσηλείας	μια εβδομάδα πριν έως μια εβδομάδα μετά τη χειρουργική επέμβαση	διεγχειρητικά ή μέσα στις 2 πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες
Μέθοδοι ελέγχου συγγενικών παραγόντων	—————	Διαστρωμάτωση των ασθενών σύμφωνα με: <ul style="list-style-type: none"> • την ηλικία • τον ιστολογικό τύπο • το βαθμό διαφοροποίησης • το βάθος διήθησης • τη διήθηση λεμφαδένων • την εφαρμογή επικουρικής ακτινοβολίας Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση Κατά ζεύγη ανάλυση βαθμολογίας τάσης	Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 9β. Γεννητικό σύστημα του θήλεος. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value
		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς	
Eisenkop et al. (1990)⁽¹⁰⁶⁾	median μεταγγιζόμενοι: 45.3 μήνες μη μεταγγιζόμενοι: 37.9 μήνες	10 (14.7%)	2 (3.4%)	0.035
Monk et al. (1995)⁽¹⁰⁷⁾	mean ± sd 44.2 ± 13.1	19 (14.5%)	19 (14.2%)	NS
		τοπική (pelvic) 12 (63.2%)	τοπική (pelvic) 12 (63.2%)	NS
		απομακρυσμένη 6 (31.6%)	απομακρυσμένη 3 (15.8%)	
		τοπική και απομακρυσμένη 1 (5.3%)	τοπική και απομακρυσμένη 4 (21.1%)	
Lentz et al. (1998)⁽¹⁰⁸⁾	mean μεταγγιζόμενοι: 44.2 μήνες μη μεταγγιζόμενοι: 39.9 μήνες	19%	17.6%	NS
Uccella et al. (2013)⁽¹¹⁰⁾	median μεταγγιζόμενοι: 53 μήνες μη μεταγγιζόμενοι: 42.35 μήνες	9 (33.3%)	34 (10.2%)	0.002
		τοπική 2 (7.4%)	τοπική 11 (3.3%)	NS
		τοπικοπεριοχική 4 (14.8%)	τοπικοπεριοχική 18 (5.4%)	NS
		απομακρυσμένη 3 (11.1%)	απομακρυσμένη 5 (1.5%)	0.02

Συγγραφέας	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (έτη)	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value	Median επιβίωση ελεύθερης νόσου		p value
		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς	
Monk et al. (1995)⁽¹⁰⁷⁾	5	85%	82%	NS			
De Oliveira et al. (2012)⁽¹⁰⁹⁾					11 μήνες	17 μήνες	0.03
Uccella et al. (2013)⁽¹¹⁰⁾	ΔΑ	66.6%	89.7%	0.0021			

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η θνητότητα από καρκίνο	Αριθμός ή/και ποσοστό (%) ασθενών που απεβίωσαν από καρκίνο		P value	Επιβίωση από καρκίνο (έτη)	Επιβίωσης από καρκίνο (%)		P value
		Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς			Μεταγγιζόμενοι ασθενείς	Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς	
Monk et al. (1995)⁽¹⁰⁷⁾					5	86%	84%	NS
Lentz et al. (1998)⁽¹⁰⁸⁾	mean μεταγγιζόμενοι: 44.2 μήνες μη μεταγγιζόμενοι: 39.9 μήνες	8.9%	6.75%	NS				
Uccella et al. (2013)⁽¹¹⁰⁾					ΔΑ	77.7%	91.8%	0.027

ΠΙΝΑΚΑΣ 9γ. Γεννητικό σύστημα του θήλεος. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Eisenkop et al. (1990) ⁽¹⁰⁶⁾	ηλικία, βάρος σώματος, ιστολογικός τύπος νεοπλάσματος, μέγεθος του όγκου, βάθος διήθησης, χρονική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, αριθμός λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν, μέση διάρκεια νοσηλείας	απόλεια αίματος
Monk et al. (1995) ⁽¹⁰⁷⁾	ηλικία, στάδιο της νόσου, ιστολογικός τύπος, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης, βάθος της διήθησης, παρουσία διήθησης των λεμφαδένων, περίοδος παρακολούθησης	εφαρμογή επικουρικής θεραπείας
Lentz et al. (1998) ⁽¹⁰⁸⁾	BMI, στάδιο της νόσου, διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, βαθμός της διήθησης, ανάμειξη του ενδομητρίου, ιστολογικός τύπος, βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, παρουσία μετάστασης στους λεμφαδένες, περίοδος παρακολούθησης	ηλικία, ανάμειξη των παραμέτρων, διάμετρος της βλάβης, διεγχειρητική απόλεια αίματος
De Oliveira et al. (2012) ⁽¹⁰⁹⁾	ηλικία, BMI, ταξινόμηση κατά AEA, διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, χειρουργός, κυτταρικός τύπος του νεοπλάσματος, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, είδος χημειοθεραπείας, έτος πραγματοποίησης της επέμβασης	προεγχειρητική τιμή του CEA125
Uccella et al. (2013) ⁽¹¹⁰⁾	ηλικία, BMI, ιστορικό προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης, performance status κατά ECOG, χρονική διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, διενέργεια άλλης χειρουργικής διαδικασίας, αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν, παρουσία μη ενδομητρίωδους ιστολογικού τύπου, ιστολογική διαφοροποίηση βαθμού 3, διήθηση του μυομητρίου $\geq 50\%$, θετική για τη νόσο περιτοναϊκή πλύση, στάδιο 1, 2 και 4 κατά FIGO, περίοδος παρακολούθησης, λήψη επικουρικής θεραπείας (χημειοθεραπεία μόνο ή ακτινοθεραπεία μόνο)	παρουσία αναμίας προεγχειρητικά, στάδιο νόσου 3 κατά FIGO, διενέργεια ανοικτής χειρουργικής επέμβασης, απόλεια αίματος, διήθηση λεμφαδένων, εμφάνιση μη αιμορραγικών επιπλοκών, χρονικό διάστημα της νοσηλείας, λήψη συνδυασμού επικουρικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας

ΠΙΝΑΚΑΣ 9δ. Γεννητικό σύστημα του θήλεος. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Monk et al. (1995) ⁽¹⁰⁷⁾	Διαστρωμάτωση	EK	NS
	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EK	PMA: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
Lentz et al. (1998) ⁽¹⁰⁸⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	PMA: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
		ΘK	PMA: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
De Oliveira et al. (2012) ⁽¹⁰⁹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	PMA: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.03, HR:1.06 (95% CI: 1.005 – 1.12))
	Κατά ζεύγη ανάλυση βαθμολογίας τάσης και Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y (μέσος χρόνος)	Μεταγγιζόμενοι ασθενείς: 11 μήνες Μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς: 13 μήνες p=0.027 PMA: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.034, HR:1.66 (95% CI: 1.04 – 2.54))
Uccella et al. (2013) ⁽¹¹⁰⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	PMA: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.009, OR:4.64 (95% CI: 1.45 – 14.9))

ΠΙΝΑΚΑΣ 9ε. Γεννητικό σύστημα του θήλεος. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με την ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών		Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2		
Monk et al. (1995) ⁽¹⁰⁷⁾	83 ασθενείς έλαβαν 1 ή 2 μον.	48 ασθενείς έλαβαν ≥ 3 μον.	5-ετής EK (%)	Ομ.1: 88% Ομ.2: 78% NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 10α. Γεννητικό σύστημα του άρρενος. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Petersen et al. (1990) ⁽¹¹¹⁾	Davies et al. (1991) ⁽¹¹²⁾	Gallina et al. (2007) ⁽¹¹³⁾	Ford et al. (2008) ⁽¹¹⁴⁾	Cata et al. (2011) ⁽⁵⁸⁾	Boehm et al. (2015) ⁽¹¹⁵⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Είδος καρκίνου	καρκίνος του προστάτη	καρκίνος του προστάτη	καρκίνος του προστάτη	καρκίνος του προστάτη	καρκίνος του προστάτη	καρκίνος του προστάτη
Κέντρα	ΔΑ	1	ΔΑ	2	1	1
Στάδιο	ΔΑ (νόσος εντοπίζεται εντός του προστάτη)	T1-4	ΔΑ	ΔΑ	T1, T2a, T2b, T3	pT2 - pT4, Nx,N0,N1
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	Υ (τοπική, μεταστάσεις)	Υ	Υ (βιοχημική)	Υ (βιοχημική), EEYN (βιοχημική)	EEYN (βιοχημική)	Υ (βιοχημική), EEYN (βιοχημική)
Περίοδος παρακολούθησης	median 9.5 έτη	ΔΑ	median 40.9 μήνες	mean 44 μήνες	ΔΑ	median 49 μήνες
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μη μεταγγιζόμενοι - μεταγγιζόμενοι με αυτόλογο αίμα - μεταγγιζόμενοι με αλλογενές αίμα	ασθενείς που έλαβαν μόνο αυτόλογο αίμα ανάλογα το χρόνο αποθήκευσης αίματος ασθενείς που έλαβαν μόνο αλλογενές αίμα ανάλογα το χρόνο αποθήκευσης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι
Αριθμός ασθενών	108	71	1291	611	666	11723
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	ΔΑ	ΔΑ	0%	ΔΑ	38% ασθενών που έλαβαν μόνο αλλογενή μετάγγιση, 37% των ασθενών που έλαβαν μόνο αυτόλογη μετάγγιση	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	ΔΑ	median 66	median 63	μη μεταγγιζόμενοι: 59.2 μεταγγιζόμενοι με αυτόλογο: 61.1 μεταγγιζόμενοι με αλλογενές: 62	ΔΑ	median 64
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ΔΑ	ΔΑ	ναι	ναι	ΔΑ	ΔΑ
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1976 - 1982	1973 - 1986	1992 - 2005	1987 - 2005	1998 - 2007	1992 - 2011
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	52 (48%)	18	205 (15.4%)	369 (252 έλαβαν αυτόλογο αίμα, 117 έλαβαν αλλογενές)	666	1222 (10.4%)

Είδος παραώγου αίματος που έλαβαν	ολικό αίμα, συμπτωκνωμένα ερυθρά	ΔΑ	ΔΑ	συμπτωκνωμένα ερυθρά σε περίπτωση αλλογενούς μετάγγισης	συμπτωκνωμένα ερυθρά	ΔΑ
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ	ΔΑ	αυτόλογη	αυτόλογη, αλλογενής	αυτόλογη, αλλογενής	αυτόλογη, αλλογενής
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	ΔΑ	2 εβδομάδες πριν έως 4 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Μέθοδοι ελέγχου συγκριτικών παραγόντων	Διαστροφώματωση των ασθενών ανάλογα με το βαθμό ιστολογικής διαφοροποίησης	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση Κατά ζεύγη ανάλυση βαθμολογίας τάσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 10β. Γεννητικό σύστημα του άρρενος. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	Μέσος χρόνος υποτροπής		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Petersen et al. (1990) ⁽¹¹¹⁾	median 9.5 έτη	μεταστάσεις 17/52 (36%)	μεταστάσεις 20/56 (33%)	NS			
		τοπική υποτροπή 18/52 (30%)	τοπική υποτροπή 17/56 (35%)	NS			
Davies et al. (1991) ⁽¹¹²⁾	ΔΑ	13/18 (72%)	15/53 (21%)	<0.01			
Gallina et al. (2007) ⁽¹¹³⁾	median 40.9 μήνες	44 (20.8%)	303 (27.9%)	NS	median 22.6 μήνες	median 19.1 μήνες	NS
Boehm et al. (2015) ⁽¹¹⁵⁾	median 49 μήνες	231 (20.3%)	1924 (19.7%)	0.007	median 25.3 μήνες	median 21.1 μήνες	ΔΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ 10γ. Γεννητικό σύστημα του άρρενος. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Davies et al. (1991) ⁽⁶⁵⁾	ηλικία, περιεχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, στάδιο της νόσου, βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης του νεοπλασματος, βαθμός εμπειρίας του χειρουργού και του αναθησιολόγου	-----
Gallina et al. (2007) ⁽¹¹³⁾	προεχειρητική τιμή PSA, παθολογοανατομικό Gleason score, διήθηση σπερματοδόχου κύστης, λεμφαγγειακή διήθηση	ηλικία, ποσότητα απώλειας αίματος, εξωκαψική επέκταση του νεοπλασματος
Ford et al. (2008) ⁽¹¹⁴⁾	κλινικό Gleason score, παθολογοανατομικό Gleason score, θετικά για τη νόσο όρια εκτομής	ηλικία, εκτιμώμενη απώλεια αίματος, προεχειρητική τιμή PSA, T στάδιο νόσου
Boehm et al. (2015) ⁽¹¹⁵⁾	προεχειρητική τιμή PSA, διηθημένα από τη νόσο όρια εκτομής	BMI, ηλικία, φύλο, ποσότητα απώλειας αίματος, όγκος προστάτη αδένος, Gleason score, pT στάδιο, N στάδιο, παρουσία εξωκαψικής επέκτασης, διάρκεια περιόδου παρακολούθησης

ΠΙΝΑΚΑΣ 10δ. Γεννητικό σύστημα του άρρενος. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Petersen et al. (1990) ⁽¹¹¹⁾	Διαστρωμάτωση	Υ (τοπική, μεταστάσεις)	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών με καλά διαφοροποιημένους όγκους (τοπική υποτροπή)
Davies et al. (1991) ⁽¹¹²⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ	ΠΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=ΔΑ)
Gallina et al. (2007) ⁽¹¹³⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ (βιοχημική)	Μετάγγιση με αυτόλογο αίμα: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
Ford et al. (2008) ⁽¹¹⁴⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Υ (βιοχημική)	ΠΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
Cata et al. (2011) ⁽⁵⁸⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	5-ετής ΕΕΥΝ (βιοχημική)	Χρόνος αποθήκευσης μονάδων αλλογενούς αίματος: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
			Χρόνος αποθήκευσης μονάδων αλλογενούς αίματος: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
Boehm et al. (2015) ⁽¹¹⁵⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	ΕΕΥΝ (βιοχημική)	Μετάγγιση με αυτόλογο αίμα: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
	Κατά ζεύγη ανάλυση βαθμολογίας τάσης	10-ετής ΕΕΥΝ (βιοχημική)	Μετάγγιση με αλλογενές αίμα: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS Μεταγγιζόμενοι ασθενείς - μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς p=0.027

ΠΙΝΑΚΑΣ 10ε. Γεννητικό σύστημα του άρρενος. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το είδος του παραγώγου αίματος

Συγγραφέας					
Ford et al. (2008) ⁽¹¹⁴⁾	Ασθενείς	117 ασθενείς έλαβαν αλλογενή μετάγγιση	252 ασθενείς έλαβαν αυτόλογη μετάγγιση	242 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	p value
	Υ (βιοχημική) (%)	16%	10%	14%	ΔΑ
	5-ετής ΕΕΥΝ (βιοχημική) (%)	84%	90%	86%	NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 10στ. Γεννητικό σύστημα του άρρενος. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το χρόνο αποθήκευσης των μονάδων αίματος

Συγγραφέας					
Cata et al. (2011) ⁽⁵⁸⁾	Ασθενείς που έλαβαν μόνο αλλογενή μετάγγιση	106 ασθενείς έλαβαν μον. αίματος αποθηκευμένες ≤13 ημέρες	103 ασθενείς έλαβαν μον. αίματος αποθηκευμένες >13 και <18 ημέρες	107 ασθενείς έλαβαν μον. αίματος αποθηκευμένες ≥18 ημέρες	p value
	5-ετής ΕΕΥΝ (βιοχημική) (%)	74%	71%	76%	NS
	Ασθενείς που έλαβαν μόνο αυτόλογη μετάγγιση	177 ασθενείς έλαβαν μον. αίματος με μέγιστη διάρκεια αποθήκευσης ≤21 ημερών	173 ασθενείς έλαβαν μον. αίματος με μέγιστη διάρκεια αποθήκευσης >21 ημερών		p value
	5-ετής ΕΕΥΝ (βιοχημική) (%)	85%	81%		NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 11α. Πνεύμονας. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Tartter et al (1984) ⁽¹¹⁶⁾	Moore et al. (1989) ⁽¹¹⁷⁾	Little et al. (1990) ⁽¹¹⁸⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	ΔΑ	ΔΑ	2
Είδος καρκίνου	μη μικροκυτταρικός	μη μικροκυτταρικός	μη μικροκυτταρικός
Στάδιο	I (TNM)	I, II, III (TNM)	I (TNM)
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	EEYN	Y	EEYN
Περίοδος παρακολούθησης	≥24 μήνες	mean 3.6 έτη	mean: 49.7 μήνες median: 47 μήνες
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι, μεταγγιζόμενοι με 1-2 μον. - μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον.
Αριθμός ασθενών	165	330	117
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	0.6%	ΔΑ	0%
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	ΔΑ	ΔΑ	μεταγγιζόμενοι: 61.3 ± 8.8 μη μεταγγιζόμενοι: 60.1 ± 9.6
Άνδρες / Γυναίκες	ΔΑ	ΔΑ	μεταγγιζόμενοι: 32/26 μη μεταγγιζόμενοι: 28/31
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ΔΑ	ναι
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1966 - 1980	ΔΑ	1977 - 1986
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	59 (36%)	169	58
Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	ΔΑ	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά)	24 ώρες έως 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση	30 ημέρες πριν έως 30 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση
Στατιστικές μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με το στάδιο της νόσου και τον ιστολογικό τύπο Πολυμεταβλητή ανάλυση	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με <ul style="list-style-type: none"> • το φύλο • τη φυλή • τον κυτταρικό τύπο του όγκου • το είδος της χειρουργικής επέμβασης Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 11β. Πνεύμονας. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (έτη)	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν			Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Tartter et al (1984) ⁽¹¹⁶⁾					5	62%	76%	0.0132
Moore et al. (1989) ⁽¹¹⁷⁾	3.6 έτη	90 (53.3%)	74 (46%)	0.035				
Little et al. (1990) ⁽¹¹⁸⁾					5	53%	81%	0.0055

ΠΙΝΑΚΑΣ 11γ. Πνεύμονας. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Little et al. (1990) ⁽¹¹⁸⁾	ηλικία, φυλή, αρχικός όγκος (T1, T2 κατά TNM), κυτταρικός τύπος (αδενοκαρκίνωμα, καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα ή από μεγάλα κύτταρα), είδος της χειρουργικής εξαίρεσης	διεγχειρητική απώλεια αίματος, τιμή αιματοκρίτη εισόδου

ΠΙΝΑΚΑΣ 11δ. Πνεύμονας. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Tartter et al (1984) ⁽¹¹⁶⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.028)
Moore et al. (1989) ⁽¹¹⁷⁾	Διαστρωμάτωση	Y	NS
	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.039, HR=1.41)
Little et al. (1990) ⁽¹¹⁸⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EEYN	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.0278)
	Διαστρωμάτωση	5-ετής EEYN	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων θηλέων ασθενών, ασθενών μαύρης φυλής, ασθενών που υποβλήθηκαν σε άλλες χειρουργικές επεμβάσεις εκτός πνευμονεκτομής

ΠΙΝΑΚΑΣ 11ε. Πνεύμονας. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με την ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών		Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2		
Little et al. (1989) ⁽¹¹⁸⁾	ασθενείς έλαβαν 1 ή 2 μον.	ασθενείς έλαβαν >2 μον.	5-ετής EEYN (%)	Ομ.1: 50%, Ομ.2: 59% NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 12α. Κεφαλή - τράχηλος. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Jones et al. (1990) ⁽¹¹⁹⁾	Leon et al. (1996) ⁽¹²⁰⁾	Sturgis et al. (1997) ⁽¹²¹⁾	Moir et al. (1999) ⁽¹²²⁾	Szakmany et al. (2006) ⁽¹²³⁾	Chau et al. (2010) ⁽¹²⁴⁾
Είδος μελέτης	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική	αναδρομική
Κέντρα	1	1	1	1	1	1
Είδος – εντόπιση καρκίνου	παραρρινίοι κόλποι, στοματική κοιλότητα, φάρυγγας, λάρυγγας	υποφάρυγγας, λάρυγγας	ΔΑ (εκτός μελανώματος και σαρκώματος)	στοματική κοιλότητα, στοματοφάρυγγας, ρινοφάρυγγας, υποφάρυγγας, λάρυγγας (πλακώδες)	στοματική κοιλότητα, στοματοφάρυγγας (πλακώδες)	(αεροπεπτική οδός, θυρεοειδής και παραθυρεοειδείς αδένες, παραρρινίοι κόλποι, βάσης κρανίου, σιελογόνοι αδένες)
Στάδιο	III, IV (American Joint Committee on cancer staging, 1983)	I, II, III, IV (TNM)	I, II, III, IV (TNM)	II, III, IV (TNM)	1,2,3,4 (P stage: a combination of T and N status)	ΔΑ
Κατάληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	Υ	Υ, ΕΕΥΝ	Υ	Υ	Υ, ΕΚ	Υ
Περίοδος παρακολούθησης	≥2 έτη ή μέχρι το θάνατο	≥ 3 έτη ή μέχρι το θάνατο	median 337 ημέρες	2 έτη	ΔΑ	mean 809 ημέρες (2.2 έτη)
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι σύγκριση ασθενών που έλαβαν αλλογενή μετάγγιση ανάλογα τον αριθμό των μον.	μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς - μεταγγιζόμενοι με αλλογενές - μεταγγιζόμενοι με αυτόλογο σύγκριση ασθενών που έλαβαν αλλογενή μετάγγιση ανάλογα τον αριθμό των μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς - μεταγγιζόμενοι με <3 μον. - μεταγγιζόμενοι με ≥ 3 μον.	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι
Αριθμός ασθενών	92	269	61	165	437	520
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	0%	ΔΑ	ΔΑ	0%	ΔΑ	ΔΑ
Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	ΔΑ	average 60 ± 9.4	average ± sd άνδρες: 63 ± 11 γυναίκες: 64 ± 10	mean 59.3	ΔΑ	mean 59
Άνδρες/ Γυναίκες	62/30	262/7	37/24	115/50	ΔΑ	72% / 28%
Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ
Έτος χειρουργικής επέμβασης	1983 - 1986	1984 - 1990	1987 - 1996	1989 - 1994	1992 - 2002	1996 - 2002
Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	47	86 (32%)	27 (44%)	60	37 (77%)	197

Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	συμπυκνωμένα ερυθρά	συμπυκνωμένα ερυθρά	ΔΑ	ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά, φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (σε περίπτωση αλλογενούς)	ΔΑ	συμπυκνωμένα ερυθρά, λευκαφαιρεμένα
Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ	ΔΑ	ΔΑ	αυτόλογη, αλλογενής	ΔΑ	αλλογενής
Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	2 εβδομάδες πριν έως και 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση	1 εβδομάδα πριν έως και 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικά	ΔΑ	κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης	διεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά εντός 21 ημερών
Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Πολυμεταβλητή ανάλυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 12β. Κεφαλή - τράχηλος. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	5-ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value	5-ετής επιβίωση από καρκίνο (%)		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Jones et al. (1990) ⁽¹¹⁹⁾	ΔΑ	64% (30)	22% (10)	≤0.05						
Leon et al. (1996) ⁽¹²⁰⁾	ΔΑ	35% (30)	31% (58)	ΔΑ	63%	67%	NS			
Sturgis et al. (1997) ⁽¹²¹⁾	median 337 ημέρες	48%	24%	0.04						
Szakmany et al. (2006) ⁽¹²³⁾								67%	78%	ΔΑ
Chau et al. (2010) ⁽¹²⁴⁾	mean 809 ημέρες	44%	22%	<0.001						

ΠΙΝΑΚΑΣ 12γ. Κεφαλή - τράχηλος. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών ως προς διάφορα χαρακτηριστικά

Συγγραφέας	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που ΔΕΝ διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών	Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών
Leon et al. (1996) ⁽¹²⁰⁾	ηλικία, φύλο, ακτινοθεραπεία	εντόπιση του καρκίνου, στάδιο της νόσου, είδος χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπεία
Sturgis et al. (1997) ⁽¹²¹⁾	—————	ιστορικό καπνίσματος, τιμή αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης, ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, απώλεια αίματος, χρόνια διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, διάρκεια νοσηλείας, εντόπιση πρωτοπαθούς όγκου, στάδιο νόσου
Chau et al. (2010) ⁽¹²⁴⁾	ηλικία, φύλο, ύψος	βάρος σώματος, προεγχειρητική τιμή αιμοσφαιρίνης, βαρύτητα χειρουργικής επέμβασης, χρόνια διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, εκτιμώμενη απώλεια αίματος

ΠΙΝΑΚΑΣ 12δ. Κεφαλή - τράχηλος. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Jones et al. (1990) ⁽¹¹⁹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.05)
Leon et al. (1996) ⁽¹²⁰⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΙΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
Sturgis et al. (1997) ⁽¹²¹⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΙΜΑ: μη ανεξάρτητος παράγοντας, NS
Moir et al. (1999) ⁽¹²⁶⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	Μετάγγιση αλλογενούς αίματος: ανεξάρτητος παράγοντας (p=0.04, OR=1.40)
Szakmany et al. (2006) ⁽¹²³⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	EK	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=ΔΑ, HR:1.34 (95% CI: 0.63 – 2.85))
			Μετάγγιση ≥3 μον. αίματος: ανεξάρτητος παράγοντας (p=ΔΑ, HR:2.09 (95% CI: 0.94 – 4.78))
Chau et al. (2010) ⁽¹²⁴⁾	Πολυμεταβλητή ανάλυση	Y	ΠΙΜΑ: ανεξάρτητος παράγοντας (p=ΔΑ, OR:1.6)

ΠΙΝΑΚΑΣ 12ε. Κεφαλή - τράχηλος. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με το είδος του παραγώγου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Moir et al. (1999) ⁽¹²²⁾	42 ασθενείς έλαβαν αλλογενή μετάγγιση	18 ασθενείς έλαβαν αυτόλογη μετάγγιση	105 ασθενείς δεν μεταγγίστηκαν	Y (%)	Ομ.1: 59.5% Ομ.2: 33.3% Ομ.3: 35.2% p=0.006

ΠΙΝΑΚΑΣ 12στ. Κεφαλή - τράχηλος. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με την ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Sturgis et al. (1997) ⁽¹²¹⁾	15 ασθενείς έλαβαν 1 ή 2 μον.	12 ασθενείς έλαβαν ≥3 μον.	—	Y (%)	Ομ.1: 36% Ομ.2: 56% p=0.02
Moir et al. (1999) ⁽¹²²⁾	19 ασθενείς έλαβαν 1 ή 2 μον.	17 ασθενείς έλαβαν 3 ή 4 μον.	6 ασθενείς έλαβαν ≥5 μον.	Y (%)	Ομ.1: 52.6% (10) Ομ.2: 64.7% (11) Ομ.3: 66.7% (4) NS
Szakmany et al. (2006) ⁽¹²³⁾	93 μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς	114 ασθενείς μεταγγιζόμενοι με <3 μον.	223 ασθενείς μεταγγιζόμενοι με ≥3 μον.	Y (%)	Ομ.1: 19% (18) Ομ.2: 19% (22) Ομ.3: 29% (65) NS

ΠΙΝΑΚΑΣ 13α. Συνδετικός ιστός. Χαρακτηριστικά κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Rosenberg et al. (1985) ⁽¹²⁵⁾		
Είδος μελέτης	αναδρομική	Μέση ηλικία ασθενών (έτη)	ΔΑ
Είδος καρκίνου	σάρκωμα	Άνδρες / Γυναίκες	105/55
Κέντρα	1	Χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό	ναι
Στάδιο	ΔΑ	Έτος χειρουργικής επέμβασης	1975 - 1983
Καταληκτικό σημείο για το οποίο υπάρχουν ακριβή δεδομένα	Υ, ΕΕΥΝ	Αριθμός ασθενών που μεταγγίστηκαν	49
Περίοδος παρακολούθησης	median 2.7 έτη	Είδος παραγώγου αίματος που έλαβαν οι ασθενείς	ΔΑ
Ομάδες σύγκρισης	μεταγγιζόμενοι – μη μεταγγιζόμενοι, μεταγγιζόμενοι με <4 μον. – μεταγγιζόμενοι με ≥4 μον.	Αυτόλογη ή αλλογενής μετάγγιση	ΔΑ
Αριθμός ασθενών	156	Ορισμός χρονικού διαστήματος ΠΜΑ	3 εβδομάδες πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση
Ποσοστό ασθενών που χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης	ΔΑ	Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων	Διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με τη λήψη ή όχι χημειοθεραπείας και το είδος της χειρουργικής επέμβασης

ΠΙΝΑΚΑΣ 13β. Συνδετικός ιστός. Σύγκριση μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών

Συγγραφέας	Χρόνος στον οποίο μελετάται η υποτροπή	Υποτροπή (% ή αριθμός)		p value	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (έτη)	Επιβίωση ελεύθερης νόσου (%)		p value
		Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν			Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	Ασθενείς που δεν μεταγγίστηκαν	
Rosenberg et al. (1985) ⁽¹²⁵⁾	median 2.7 έτη	20	21	ΔΑ	5	48%	70%	0.007

ΠΙΝΑΚΑΣ 13γ. Συνδετικός ιστός. Μέθοδοι ελέγχου συγχυτικών παραγόντων

Συγγραφέας	Μέθοδος	Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
Rosenberg et al. (1985) ⁽¹²⁵⁾	Διαστρωμάτωση	Υ	Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μεταγγιζόμενων και μη μεταγγιζόμενων ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία, που υποβλήθηκαν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις, που είχαν ευρεία τοπική εκτομή

ΠΙΝΑΚΑΣ 13δ. Συνδετικός ιστός. Σύγκριση ασθενών ανάλογα με την ποσότητα του μεταγγιζόμενου αίματος

Συγγραφέας	Ομάδες ασθενών			Καταληκτικό σημείο	Αποτέλεσμα
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3		
Rosenberg et al. (1985) ⁽¹²⁵⁾	129 ασθενείς έλαβαν 0-3μον.	27 ασθενείς έλαβαν ≥4 μον.	—	Υ (τοπική)	Ομ.1: 26 ασθενείς, Ομ.2: 15 ασθενείς P<0.0001

Πίνακας 14α. Συσχέτιση περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και υποτροπής

Εντόπιση – είδος καρκίνου	Μελέτες που έδειξαν απουσία συσχέτισης	Μελέτες που έδειξαν δυσμενή συσχέτιση
Καρκίνος του παχέος εντέρου	Nathanson et al. (1985) ⁽⁵⁹⁾ Weiden et al. (1987) ⁽⁶²⁾ Mecklin et al. (1989) ⁽⁶³⁾ Cheslyn - Curtis et al. (1990) ⁽⁶⁶⁾ Jakobsen et al. (1990) ⁽⁶⁷⁾ Tang et al. (1993) ⁽⁷⁰⁾ Sene et al. (1993) ⁽⁶⁹⁾ Donohue et al. (1995) ⁽⁵⁶⁾ Chiarugi et al. (2000) ⁽⁷³⁾ Van de Watering et al. (2001) ⁽⁵⁵⁾	Parrott et al. (1986) ⁽⁶⁰⁾ Creasy et al. (1987) ⁽⁶¹⁾ Wobbes et al. (1989) ⁽⁶⁴⁾ Beynon et al. (1989) ⁽⁶⁵⁾ Tartter et al. (1992) ⁽⁶⁸⁾ Steup et al. (1994) ⁽⁷¹⁾ Edna et al. (1998) ⁽⁷²⁾ Mynster et al. (2001) ⁽⁵⁷⁾ Dogan et al. (2010) ⁽⁷⁴⁾ Gunka et al. (2013) ⁽⁷⁵⁾ Meng et al. (2013) ⁽⁷⁶⁾ Talukder et al. (2014) ⁽⁷⁷⁾
Καρκίνος του οισοφάγου	Swisher et al. (1996) ⁽⁷⁸⁾	Tachibana et al. (1999) ⁽⁷⁹⁾ Takemura et al. (2005) ⁽⁸⁰⁾
Καρκίνος του στομάχου	_____	Hyung et al. (2002) ⁽⁸¹⁾ Kanda et al. (2015) ⁽⁸²⁾ Squires et al. (2015) ⁽⁸³⁾
Καρκίνος του παγκρέατος	_____	Kneuertz et al. (2011) ⁽⁸⁵⁾ Fujiwara et al. (2014) ⁽⁸⁶⁾
Ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο	_____	Zakaria et al. (2007) ⁽⁸⁷⁾ Hallet et al. (2015) ⁽⁸⁸⁾ Schiergens et al. (2015) ⁽⁸⁹⁾
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	Matsumata et al. (1993) ⁽⁹²⁾ Makino et al. (2000) ⁽⁹³⁾ Kwon et al. (2001) ⁽⁹⁸⁾ Hanazaki et al. (2005) ⁽⁹⁴⁾ Kuroda et al. (2012) ⁽⁹¹⁾	Yamamoto et al. (1996) ⁽⁹⁵⁾ Asahara et al. (1999) ⁽⁹⁷⁾ Sugita et al. (2008) ⁽⁹⁰⁾ Shiba et al. (2009) ⁽⁹⁶⁾
Καρκίνος του παγκρέατος, Πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος, Δευτεροπαθείς ηπατικές μεταστάσεις	_____	Ejaz et al. (2015) ⁽⁸⁴⁾
Καρκίνος της ουροδόχου κύστης	_____	Linder et al. (2013) ⁽⁹⁹⁾ Abel et al. (2014) ⁽¹⁰⁰⁾ Moschini et al. (2015) ⁽¹⁰²⁾
Ουροθηλιακός καρκίνος της ανώτερης ουροποιητικής οδού	Rieken et al. (2014) ⁽¹⁰¹⁾	_____
Καρκίνος του μαστού	Eickhoff et al. (1991) ⁽¹⁰⁴⁾ Rinker et al. (2007) ⁽¹⁰⁵⁾	Tartter et al. (1985) ⁽¹⁰³⁾
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	Monk et al. (1995) ⁽¹⁰⁷⁾ Lentz et al. (1998) ⁽¹⁰⁸⁾	Eisenkop et al. (1990) ⁽¹⁰⁶⁾
Καρκίνος των ωοθηκών	De Oliveira et al. (2012) ⁽¹⁰⁹⁾	_____
Καρκίνος του ενδομητρίου	_____	Uccella et al. (2013) ⁽¹¹⁰⁾
Καρκίνος του προστάτη	Petersen et al. (1990) ⁽¹¹¹⁾ Gallina et al. (2007) ⁽¹¹³⁾ Ford et al. (2008) ⁽¹¹⁴⁾ Cata et al. (2011) ⁽⁵⁸⁾ Boehm et al. (2015) ⁽¹¹⁵⁾	Davies et al. (1991) ⁽¹¹²⁾
Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα	_____	Tartter et al (1984) ⁽¹¹⁶⁾ Moore et al. (1989) ⁽¹¹⁷⁾ Little et al. (1990) ⁽¹¹⁸⁾
Καρκίνος κεφαλής - τραχήλου	Leon et al. (1996) ⁽¹²⁰⁾ Sturgis et al. (1997) ⁽¹²¹⁾	Jones et al. (1990) ⁽¹¹⁹⁾ Moir et al. (1999) ⁽¹²²⁾ Szakmany et al. (2006) ⁽¹²³⁾ Chau et al. (2010) ⁽¹²⁴⁾
Σάρκωμα	_____	Rosenberg et al. (1985) ⁽¹²⁵⁾

Πίνακας 14β. Συσχέτιση περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και υποτροπής του καρκίνου

Εντόπιση καρκίνου	Είδος καρκίνου	Αριθμός μελετών	Συσχέτιση περιεγχειρητικής μετάγγισης και υποτροπής
Παχύ έντερο	Καρκίνος του παχέος εντέρου	22	ΝΑΙ, δυσμενής
Ανώτερη πεπτική οδός	Καρκίνος του στομάχου	3	ΝΑΙ, δυσμενής
	Καρκίνος του οισοφάγου	3	ΝΑΙ, δυσμενής
Ήπαρ – πάγκρεας - χοληφόρα	Καρκίνος του παγκρέατος	2	ΝΑΙ, δυσμενής
	Ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο	3	ΝΑΙ, δυσμενής
	Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	9	ΟΧΙ
	Καρκίνος του παγκρέατος, Πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος, Δευτεροπαθείς ηπατικές μεταστάσεις	1	—
Ουροποιητικό σύστημα	Καρκίνος της ουροδόχου κύστης	3	ΝΑΙ, δυσμενής
	Ουροθηλιακός καρκίνος της ανώτερης ουροποιητικής οδού	1	—
Μαστός	Καρκίνος του μαστού	3	ΟΧΙ
Γεννητικό σύστημα του θήλεος	Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	3	ΟΧΙ
	Καρκίνος των ωθηκών	1	—
	Καρκίνος του ενδομητρίου	1	—
Γεννητικό σύστημα του άρρενος	Καρκίνος του προστάτη	6	ΟΧΙ
Πνεύμονας	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα	3	ΝΑΙ, δυσμενής
Κεφαλή - τράχηλος	Καρκίνος κεφαλής - τραχήλου	6	ΝΑΙ, δυσμενής
Συνδετικός ιστός	Σάρκωμα	1	—

Πίνακας 15. Συσχέτιση περιεγχειρητικής μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων και υποτροπής του καρκίνου

Εντόπιση – είδος καρκίνου	Μελέτες που έδειξαν απουσία συσχέτισης	Μελέτες που έδειξαν δυσμενή συσχέτιση
Καρκίνος του παχέος εντέρου	Chiarugi et al. (2000) ⁽⁷³⁾ Van de Watering et al. (2001) ⁽⁵⁵⁾	Tarter et al. (1992) ⁽⁶⁸⁾ Edna et al. (1998) ⁽⁷²⁾ Meng et al. (2013) ⁽⁷⁶⁾
Καρκίνος του στομάχου	—	Kanda et al. (2015) ⁽⁸²⁾ Squires et al. (2015) ⁽⁸³⁾
Καρκίνος του παγκρέατος	—	Kneuertz et al. (2011) ⁽⁸⁵⁾
Ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο	—	Hallet et al. (2015) ⁽⁸⁸⁾
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος	Kuroda et al. (2012) ⁽⁹¹⁾	Sugita et al. (2008) ⁽⁹⁰⁾
Καρκίνος του παγκρέατος, Πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος, Δευτεροπαθείς ηπατικές μεταστάσεις	—	Ejaz et al. (2015) ⁽⁸⁴⁾
Καρκίνος της ουροδόχου κύστης	—	Linder et al. (2013) ⁽⁹⁹⁾ Abel et al. (2014) ⁽¹⁰⁰⁾ Moschini et al. (2015) ⁽¹⁰²⁾
Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας	Monk et al. (1995) ⁽¹⁰⁷⁾ Lentz et al. (1998) ⁽¹⁰⁸⁾	—
Καρκίνος του ενδομητρίου	—	Uccella et al. (2013) ⁽¹¹⁰⁾
Καρκίνος κεφαλής - τραχήλου	Leon et al. (1996) ⁽¹²⁰⁾	Jones et al. (1990) ⁽¹¹⁹⁾ Chau et al. (2010) ⁽¹²⁴⁾

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μέσα από αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση αποδεικνύεται ότι η διερεύνηση του ερωτήματος αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μετάγγισης αίματος που λαμβάνουν οι ασθενείς περιεγχειρητικά όταν αντιμετωπίζονται για καρκίνο, με την υποτροπή της νόσου και του είδους της συσχέτισης αυτής, δεν αποτελεί εύκολο εγχείρημα. Από ένα μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών προκύπτει δυσμενής συσχέτιση^(57, 60, 61, 64, 65, 68, 71, 72, 74-77, 79-90, 95-97, 99, 100, 102, 103, 106, 110, 112, 116-119, 122-125), ωστόσο σημαντικός είναι και ο αριθμός εκείνων που δεν βρίσκουν οποιαδήποτε επίδραση^(55, 56, 58, 59, 62, 63, 66, 67, 69, 70, 73, 78, 91-94, 98, 101, 104, 105, 107-109, 111, 113-115, 120, 121). (ΠΙΝΑΚΑΣ 14α).

Έτσι, λοιπόν, ανά εντόπιση καρκίνου φαίνεται πως η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος σχετίζεται δυσμενώς με την υποτροπή της νόσου σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, στομάχου, οισοφάγου, παγκρέατος, ουροδόχου κύστης και κεφαλής - τραχήλου, με ηπατικές μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο και με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Απουσία συσχέτισης φαίνεται ότι υπάρχει στις περιπτώσεις του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, του καρκίνου του μαστού, του τραχήλου της μήτρας και του προστάτη. Για τις περιπτώσεις του ουροθηλιακού καρκίνου της ανώτερης ουροποιητικής οδού, του καρκίνου των ωοθηκών και του ενδομητρίου καθώς και των σαρκωμάτων δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα, καθώς συγκεντρώθηκαν από μια μελέτη σε κάθε ένα από τα παραπάνω κακοήθη νεοπλάσματα. (ΠΙΝΑΚΑΣ 14β).

Σε ότι αφορά στο είδος της μετάγγισης, από τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν στην παρούσα μελέτη, φαίνεται ότι η περιεγχειρητική μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων σχετίζεται δυσμενώς με την υποτροπή. (ΠΙΝΑΚΑΣ 15). Όμως, δεν δύναται να εξαχθεί οποιοδήποτε συμπέρασμα για την περιεγχειρητική χρήση λευκαφαιρεμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και αυτόλογης μετάγγισης αίματος, λόγω του μικρού αριθμού και της ετερογένειας των κλινικών μελετών από τις οποίες προκύπτουν τα αντίστοιχα στοιχεία. Το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις του χρόνου πραγματοποίησης της μετάγγισης αίματος

(προεγχειρητικά, διεγχειρητικά, μετεγχειρητικά) όπως και του χρόνου αποθήκευσης των παραγώγων αίματος.^(55, 57, 58, 80, 85, 86, 88, 90, 100, 102, 113, 114, 122, 124)

Σε ό,τι αφορά την ποσότητα του αίματος προς μετάγγιση, οι μισές περίπου από τις δεκαεννέα μελέτες που παρουσιάζουν σχετικά στοιχεία αναφέρουν ότι υπάρχει δυσμενής επίδραση με την αύξηση της ποσότητας του μεταγγιζόμενου αίματος στην υποτροπή του καρκίνου.^(65, 72, 74, 75, 79, 83, 85, 121, 125) Οι υπόλοιπες μελέτες δεν βρίσκουν συσχέτιση.^(70, 73, 76, 78, 84, 94, 107, 118, 122, 123) Φαίνεται ότι το δόσοεξαρτώμενο αυτό φαινόμενο εμφανίζεται κυρίως στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4θ, 5ζ, 6ζ, 9ε, 11ε, 12στ και 13δ).

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που προκύπτουν από αυτές τις κλινικές μελέτες οφείλονται σε σημαντικό βαθμό σε ενδογενείς περιορισμούς των ίδιων των μελετών. Με εξαίρεση τη μελέτη των Van de Watering et al.⁽⁵⁵⁾ που είναι τυχαιοποιημένη, στο σύνολό τους πρόκειται για αναδρομικές μελέτες, με αποτέλεσμα να είναι αναπόφευκτα τα σφάλματα επιλογής (selection bias) και το φαινόμενο της σύγχυσης (confounding).^(127, 128) Ο μικρός αριθμός των ασθενών που περιλαμβάνει η κάθε έρευνα επίσης επηρεάζει τα αποτελέσματα. Το μικρό σε μέγεθος δείγμα οδηγεί σε μικρή στατιστική ισχύ (statistical power) και ως εκ τούτου δεν μειώνεται μόνο η πιθανότητα να ανιχνευτεί ένα πραγματικό φαινόμενο αλλά και η πιθανότητα το στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα που διαπιστώθηκε να αντανακλά ένα πραγματικό φαινόμενο.^(129, 130) Πιο συγκεκριμένα, αρκετές μελέτες περιλαμβάνουν λιγότερους από 200 ασθενείς και μόλις έξι από αυτές λιγότερους από 100. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 5α, 6α, 7α, 8α, 9α, 10α, 11α, 12α και 13α). Τέλος, σημαντικά μεγάλος είναι και ο αριθμός των μελετών που δεν αναφέρουν τον αριθμό ή το ποσοστό των ασθενών που χάθηκαν κατά την περίοδο της παρακολούθησης. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 5α, 6α, 7α, 8α, 9α, 10α, 11α, 12α και 13α). Η στατιστική ισχύς αυτών μειώνεται και σφάλματα υπεισέρχονται σε περίπτωση που η απώλεια είναι μεγάλη.⁽¹³¹⁾

Οι διαφορές στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών ενδέχεται να οφείλονται στη διαφορετική φυσική ιστορία (natural history) και πρόγνωση που έχει η υπό μελέτη κακοήθης νεοπλασία, αναλόγως της εντόπισής της αλλά και του ιστολογικού της τύπου. Η μελέτη των Ejaz et al.⁽⁸⁴⁾ περιλαμβάνει ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά λόγω καρκίνου του παγκρέατος, πρωτοπαθούς καρκίνου του ήπατος ή δευτεροπαθών ηπατικών μεταστάσεων. Σε όλες σχεδόν τις

μελέτες με ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο κεφαλής – τραχήλου, τα νεοπλάσματα είχαν ποικίλες εντοπίσεις και στη μελέτη των Sturgis et al.⁽¹²¹⁾ δεν αναφέρεται η θέση του καρκίνου. Πολλές μελέτες, (ΠΙΝΑΚΑΣ 4α), εξετάζουν τη συσχέτιση της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και της υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, αν και έχει φανεί ότι η επιβίωση στον καρκίνο του παχέος εντέρου διαφέρει ανάλογα με την εντόπιση του νεοπλάσματος.⁽¹³²⁾ Οι Swisher et al.⁽⁷⁸⁾ περιλαμβάνουν περιπτώσεις ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα και με αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, ενώ οι Tartter et al.⁽¹⁰³⁾ και Eickhoff et al.⁽¹⁰⁴⁾ δεν διευκρινίζουν τον ιστολογικό τύπο (λοβιακό ή πορογενές) του καρκίνου του μαστού. Η πρόγνωση φαίνεται ότι είναι διαφορετική ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο στις παραπάνω περιπτώσεις.^(133, 134)

Το στάδιο της νόσου επηρεάζει επίσης την πρόγνωση και είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση σε σύγκριση με εκείνους με καρκίνο πρώιμου σταδίου. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται σε ασθενείς με καρκίνο διαφόρων σταδίων, ενώ σε ορισμένες μελέτες αυτό δεν διευκρινίζεται από τους συγγραφείς. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 5α, 6α, 7α, 8α, 9α, 10α, 11α, 12α και 13α). Λίγες είναι εκείνες που περιορίζονται σε ένα μόνο στάδιο.^(76, 106, 109, 116, 118) Στην περίπτωση των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, το στάδιο είναι συγκεκριμένο.⁽⁵⁰⁾

Με εξαίρεση τους συγγραφείς εννέα μελετών^(60, 66, 69, 76, 78-80, 98, 106), οι υπόλοιποι στην προσπάθειά τους να αναδείξουν αφενός την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και της υποτροπής του καρκίνου και αφετέρου να ελέγξουν την επίδραση των συγχυτικών παραγόντων, χρησιμοποίησαν ποικίλες μεθόδους. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 4δ, 5α, 5δ, 6α, 6δ, 7α, 7δ, 8α, 8δ, 9α, 9δ, 10α, 10δ, 11α, 11δ, 12α, 12δ και 13α). Έτσι, λοιπόν, επιστρατεύτηκαν η πολυμεταβλητή ανάλυση (multivariate analysis), η διαστρωμάτωση (stratification) και η ανάλυση βαθμολογίας τάσης κατά ζεύγη (propensity - score matched analysis). Όμως, οι παραπάνω μέθοδοι μπορούν να ελέγξουν μόνο τους μετρήσιμους συγχυτικούς παράγοντες. Έτσι στα αποτελέσματα συνεχίζουν να παρεμβάλλονται τόσο άγνωστοι όσο και γνωστοί μη μετρήσιμοι συγχυτικοί παράγοντες.^(127, 135)

Σε ένα σημαντικό ποσοστό (31%), οι μελέτες που συγκεντρώθηκαν δεν παρέχουν σαφή χρονικό ορισμό της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος. Στις

περισσότερες μελέτες αν και γίνεται αναφορά του χρονικού διαστήματος κατά το οποίο οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται χειρουργικά μεταγγίζονται, αυτό παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 5α, 6α, 7α, 8α, 9α, 10α, 11α, 12α και 13α). Η έλλειψη προσδιορισμού του χρόνου μετάγγισης και τα διαφορετικά χρονικά διαστήματα μπορεί να συνέβαλλαν στην απουσία συμφωνίας στα αποτελέσματα των μελετών. Σε δύο μόνο μελέτες χορηγήθηκαν μεταγγίσεις αίματος μόνο διεγχειρητικά, που όμως αφορούν διαφορετικά κακοήθη νεοπλάσματα.^(86, 123) Ο χρόνος κατά τον οποίο χορηγήθηκε η μετάγγιση μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς στην περίπτωση που η περιεγχειρητική μετάγγιση συμβάλλει στην εμφάνιση υποτροπής του καρκίνου, αυτό να συμβαίνει όταν αυτή πραγματοποιείται σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή. Οι Beynon et al.⁽⁶⁵⁾, Tartter et al.⁽⁶⁸⁾, Kneuert et al.⁽⁸⁵⁾, Abel et al.⁽¹⁰⁰⁾, Moschini et al.⁽¹⁰²⁾ και Squires et al.⁽⁸³⁾ εξέτασαν ξεχωριστά την επίδραση του χρόνου μετάγγισης στην εμφάνιση υποτροπής, με διαφορές όμως στη σχεδίαση του συγκεκριμένου τμήματος της μελέτης τους. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4ζ, 5στ, 6στ και 7ε).

Το ίδιο πρόβλημα προκύπτει και στην περίπτωση του είδους του παραγώγου αίματος με το οποίο μεταγγίστηκαν οι ασθενείς. Στις περισσότερες μελέτες είτε δεν διευκρινίζεται το είδος του αίματος που χορηγήθηκε, είτε ενώ αναφέρεται το είδος του παραγώγου (ολικό αίμα, συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, πλάσμα), είναι άγνωστο αν πρόκειται για αλλογενή ή αυτόλογο μετάγγιση. Μόνο στις μελέτες των Edna et al.⁽⁷²⁾, Mynster et al.⁽⁵⁷⁾ και Van de Watering et al.⁽⁵⁵⁾ ορίζονται σαφώς οι μονάδες των ερυθρών αιμοσφαιρίων που έλαβαν οι ασθενείς (τρόπος παρασκευής, λευκαφαίρεση ή μη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στις μονάδες των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά τη λευκαφαίρεση). Επίσης σημαντικός είναι ο αριθμός των μελετών όπου οι ασθενείς λαμβάνουν μια ποικιλία παραγώγων. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 5α, 6α, 7α, 8α, 9α, 10α, 11α, 12α και 13α). Η ετερογένεια αυτή θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαφορές των αποτελεσμάτων των μελετών, στην περίπτωση που όντως η μετάγγιση συγκεκριμένων συστατικών του αίματος οδηγεί στην υποτροπή του καρκίνου.

Οι μελέτες που απομονώθηκαν από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση διαφέρουν σημαντικά στον τρόπο με τον οποίο σχεδιάστηκαν και πραγματοποιήθηκαν. Τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν από τους συγγραφείς ήταν διαφορετικά σε κάθε μελέτη. Υπάρχουν μελέτες που περιλαμβάνουν ασθενείς με καρκίνο συγκεκριμένου σταδίου ή συγκεκριμένου ιστολογικού τύπου ή

ασθενείς που μεταγγίστηκαν με συγκεκριμένο είδος παραγώγου αίματος ή δεν είχαν ιστορικό μετάγγισης αίματος πριν τη χειρουργική επέμβαση. Άλλες αποκλείουν ασθενείς με μεταστατική νόσο ή με προηγούμενο ιστορικό καρκίνου ή με σύγχρονο ή μετάχρονο καρκίνο. Άλλες μελέτες αποκλείουν ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε άλλη θεραπευτική αντιμετώπιση για τον καρκίνο (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) ή έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Σε άλλες περιλαμβάνονται μόνο οι περιπτώσεις των ασθενών που υποβλήθηκαν σε συγκεκριμένη χειρουργική επέμβαση ή σε χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό (απουσία μικροσκοπικά υπολειμματικής νόσου, R0 εκτομή). Η παρακολούθηση των ασθενών σε έναν ελάχιστο ορισμένο χρόνο αποτελεί κριτήριο ένταξης σε μερικές μελέτες. Σε κάποιες μελέτες η έλλειψη δεδομένων για τη νόσο των ασθενών ή δεδομένων από την παθολογοανατομική εξέταση του εξαιρεθέντος νεοπλασματος από το χειρουργείο ή δεδομένων που αφορούν την περιεγχειρητική μετάγγιση ή την παρακολούθηση των ασθενών αποτελούν κριτήρια αποκλεισμού. Τέλος, λίγες μελέτες αποκλείουν ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες ή με νοσήματα που σχετίζονται με ανοσοκαταστολή (HIV λοίμωξη ή λευχαιμία) ή ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία με κορτικοστεροειδή.^(57, 75) Επομένως, η ανάδειξη πιθανής συσχέτισης μεταξύ της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος και της υποτροπής του καρκίνου καθίσταται δύσκολη, εφόσον οι ασθενείς που εντάσσονται στις μελέτες διαφέρουν ως προς παράγοντες που επηρεάζουν επίσης την πρόγνωση. Σε μεγάλο αριθμό μελετών, οι συγγραφείς θέτουν σε σύγκριση διάφορες ομάδες ως προς διάφορους παράγοντες, με στόχο να αποκαλυφθεί οποιαδήποτε στατιστικά σημαντική διαφορά. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4γ, 5γ, 6γ, 7γ, 8γ, 9γ, 10γ, 11γ και 12γ).

Η χειρουργική αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασμάτων διαφέρει ακόμα και σε όγκους του ίδιου οργάνου, όπως στην περίπτωση των όγκων του παχέος εντέρου.^(136, 137) Έτσι λοιπόν, η ανάγκη μετάγγισης αίματος μπορεί επίσης να διαφέρει. Επίσης, οι χειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να γίνουν περισσότερο πολύπλοκες, με μεγαλύτερη έκταση εκτομής και να είναι μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας σε περιπτώσεις που η νόσος είναι μεγαλύτερης έκτασης, με συνέπεια η ανάγκη μετάγγισης παραγώγων αίματος να είναι μεγαλύτερη εξαιτίας της αιμορραγίας. Εύλογο είναι λοιπόν το ερώτημα αν οι ασθενείς που μεταγγίζονται περιεγχειρητικά έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση λόγω της ανοσοτροποποίησης από τη

μετάγγιση αίματος ή εξαιτίας άλλων παραγόντων που οδηγούν στην ανάγκη μετάγγισης και που σχετίζονται οι ίδιοι με χειρότερη πρόγνωση. Η πλειοψηφία των μελετών περιλαμβάνουν ασθενείς διαφόρων σταδίων, με όγκους διαφορετικών εντοπίσεων, που υποβλήθηκαν σε διάφορες χειρουργικές επεμβάσεις.

Ένας ακόμη παράγοντας που μπορεί να εξηγήσει την ασυμφωνία στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι το γεγονός ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται από διαφορετικούς χειρουργούς. Οι χειρουργοί μπορεί να διαφέρουν σε βαθμό εμπειρίας με αποτέλεσμα να προκύπτουν διαφορετικού βαθμού ανάγκες για μετάγγιση αίματος διεγχειρητικά ή και να επηρεάζεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα της επέμβασης. Όμως, μερικές μόνο μελέτες αναφέρουν ότι οι χειρουργικές επεμβάσεις των ασθενών που περιλαμβάνουν έγιναν από έναν μόνο χειρουργό ή την ίδια ομάδα χειρουργών.

Τέλος, η περίοδος ένταξης των ασθενών στη μελέτη μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα αποτελέσματα. Σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των μελετών, οι συγγραφείς περιλαμβάνουν ασθενείς που χειρουργήθηκαν σε μια χρονική περίοδο των δέκα περίπου ή και παραπάνω ετών. Όμως, σε μια δεκαετία μπορεί να έχουν συμβεί σημαντικές ή ακόμη και καθοριστικές για την πρόγνωση αλλαγές στη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου. Επίσης, σημαντικές είναι και οι αλλαγές που μπορεί να έχουν συντελεστεί στον τρόπο επεξεργασίας και αποθήκευσης των παραγώγων του αίματος.

Ο σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να διαπιστωθεί αν η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος επιδρά στην υποτροπή του καρκίνου. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκαν τα εξής καταληκτικά σημεία: υποτροπή, επιβίωση ελεύθερης υποτροπής νόσου, θνητότητα από καρκίνο και επιβίωση από καρκίνο. Τα καταληκτικά αυτά σημεία σχετίζονται άμεσα με τον καρκίνο, σε αντίθεση με τη συνολική επιβίωση (overall survival) για την οποία υπολογίζονται οι θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία.⁽¹³⁸⁾ Πολλές κλινικές μελέτες που διερευνούν το ίδιο ερώτημα, περιλαμβάνουν τη συνολική επιβίωση. Ωστόσο, για τους ορισμούς των παραπάνω καταληκτικών σημείων επικρατεί σύγχυση στη βιβλιογραφία, καθώς είτε είναι ασαφείς είτε δεν έχουν ευρεία αποδοχή.⁽⁵⁴⁾ Έτσι για αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση δόθηκαν σαφείς ορισμοί και επιλέχθηκαν μόνο εκείνα τα στοιχεία από τις κλινικές μελέτες που συμφωνούσαν με αυτά. Όμως, ακόμα και με την επιλογή της

θνητότητας από τον καρκίνο και της επιβίωσης από καρκίνο, υπάρχει το ενδεχόμενο να μην μπορέσει εύκολα να αναδειχτεί η συσχέτιση μεταξύ της περιεγχειρητικής μετάγγισης και της υποτροπής της νόσου. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα παραπάνω καταληκτικά σημεία επηρεάζονται από τις διάφορες θεραπευτικές αντιμετώπισεις που θα εφαρμοστούν μετά τη διαπίστωση της υποτροπής της νόσου.

Προκειμένου να επιτευχθεί μια πλήρης διερεύνηση του θέματος της πιθανής επίδρασης της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος στην υποτροπή του καρκίνου, συγκεντρώθηκαν από τη βιβλιογραφία διάφορες μελέτες, η καθεμιά από τις οποίες προσπάθησε να απαντήσει ένα συγκεκριμένο κάθε φορά σχετικό ερώτημα. Για παράδειγμα, μερικές μελέτες εξέτασαν γενικά την επίδραση της μετάγγισης αίματος στην υποτροπή, άλλες την επίδραση της μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, άλλες την επίδραση της αυτόλογης μετάγγισης και κάποιες άλλες την επίδραση του χρόνου αποθήκευσης των παραγώγων αίματος. Πολλές μελέτες δευτερευόντως εξέτασαν την επίδραση του χρόνου κατά τον οποίο έγινε η μετάγγιση ή και την επίδραση της ποσότητας του αίματος που μεταγγίστηκε. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4ζ, 4θ, 5στ, 5ζ, 6στ, 6ζ, 7ε, 9ε, 11ε, 12στ και 13δ). Κατά συνέπεια διαφέρουν τόσο ο σχεδιασμός της κάθε μελέτης όσο και η επιλογή των ομάδων των ασθενών προς σύγκριση. Παρόλα αυτά, στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται σε πίνακες τα χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης. Οι ομάδες των ασθενών που συγκρίθηκαν, τα χαρακτηριστικά στα οποία ήταν όμοιες ή διέφεραν σημαντικά, τα αποτελέσματα της σύγκρισης καθώς και οι μέθοδοι που επιλέχθηκαν για να ελεγχθούν οι συγχυτικοί παράγοντες με τα αποτελέσματα που προέκυψαν, είναι ορισμένα στοιχεία που παρουσιάζονται ομαδοποιημένα σε πίνακες.

Αν και για την παρούσα εργασία περιελήφθησαν μελέτες με ακριβή δεδομένα για το κάθε καταληκτικό σημείο, ήταν αδύνατος ο υπολογισμός μέσω των όρων που θα συνέβαλαν στην ανάδειξη διαφοράς μεταξύ των μεταγγιζόμενων και των μη μεταγγιζόμενων ασθενών ή μεταξύ άλλων ομάδων. Ο λόγος ήταν ότι τελικά συγκεντρώθηκαν στοιχεία σε μικρό αριθμό για την κάθε περίπτωση, πχ ανά είδος ή εντόπιση καρκίνου και ανά καταληκτικό σημείο. Επίσης συνέβαλε και το γεγονός ότι ορισμένες μελέτες δεν είχαν το συνηθέστερο ζεύγος ομάδων σύγκρισης, μεταγγιζόμενοι και μη μεταγγιζόμενοι ασθενείς, αλλά διάφορους άλλους συνδυασμούς. (ΠΙΝΑΚΕΣ 4α, 5α, 6α, 7α, 8α, 9α, 10α, 11α, 12α και 13α).

Κλινικές μελέτες που αποκλείστηκαν για τη συγκεκριμένη εργασία, μπορεί να επηρέαζαν με τα ευρήματά τους τα τελικά συμπεράσματα που προέκυψαν. Παραδείγματα αποτελούν οι μελέτες που ήταν γραμμένες σε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής ή εκείνες που δεν παρουσίαζαν σαφή δεδομένα (αριθμούς, ποσοστά) σε κάθε καταληκτικό σημείο.

Το θέμα της πιθανής επίδρασης της περιεγχειρητικής μετάγγισης αίματος που λαμβάνουν οι ασθενείς όταν υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση λόγω καρκίνου με την υποτροπή της νόσου απασχολεί την επιστημονική κοινότητα πάνω από δύο δεκαετίες. Οι μελέτες που το πραγματεύτηκαν, τόσο κλινικές όσο και πειραματικές, είναι πολυάριθμες. Επίσης πολλές είναι και οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις για το συγκεκριμένο θέμα, με τις περισσότερες όμως να μην περιορίζονται σε κακοήθη νεοπλάσματα μιας ορισμένης εντόπισης – οργάνου. Επίσης οι περισσότερες από αυτές περιορίζονται σε απλή αναφορά των συμπερασμάτων των κλινικών μελετών που απομόνωσαν. (4, 23, 25, 139-148)

Για το θέμα αυτό σημαντικός είναι και ο αριθμός των δημοσιευμένων μετα-αναλύσεων, με την πλειοψηφία αυτών να συμπεραίνει ότι η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος έχει δυσμενή επίδραση στην υποτροπή του καρκίνου. (105, 149-160) Μόνο οι Vamvakas et al.⁽¹⁵²⁾ και οι McAlister et al.⁽¹⁵³⁾ μελέτησαν γενικά την επίδραση της περιεγχειρητικής μετάγγισης σε διάφορα κακοήθη νεοπλάσματα. Οι υπόλοιπες μετα-αναλύσεις εστιάζουν σε συγκεκριμένο είδος καρκίνου. Οι Chung et al.⁽¹⁵⁰⁾, Vamvakas et al.⁽¹⁵¹⁾, Amato et al.⁽¹⁵⁴⁾ και Acheson et al.⁽¹⁵⁶⁾ μελέτησαν την περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου και ανέδειξαν την περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος ως ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση υποτροπής. Ωστόσο, η μεγάλη μετα-ανάλυση των Amato et al.⁽¹⁵⁴⁾ (36 κλινικές μελέτες, 12.127 ασθενείς) επισήμανε ότι εξαιτίας της μεγάλης ετερογένειας των ερευνών δεν μπορεί να υποστηριχτεί μια αιτιακή σχέση. Ο καρκίνος του μαστού μελετήθηκε από τους Rinker et al.⁽¹⁰⁵⁾ που δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ περιεγχειρητικής μετάγγισης και υποτροπής του καρκίνου. Επίσης, μετα-αναλύσεις έγιναν και για τις περιπτώσεις του καρκίνου κεφαλής - τραχήλου⁽¹⁴⁹⁾, ληκύθου του Vater (ampullary carcinoma)⁽¹⁵⁵⁾, ήπατος⁽¹⁵⁷⁾, πνεύμονα⁽¹⁵⁸⁾, στομάχου⁽¹⁵⁹⁾ και ουροδόχου κύστης⁽¹⁶⁰⁾ και όλες κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα, της δυσμενούς επίδρασης της μετάγγισης στην υποτροπή του καρκίνου.

Η εύρεση συσχέτισης μεταξύ περιεγχειρητικής μετάγγισης και υποτροπής του καρκίνου όπως προκύπτει, συναντά πολλές δυσκολίες. Ένας επιπρόσθετος παράγοντας είναι και τα σφάλματα δημοσίευσης (publication bias).⁽¹²⁸⁾ Μελέτες με ευρήματα που δείχνουν συσχέτιση έχουν περισσότερες πιθανότητες να δημοσιευτούν από εκείνες που δεν δείχνουν συσχέτιση, με αποτέλεσμα οι δημοσιευμένες μελέτες να μην αντιπροσωπεύουν το σύνολο των μελετών.^(128, 161)

Προκειμένου να εξαχθεί συμπέρασμα για το αν η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος που λαμβάνουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση του καρκίνου έχει δυσμενή επίδραση στην υποτροπή της νόσου, χρειάζονται επιπλέον κλινικές μελέτες, καλά σχεδιασμένες, που θα εστιάζουν σε ένα είδος καρκίνου. Τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών, στις οποίες το φαινόμενο της σύγχυσης περιορίζεται σημαντικά δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν στην περίπτωση αυτή.⁽¹⁶²⁾ Δεν είναι ηθικό λόγω της τυχαιοποίησης, ασθενείς που χρειάζεται να μεταγγιστούν περιεγχειρητικά να τους στερείται το δικαίωμα αυτό και ασθενείς που δεν χρήζουν μετάγγισης να μεταγγίζονται και να εκτίθενται σε επιπλοκές σχετιζόμενες με τη μετάγγιση.^(25, 163) Ωστόσο, η τυχαιοποίηση θα μπορούσε να εφαρμοστεί στην περίπτωση σύγκρισης αυτόλογης και αλλογενούς μετάγγισης αίματος ή χρήσης λευκαφαιρεμένων με φίλτρα ή μη λευκαφαιρεμένων παραγώγων αίματος, σε σχέση με την υποτροπή του καρκίνου.⁽²⁵⁾ Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς αν αποδειχτεί ότι η αλλογενής περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος συμβάλλει στην υποτροπή της νόσου, τότε επιβάλλεται να χρησιμοποιούνται ασφαλέστερα παράγωγα αίματος.

Επομένως για το θέμα αυτό, υπάρχει ανάγκη για περισσότερες προσεκτικά σχεδιασμένες και καλά ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών. Οι μελέτες αυτές, που θα εστιάζουν σε ένα είδος – εντόπιση καρκίνου, θα περιλαμβάνουν ασθενείς των οποίων τα χαρακτηριστικά που αφορούν την ίδια τη νόσο, συννοσηρότητες και το είδος της χειρουργικής επέμβασης θα καταγράφονται. Τα καταληκτικά σημεία τους θα ορίζονται με σαφήνεια. Επίσης σαφείς θα είναι και οι ορισμοί της περιεγχειρητικής μετάγγισης. Τα παράγωγα του αίματος θα διευκρινίζονται με ακρίβεια και οι ενδείξεις για μετάγγιση θα είναι καθορισμένες. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται σε τακτική βάση, κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά. Η εφαρμογή μεθόδων όπως της πολυμεταβλητής ανάλυσης (multivariate analysis), της διαστρωμάτωσης (stratification) και της ανάλυσης

βαθμολογίας τάσης κατά ζεύγη (propensity - score matched analysis) συμβάλει στον έλεγχο των γνωστών και μετρήσιμων συγχυτικών παραγόντων.^(127, 135, 162)

Ανεξάρτητα αν η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος αποτελεί αιτία υποτροπής του καρκίνου, αναγκαίες καθίστανται οι προσπάθειες για μείωση της ανάγκης για μετάγγιση αίματος κατά τη χειρουργική αντιμετώπιση, δεδομένων και των υπολοίπων, σχετιζόμενων με τη μετάγγιση, επιπλοκών. Αρχικά, απαραίτητη είναι η αναγνώριση πιθανών διαταραχών της πήξης που μπορεί να παρουσιάζουν οι ασθενείς λόγω νοσημάτων ή λήψης φαρμάκων και οι οποίες θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια διόρθωσης, εφόσον αυτό είναι εφικτό, ώστε να μειωθεί η απώλεια αίματος διεγχειρητικά.⁽¹⁶⁴⁻¹⁶⁸⁾ Επίσης σε περίπτωση που οι ασθενείς διαγιγνώσκονται προεγχειρητικά με αναιμία, αυτή θα πρέπει να διερευνάται ώστε να επιτευχθεί η αντίστοιχη διόρθωση.⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾ Σε ότι αφορά τη χρήση αυξητικών παραγόντων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, φαίνεται ότι συμβάλλει στη μείωση της μετάγγισης αίματος περιεγχειρητικά, ωστόσο για να τεκμηριωθεί αυτό απαιτούνται περισσότερες μελέτες.⁽¹⁷²⁻¹⁷⁵⁾ Ιδιαίτερα σημαντική είναι και η προσεκτική αιμόσταση στο χειρουργικό πεδίο.^(176, 177) Στις ελάχιστες επεμβατικές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως η λαπαροσκοπική και η ρομποτική χειρουργική, παρατηρούνται λιγότερες περιεγχειρητικές μεταγγίσεις.⁽¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾ Η χορήγηση αντι-ινωδολυτικών παραγόντων επίσης φαίνεται ότι μειώνει την περιεγχειρητική απώλεια αίματος και τις μεταγγίσεις αίματος.^(181, 182) Η διεγχειρητική διάσωση κυττάρων αίματος (intraoperative cell salvage) σε συνδυασμό με φίλτρα λευκαφαίρεσης και η οξεία ισοογκαιμική αιμοαρραίωση (acute normovolemic hemodilution) φαίνεται ότι αποτελούν εναλλακτικές μέθοδοι, ωστόσο η έρευνα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους συνεχίζεται.^(126, 183-185) Η χρήση της θρομβοελαστογραφίας, η οποία αξιολογεί σφαιρικά τη διαδικασία της πήξης και της ινοδόλυσης, συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της διεγχειρητικής αιμορραγίας, ενώ φαίνεται ότι περιορίζονται οι μεταγγίσεις παραγώγων αίματος.⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾ Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ESA) συστήνουν τη χρήση της στις καρδιαγγειακές χειρουργικές επεμβάσεις, στη μεταμόσχευση του ήπατος και στη χειρουργική αντιμετώπιση του τραύματος.⁽¹⁸⁾ Τέλος, με την υιοθέτηση της στρατηγικής περιορισμένης μετάγγισης αίματος (restricted blood transfusion strategy) μειώνονται οι μεταγγίσεις, αλλά παραμένουν τα ερωτήματα σε σχέση με την ασφάλειά τους.⁽¹⁸⁹⁻¹⁹²⁾

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος σε ασθενείς που πάσχουν από κακοήθη νεοπλάσματα και υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση φαίνεται ότι σχετίζεται δυσμενώς με την υποτροπή της νόσου στις περιπτώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου, στομάχου, οισοφάγου, παγκρέατος, ουροδόχου κύστης και κεφαλής - τραχήλου, των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Το φαινόμενο αυτό βρέθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενο κυρίως στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Απουσία συσχέτισης φαίνεται ότι υπάρχει στις περιπτώσεις του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, του καρκίνου του μαστού, του τραχήλου της μήτρας και του προστάτη. Σε ό,τι αφορά στο είδος του παραγώγου αίματος, η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων φαίνεται ότι σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση υποτροπής. Σημαντική είναι η ετερογένεια των κλινικών μελετών που απομονώθηκαν για τη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή η εξαγωγή περαιτέρω συμπερασμάτων. Περισσότερες προσεκτικά σχεδιασμένες και καλά ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες ανά είδος – εντόπιση καρκίνου είναι απαραίτητες, για την πλήρη διερεύνηση του θέματος. Συν τοις άλλοις, επιτακτική είναι και η ανάγκη υιοθέτησης και εφαρμογής στρατηγικών και μεθόδων που είτε περιορίζουν τις περιεγχειρητικές μεταγγίσεις αίματος, είτε εγγυώνται την ασφάλεια τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί την πιο καθοριστική για την πρόγνωση θεραπευτική επιλογή. Η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος πραγματοποιείται συχνά σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση. Όμως η επίδρασή της στο ανοσοποιητικό σύστημα, ένα φαινόμενο που ονομάζεται ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με τη μετάγγιση αίματος έχει ως αποτέλεσμα μεταξύ άλλων, την καταστολή της κυτταρικής ανοσίας, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου και στην εμφάνιση μεταστάσεων. Επίσης, η απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης των παραγώγων αίματος προάγει την ανάπτυξη του όγκου. Συνεπώς, διερευνάται η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της πραγματοποίησης μετάγγισης αίματος περιεγχειρητικά, αλλογενούς είτε αυτόλογου, λευκαφαιρεμένου ή μη, σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου και της υποτροπής της νόσου. Από την έρευνα στις MEDLINE και PUBMED βάσεις δεδομένων, συγκεντρώθηκαν 71 κλινικές μελέτες που είχαν ακριβή δεδομένα για την υποτροπή, την επιβίωση ελεύθερης νόσου, τη θνητότητα από καρκίνο και την επιβίωση από καρκίνο. Η περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος φαίνεται ότι σχετίζεται δυσμενώς με την υποτροπή της νόσου στις περιπτώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου, όπου το φαινόμενο διαπιστώθηκε ότι ήταν δόσοεξαρτώμενο, του στομάχου, του οισοφάγου, του παγκρέατος, της ουροδόχου κύστης και της κεφαλής - τραχήλου, των ηπατικών μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Σε ό,τι αφορά στο είδος του παραγώγου αίματος, η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων φαίνεται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση υποτροπής. Απουσία συσχέτισης φαίνεται ότι υπάρχει στις περιπτώσεις του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, του καρκίνου του μαστού, του τραχήλου της μήτρας και του προστάτη. Ωστόσο σημαντική είναι η ετερογένεια των κλινικών μελετών που απομονώθηκαν. Για την πλήρη διερεύνηση του θέματος χρειάζονται περισσότερες προσεκτικά σχεδιασμένες και καλά ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες ανά είδος – εντόπιση καρκίνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *The Lancet Oncology*. 2003;4(12):760-8.
3. Ceelen WP, Morris S, Paraskeva P, Pattyn P. Surgical trauma, minimal residual disease and locoregional cancer recurrence. *Cancer treatment and research*. 2007;134:51-69.
4. Cata JP, Gottumukkala V. Blood transfusion practices in cancer surgery. *Indian journal of anaesthesia*. 2014;58(5):637-42.
5. Cata JP, Gottumukkala V. Blood Loss and Massive Transfusion in Patients Undergoing Major Oncological Surgery: What Do We Know? *International Scholarly Research Notices Anesthesiology*. 2012;2012(918938).
6. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004;116 Suppl 7A:11S-26S.
7. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *American journal of hematology*. 2014;89(2):203-12.
8. Watkins T, Surowiecka MK, McCullough J. Transfusion indications for patients with cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2015;22(1):38-46.
9. Fletcher CH, DomBourian MG, Millward PA. Platelet transfusion for patients with cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2015;22(1):47-51.
10. Kvolik S, Jukic M, Matijevic M, Marjanovic K, Glavas-Obrovac L. An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surgical oncology*. 2010;19(1):e33-46.
11. Sharma S, Sharma P, Tyler LN. Transfusion of blood and blood products: indications and complications. *American family physician*. 2011;83(6):719-24.
12. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesthesia and analgesia*. 2009;108(3):759-69.
13. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology*. 2005;10 Suppl 1:208-14.
14. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood reviews*. 2007;21(6):327-48.
15. Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: an update. *Expert review of hematology*. 2013;6(6):653-63.
16. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet*. 1981;2(8242):363.
17. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Annals of internal medicine*. 2012;157(1):49-58.

18. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European journal of anaesthesiology*. 2013;30(6):270-382.
19. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Annals of internal medicine*. 2015;162(3):205-13.
20. Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2007:172-8.
21. British Committee for Standards in Haematology BTTF. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British journal of haematology*. 2003;122(1):10-23.
22. Roback JD, Caldwell S, Carson J, Davenport R, Drew MJ, Eder A, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010;50(6):1227-39.
23. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *British journal of anaesthesia*. 2013;110(5):690-701.
24. Dodd RY. Current risk for transfusion transmitted infections. *Current opinion in hematology*. 2007;14(6):671-6.
25. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. 2001;97(5):1180-95.
26. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplantation proceedings*. 1973;5(1):253-9.
27. Opelz G, Terasaki PI. Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions. *The New England journal of medicine*. 1978;299(15):799-803.
28. Sarkar RS, Philip J, Yadav P. Transfusion medicine and solid organ transplant - Update and review of some current issues. *Medical journal, Armed Forces India*. 2013;69(2):162-7.
29. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(8):1398-406.
30. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *The Journal of trauma*. 2003;54(5):908-14.
31. Francis DM, Shenton BK. Blood transfusion and tumour growth: evidence from laboratory animals. *Lancet*. 1981;2(8251):871.
32. Blajchman MA, Bardossy L, Carmen R, Sastry A, Singal DP. Allogeneic blood transfusion-induced enhancement of tumor growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood*. 1993;81(7):1880-2.
33. Bordin JO, Bardossy L, Blajchman MA. Growth enhancement of established tumors by allogeneic blood transfusion in experimental animals and its amelioration by leukodepletion: the importance of the timing of the leukodepletion. *Blood*. 1994;84(1):344-8.

34. Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, Marano G, Facco G, Liunbruno GM, et al. Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2015;1-14.
35. Sweeney J. Quality assurance and standards for red cells and platelets. *Vox sanguinis*. 1998;74 Suppl 2:201-5.
36. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *Bmj*. 2002;324(7340):772-5.
37. Politis C, Richardson SC. An update on predeposit autologous blood donation and transfusion in Europe. *Vox sanguinis*. 2004;87(2):105-8.
38. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21(2):137-48.
39. Wang RF. Regulatory T cells and innate immune regulation in tumor immunity. *Springer seminars in immunopathology*. 2006;28(1):17-23.
40. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *British journal of anaesthesia*. 2010;105(2):106-15.
41. Kitamura T, Qian BZ, Pollard JW. Immune cell promotion of metastasis. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(2):73-86.
42. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Current opinion in anaesthesiology*. 2012;25(3):376-84.
43. Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nature reviews Immunology*. 2012;12(4):253-68.
44. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(6):1420-8.
45. van Zijl F, Krupitza G, Mikulits W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. *Mutation research*. 2011;728(1-2):23-34.
46. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nature reviews Cancer*. 2009;9(4):239-52.
47. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105(1):178-85.
48. Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis. *Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and biological sciences*. 2008;84(6):189-98.
49. Yilmaz M, Christofori G, Lehenbre F. Distinct mechanisms of tumor invasion and metastasis. *Trends in molecular medicine*. 2007;13(12):535-41.
50. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition. Chicago: Springer; 2010.
51. Hofer SO, Molema G, Hermens RA, Wanebo HJ, Reichner JS, Hoekstra HJ. The effect of surgical wounding on tumour development. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999;25(3):231-43.

52. Dineen SP, Roland CL, Toombs JE, Kelher M, Silliman CC, Brekken RA, et al. The acellular fraction of stored platelets promotes tumor cell invasion. *The Journal of surgical research*. 2009;153(1):132-7.
53. Upile T, Jerjes W, Mahil J, Upile N, Sudhoff H, Wright A, et al. An explanation for the worsened prognosis in some cancer patients of perioperative transfusion: the time-dependent release of biologically active growth factors from stored blood products. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2011;268(12):1789-94.
54. Fiteni F, Westeel V, Pivot X, Borg C, Vernerey D, Bonnetain F. Endpoints in cancer clinical trials. *Journal of visceral surgery*. 2014;151(1):17-22.
55. van de Watering LM, Brand A, Houbiers JG, Klein Kranenbarg WM, Hermans J, van de Velde C, et al. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *The British journal of surgery*. 2001;88(2):267-72.
56. Donohue JH, Williams S, Cha S, Windschitl HE, Witzig TE, Nelson H, et al. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: a Mayo/North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(7):1671-8.
57. Mynster T, Nielsen HJ, Danish RCCSG. Storage time of transfused blood and disease recurrence after colorectal cancer surgery. *Diseases of the colon and rectum*. 2001;44(7):955-64.
58. Cata JP, Klein EA, Hoeltge GA, Dalton JE, Mascha E, O'Hara J, et al. Blood storage duration and biochemical recurrence of cancer after radical prostatectomy. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(2):120-7.
59. Nathanson SD, Tilley BC, Schultz L, Smith RF. Perioperative allogeneic blood transfusions. Survival in patients with resected carcinomas of the colon and rectum. *Archives of surgery*. 1985;120(6):734-8.
60. Parrott NR, Lennard TW, Taylor RM, Proud G, Shenton BK, Johnston ID. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. *The British journal of surgery*. 1986;73(12):970-3.
61. Creasy TS, Veitch PS, Bell PR. A relationship between perioperative blood transfusion and recurrence of carcinoma of the sigmoid colon following potentially curative surgery. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1987;69(3):100-3.
62. Weiden PL, Bean MA, Schultz P. Perioperative blood transfusion does not increase the risk of colorectal cancer recurrence. *Cancer*. 1987;60(4):870-4.
63. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Ovaska JT. Blood transfusion and prognosis in colorectal carcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1989;24(1):33-9.
64. Wobbles T, Joosen KH, Kuypers HH, Beerthuisen GI, Theeuwes GM. The effect of packed cells and whole blood transfusions on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Diseases of the colon and rectum*. 1989;32(9):743-8.

65. Beynon J, Davies PW, Billings PJ, Channer JL, Protheroe D, Umpleby HC, et al. Perioperative blood transfusion increases the risk of recurrence in colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 1989;32(11):975-9.
66. Cheslyn-Curtis S, Fielding LP, Hittinger R, Fry JS, Phillips RK. Large bowel cancer: the effect of perioperative blood transfusion on outcome. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1990;72(1):53-9.
67. Jakobsen EB, Eickhoff JH, Andersen J, Lundvall L, Stenderup JK. Perioperative blood transfusion and recurrence and death after resection for cancer of the colon and rectum. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1990;25(5):435-42.
68. Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Annals of surgery*. 1992;216(6):633-8.
69. Sene A, Jeacock J, Robinson C, Walsh S, Kingston RD. Blood transfusion does not have an adverse effect on survival after operation for colorectal cancer. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1993;75(4):261-6; discussion 6-7.
70. Tang R, Wang JY, Chien CR, Chen JS, Lin SE, Fan HA. The association between perioperative blood transfusion and survival of patients with colorectal cancer. *Cancer*. 1993;72(2):341-8.
71. Steup WH, Hojo K, Moriya Y, Sugihara K, Mizuno S, Hermans J, et al. An analysis on the effect of blood transfusion on recurrence and survival in patients undergoing extended lymphadenectomy for colorectal cancer. *Hepato-gastroenterology*. 1994;41(3):253-9.
72. Edna TH, Bjerkeset T. Perioperative blood transfusions reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 1998;41(4):451-9.
73. Chiarugi M, Bucciante P, Disarli M, Galatioto C, Cavina E. Effect of blood transfusions on disease-free interval after rectal cancer surgery. *Hepato-gastroenterology*. 2000;47(34):1002-5.
74. Dogan L, Karaman N, Yilmaz KB, Ozaslan C, Atalay C, Altinok M. Characteristics and risk factors for colorectal cancer recurrence. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2010;15(1):61-7.
75. Gunka I, Dostalík J, Martinek L, Gunkova P, Mazur M. Impact of blood transfusions on survival and recurrence in colorectal cancer surgery. *The Indian journal of surgery*. 2013;75(2):94-101.
76. Meng J, Lu XB, Tang YX, Sun GP, Li X, Yan YF, et al. Effects of allogeneic blood transfusion in patients with stage II colon cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(1):347-50.
77. Talukder Y, Stillwell AP, Siu SK, Ho YH. Comparing survival and recurrence in curative stage I to III colorectal cancer in transfused and nontransfused patients. *International surgery*. 2014;99(1):8-16.
78. Swisher SG, Holmes EC, Hunt KK, Gornbein JA, Zinner MJ, McFadden DW. Perioperative blood transfusions and decreased long-term survival in esophageal cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1996;112(2):341-8.

79. Tachibana M, Tabara H, Kotoh T, Kinugasa S, Dhar DK, Hishikawa Y, et al. Prognostic significance of perioperative blood transfusions in resectable thoracic esophageal cancer. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(3):757-65.
80. Takemura M, Osugi H, Higashino M, Takada N, Lee S, Kinoshita H. Effect of substituting allogenic blood transfusion with autologous blood transfusion on outcomes after radical oesophagectomy for cancer. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*. 2005;11(5):293-300.
81. Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, Huh J, Huh BJ, Choi SH, et al. Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Annals of surgical oncology*. 2002;9(1):5-12.
82. Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Iwata N, Yamada S, Fujii T, et al. Adverse prognostic impact of perioperative allogeneic transfusion on patients with stage II/III gastric cancer. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2015.
83. Squires MH, 3rd, Kooby DA, Poultides GA, Weber SM, Bloomston M, Fields RC, et al. Effect of Perioperative Transfusion on Recurrence and Survival after Gastric Cancer Resection: A 7-Institution Analysis of 765 Patients from the US Gastric Cancer Collaborative. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(3):767-77.
84. Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Margonis GA, Gupta R, Amini N, et al. Impact of blood transfusions and transfusion practices on long-term outcome following hepatopancreaticobiliary surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2015;19(5):887-96.
85. Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, Maithel SK, Sarmiento JM, Delman KA, et al. Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(5):1327-34.
86. Fujiwara Y, Misawa T, Shiba H, Shirai Y, Iwase R, Haruki K, et al. Postoperative peripheral absolute blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts therapeutic outcome after pancreatic resection in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Anticancer research*. 2014;34(9):5163-8.
87. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Annals of surgery*. 2007;246(2):183-91.
88. Hallet J, Tsang M, Cheng ES, Habashi R, Kulyk I, Hanna SS, et al. The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(12):4038-45.
89. Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS, Frenes K, Jauch KW, Thasler WE. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Diseases of the colon and rectum*. 2015;58(1):74-82.
90. Sugita S, Sasaki A, Iwaki K, Uchida H, Kai S, Shibata K, et al. Prognosis and postoperative lymphocyte count in patients with hepatocellular carcinoma who received intraoperative allogenic

blood transfusion: a retrospective study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008;34(3):339-45.

91. Kuroda S, Tashiro H, Kobayashi T, Oshita A, Amano H, Ohdan H. No impact of perioperative blood transfusion on recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *World journal of surgery*. 2012;36(3):651-8.

92. Matsumata T, Ikeda Y, Hayashi H, Kamakura T, Taketomi A, Sugimachi K. The association between transfusion and cancer-free survival after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1993;72(6):1866-71.

93. Makino Y, Yamanoi A, Kimoto T, El-Assal ON, Kohno H, Nagasue N. The influence of perioperative blood transfusion on intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1294-300.

94. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, Matsushita A, Machida T, Shimada K, et al. Perioperative blood transfusion and survival following curative hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2005;52(62):524-9.

95. Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *The British journal of surgery*. 1996;83(9):1219-22.

96. Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, Iida T, Matsumoto M, Sakamoto T, et al. Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009;13(9):1636-42.

97. Asahara T, Katayama K, Itamoto T, Yano M, Hino H, Okamoto Y, et al. Perioperative blood transfusion as a prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery*. 1999;23(7):676-80.

98. Kwon AH, Matsui Y, Kamiyama Y. Perioperative blood transfusion in hepatocellular carcinomas: influence of immunologic profile and recurrence free survival. *Cancer*. 2001;91(4):771-8.

99. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Tollefson MK, Thompson RH, Tarrell RF, et al. The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *European urology*. 2013;63(5):839-45.

100. Abel EJ, Linder BJ, Bauman TM, Bauer RM, Thompson RH, Thapa P, et al. Perioperative blood transfusion and radical cystectomy: does timing of transfusion affect bladder cancer mortality? *European urology*. 2014;66(6):1139-47.

101. Rieken M, Schubert T, Xylinas E, Kluth L, Roupert M, Trinh QD, et al. Association of perioperative blood transfusion with oncologic outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(12):1693-9.

102. Moschini M, Dell' Oglia P, Capogrosso P, Cucchiara V, Luzzago S, Gandaglia G, et al. Effect of Allogeneic Intraoperative Blood Transfusion on Survival in Patients Treated With Radical Cystectomy for Nonmetastatic Bladder Cancer: Results From a Single High-Volume Institution. *Clinical genitourinary cancer*. 2015.

103. Tartter PI, Burrows L, Papatestas AE, Lesnick G, Aufses AH, Jr. Perioperative blood transfusion has prognostic significance for breast cancer. *Surgery*. 1985;97(2):225-30.
104. Eickhoff JH, Andersen J, Laybourn C. Perioperative blood transfusion does not promote recurrence and death after mastectomy for breast cancer. The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *The British journal of surgery*. 1991;78(11):1358-61.
105. Rinker BD, Bowling JT, Vasconez HC. Blood transfusion and risk of metastatic disease or recurrence in patients undergoing immediate TRAM flap breast reconstruction: a clinical study and meta-analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;119(7):2001-7.
106. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Moossazadeh J, Warren P, Hendrickson M. The clinical significance of blood transfusion at the time of radical hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 1990;76(1):110-3.
107. Monk BJ, Tewari K, Gamboa-Vujcic G, Burger RA, Manetta A, Berman ML. Does perioperative blood transfusion affect survival in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy? *Obstetrics and gynecology*. 1995;85(3):343-8.
108. Lentz SS, Shelton BJ, Toy NJ. Effects of perioperative blood transfusion on prognosis in early-stage cervical cancer. *Annals of surgical oncology*. 1998;5(3):216-9.
109. De Oliveira GS, Jr., 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. *Transfusion medicine*. 2012;22(2):97-103.
110. Uccella S, Ghezzi F, Cromi A, Bogani G, Formenti G, Donadello N, et al. Perioperative allogeneic blood transfusions and the risk of endometrial cancer recurrence. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;287(5):1009-16.
111. Petersen JP, Schellhammer PF, el-Mahdi AM. Disease-related effects of perioperative blood transfusions associated with 125I seed implantation for prostate carcinoma. *Urology*. 1990;36(2):103-6.
112. Davies AH, Ramarakha P, Cranston D, Clarke PJ. Effect of blood transfusion on survival after radiotherapy as treatment for carcinoma of the prostate. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1991;73(2):116-8.
113. Gallina A, Briganti A, Chun FK, Walz J, Hutterer GC, Erbersdobler A, et al. Effect of autologous blood transfusion on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU international*. 2007;100(6):1249-53.
114. Ford BS, Sharma S, Rezaishiraz H, Huben RS, Mohler JL. Effect of perioperative blood transfusion on prostate cancer recurrence. *Urologic oncology*. 2008;26(4):364-7.
115. Boehm K, Beyer B, Tennstedt P, Schiffmann J, Budaues L, Haese A, et al. No impact of blood transfusion on oncological outcome after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *World journal of urology*. 2015;33(6):801-6.
116. Tartter PI, Burrows L, Kirschner P. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of Stage I (subset N0) non-oat cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;88(5 Pt 1):659-62.

117. Moores DW, Piantadosi S, McKneally MF. Effect of perioperative blood transfusion on outcome in patients with surgically resected lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. 1989;47(3):346-51.
118. Little AG, Wu HS, Ferguson MK, Ho CH, Bowers VD, Segalin A, et al. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis of patients with stage I non-small-cell lung cancer. *American journal of surgery*. 1990;160(6):630-2; discussion 3.
119. Jones KR, Weissler MC. Blood transfusion and other risk factors for recurrence of cancer of the head and neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1990;116(3):304-9.
120. Leon X, Quer M, Luz Maestre M, Burgues J, Muniz E, Madoz P. Blood transfusions in laryngeal cancer: effect on prognosis. *Head & neck*. 1996;18(3):218-24.
121. Sturgis EM, Congdon DJ, Mather FJ, Miller RH. Perioperative transfusion, postoperative infection, and recurrence of head and neck cancer. *Southern medical journal*. 1997;90(12):1217-24.
122. Moir MS, Samy RN, Hanasono MM, Terris DJ. Autologous and heterologous blood transfusion in head and neck cancer surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1999;125(8):864-8.
123. Szakmany T, Dodd M, Dempsey GA, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, et al. The influence of allogenic blood transfusion in patients having free-flap primary surgery for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2006;94(5):647-53.
124. Chau JK, Harris JR, Seikaly HR. Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2010;39(5):516-22.
125. Rosenberg SA, Seipp CA, White DE, Wesley R. Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1985;3(5):698-709.
126. Feltracco P, Brezzi M, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C, et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2013;5(1):1-15.
127. Thadhani R, Tonelli M. Cohort studies: marching forward. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2006;1(5):1117-23.
128. Delgado-Rodriguez M, Llorca J. Bias. *Journal of epidemiology and community health*. 2004;58(8):635-41.
129. Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature reviews Neuroscience*. 2013;14(5):365-76.
130. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS medicine*. 2005;2(8):e124.
131. Kristman V, Manno M, Cote P. Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *European journal of epidemiology*. 2004;19(8):751-60.

132. Phipps AI, Lindor NM, Jenkins MA, Baron JA, Win AK, Gallinger S, et al. Colon and rectal cancer survival by tumor location and microsatellite instability: the Colon Cancer Family Registry. *Diseases of the colon and rectum*. 2013;56(8):937-44.
133. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Seminars in radiation oncology*. 2007;17(1):38-44.
134. Wasif N, Maggard MA, Ko CY, Giuliano AE. Invasive lobular vs. ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(7):1862-9.
135. Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Annals of internal medicine*. 2003;138(8):644-50.
136. Damin DC, Lazzaron AR. Evolving treatment strategies for colorectal cancer: a critical review of current therapeutic options. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(4):877-87.
137. Xynos E, Gouvas N, Triantopoulou C, Tekkis P, Vini L, Tzardi M, et al. Clinical practice guidelines for the surgical management of colon cancer: a consensus statement of the Hellenic and Cypriot Colorectal Cancer Study Group by the HeSMO. *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2016;29(1):3-17.
138. United States, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
139. Schriemer PA, Longnecker DE, Mintz PD. The possible immunosuppressive effects of perioperative blood transfusion in cancer patients. *Anesthesiology*. 1988;68(3):422-8.
140. Blumberg N, Heal JM. Transfusion and host defenses against cancer recurrence and infection. *Transfusion*. 1989;29(3):236-45.
141. Francis DM. Relationship between blood transfusion and tumour behaviour. *The British journal of surgery*. 1991;78(12):1420-8.
142. Crosby ET. Perioperative haemotherapy: II. Risks and complications of blood transfusion. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1992;39(8):822-37.
143. Busch OR, Marquet RL, Hop WC, Jeekel J. Colorectal cancer recurrence and perioperative blood transfusions: a critical reappraisal. *Seminars in surgical oncology*. 1994;10(3):195-9.
144. de Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. Impact of blood loss on outcome after liver resection. *Digestive surgery*. 2007;24(4):259-64.
145. Dionigi G, Rovera F, Boni L, Carrafiello G, Recaldini C, Mangini M, et al. The impact of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in colorectal surgery. *Surgical oncology*. 2007;16 Suppl 1:S177-82.
146. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Rausei S, Cuffari S, Cantone G, et al. Effect of perioperative blood transfusion on clinical outcomes in hepatic surgery for cancer. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(32):3976-83.
147. Dixon E, Datta I, Sutherland FR, Vauthey JN. Blood loss in surgical oncology: neglected quality indicator? *Journal of surgical oncology*. 2009;99(8):508-12.
148. Benson D, Barnett CC, Jr. Perioperative blood transfusions promote pancreas cancer progression. *The Journal of surgical research*. 2011;166(2):275-9.

149. Woolley AL, Hogikyan ND, Gates GA, Haughey BH, Schechtman KB, Goldenberg JL. Effect of blood transfusion on recurrence of head and neck carcinoma. Retrospective review and meta-analysis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1992;101(9):724-30.
150. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH. Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. *The British journal of surgery*. 1993;80(4):427-32.
151. Vamvakas E, Moore SB. Perioperative blood transfusion and colorectal cancer recurrence: a qualitative statistical overview and meta-analysis. *Transfusion*. 1993;33(9):754-65.
152. Vamvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion*. 1995;35(9):760-8.
153. McAlister FA, 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. *The British journal of surgery*. 1998;85(2):171-8.
154. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD005033.
155. Yao HS, Wang Q, Wang WJ, Hu ZQ. Intraoperative allogeneic red blood cell transfusion in ampullary cancer outcome after curative pancreatoduodenectomy: a clinical study and meta-analysis. *World journal of surgery*. 2008;32(9):2038-46.
156. 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. *Annals of surgery*. 2012;256(2):235-44.
157. Liu L, Wang Z, Jiang S, Shao B, Liu J, Zhang S, et al. Perioperative allogeneic blood transfusion is associated with worse clinical outcomes for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(5):e64261.
158. Luan H, Ye F, Wu L, Zhou Y, Jiang J. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of lung cancer: a systematic review and a meta-analysis. *BMC surgery*. 2014;14:34.
159. Sun C, Wang Y, Yao HS, Hu ZQ. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery*. 2015;13:102-10.
160. Cata JP, Lasala J, Pratt G, Feng L, Shah JB. Association between Perioperative Blood Transfusions and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Bladder Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Journal of blood transfusion*. 2016;2016:9876394.
161. Joobar R, Schmitz N, Annable L, Boksa P. Publication bias: what are the challenges and can they be overcome? *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2012;37(3):149-52.
162. Kamangar F. Confounding variables in epidemiologic studies: basics and beyond. *Archives of Iranian medicine*. 2012;15(8):508-16.
163. Francis DM. Perioperative blood transfusion and recurrence of cancer: is there a direct association? *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1990;60(10):743-5.
164. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of

Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.

165. Dincq AS, Lessire S, Douxfils J, Dogne JM, Gourdin M, Mullier F. Management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the perioperative setting. *BioMed research international*. 2014;2014:385014.

166. Mingot-Castellano ME, Alvarez-Roman MT, Lopez-Fernandez MF, Roca CA, Hirnyk MI, Jimenez-Yuste V, et al. Spanish consensus guidelines on prophylaxis with bypassing agents for surgery in patients with haemophilia and inhibitors. *European journal of haematology*. 2015.

167. Zulfikar B, Koc B, Ak G, Dikici F, Karaman I, Atalar AC, et al. Surgery in patients with von Willebrand disease. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2016.

168. Windyga J, Dolan G, Altisent C, Katsarou O, Lopez Fernandez MF, Zulfikar B, et al. Practical aspects of DDAVP use in patients with von Willebrand Disease undergoing invasive procedures: a European survey. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(1):110-20.

169. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Martin-Montanez E, Auerbach M. Perioperative anemia management in colorectal cancer patients: a pragmatic approach. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(8):1972-85.

170. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The Important Role for Intravenous Iron in Perioperative Patient Blood Management in Major Abdominal Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Annals of surgery*. 2016.

171. Hallet J, Hanif A, Callum J, Pronina I, Wallace D, Yohanathan L, et al. The impact of perioperative iron on the use of red blood cell transfusions in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion medicine reviews*. 2014;28(4):205-11.

172. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstadoulakis MM, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomized double-blind study. *Annals of surgery*. 2003;237(3):417-21.

173. Christodoulakis M, Tsiftsis DD, Hellenic Surgical Oncology Perioperative EPOSG. Preoperative epoetin alfa in colorectal surgery: a randomized, controlled study. *Annals of surgical oncology*. 2005;12(9):718-25.

174. Devon KM, McLeod RS. Pre and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(1):CD007148.

175. Weltert L, Rondinelli B, Bello R, Falco M, Bellisario A, Maselli D, et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial. *Transfusion*. 2015;55(7):1644-54.

176. Boucher BA, Traub O. Achieving hemostasis in the surgical field. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7 Pt 2):2S-7S.

177. Neveleff DJ, Kraiss LW, Schulman CS. Implementing methods to improve perioperative hemostasis in the surgical and trauma settings. *AORN journal*. 2010;92(5):S1-15.

178. Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2014;9(9):e108361.
179. Nicole N, Rachel C, Michael M, Ross B, Sue G, Allison V, et al. Robotic Assisted, Total Laparoscopic, and Total Abdominal Hysterectomy for Management of Uterine Cancer. *Journal of cancer therapy*. 2012;3(2):162-6.
180. Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, Riva M, Centemero A, Zanoni M, et al. Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *European urology*. 2006;50(1):98-104.
181. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(1):CD001886.
182. Ker K, Prieto-Merino D, Roberts I. Systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of tranexamic acid on surgical blood loss. *The British journal of surgery*. 2013;100(10):1271-9.
183. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2010;105(4):401-16.
184. Trudeau JD, Waters T, Chipperfield K. Should intraoperative cell-salvaged blood be used in patients with suspected or known malignancy? *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2012;59(11):1058-70.
185. Zhou X, Zhang C, Wang Y, Yu L, Yan M. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion: A Meta-Analysis. *Anesthesia and analgesia*. 2015;121(6):1443-55.
186. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfusion medicine*. 2006;16(1):31-9.
187. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplantation proceedings*. 2010;42(7):2590-3.
188. Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(3):CD007871.
189. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;4:CD002042.
190. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Bmj*. 2015;350:h1354.
191. Fominskiy E, Putzu A, Monaco F, Scandroglio AM, Karaskov A, Galas FR, et al. Liberal transfusion strategy improves survival in perioperative but not in critically ill patients. A meta-analysis of randomised trials. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(4):511-9.

192. Gross I, Trentino KM, Andreescu A, Pierson R, Maietta RA, Farmer S. Impact of a Patient Blood Management Program and an Outpatient Anemia Management Protocol on Red Cell Transfusions in Oncology Inpatients and Outpatients. *The oncologist*. 2016.