

Perioperativ blodtransfusion og recidiv af karcinom i colon og rectum: gennemgang af et Cochrane-review

Reservelæge Jacob Tveiten Bjerrum,
ledende overlæge Lone Susanne Jensen &
overlæge Ole Haagen Nielsen

Amtssygehuset i Herlev, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C,
og Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling L

Siden 1973 har man vidst, at der kan være en sammenhæng mellem blodtransfusion og immunsuppression. Således er der hos patienter, som i forbindelse med nyretransplantation har modtaget blodtransfusion, blevet observeret en bedre graft-overlevelse [1]. I 1981 fremsatte *Gantt* [2] desuden hypotesen om, at blodtransfusion reducerede overlevelsen hos cancerpatienter, en hypotese, som siden er forsøgt verificeret specielt blandt patienter, som er blevet opereret for karcinom i colon og rectum [3].

Med dette som udgangspunkt fokuserer vi i denne artikel på et nyligt publiceret Cochrane-review [4], hvori recidivfrekvensen efter kurativt intenderet operation for karcinom i colon og rectum er blevet evalueret hos patienter, som har modtaget perioperativ blodtransfusion (POBT).

Cochrane-review

Cochrane-reviewet [4] bygger delvist på materiale fra en tidligere publiceret metaanalyse fra 1998 [3]. Denne metaanalyse er imidlertid opdateret frem til december 2004.

Publicerede artikler blev fundet ved søgning i MEDLINE-, EMBASE-, the Cochrane Library-, Controlled Trials- (www.controlled-trials.org) og the Cochrane Colorectal Cancer Group-databaserne. Forfatterne har medtaget både randomiserede kontrollerede forsøg, prospektive kohortestudier og retrospektive case-kontrol-undersøgelser med henblik på hypotesegenerering. For at tilgodese Cochrane-samarbejdets kvalitetskrav blev de enkelte arbejder bedømt individuelt med hensyn til design, udførelse, databearbejdning og præsentation ved hjælp af et 15-punkts-scoringssystem, hvor maksimumscore var 100 point [5]. Patienterne i de inkluderede studier skulle have fået enten resectio coli, resectio rectosigmoidei eller resectio recti abdominoperinealis med henblik på kurativ behandling.

Tumorerne skulle være klassificeret som Dukes A-C, Astler-Coller A-C2 eller være TNM-klassificeret T1-3a/N0-1/M0. Desuden måtte ingen eller kun en negligabel (<5%) del af patienterne have modtaget adjuverende kemoterapi. Andre

eksklusionskriterier var: mindre end seks måneders opfølgning, ikke anført recidivfrekvens eller sygdomsfri overlevelse og at kontrolgruppen havde modtaget blodkomponenter. Den perioperative periode blev defineret som en måned før, under og efter operationen.

Det primære effektmål i Cochrane-analysen var recidiv af karcinom i colon og rectum målt enten som ren recidivrate (tid efter operation), eller, såfremt dette ikke var tilgængeligt, som det aktuariske estimat (dvs. 1 - sygdomsfri overlevelse).

Ud fra søgekriterierne blev der fundet 237 publikationer, hvoraf 26 var dobbeltpublikationer, 47 var oversigtsartikler og 106 studier eller korrespondancer var med andre formål end kriterierne eller uden indhold af sufficente data. Yderligere blev 22 studier ekskluderet, eftersom man i dem analyserede enten overlevelse eller mortalitet.

Cochrane-analysen baseredes derfor på 36 originalstudier med tilsammen 12.127 patienter. I 23 studier (8.029 patienter) påviste man en signifikant uhensigtsmæssig effekt ved POBT, mens man i 12 studier ikke kunne påvise en forskel hos 4.098 patienter, og i et studie påviste en beskyttende effekt af POBT - i sidstnævnte tilfælde i relation til recidiv ved C2-stadiepatienter.

I 23 studier blev der yderligere foretaget multivariabel analyse (den anvendte analyse er ikke angivet i Cochrane-review'et) for at udelukke evt. konfoundere. På denne baggrund kunne det i 14 af studierne (4.472 patienter) påvises, at POBT havde en uafhængig effekt på recidivfrekvensen, i otte studier (2.938 patienter) havde POBT ingen effekt, og i et studie påvistes en beskyttende effekt.

Metodologiske kvalitetsundersøgelser af de 36 inkluderede studier i Cochrane-review'et gav en gennemsnitlig kvalitetscore på 66 ± 12 point i henhold til det valgte scoringssystem [5]. De fleste af studierne havde små forsøgsgrupper med en middelværdi på 337 ± 231 patienter, hvilket i 30 af dem resulterede i en statistisk styrke til at identificere forskelle på mindre end 80%.

Resultatet af metaanalysen viste en *overall* recidivfrekvens på 37% i den transfunderede gruppe og på 26% i den ikke-transfunderede gruppe med en ratio mellem transfunderede versus ikketransfunderede på 1,90. Den poolede odds-ratio (OR) af alle 36 undersøgelser var 1,68 (95% sikkerhedsinterval (SI), 1,54-1,83), og den absolutte risikoreduktion ved ikke at give POBT var 0,11 (95% SI, 0,09-0,13), hvilket viste sig at være stort set identisk med estimerne fra metaanalysen i 1998 [3]. Forfatterne fandt dog signifikant heterogenitet ($\chi^2=103,5$, $df=$

Abstract

Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer

Amato A, Pescatori M

*The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 1 (Status: New) Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
DOI: 10.1002/14651858.CD005033.pub2 This version first published online: 25 January 2006 in Issue 1, 2006
Date of Most Recent Substantive Amendment: 13 November 2005*

This record should be cited as: Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005033. DOI: 10.1002/14651858.CD005033.pub2.

Background

The improvement of renal allograft survival by pre-transplantation transfusions alerted the medical community to the potential detrimental effect of transfusions in patients being treated for cancer.

Objectives

The present meta-analysis aims to evaluate the role of perioperative blood transfusions (PBT) on colorectal cancer recurrence. This is accomplished by validating the results of a previously published meta-analysis (Amato 1998); and by updating it to December 2004.

Search strategy

Published papers were retrieved using Medline, EMBASE, the Cochrane Library, controlled trials web-based registries, or the CCG Trial Database. The search strategy used was: {colon OR rectal OR colorectal} WITH {cancer OR tumor OR neoplasm} AND transfusion. The tendency not to publish negative trials was balanced by inspecting the proceedings of international congresses.

Selection criteria

Patients undergoing curative resection of colorectal cancer (classified either as Dukes stages A-C, Astler-Coller stages

A-C2, or TNM stages T1-3a/N0-1/M0) were included if they had received any amount of blood products within one month of surgery. Excluded were patients with distant metastases at surgery, and studies with short follow-up or with no data.

Data collection and analysis

A specific form was developed for data collection. Data extraction was cross-checked, using the most recent publication in case of repetitive ones. Papers' quality was ranked using the method by *Evans and Pollock*. Odds ratios (OR, with 95% confidence intervals) were computed for each study, and pooled estimates were generated by RevMan (version 4.2). When available, data were stratified for risk factors of cancer recurrence.

Main results

The findings of the 1998 meta-analysis were confirmed, with small variations in some estimates. Updating it through December 2004 led to the identification of 237 references. Two-hundred and one of them were excluded because they analyzed survival (n=22), were repetitive (n=26), letters/reviews (n=66) or had no data (n=87). Thirty-six studies on 12,127 patients were included: 23 showed a detrimental effect of PBT; 22 used also multivariable analyses, and 14 found PBT to be an independent prognostic factor. Pooled estimates of PBT effect on colorectal cancer recurrence yielded overall OR of 1.42 (95% CI, 1.20 to 1.67) against transfused patients in randomized controlled studies. Stratified meta-analyses confirmed these findings, also when stratifying patients by site and stage of disease. The PBT effect was observed regardless of timing, type, and in a dose-related fashion, although heterogeneity was detected. Data on surgical techniques was not available for further analysis.

Authors' conclusions

This updated meta-analysis confirms the previous findings. All analyses support the hypothesis that PBT have a detrimental effect on the recurrence of curable colorectal cancers. However, since heterogeneity was detected and conclusions on the effect of surgical technique could not be drawn, a causal relationship cannot still be claimed. Carefully restricted indications for PBT seems necessary.

35, $p < 0,01$), og det skal tilføjes, at der var forskellig opfølgningstider i de medtagne studier (dog over seks måneder jf. eksklusionskriterierne).

Lignende resultater blev fundet, når analyserne kun inkluderede enten de retrospektive studier (OR=1,91; 95% SI, 1,71-2,13) eller studier med multivariable procedurer (OR=1,71; 95% SI, 1,53-1,90). Ved inklusion af studier af høj kvalitet

(kvalitetsscore >75 point) (OR=1,71; 95% SI, 1,46-2,01), de prospektive studier (OR=1,36; 95% SI, 1,18-1,56) eller de randomiserede studier specifikt designet til undersøgelse af POBT-effekten (OR=1,65; 95% SI, 1,31-2,08) opnåedes lignende og signifikante OR'er, men uden signifikant heterogenitet.

Tidspunktet for POBT synes ikke at påvirke risikoen for

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

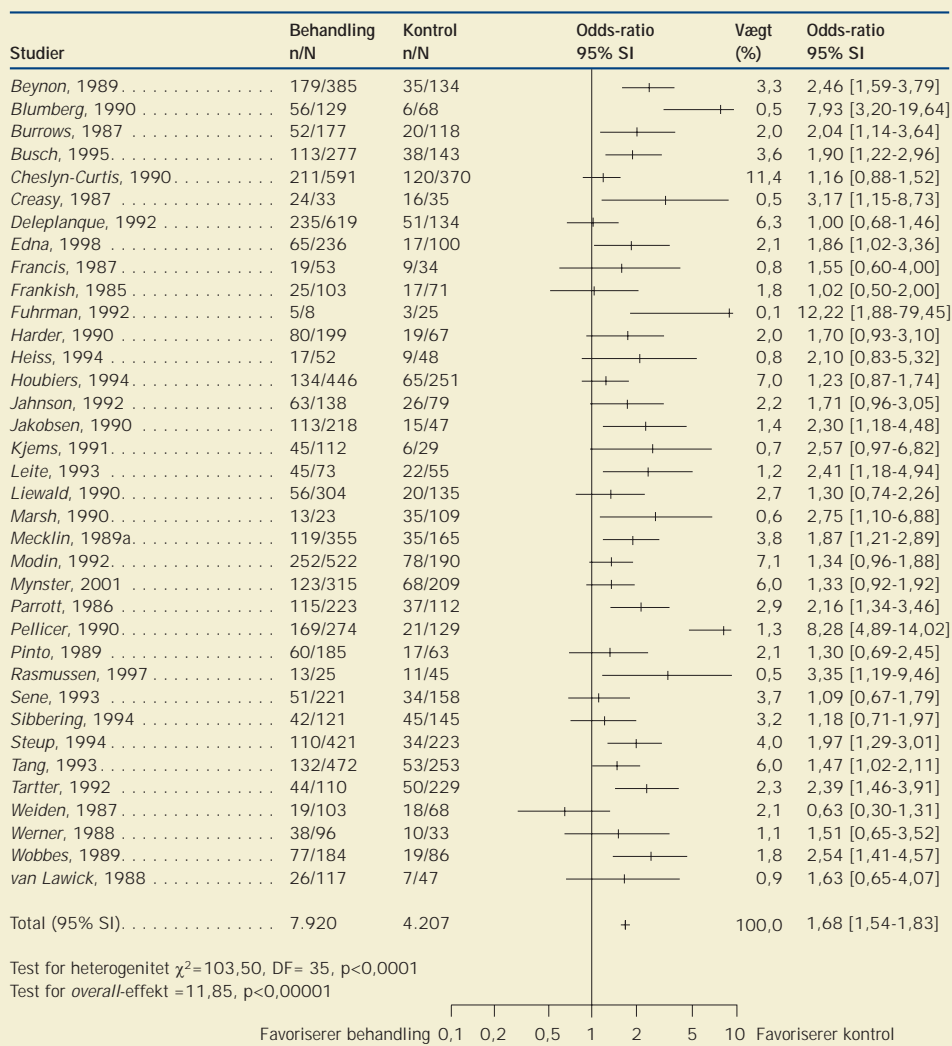
recidiv, eftersom præoperative data fra fem studier viste en recidivfrekvens på 30%, hvilket er identisk med frekvensen i ni studier, hvori der er givet peri- og post-operative transfusioner (henholdsvis 32% og 30%). Både erythrocytsuspensioner og fuldblodstransfusioner var relateret til en øget risiko for cancerrecidiv. Henholdsvis syv (OR=1,65; 95% SI, 1,35-2,01) og fem studier (OR=2,07; 95% SI, 1,55-2,76) bidrog til denne analyse, mens kun et enkelt studie indeholdt data om plasma. Endelig observeredes en øget recidivrisiko med et stigende antal transfusioner: 1-2 portioner blod viste en OR på 1,40 (95% SI, 1,18-1,67), hvilket blev til 1,69 ved 3-4 portioner (95% SI, 1,4-2,03) og 2,02 ved fem eller flere portioner (95% SI, 1,65-2,48).

Der blev dog fundet signifikant heterogenitet i denne analyse. Det blev i analysen understreget, at operationsrelaterede risikofaktorer, såsom varighed af operationen, operativt blodtab med mere, ikke kunne stratificeres på grund af manglende numeriske data (Tabel 1).

Diskussion

Den mulige sammenhæng mellem POBT og recidiv af karcinom i colon og rectum er ekstraheret ud fra en formodet immunsuppressiv effekt af blodtransfusion, som med fordel anvendes i forbindelse med nyretransplantation [1, 6]. Man har formodet, at en generel hæmning af celledieret immunitet var den forklarende årsag [7], men den eksakte mekanisme bag blodtransfusioners immunsuppressive effekt er fortsat uafklaret. Dertil kommer, at end ikke den specifikke blodkomponent er identificeret, eftersom både røde og hvide blodlegemer samt plasma tilsyneladende spiller en rolle. Ydermere er der blevet stillet spørgsmålstegn ved immungeniteten af tumorer i modsætning til allografter [1, 6], og eftersom disse er forskellige med hensyn til type og varighed af antigenekspresion, er deres sammenlignelighed tvivlsom. Trods dette har man i det her omtalte Cochrane-review fundet 36 originale studier, hvoraf man i næsten to tredjedele påviste en signifikant uønsket effekt af POBT i relation til recidiv af karcinom i

Tabel 1. Forest-plot efter [4] (inkluderer alle 36 studier). Plottet viser, hvor mange patienter der i henholdsvis behandlingsgruppen og kontrolgruppen fik recidiv. Data er præsenteret som odds-ratio med 95% sikkerhedsinterval (SI) for de enkelte og kumulerede studier. Nederst i venstre hjørne er angivet test for heterogenitet og *overall*-effekt.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

colon og rectum. Forfatterne understreger, at langt de fleste af studierne har haft for små forsøgsgrupper, hvorfor den statistiske styrke er tilsvarende svag. Yderligere har studierne været heterogene i design, population og opfølgingsperiode, og svagheden er, at der er anvendt ikkeeksperimentelle studier (prospektive og retrospektive kohorte/case-kontrol-studier). Således vil ikkeeksperimentelle studier give mulighed for bias ved f.eks. differentieret opfølgning, konfounding vedrørende indikation for blodtransfusion og komorbiditet.

Ifølge Cochrane-*review*'et [4] var det på det foreliggende grundlag umuligt at stratificere andre prognostiske faktorer, som uafhængigt kunne være associeret med blodtransfusion og cancerrecidiv. Disse variabler kunne eksempelvis være præoperativ anæmi, operationsvarighed, tab af blodvolumen, type, tidspunkt og antal POBT. Analyser af sådanne variabler kan være med til at afgøre, hvorvidt transfusion blot i sig selv er en variabel, som opnår statistisk signifikans trods manglende kausal sammenhæng med recidiv. Forfatterne hævder, at transfusionsrecidiv i øvrigt blot kan være et indeks for specielt ondartede tumorer, som har givet anledning til svær anæmi, og som måske indebærer en øget risiko for recidiv, mere end at være en direkte årsag til recidiv per se. For bedre at kunne afdække en årsag eller effektmechanisme står forfatterne derfor tilbage med mangelfulde oplysninger om operationsrelaterede risikofaktorer.

Selve analysen peger dog på en signifikant skadelig blodtransfusionseffekt med en henholdsvis overordnet risiko for recidiv, der er 68% større, og en absolut risikoøgning, som er 11% større blandt de patienter, der har fået POBT. Ved bearbejdning af studierne fandt forfatterne signifikant heterogenitet, og en underinddeling af Cochrane-analysen udelukkende foretaget på enten studier af høj kvalitet, prospektive studier og/eller randomiserede forsøg gav som nævnt i resultat afsnittet tilsvarende resultater dog uden heterogenitet.

Det er yderligere vigtigt at være opmærksom på, at langt hovedparten af studierne i Cochrane-*review*'et er af ældre dato, og at man kun har inkluderet studier, hvori maksimalt 5% havde modtaget adjuverende kemoterapi. Patienter med Duke's C-coloncancer modtager i dag rutinemæssigt adjuverende kombinationskemoterapi, og konklusionen vedrørende recidiv efter blodtransfusioner gælder derfor ikke nødvendigvis for denne gruppe patienter. I et nyere, dansk, randomiseret studie [8] publiceret efter datoen for inklusion i Cochrane-*review*'et, blev det påvist, at patienter, som havde fået foretaget kolorektal kirurgi og modtaget blodtransfusion, havde en signifikant dårligere langtidsoverlevelse end patienter, som ikke havde modtaget blodtransfusion. Den reducerede langtidsoverlevelse blev set efter transfusion med både *buffy-coat*-depleteret og leucocytedepleteret blod.

Konklusion

I Cochrane-*review*'et [4] konkluderes det således, at der er en sammenhæng mellem POBT og en øget risiko for cancerre-

Faktaboks

Patienter, der perioperativt får blodtransfusion i forbindelse med operation med kurativt sigte for carcinom i colon og rectum, har øget risiko for recidiv.

Undergruppering af studierne med hensyn til randomisering, prospektivitet eller kvalitetsniveau ændrer ikke på dette forhold. Således påvistes det i en undergruppe, hvori udelukkende randomiserede, prospektive og kontrollerede undersøgelser indgik (n = 7), at odds-ratio var 1,42 (95% sikkerhedsinterval, 1,20-1,67)

Både erythrocytsuspensioner og fuldblodstransfusioner giver øget risiko for cancerrecidiv.

cidiv hos patienter, som opereres med kurativt sigte for carcinom i colon og rectum. Dette gør sig gældende for både colon- og rectumcancer, for tidlige og avancerede tumorer, og det sker formentlig afhængigt af antal blodtransfusioner, uanset tidspunktet eller typen (fuldblod, SAG-M-blod etc.). På baggrund af Cochrane-*review*'et [4] samt et nyt dansk arbejde [8] anbefales en restriktiv indikation for blodtransfusion til patienter, som opereres for carcinom i colon og rectum. En national strategi kunne overvejes med baggrund i den dårligere overlevelse blandt netop denne patientgruppe i Danmark.

Udfordringen i fremtidige kliniske, randomiserede undersøgelser bliver specielt at kontrollere de kirurgiske procedurer, kvaliteten og typen af indgivet blod, tilstræbt hæmatokritniveau og sideløbende brug af immunmodulatorer og adjuverende kemoterapi.

Korrespondance: *Jacob Tveiten Bjerrum*, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling C, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: jacobbjerrum@tiscali.dk

Antaget: 19. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Opelz G, Sengar DP, Mickey MR et al. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973;5:253-9.
- Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 1981;2:363.
- Amato A, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer: a metaanalysis stratified on risk factors. *Dis Colon Rectum* 1998;41:570-85.
- Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No. CD005033.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD005033.pub2.
- Evans M, Pollock AV. Trials on trial: a review of trials of antibiotic prophylaxis. *Arch Surg* 1984;119:109-13.
- Burrows L, Tarrtler P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrent rate. *Lancet* 1982;2:662.
- Busch OR, Marquet RL, Hop WC et al. Colorectal cancer recurrence and perioperative blood transfusions: a critical reappraisal. *Semin Surg Oncol* 1994;10:195-9.
- Jensen LS, Puho E, Pedersen L et al. Long-term survival after colorectal surgery associated with buffy-coat-poor and leucocyte-depleted blood transfusion: a follow-up study. *Lancet* 2005;365:681-2.