
COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA
COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

“DONACIÓN DE SANGRE Y TRANSMISIÓN DE CÁNCER A RECEPTORES”

PROFESOR INVITADO: DR ARMANDO CORTÉS BUELVAS

Médico Cirujano, Universidad de Cartagena, Colombia. Especialista en Patología Clínica Universidad del Valle, Cali. Especialista en Marketing Estratégico, Universidad del Valle, Cali. Diagnóstico Serológico Yonsei University. Seúl, Corea. Gerencia en Salud. Universidad del Valle, Cali.

acortes59@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los servicios de sangre enfrentan desafíos cada vez mayores para la consecución de donantes voluntarios de sangre, en la medida que se identifican más riesgos potenciales para los receptores de sangre, los criterios de selección de donantes son cada vez más restrictivos.

Por otro lado, el envejecimiento de la población, debido a la disminución de las tasas de fertilidad y al aumento de la esperanza de vida a un nivel actualmente sin precedentes, provoca cambios en la estructura, necesidades y capacidades de la población y tiene implicaciones significativas para los aspectos sociales y económicos (1). Las personas mayores exigen más servicios de salud modernos. La transfusión de sangre es una parte fundamental de los tratamientos médicos modernos (2). En una población que envejece, las solicitudes de transfusión de productos sanguíneos aumentarán y se reducirá el número de personas habilitadas para donar por exceder el límite de edad para donar (3).

Muchos estudios ya han informado de un aumento de la demanda de transfusiones de productos sanguíneos (4-7) cuando la población de personas mayores aumenta provocando una situación adversa para la población joven, debido a la disminución de la disponibilidad de sangre.

La tasa global de fecundidad de América Latina y el Caribe en 2022 es estimada en 1,85 nacidos vivos por mujer, cifra que está por debajo del nivel de reemplazo desde 2015. El envejecimiento poblacional es uno de los principales fenómenos demográficos y precisa que el rápido proceso de envejecimiento que experimenta la región llevará a que, en 2050, las personas mayores alcancen el 25,1% (193 millones) de la población total, es decir, habrá 2,1 veces más personas mayores que en 2022. América Latina y el Caribe pasó de ser una sociedad joven a ser una sociedad adulta joven en 2021 y se espera que en 2053 pasará a ser una sociedad envejecida: el grupo de personas de 60 años y más superará en volumen a todos los demás grupos etarios (8).

Se hace necesario identificar las restricciones existentes para la selección de donantes que puedan eliminarse, por su naturaleza arbitraria y no estar basadas en evidencia científica (9). Un candidato principal, en particular a la luz del envejecimiento de las poblaciones de donantes, es la política casi universal de excluir permanentemente a los donantes con antecedentes de cáncer, ya que nunca se ha establecido la transmisión de la malignidad a través de la transfusión de sangre.

Las estimaciones del International Agency for Research on Cancer (IARC), calcula que alrededor de 1 de cada 5 personas desarrollará cáncer a lo largo de su vida y que en 2022 hubo 20 millones de nuevos casos de cáncer. El número estimado de personas que estaban vivas a los 5 años siguientes a un diagnóstico de cáncer es de 53,5 millones. Por otro lado, se prevén más de 35 millones de nuevos casos de cáncer en 2050, lo que supone un aumento del 77% (10).

El rápido crecimiento de la carga mundial de cáncer refleja tanto el envejecimiento como el crecimiento de la población, así como los cambios en la exposición de las personas a los factores de riesgo, varios de los cuales están asociados al desarrollo socioeconómico. El aumento proporcional de la incidencia es más llamativo en los países con un IDH bajo (aumento del 142%) y un IDH medio (99%).

En USA en 2024, se estimó el diagnóstico cáncer en 84 100 adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 39 años. Esto representa alrededor del 4.2 % de todos los diagnósticos de cáncer. Las tasas de muerte por cáncer en adolescentes y adultos jóvenes (15-39 años) disminuyeron en un promedio de 0,9 % por año entre 2013 y 2022, según el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Las tasas de supervivencia están en aumento en los adolescentes y adultos jóvenes con cáncer, siendo del 86 % para los adolescentes y adultos jóvenes para todos los tipos de cáncer combinados (11).

Es decir, convivir con sobrevivientes de cáncer será cada vez más rutinario. Será una consideración cada vez más frecuente para aceptar o diferir un donante en estos grupos etarios que representan la mayor proporción de donantes.

Esta precaución parece basarse en el riesgo potencial para los receptores de sangre, ya que la exclusión generalmente se aplica de manera permanente, independientemente de cuántos años haya vivido el donante sin cáncer. Sin embargo, no ha habido informes convincentes de que una neoplasia maligna pueda ser transmitida de donante a receptor a través de transfusión de sangre. Esto puede atribuirse a una combinación de falta de información, muerte prematura de receptores por otras causas y la exclusión de sobrevivientes de cáncer del grupo de donantes de sangre; pero al menos dos factores argumentan en contra de esto; en primer lugar, el cáncer es lo suficientemente común como para esperar que una cierta proporción de donantes de sangre tengan cáncer no diagnosticado en el momento de la donación, y además no todos los servicios de sangre excluyen a los donantes con antecedentes de cáncer.

En general se han aceptado donaciones voluntarias de donantes con antecedentes conocidos de malignidad utilizando los siguientes criterios:

El donante debe estar completamente recuperado y sin expectativas de recurrencia (es decir, “curado”).

Para el cáncer in situ y los cánceres de piel con potencial metastásico insignificante, como el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales, se aceptan siempre que hayan sido tratados, curados y que no hayan requerido tratamiento ulterior.

Para todos los demás cánceres “sólidos”, deben haber transcurrido al menos 5 años desde la finalización del tratamiento activo.

Las personas que padecieron cánceres hematológicos, leucemia y linfomas o mieloma tienen diferimiento indefinido o pueden ser aceptados siempre que la persona esté libre de enfermedad por un período definido de tiempo después de haber completado el tratamiento o que haya sido considerado curado después de diez años.

Los servicios de sangre en los Estados Unidos tienen diferentes enfoques según la interpretación que se le dé: "...el posible donante debe parecer tener buena salud y estar libre de... cáncer... a menos que el director médico lo determine adecuado".

La Cruz Roja Americana considera que en la mayoría de los casos las personas que permanecen libres de cáncer durante cinco años después de haber completado el tratamiento deben aceptarse como donantes. El diferimiento de cinco años es para proteger la salud del donante asegurando tanto como sea posible que el cáncer ha remitido y no va a recidivar. Sin embargo, las personas con una historia de cáncer como leucemia, linfoma y mieloma, que involucran directamente el sistema de producción de la sangre deben ser permanentemente excluidas de la donación de sangre para beneficio de su propia salud (12).

Este escrito tiene como objetivo revisar los datos disponibles en la literatura publicada que son pertinentes para explorar el riesgo de transmisión del cáncer a través de la transfusión de sangre

CONSIDERACIONES A FAVOR DE LA TRANSMISIBILIDAD DE LA MALIGNIDAD

La transmisión del cáncer de persona a persona puede ocurrir a través de la transmisión por donación de órganos, a través de la transmisión por implantación de células y a través de la transmisión directa por donación de sangre.

En el contexto de la transfusión de sangre, existe una variedad de evidencia que sugiere que la malignidad podría teóricamente ser transferible. También existe la posibilidad de que la sangre de un donante con antecedentes de cáncer pueda transmitir agentes causantes de cáncer, como virus oncogénicos (13).

Hay informes publicados que documentan la transmisión del cáncer a través del trasplante de órganos (14), a través del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (15), a través de la inoculación accidental de células tumorales "tipo pinchazo de aguja" (16), y de mujeres embarazadas a sus bebés no nacidos (17)

Se han publicado estudios que muestran la presencia de células tumorales circulantes (CTC) en la sangre periférica de pacientes con cáncer (18). A pesar de la reconocida capacidad de las células tumorales circulantes (CTC) para sembrar tumores, las transfusiones de sangre alogénicas no se examinan actualmente para detectar la presencia de CTC.

Los cánceres humanos suelen progresar y tardan varios años en diagnosticarse (19). Se ha desarrollado un modelo que pronostica tres momentos críticos en la evolución del tumor.

Calculan un promedio de 11,7 años desde la tumorigénesis inicial hasta el nacimiento de la célula que da lugar al clon parental, un promedio de 6,8 años desde entonces hasta el nacimiento de la célula que da lugar a la lesión índice, y un promedio de 2,7 años desde entonces hasta la muerte del paciente. La mayoría de los cánceres humanos duplican variablemente su volumen tumoral en 60 a 700 días. El 5% de los cánceres de mama de crecimiento más rápido puede alcanzar 1-2 cm en un año, mientras que el 5% de crecimiento más lento alcanza este tamaño en 5 décadas (20) La etapa preclínica puede preceder ampliamente los 45 años recomendados para la pesquisa de cáncer, lo que proporciona un período/ventana prolongado.

Hoy día se cree que la metástasis comienza con la transición epitelial-mesenquimal (EMT), una cascada de eventos en la que las células tumorales pierden sus características "epiteliales" y se vuelven similares a las células mesenquimales con la capacidad de propagarse e invadir el tejido (21)

Los estudios han confirmado que las CTC reflejan de hecho las características moleculares de las células dentro de las masas tumorales primarias y comparten las características celulares y moleculares de las células madre "similares al cáncer" (22). En la actualidad, se acepta que las CTC son las progenitoras del desarrollo de tumores adicionales y constituyen esencialmente las "semillas" de la metástasis (23). La presencia de CTC en la sangre de pacientes con cáncer es un indicador importante del potencial de enfermedad metastásica, así como de un mal pronóstico (24,25). Sin embargo, se estima que las CTC son tan pocas como 1-10 CTC por ml de sangre total circulante (26) con números aún más bajos en las primeras etapas del cáncer.

A pesar de la tumorigenicidad bien establecida de las CTC y del abundante interés investigativo en su utilidad clínica, la investigación actual aún no ha definido el papel de las CTC en la transmisión del cáncer derivado del donante. La fuente de CTC surge del donante con un "cáncer clínicamente latente" o un "cáncer preclínico" existente aún sin diagnosticar, en el donante.

Dada la cantidad significativa de transfusiones de sangre alogénica que se realizan anualmente en todo el mundo, estas transfusiones tienen el potencial de exponer a una cantidad sustancial de receptores sin cáncer a la transmisión de CTC y al riesgo asociado de desarrollar tumores

Esta perspectiva postula que las prácticas actuales de transfusión de sangre alogénica pueden poner a los receptores en riesgo de transmisión tumoral. Esto se debe principalmente a dos factores: como la "latencia clínica" representa un reservorio de 10 a 30 años (27, 28) los criterios de selección actuales pueden permitir que los pacientes con cáncer en recaída donen sangre. Además, el hecho de no diagnosticar el cáncer en su fase preclínica, puede permitir que los pacientes con cáncer preclínico también donen sangre.

El riesgo de que los receptores desarrollen cáncer a partir de CTC derivadas del donante puede depender tanto de la cantidad y las características de las CTC como de la vulnerabilidad del sistema inmunológico del receptor, que lo coloca en un riesgo adicional. Si bien las CTC de

donantes en "remisión" de cáncer o de donantes con cáncer preclínico representan un riesgo real para todos los receptores que están inmunodeprimidos, un grado de riesgo también puede extenderse a individuos por lo demás sanos que exhiben un grado de incompetencia inmunológica, como una función reducida de las células asesinas naturales (NK). Las células NK son particularmente importantes para reconocer y destruir células cancerosas, incluidas las CTC, y se ha demostrado que la actividad reducida de las NK aumenta el riesgo de desarrollo de tumores (29, 30)

Sin embargo, no hay evidencia de que dichas células circulantes (a diferencia de las células cancerosas transferidas en un órgano, aspirado de médula ósea o concentrado de células madre) sean capaces de transmitir el cáncer a un receptor.

Los informes de casos de transmisión de cáncer a través de la placenta también sugieren la posibilidad de transmisión hematogena del cáncer. (17, 31). Sin embargo, tales casos han ocurrido en una situación en la que la exposición es continua, prolongada y presumiblemente de un nivel alto. Además, un feto carece de competencia inmunológica y se puede esperar que tenga un alto nivel de similitud de HLA con su madre (32,33).

Se ha informado de transmisión accidental de cáncer a través de heridas por pinchazos de aguja (16). Dichos informes han sido relativamente raros considerando la cantidad probable de tales lesiones que ocurren durante la cirugía de cáncer, y aunque la competencia inmunológica y la similitud de HLA no se han investigado en estas publicaciones como factores facilitadores, se puede suponer que la concentración o la cantidad de células cancerosas inyectadas es alta y por consiguiente hay una prolongada duración de la exposición con tales inoculaciones.

El potencial de transmisión del cáncer de un donante a un receptor mediante el trasplante de órganos se ha reconocido desde los primeros días del trasplante de órganos (14, 34). Sin embargo, se podría argumentar que este potencial debería ser inherente al proceso de trasplante de órganos. Es decir, cuando se transfiere tejido alogénico de una persona a otra con la intención expresa de que esos tejidos sobrevivan a largo plazo suprimiendo el rechazo inmunológico natural, sería lógico esperar que cualquier célula maligna que pueda trasplantarse inadvertidamente junto con el tejido previsto también sea capaz de sobrevivir.

Este potencial inherente, junto con los primeros informes de transmisión de cáncer de donantes con malignidad ampliamente diseminada, causó la exclusión de donantes con antecedentes de cáncer como precaución estándar entre los médicos que realizan trasplantes durante muchos años. Junto con una escasez creciente de órganos, hallazgos como este han animado a los médicos especialistas en trasplantes a ser más cautelosos en su exclusión de donantes con antecedentes de cáncer (35, 36)

La mayoría de estos cánceres secundarios surgen en el tejido del receptor, mientras que algunos pueden surgir en las células del donante después del trasplante. (37) Sin embargo, la transmisión

de neoplasias malignas que ya estaban presentes en el donante antes del trasplante es muy rara. (38)

Una revisión bibliográfica identificó solo 10 casos probables de neoplasias malignas transmitidas por el donante después del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (38), este riesgo parece específico de las neoplasias hematológicas. Estos casos ilustran el potencial de las células malignas para contaminar las células madre hematopoyéticas obtenidas de la médula ósea o mediante hemaféresis y, en algunos casos, para injertarse en un receptor de TPH.

CONSIDERACIONES EN CONTRA DE LA TRANSMISIBILIDAD DE LA MALIGNIDAD

Los pocos estudios que investigan la posibilidad específica de que un cáncer de un donante se transmita a un receptor de una transfusión de sangre tampoco han logrado demostrar un riesgo. No se pudo demostrar un aumento en la incidencia de cáncer en los receptores de sangre alogénica de donantes a los que se les diagnosticó cáncer dentro de los 5 años posteriores a la donación (39).

Incluso en la transfusión de sangre autóloga, donde se evita la inmunidad “no propia”, faltan pruebas que respalden la posibilidad de propagación periférica de células cancerosas a través de sangre autóloga recolectada antes o durante la operación (40,41)

No hay un solo informe convincente de transmisión de cáncer a través de la transfusión alogénica de sangre periférica. Aunque esto podría reflejar la práctica usual, que claramente limita los datos disponibles, así como el anonimato de los donantes.

Sin embargo, el cáncer es lo suficientemente frecuente como para permitir la medición del riesgo de transfundir sangre de donantes que luego desarrollan cáncer y de quienes se puede suponer que han tenido cáncer en etapa temprana durante algún tiempo mientras todavía donaban sangre.

Estos donantes "precancerosos" (que no pueden excluirse mediante ningún proceso de selección de donantes y, por lo tanto, están presentes en todas las comunidades de donantes de sangre) podrían, en algunos sentidos, considerarse un grupo de mayor riesgo que los donantes "postcancerosos" altamente seleccionados que son y serían elegibles

También debería ser posible evaluar el riesgo de cáncer en los receptores de transfusiones en general, aunque solo sea para determinar cualquier riesgo de fondo al recibir sangre alogénica.

Con este fin, los estudios escandinavos publicados, han contribuido significativamente a esta reflexión (39,42).

Hay pocos estudios publicados en los que los receptores de sangre hayan recibido transfusiones de sangre de donantes que se sabía que tenían cáncer en el momento de la donación. Estos incluyen al menos dos intentos de transmitir intencionalmente leucemia a pacientes terminales

mediante la transfusión de sangre de donantes con leucemia conocida, el segundo de los cuales implicó una inyección directa en la médula esternal. (43, 44)

Otros estudios han informado experiencias con la transfusión de sangre leucémica (45) y transfusión de granulocitos de donantes con leucemia mielógena crónica. (46, 47). Ninguno de estos estudios documentó un caso de leucemia transmitida.

Otro estudio observó a 105 receptores de sangre del estado de Nueva York de donantes que posteriormente desarrollaron leucemia o linfoma. (48) No se encontró que ninguno de los receptores hubiera desarrollado leucemia o linfoma después de un seguimiento promedio de 7,05 años, y los autores concluyeron que sus datos no mostraban evidencia de transmisibilidad de leucemia o linfoma a través de transfusiones de sangre alogénica.

Un número algo mayor de estudios investigó la incidencia de cáncer después de transfusiones de sangre alogénica de donantes sin antecedentes conocidos de malignidad. Ninguno de estos estudios mostró un aumento en el riesgo de cáncer con la excepción del linfoma no Hodgkin (LNH). Una posible asociación entre la transfusión de sangre alogénica y el LNH fue informada en un estudio de cohorte prospectivo donde se encontró un aumento de dos veces del LNH después de la transfusión de sangre (49). Sin embargo, un estudio de casos y controles basado en la población de 1591 casos de LNH adultos con 2515 controles emparejados, no mostró una asociación adversa entre la transfusión de sangre y el LNH. (50)

Se han publicados dos estudios sobre el riesgo de cáncer en los receptores de transfusiones de sangre utilizando información de la base de datos sobre donaciones y transfusiones en Escandinavia (39,42)

Estudiaron un subconjunto de estos receptores de sangre libres de cáncer que recibieron sangre de donantes a los que más tarde se les diagnosticó cáncer. Desde el principio estos receptores de sangre libres de cáncer se enfrentaron a al menos un 3% de posibilidades de estar expuestos a sangre de un donante que se encontraba dentro de los 5 años de haber sido diagnosticado con cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanoma).

Uno de los estudios demostró un aumento estadísticamente significativo (riesgo relativo, 1,45; intervalo de confianza del 95%, 1,44-1,46) en la incidencia de cáncer entre 888 842 receptores de sangre transfundidos con sangre alogénica (42).

Este aumento fue más marcado en los primeros 6 meses después de la transfusión y disminuyó rápidamente con el tiempo para los períodos de seguimiento más allá de los 2 años después de la transfusión. Por lo que sugirieron que el marcado aumento del riesgo de cáncer en los primeros 6 meses podría atribuirse a la presencia de cánceres ocultos no diagnosticados ya presentes en los receptores.

Más allá de los 2 años posteriores a la transfusión, el exceso de riesgo para todos los cánceres se redujo a solo un 10% por encima de la población no transfundida, y los autores observaron que la principal contribución a este exceso de riesgo provino de los cánceres asociados con factores de riesgo del estilo de vida, como el tabaquismo y el consumo de alcohol, más propios de los pacientes hospitalizados en general que en la población general

El otro estudio examinó un subconjunto de receptores de sangre inicialmente libres de cáncer cuyos donantes desarrollaron cáncer dentro de los 5 años posteriores a la donación (39). Este estudio, no demostró ninguna diferencia en la incidencia general de cáncer entre los receptores de sangre de donantes "precancerosos" y los receptores de sangre de otros donantes. Los autores concluyeron que no había evidencia de que las transfusiones de sangre de donantes de sangre "precancerosos" estuvieran asociadas con un mayor riesgo de cáncer en comparación con las transfusiones de donantes no cancerosos.

Por otro lado, las prácticas de filtración actuales para la reducción de leucocitos (51) eliminan solo entre el 80% y el 99% de los leucocitos. Los experimentos previos sobre la filtración de leucocitos muestran resultados inconsistentes para la eliminación completa de las células tumorales del sitio primario desprendidas durante la cirugía, de la sangre reinfundida, es probable que los filtros de reducción de leucocitos estándar utilizados por los bancos de sangre tampoco puedan garantizar la eliminación completa de las CTC (52-54).

En particular, la evidencia previa utilizada para afirmar la eliminación efectiva de células tumorales en la sangre después de la reducción de leucocitos ha sido criticada por ser defectuosa. Las críticas van desde una sensibilidad de detección inferior hasta una sobreestimación de la reducción de células tumorales y la generalización errónea de la filtración de células tumorales en el plasma como idéntica a la filtración en la sangre (55). La probabilidad de eliminación incompleta de las CTC aumenta por el hecho de que las CTC son heterogéneas, pero no muy diferentes en tamaño a los leucocitos (56) y la superposición en tamaño favorece a las CTC más pequeñas. Actualmente, no se examinan las donaciones de sangre completa para detectar la presencia de CTC.

CONCLUSIONES

Los servicios de sangre enfrentan el desafío cada vez mayor en la consecución de suficientes donantes voluntarios para atender la demanda de sangre, muy a pesar del aumento en las restricciones para la aceptación de los donantes por factores epidemiológicos ambientales y el envejecimiento de las poblaciones, lo que obliga a considerar la flexibilización de algunas restricciones existentes de manera segura con la mejor evidencia científica disponible.

A pesar de los muchos millones de unidades transfundidas desde el empleo de la transfusión sanguínea alogénica, no hay evidencia que respalde la preocupación teórica de que el cáncer pueda transmitirse a través de la sangre.

La mayoría de los servicios de sangre todavía practican una exclusión preventiva de los donantes con antecedentes de cáncer basándose en la experiencia en trasplantes de órganos y, en menor medida, en el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Al mismo tiempo, es evidente que la creciente presión sobre los grupos de donantes debido a la creciente demanda frente a las nuevas restricciones a los donantes, junto con el envejecimiento de la base de población elegible en muchos países, está alentando la reevaluación de una serie de políticas existentes sobre la base de la evidencia actual que incluyen la exclusión de donantes con antecedentes de malignidad debido a que los datos contemporáneos respaldan la necesidad de un cambio, especialmente a la luz del aumento de las tasas de cáncer y supervivencia del cáncer

Los estudios en escandinavos proporcionan evidencia convincente de que el riesgo de transmisión de cáncer a través de una transfusión de sangre es indetectable o insignificante. Estos donantes podrían seleccionarse sobre la base de un intervalo mínimo después de la finalización de un tratamiento curativo exitoso, como los 5 años que se utilizan comúnmente en la práctica clínica y epidemiológica.

Las neoplasias hematológicas podrían justificar un mayor nivel de preocupación debido al pequeño pero convincente número de informes de este tipo de neoplasia maligna que se transmite a través del TPH.

La evidencia confirma que se trata de una práctica segura que también podría beneficiar el suministro de sangre.

Se debe explorar la posibilidad de emplear plataformas de análisis de la sangre alogénica de donantes que incluyan la captura, confirmación y categorización de CTC (pacientes con cáncer preclínico) que puedan complementar los protocolos de transfusión de sangre alogénica existentes.

Según la Organización Mundial de la Salud, el 60% del número total de transfusiones de sangre "transfundida a un paciente en un estado no modificado", se produce en países de ingresos bajos o medios (Organización Mundial de la Salud, 2020). Esto significa que los países de ingresos bajos a medios corren un riesgo desproporcionado de recibir CTC a través de sangre que no está leucoreducida. Es muy probable que esta situación se agrave en los países de ingresos más bajos.

REFERENCIAS

1. Bloom DE, Luca DL. Handbook of the economics of population aging. Elsevier; 2016. The global demography of aging: facts, explanations, future; pp. 3–56.
2. Seifried E, Klueter H, Weidmann C, Staudenmaier T, Schrezenmeier H, Henschler R, Greinacher A, Mueller M. How much blood is needed? Vox Sang. 2011;100:10–21.

3. Greinacher A, Fendrich K, Alpen U, Hoffmann W. Impact of demographic changes on the blood supply: Mecklenburg-West Pomerania as a model region for Europe. *Transfusion*. 2007;47:395–401.
4. Greinacher A, Fendrich K, Alpen U, Hoffmann W. Impact of demographic changes on the blood supply: Mecklenburg-West Pomerania as a model region for Europe. *Transfusion*. 2007;47:395–401
5. Currie CJ, Patel T, McEwan P, Dixon S. Evaluation of the future supply and demand for blood products in the United Kingdom National Health Service. *Transfusion Med*. 2004;14:19–24.
6. Barr P, Donnelly M, Morris K, Parker M, Cardwell C, Bailie K. The epidemiology of red cell transfusion. *Vox Sang*. 2010;99:239–250.
7. García-Erce JA, Campos A, Muñoz M. Blood donation and blood transfusion in Spain (1997-2007): the effects of demographic changes and universal leucoreduction. *Blood Transfus*. 2010;8:100.
8. ECLAC Examines Current Outlook for Ageing in the Region as well as Progress and Challenges for Older Persons' Inclusion and the Exercise of Their Rights. 13 December 2022 <https://www.cepal.org/en/news/eclac-examines-current-outlook-ageing-region-well-progress-and-challenges-older-persons>
9. Eder A, Goldman M, Rossmann S, et al: Selection criteria to protect the blood donor in North America and Europe: Past (dogma), present (evidence), and future (hemovigilance). *Transfus Med Rev* 2009; 23:205-220
10. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, Published online 4 April 2024; <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
11. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) Incidence Data-Cancer in North America Analytic File, 1995-2018. National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program; 2021. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21708>
12. Organización Panamericana de la Salud “Elegibilidad para la Donación de Sangre: Recomendaciones para la Educación y la Selección de Donantes Potenciales de Sangre” Washington, D.C.: OPS, © 2009 página 47
13. Memon A, Doll R: A search for unknown blood-borne oncogenic viruses. *Int J Cancer* 1994; 58:366-368
14. Penn I: Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2:7-12
15. Niederwieser D, Gentilini C, Hegenbart U, et al: Transmission of donor illness by stem cell transplantation: Should screening be different in older donors? *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:657-665

-
16. Gartner VH, Seidl C, Luckenback C, et al: Genetic analysis of a sarcoma accidentally transplanted from a patient to a surgeon. *N Engl J Med* 1996 335:1494-1496
 17. Catlin EA, Roberts Jr JD, Erana R, et al: Transplacental transmission of natural-killer-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1999; 341: 85-91,
 18. Racila E, Euhus D, Weiss AJ, et al: Detection and characterization of carcinoma cells in the blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:4589-4594
 19. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*, 2010; 467, 1114-7.
 20. Klein CA (2013). Selection and adaptation during metastatic cancer progression. *Nature*, 1995; 501, 365-72.
 21. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: Acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*, 2009; 9, 265-73.
 22. O'Flaherty JD, Gray S, Richard D, et al. Circulating tumour cells, their role in metastasis and their clinical utility in lung cancer. *Lung Cancer*, 2012; 76, 19-25.
 23. Toloudi M, Apostolou P, Chatziioannou M, Papisotiriou I. Correlation between cancer stem cells and circulating tumor cells and their value. *Case Rep Oncol*, 2011; 4, 44-54.
 24. Danila DC, Fleisher M, Scher HI. Circulating tumor cells as biomarkers in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2011; 17, 3903-12.
 25. Parkinson DR, Dracopoli N, Petty BG, et al. Considerations in the development of circulating tumor cell technology for clinical use. *J Transl Med*, 2012;10, 138.
 26. Tanaka F, Yoneda K, Kondo N, et al. Circulating tumor cell as a diagnostic marker in primary lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2009; 15, 6980-6.
 27. Spiliotaki M, Mavroudis D, Kapranou K, et al. Evaluation of proliferation and apoptosis markers in circulating tumor cells of women with early breast cancer who are candidates for tumor dormancy. *Breast Cancer Res*, 2014; 16, 485.
 28. Strauss DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol*, 2010: 11, 790-6.
 29. Moon WY, Powis SJ. Does natural killer cell deficiency (NKD) increase the risk of cancer? NKD may increase the risk of some virus induced cancer. *Front Immunol* 2019 Jul 19:10:1703
 30. Vidal AC, Howard LE, Wiggins E, et al. Natural killer cell activity and prostate cancer risk in veteran men undergoing prostate biopsy. *Cancer Epidemiol*, 2019; 62, 101578.
 31. Baergen RN, Johnson D, Moore T, et al: Maternal melanoma metastatic to the placenta: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:508-511
 32. Osada S, Horibe K, Oiwa K, et al: A case of infantile acute monocytic leukemia caused by vertical transmission of the mother's leukemic cells. *Cancer* 1990: 65:1146-1149
 33. Resnik R: Cancer during pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 341: 120-121

-
34. Birkeland SA, Storm HH: Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: A population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation* 2002; 74:1409-1413
 35. Feng S, Buell JF, Chari RS, et al: Tumors and transplantation: The 2003 Third Annual ASTS State-of-the-Art Winter Symposium. *Am J Transplant* 2003; 3:1481-1487,
 36. Buell JF, Alloway RR, Steve Woodle E: How can donors with a previous malignancy be evaluated? *J Hepatol* 2006; 45: 503-507
 37. Smith JL, Heerema NA, Provisor AJ: Leukaemic transformation of engrafted bone marrow cells. *Br J Haematol* 1985; 60:415-422
 38. Gandhi MJ, Strong DM: Donor derived malignancy following transplantation: A review. *Cell Tissue Bank* 2007; 8: 267-286
 39. Edgren G, Hjalgrim H, Reilly M, et al: Risk of cancer after blood transfusion from donors with subclinical cancer: A retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369:1724-1730
 40. Stoffel JT, Topjian L, Libertino JA: Analysis of peripheral blood for prostate cells after autologous transfusion given during radical prostatectomy. *BJU Int* 2005; 96:313-315
 41. Davis M, Sofer M, Gomez-Marin O, et al: The use of cell salvage during radical retropubic prostatectomy: Does it influence cancer recurrence? *BJU Int* 2003; 91:474-476
 42. Hjalgrim H, Edgren G, Rostgaard K, et al: Cancer incidence in blood transfusion recipients. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1864-1874
 43. Thiersch JB: Attempted transmission of human leukemia from man to man by the sternal marrow route. *Cancer Res* 1946; 6: 695-698
 44. Thiersch J: Attempted transmission of human leukaemia in man. *J Lab Clin Med* 1945; 30:866-874
 45. Bierman HR, Byron Jr RL, Lanman JT, et al: Disappearance of leukemic cells in nonleukemic recipients during transfusions and cross-circulation studies. *Am J Med* 1950; 8: 522-523,
 46. Schiffer CA, Aisner J, Dutcher JP, et al: Sustained posttransfusion granulocyte count increments following transfusion of leukocytes obtained from donors with chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 1983; 15:65-74
 47. Freireich EJ, Levin RH, Whang J, et al: The function and fate of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia in leukopenic recipients. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 113:1081-1089
 48. Greenwald P, Woodard E, Nasca PC, et al: Morbidity and mortality among recipients of blood from preleukemic and prelymphomatous donors. *Cancer* 1976; 38:324-328
 49. Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, et al: Transfusion history and cancer risk in older women. *Ann Intern Med* 1993; 119: 8-15
 50. Chow EJ, Holly EA: Blood transfusions as a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma in the San Francisco Bay Area: A population-based study. *Am J Epidemiol* 2002: 155:725-731
 51. Singh S, Kumar A. Leukocyte depletion for safe blood transfusion. *L Biotechnol*, 2009; 4, 1140

-
52. Catling S, Williams S, Freitas O, et al. Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intra-operative cell salvage blood. *Anaesthesia*, 2008; 63, 1332-8.
53. Edelman MJ, Potter P, Mahaffey KG, Frink R, Leidich RB. The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: Reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. *Urology*, 1996; 47, 179-81.
54. Hansen E, Altmeyen J, Taiger K. Autologous haemotherapy in malignant diseases. *Baillieres Clin Anaesthesiol*, 1997; 11, 335-50.
55. Hansen E. Failed evidence of tumour cell removal from salvaged blood after leucocyte depletion. *Transfusion Med*, 2006; 16, 213-4.
56. Allan AL, Keeney M. Circulating tumor cell analysis: Technical and statistical considerations for application to the clinic. *J Oncol*, 2010, 426218.