

Przetoczenia krwi w chirurgii onkologicznej

Krzysztof Herman¹, Marek Mizianty¹, Józef Fortuna²

Już blisko 20 lat podejrzewa się, że okołoperacyjne przetoczenia krwi mogą być szkodliwe w chirurgii onkologicznej. W wielu opracowaniach sugeruje się, że zwiększają one ryzyko zakażeń pooperacyjnych, ryzyko nawrotu miejscowego i powstania przerzutów odległych, a więc pogarszają rokowanie chorych operowanych z powodu raka. Z powodów etycznych brak jest możliwości przeprowadzenia prospektywnych, randomizowanych pod kątem przetoczenia krwi, badań. Powoduje to, że musimy opierać się na niedoskonałych metodologicznie opracowaniach retrospektywnych lub metaanalizach. Wnioski z nich płynące nadal nie są jednoznaczne, choć w większości z nich szkodliwy wpływ przetoczeń jest sugerowany. Próby porównania w tym zakresie przetoczeń krwi obcej i własnej również nie do końca są jednoznaczne, choć wydaje się, że przetoczenia krwi własnej (autologicznej) mogą być lepsze (lub mniej szkodliwe) od przetoczeń krwi obcej (homologicznej). Stosunkowo najmniej wątpliwości budzi fakt zwiększenia ryzyka wystąpienia infekcji po stosowaniu okołoperacyjnych przetoczeń, także u chorych na nowotwory. Mechanizm tych zjawisk polega na spowodowaniu przez przetoczenie immunosupresji, która jednak, jeżeli powoduje negatywny w onkologii efekt, jest bardzo skomplikowana.

Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa z zakresu historii transfuzjologii, stanu badań doświadczalnych i klinicznych w onkologii, oraz mając własne doświadczenie na tym polu, przedstawili stan wiedzy na rok 2000.

Blood transfusion in surgical oncology

The suspicion of detrimental influence of blood transfusion in surgical oncology has been known for two decades. Many studies suggest that it can increase the risk of postoperative infections, cause more local recurrences and may negatively influence prognosis in patients operated for cancer. Due to ethical reasons, there is no possibility to perform prospective, randomised studies on transfusion. Therefore, we have to base on methodologically imperfect retrospective data or on meta-analysis with no clear-cut conclusions; however the detrimental influence of transfusion is underlined in most of them. The results of comparison between autologic and homologous blood are also controversial, but autologic transfusion seems to be better (or less harmful) than homologous. Relatively, least doubtful is the increase of infection risk after perioperative transfusion also in cancer patients. The mechanism of these findings is based on immunosuppression, which is very complicated, if causing any effect in oncology. The broad spectrum of bibliography including transfusion history, experimental and clinical studies has been reviewed by the authors, who have own experience in this field and who have presented a summary of the knowledge status for year 2000.

Słowa kluczowe: przetoczenia krwi, chirurgia onkologiczna

Key words: blood transfusion, surgical oncology

Wstęp – rys historyczny

Związek krwi z życiem i żywotnością był znany od starożytności. Wierzono, że kąpiel we krwi, lub jej spożycie, dodaje siłę słabym. Już Pliniusz i Celsjusz opisywali zwyczaj picia krwi, pochodzącej od umierających gladiatorów. Pierwsze doniesienie o przetoczeniu krwi pochodzi

z 1492 r. Próba uzdrowienia umierającego papieża Innocentego VIII poprzez przetoczenie krwi trzech chłopców skończyła się tragicznie – zmarli zarówno Papież, jak i chłopcy. Los medyka przeprowadzającego „kurację” jest nieznan [1].

Za twórcę teorii przetoczenia krwi uważany jest Magnus Pegelius z Roztocku, który rozważania na ten temat opublikował w dziele wydanym w 1604 roku. Andreas Libavius (1546-1616), medyk i chemik z Halle, opisał w 1615 roku technikę przetoczenia krwi. Pierwsze udane przetoczenie u zwierząt wykonał w 1665 roku w Oksfordzie Richard Lower (1631-1691). Jean – Baptiste Denis (1635-1704), profesor matematyki i filozofii,

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie

² Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala w Suchej Beskidzkiej (w trakcie stażu w Klinice Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii w Krakowie)

przetoczył 15.06.1667 roku piętnastoletniemu chłopcu cierpiącemu na długotrwałą gorączkę ok. 250 ml krwi jagnięcia. Chłopiec skarżył się na uczucie gorąca w ramieniu, do którego przetaczano krew, ale przeżył. Jeden z kolejnych pacjentów Denisa zmarł po przetoczeniu krwi cielęcą, co było powodem wydania zakazu przetaczania krwi przez liczne towarzystwa medyczne. Zakaz ten spowodował znaczne ograniczenie dalszych prób i badań nad przetaczaniem krwi przez następne 150 lat. W 1788 roku Michele Rosa opublikował pracę na temat zwierząt w ostrym wstrząsie krwotocznym, którym nie udawało się uratować życia mimo przetoczenia osocza, podczas gdy przetoczenie pełnej krwi okazało się skuteczne [1].

Pionierem przetoczenia krwi ludzkiej jest James Blundell (1790-1877). Dnia 22 grudnia 1818 roku przetoczył wyniszczonemu pacjentowi ok. 400 ml krwi pobranej od kilku dawców. Po okresowej poprawie chory zmarł z powodu choroby zasadniczej. Po tej próbie Blundell nabrał przekonania, że przetoczenie krwi ludzkiej może być pomocne dla chorych i konieczne są dalsze badania na zwierzętach i próby na ludziach [2]. W 1818 roku w Guys Hospital w Londynie przetoczył 10 kobietom zdekompenzowanym w wyniku krwotoku poporodowego ich własną wynaczynioną krew. Był twórcą „Impellor'a” – urządzenia do przetoczenia krwi. Wykonał łącznie 11 przetoczeń ze śmiertelnością ok. 33%. Wynikała ona głównie z zastosowania wody do wypełnienia „Impellor'a” oraz braku jałowości układu. W mniejszym stopniu zależała od użycia niezgodnej grupowo krwi. Prosta kalkulacja dowodzi, że przy braku znajomości grup krwi A, B, O, prawdopodobieństwo zgodnego grupowo przetoczenia krwi wynosi ok. 60%. Wkład Blundella w rozwój transfuzjologii jest tak duży, że uważa się go za pioniera w tej dziedzinie [2].

Zwrotnym punktem do zrozumienia przeciwwskazań do użycia u ludzi krwi zwierzęcej były badania Ponfick'a i Landois'a. Ponfick wygłosił w 1874 roku referat o następstwach przetoczenia krwi heterologicznej, prowadzącej do lizy krwinek czerwonych, krwawienia do wątroby, nerek i płuc z następowym ich uszkodzeniem i w konsekwencji do zgonu. Odkrycie grup krwi: A, B, O przez Landsteinerja w 1900 roku stało się kolejnym kamieniem milowym w medycynie, a szczególnie w transfuzjologii. Ludvig Hektoen z Chicago jako pierwszy zgłosił potrzebę selekcji dawców w oparciu o grupy krwi i wykonywanie prób krzyżowych. Sugestie te zastosował w praktyce Reuben Ottenberg [1]. W styczniu 1915 roku R. Lewisohn z Nowego Jorku donosił o metodzie konserwowania krwi przy pomocy cytrynianu sodu. Pierwszy bank krwi, w którym krew przechowywano w temperaturze pomiędzy 4°C a 6°C, zorganizował Bernard Fantus w Cook County Hospital w Chicago w 1936 roku [1]. Następne lata przyniosły olbrzymi postęp w rozwoju transfuzjologii, a przetoczenia krwi stały się powszechnie stosowane. Postęp wiedzy w zakresie immunologii spowodował, że postępowanie to stało się w pełni bezpieczne. Z drugiej strony informacje na temat immunosupresyjnego działania krwi obcej stały się punktem wyjścia do zastosowa-

nia tej terapii w transplantologii. Rozpoczęte w latach siedemdziesiątych stosowanie wielokrotnego przetaczania krwi biorcom przeszczepów znacznie poprawiło wyniki w transplantologii, a pionierem tego typu postępowania był Opelz [3].

Badania doświadczalne w onkologii

Przeprowadzone dotychczas badania eksperymentalne przynoszą niejednoznaczne dane na temat wpływu przetoczenia krwi na rozwój nowotworów doświadczalnych. W zdecydowanej większości z nich autorzy stwierdzili przyspieszenie rozwoju nowotworu po przetoczeniu krwi homologicznej (allogenicznej) bądź to w postaci zwiększenia masy wszczepionego guza bądź częstszego wystąpienia przerzutów nowotworowych [4-6]. Niektórzy obserwowali tylko przejściowo taki efekt, inni z kolei nie stwierdzili takiego wpływu pobudzającego rozwój, a nawet zaobserwowali spowolnienie rozwoju procesu nowotworowego [7]. Kontrowersyjne wyniki mogą być spowodowane zastosowaniem różnych modeli doświadczalnych (różne: zwierzęta, guzy, drogi, czasy i dawki wszczepionego nowotworu). Marquet i wsp. [5] zaobserwowali na podstawie dwóch doświadczalnych modeli częstsze występowanie przerzutów do płuc wszczepionego szczurom BN mięsaka, jeśli allogeniczną krew podawano tydzień po wszczepieniu, podczas gdy przetoczenie tydzień przed wszczepieniem nie dawało żadnych efektów. Odwrotne efekty zanotowano u szczurów WAG z zastosowaniem doświadczalnego raka płaskonabłonkowego. Natomiast Blajchman [8] opisał zwiększenie liczby przerzutów do płuc doświadczalnego mięsaka u myszy, bez względu na to czy przetoczenie było przeprowadzone przed czy po wszczepieniu komórek guza. Jednak jeśli pobrana do depozytu krew została pozbawiona białych krwinek, to przetoczenie takiego ubogoleukocytarnego preparatu nie wpływało na zwiększenie rozwoju nowotworu. Francis [4] jako jeden z pierwszych autorów zademonstrował wzrost rozwoju doświadczalnego czerniaka w połączeniu z obniżeniem aktywności komórek T po przetoczeniu krwi allogenicznej. Z kolei Nathanson [9] zaobserwował, że przetoczenia krwi u myszy prowadzą do obniżonej częstości przerzutów czerniaka, co jest związane m.in. ze wzrostem aktywności komórek T. Mało jest jednak tego typu prac doświadczalnych, które oprócz wyników onkologicznych podawałyby także wyniki badań biochemicznych lub morfologicznych, z próbą tłumaczenia głębszych przyczyn badanych zjawisk.

Badania dotyczące wpływu okołoperacyjnych przetoczeń krwi obcej (allogenicznej) u chorych na nowotwory

Analiza dostępnego piśmiennictwa, obejmującego lata 1981-2000, pozwoliła na znalezienie 214 prac dotyczących wpływu okołoperacyjnych przetoczeń krwi w chirurgii onkologicznej. Począwszy od Burowsa [10] znamienitą większość z nich stanowią retrospektywne opracowania

nowotworów przewodu pokarmowego, zwłaszcza jelita grubego. Opublikowano także sporo prac dotyczących raka piersi [11], nowotworów dróg oddechowych [12] oraz nowotworów o umiejscowieniu urologicznym lub ginekologicznym [13]. Rzadsze są prace dotyczące nowotworów głowy i szyi [14], czy mięsaków tkanek miękkich [15]. Większość z nich wskazuje na negatywny wpływ przetoczeń, ale ich jakość budzi często poważne wątpliwości. Zostały także opublikowane cztery metaanalizy dotyczące nowotworów jelita grubego. Chung [16] analizując 17 prac stwierdził na ich podstawie znamienne wyższe ryzyko nawrotu i zgonu (bez względu na ich przyczynę) wśród chorych, którym przetaczano krew obcą w okresie okołooperacyjnym (RR-1,69, 95%CI=1,31-2,19). Vamvakas [17] na podstawie 11 prac ocenił podobnie, że takie ryzyko jest znamienne istotne (RR-1,37; 95% CI=1,20-1,56), ale w przypadku zgonów z powodu nowotworu. Natomiast Landers [18] w oparciu o 29 opracowań ocenił, że znamienne wyższe ryzyko dotyczy nawrotu procesu nowotworowego (RR-1,33; 95%CI= 1,3-1,5). W innej metaanalizie opartej na 6 randomizowanych i 2 prospektywnych pracach, spełniających założone kryteria, McAlister [19] stwierdza, że brak jest dowodów na zwiększenie ryzyka nawrotów lub rozsiewu u chorych na nowotwory, poddawanych okołooperacyjnym przetoczeniom krwi homologicznej. Istnieje wiele ograniczeń związanych z tego typu metaanalizami. Dotyczą one m.in. niejasnego sposobu selekcji wziętych pod uwagę retrospektywnych opracowań, ich różnej jakości, dużej heterogeniczności, a przede wszystkim nie wzięcia pod uwagę wszystkich ewentualnych ważnych czynników prognostycznych. W niektórych tylko opracowaniach wzięto pod uwagę np. jakość leczenia (czynnik ludzki – chirurg), czy ogólny, przedoperacyjny stan zdrowia chorego (obciążenia – skala ASA), w niewielu zróżnicowanie nowotworu, a nawet tak ważny prognostyczny czynnik, jak wyskalowane zaawansowanie, nie było analizowane we wszystkich pracach. Ograniczenie to podważa wartość zarówno retrospektywnych, jak i prospektywnych opracowań. Brak jest prospektywnych analiz typu porównań wyselekcjonowanych grup chorych o takim samym zaawansowaniu, randomizowanych pod kątem przetoczenia krwi obcej, gdyż byłoby to postępowanie nieetyczne. Dlatego, u progu nowego milenium nie można stwierdzić jednoznacznie, że przetoczenia krwi homologicznej zmniejszają szanse chorym, operowanym z powodu nowotworów złośliwych. W wielu badaniach, w których autorzy stwierdzają we wnioskach brak związku pomiędzy okołooperacyjnym przetoczeniem krwi i rokowaniem chorych, bliższe prawdy byłoby stwierdzenie, że nie znaleziono statystycznie znamiennego takiego związku, gdyż podawane przez nich wyniki są gorsze po przetoczeniach od kilku do kilkudziesięciu procent, ale bez statystycznej znamienności. Ponadto brak jest doniesień o korzystnym wpływie przetoczeń, gdyż we wszystkich pracach podawane wyniki onkologiczne są co najwyżej zbliżone w grupach transfuzjonowanych i kontrolnych, ale nigdy nie lepsze po przetoczeniach.

W części prac retrospektywnych, opartych na materiale historycznym (z lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych),

gdy wskazania do transfuzji były znacznie szersze, a krew zamawiana była dla wszystkich operowanych, dużym grupom chorym przetaczano obcą krew w niewielkich ilościach (do 300-500 ml). Wskazują na to także badania dotyczące raka piersi przeprowadzone w macierzystym ośrodku autorów [11]. W przypadku tego typu nowotworu wskazania do transfuzji miały charakter bardziej organizacyjny i nie były spowodowane większym zaawansowaniem choroby, dłuższymi, bardziej „krwawymi” zabiegami, a mimo wszystko negatywny efekt przetoczeń miał miejsce. Z drugiej jednak strony w wielu opracowaniach negatywny wpływ przetoczeń był tym większy, im więcej krwi chorey miał przetoczonej, a więc teoretycznie im większa utrata śród- i pooperacyjna krwi miała miejsce, co niewątpliwie dzieje się w zaawansowanych przypadkach. Nie zawsze zastosowanie wielowymiarowych, niezależnych, analiz statystycznych (np. wg Coxa) pozwoliło na eliminację nakładania się innych ważniejszych czynników rokowniczych na oceniany efekt wpływu przetoczeń, głównie z powodu niewystarczającej liczebności badanych grup. W kolejnych badaniach, obejmujących chorych na raka płuca, leczonych w ośrodku autorów, nie stwierdzono niezależnego wpływu przetoczeń na przeżycia chorych, jednak grupa chorych bez jakiegokolwiek transfuzji była mała. Ujawniła się natomiast tendencja do szybszych nawrotów raka, zależna od większej ilości przetoczonej krwi [20].

Niektóre najnowsze, prospektywne i randomizowane (ale nie pod kątem przetoczeń), badania z lat dziewięćdziesiątych, porównujące wyniki różnych metod leczenia, analizowały również ewentualny wpływ przetoczeń na bezobjawowe i całkowite przeżycia chorych. Grupa szwajcarska stwierdziła, że przetaczanie krwi pogarsza bezobjawowe przeżycia chorych, poddanych resekcji przerzutów raka jelita grubego z wątroby, z chemioterapią podawaną do żyły wrotnej [21]. Autorzy poddają w wątpliwość immunosupresyjny mechanizm takiego wpływu, gdyż chemioterapia, która nasilała efekt immunosupresyjny, wpływała korzystnie na wyniki leczenia.

Badania dotyczące wpływu przetoczeń krwi własnej (autologicznej) w chirurgii onkologicznej

W prospektywnym, randomizowanym, badaniu obejmującym 510 chorych, leczonych w 14 ośrodkach Busch, [22] porównał efekty przetoczeń krwi własnej wobec przetoczeń krwi obcej u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego. Nie znaleziono znamienych różnic w 4-letnich przeżyciach bezobjawowych (66% w grupie chorych po przetoczeniach homologicznych wobec 63% po autologicznych). Nie jest dokładnie jasne, dlaczego obie randomizowane grupy różniły się dość znacznie liczebnością i nie wiadomo, jaki rodzaj preparatu krwi obcej był przetaczany. Autorzy tej pracy znaleźli natomiast znamienne różnice, porównując (ale już nie randomizowane) grupy chorych transfuzjonowanych wobec pozostałych, którym nie przetaczano żadnej krwi w okresie okołooperacyjnym. Bezobjawowe 4-letnie przeżycia wyniosły odpowiednio 59% i 73% (p=0,001).

W drugim, prospektywnym badaniu Heiss [23] ocenili wyniki leczenia radykalnego 100 chorych na raka jelita grubego, którym przetaczano (randomizując) albo krew własną, albo ubogoleukocytarną (częściowo pozbawioną krwinek białych) krew obcą. Nie znaleziono znamienych różnic w przeżyciach bezobjawowych pomiędzy obiema grupami. Jednak porównanie podgrupy 38 chorych, którym przetoczono do 2 jednostek krwi własnej wobec 31 chorych po przetoczeniu homologicznym, wykazało lepsze przeżycia bezobjawowe w grupie pierwszej ($p=0,017$).

W kolejnym badaniu randomizowanym Houbiers [24] porównał wpływ przetoczeń ubogoleukocytarnej masy erytrocytarnej (średnia liczba leukocytów 8 mld/U) wobec masy bezleukocytarnej (średnia liczba leukocytów 2 mln/U) czyli zawierającej 4 tysiące razy krwinek białych mniej. Na podstawie 697 chorych, leczonych radykalnie z powodu raka jelita grubego, w 16 ośrodkach nie znaleziono znamienych różnic w przeżyciach całkowitych, bezobjawowych i częstości nawrotów pomiędzy porównywanymi grupami. Relatywne ryzyko nawrotu było 1,23 razy większe w grupie po przetoczeniach ubogoleukocytarnych w porównaniu do bezleukocytarnych (wynik nieznamieny). Gdy dodatkowo porównano grupę chorych, którym nie przetaczano żadnej krwi (bez randomizacji), to 3-letnie przeżycia całkowite były lepsze o 12% ($p=0,001$) w grupie bez przetoczeń, a w analizie wielowymiarowej niezależnym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym było przetoczenie więcej niż 3 jednostek krwi. Autorzy zaobserwowali znamienne więcej zgonów z przyczyn nienowotworowych, podczas gdy liczba zgonów spowodowanych rakiem jelita grubego była podobna w grupach transfuzjonowanych i bez przetoczeń.

W metaanalizie, obejmującej 6 randomizowanych prac dotyczących różnych nowotworów, ale porównujących przetoczenia krwi obcej z krwią własną lub ubogoleukocytarną, Mc Alister i wsp. [19] stwierdzają, że brak jest jednoznacznych dowodów na negatywny wpływ przetoczeń w chirurgii onkologicznej. Praca ta spotkała się z dużymi metodologicznymi zarzutami ze strony innych autorów [25], czemu trudno się dziwić, jeśli autorzy z założenia wykluczyli prace z kontrolnymi grupami chorych bez jakichkolwiek przetoczeń, a wnioski z metaanalizy rozszerzyli na wszystkie rodzaje krwi. W chwili obecnej większość autorów jest zgodna, że ryzyko nawrotu nowotworu jest mniejsze, gdy stosuje się autotransfuzję w porównaniu do przetoczeń krwi obcej [26], ale należy stwierdzić, że nie zostało to jednoznacznie udowodnione.

Przetoczenia krwi, a zakażenia pooperacyjne

Opublikowane prace retrospektywne wskazują, że zakażenia występują częściej w grupie chorych, którym przetaczano okołooperacyjne krew obcą (homologiczną) niż w grupach porównawczych (tj. po przetoczeniach krwi własnej, lub bez przetoczeń) [27]. Ze względu na metodologię takich opracowań ich autorzy często nie byli w stanie przeanalizować wszystkich ważnych czynników, które mogłyby interferować z takim wpływem, jednak w wielu pra-

cach z zakresu kardiochirurgii, ortopedii, gastroenterologii przetoczenia średnio 4-krotnie zwiększały ryzyko wystąpienia zakażeń. Wspomniane poprzednio randomizowane badanie, przeprowadzone przez Heissa, oceniało nie tylko wyniki onkologiczne, ale pozwoliło także w drugiej publikacji [28] porównać częstość zakażeń ran występujących w grupie chorych na raka jelita grubego, którym przetaczano albo krew własną, albo ubogoleukocytarną krew obcą. W pierwszej grupie zanotowano 12%, w drugiej 27,4% infekcji pooperacyjnych ($p=0,036$), a wzięto pod uwagę wiele istotnych czynników, mogących mieć także wpływ na zakażenia.

Z drugiej strony omawiana wcześniej, także randomizowana, praca Buscha [21] nie wykazała różnic w częstości zakażeń pomiędzy chorymi, którym przetoczono krew własną wobec przetoczeń krwi obcej. W innym randomizowanym badaniu Jensen [29], porównując wpływ krwi pełnej wobec krwi ubogiej w leukocyty i płytki, stwierdził znacznie częstsze występowanie zakażeń po resekcjach raka jelita grubego w grupie pierwszej (23% wobec 2%; $p<0,01$). Natomiast w cytowanym wcześniej badaniu randomizowanym Houbiers [24], który porównał wpływ przetoczeń preparatów ubogoleukocytarnych wobec bezleukocytarnych, nie znalazł istotnych różnic w częstości zakażeń. Nie randomizowane porównanie częstości zakażeń w grupie transfuzjonowanej wobec grupy bez jakichkolwiek przetoczeń wykazało znamienne różnice (39% zakażeń w grupie transfuzjonowanej wobec 24% w grupie kontrolnej bez przetoczeń; $p<0,01$).

W kolejnym badaniu randomizowanym Jensen [30] ponownie porównał wpływ przetoczeń ubogoleukocytarnej masy erytrocytarnej (średnia liczba leukocytów 12 mld/U) wobec masy bezleukocytarnej (średnia liczba leukocytów 5 mln/U) czyli zawierającej 2400 razy krwinek białych mniej. Częstość zakażeń wewnątrzbrzusznych (odpowiednio 5% i 0%) oraz infekcji płucnych (odpowiednio 23% i 3%) była znacznie wyższa, gdy przetaczana okołooperacyjnie krew zawierała więcej leukocytów. Podobne wyniki podał Tartter [31] na podstawie randomizowanego badania, porównującego przetoczenia zwykłej i ubogoleukocytarnej masy krwinkowej u chorych operowanych z powodu różnych schorzeń gastroenterologicznych. Zakażenia rany występowały u 11% chorych nietransfuzjonowanych, 16% chorych po przetoczeniach masy ubogoleukocytarnej i 44% chorych, którym przetoczono zwykłą masę krwinkową. Długość hospitalizacji wynosiła odpowiednio 9, 12 i 18 dni, a średnie koszty leczenia 19.132 USD, 33.954 USD i 41.002 USD.

Jakkolwiek wyniki w/w randomizowanych prac nie są w pełni jednoznaczne, to raczej w zakresie odpowiedzi na pytanie, czy pozbawienie krwi obcej krwinek białych (i ewentualnie płytek) zmniejsza ryzyko pooperacyjnych infekcji. Kwestia negatywnego wpływu przetoczeń krwi homologicznej na ryzyko wystąpienia zakażeń wydaje się być jednoznaczna, co potwierdzają coraz to nowe doniesienia [26]. Również i nasze doświadczenia wskazują, że przetoczenia krwi zwiększają ryzyko zakażeń u chorych na raka piersi i raka płuca [11, 20].

Mechanizmy oddziaływania przetocznej krwi i hipotezy tłumaczące ewentualny negatywny wpływ przetoczeń

Od dawna przypuszcza się, że przetoczenia krwi prowadzą do immunosupresji, jednak jej charakter pozostaje nie do końca jasny. Jednym z podstawowych mechanizmów, odpowiedzialnych za negatywny wpływ przetoczeń w onkologii, może być efekt obniżenia liczby i/lub aktywności komórek NK. Jak wykazał Jensen [25, 30], transfuzja krwi pełnej powoduje obniżenie aktywności komórek NK, obniżenie stosunku limfocytów T CD4 do CD8, wzrost poziomu receptorów dla interleukiny IL-2 i IL-6. Także u chorych na nowotwory pobranie krwi do autotransfuzji powoduje obniżenie aktywności komórek NK, trwające od 5 do 12 dnia po pobraniu [32], co również może tłumaczyć negatywny wpływ autotransfuzji, podawany w niektórych pracach.

W badaniach doświadczalnych wzrastające po przetoczeniach poziomy interleukiny IL-4 i IL-12 oraz interferonu gamma indukują zmiany w subpopulacjach Th1 i Th2 limfocytów pomocniczych z grupy CD4. Th1 odgrywa dużą rolę w odporności komórkowej, a Th2 w odporności humoralnej, skierowanej przeciwko nowotworowi. U ludzi okazało się, że jedna z interleukin (IL-10) wzrasta tylko w grupie chorych po przetoczeniach krwi obcej, podczas gdy nie obserwuje się tego efektu po autotransfuzjach [33]. Inni autorzy [34] stwierdzili natomiast znaczne podwyższenie innych cytokin (IL-6) po allotransfuzjach. W prospektywnym opracowaniu, opartym o grupę 58 chorych na nowotwory przewodu pokarmowego, Terlizzi [35] zaobserwował znamienne wzrost IL-2 ze stymulacją IGM, co korelowało (niezależnie) z gorszymi wynikami leczenia operacyjnego chorych transfuzjonowanych. W pierwszej połowie lat dziewięćdziesiątych liczni badacze sugerowali, że charakter odczynów immunologicznych po przetoczeniu krwi obcej może zależeć od oddziaływania antygenów z grupy HLA. Późniejsze prace nie potwierdziły tych sugestii, a nawet zaobserwowano u zgodnych w zakresie antygenów HLA biorców krwi większe obniżenie populacji limfocytów pomocniczych, co wskazuje na inne, niespecyficzne mechanizmy doprowadzające do immunosupresji poprzetoczeniowej [36].

Inne hipotezy dotyczą mechanizmów ułatwiających powstawanie przerzutów w wyniku przetoczenia krwi. Zwiększona po przetoczeniach krzepliwość lub uwolnione czynniki wzrostu bądź inne mechanizmy bezpośrednie mogą ułatwiać zagnieżdżenie się krążących komórek nowotworowych i rozwój przerzutów [18]. Wg niektórych autorów czas przechowywania krwi może mieć istotne znaczenie, gdyż w miarę jego upływu zwiększa się aktywność mitogeniczna takiego preparatu, który w ten sposób zwiększa ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych [37]. Inne ciekawe spostrzeżenia, poczynione przez Curtis [38] i Heissa [39], zwracają uwagę na inny aspekt tego zagadnienia. Curtis nie stwierdziła różnic w przeżyciach chorych na raka jelita grubego, związanych z faktem okołoperacyjnych przetoczeń, ale u chorych, u których doszło do powstania przerzutów odległych, ich dystrybucja była znacznie inna.

Spośród chorych, u których doszło do rozsiewu w grupie transfuzjonowanych w okresie okołoperacyjnym, znacznie rzadziej występowały przerzuty do wątroby, natomiast częściej do płuc w porównaniu do chorych, którym krwi nie przetaczano. Wg Heissa natomiast kontrowersyjne wyniki, podawane przez różnych autorów, mogą być związane z brakiem oceny tak ważnego parametru rokowniczego, jakim jest obecność komórek nowotworowych w szpiku kostnym. Na podstawie własnego materiału 103 chorych na raka żołądka dowiódł, że znamienne niekorzystny wpływ przetoczeń na przeżycia chorych ma miejsce jedynie w przypadku zajęcia szpiku kostnego.

Jak widać z wyżej omawianych prac, nie można jednoznacznie wskazać na konkretne przyczyny ewentualnych negatywnych w onkologii efektów stosowania okołoperacyjnych przetoczeń krwi, choć wiele elementów takiego zjawiska zostało już wyjaśnionych. Należy mieć nadzieję, że dalsze prace wyjaśnią do końca mechanizm tych zjawisk.

Doc. dr hab. med. Krzysztof Herman

Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii-Instytut im. Mari Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
e-mail:hermank@polbox.com

Piśmiennictwo

- Greenwalt TJ. A short history of transfusion medicine. *Transfusion* 1997; 37: 550-563.
- Myhre BA, James Blundell – pioneer transfusionist. *Transfusion* 1995; 35: 74-78.
- Opelz G, Sengar DPS, Misken MR. Effect of blood transfusion on subsequent kidney transplants. *Transpl Proc* 1973; 5: 253.
- Francis DM, Shenton BK Proud G i wsp. Tumor growth and blood transfusion. *J Exp Clin Cancer Res* 1982; 1: 121-6.
- Marqut RL, de Bruin RW, Dallinga RJ i wsp. Modulation of tumor growth by allogeneic transfusion. *J Cancer Res Clin Oncol* 1986; 111: 50-3.
- Clarke PJ, Wood KJ, Morris PJ. Increased tumor growth after blood transfusion. *Transplant Proc* 1989; 21: 584-5.
- Oikawa T, Hosokawa M, Imamura M i wsp. Antitumor immunity by normal allogeneic blood transfusion in rat. *Clin Exp Immunol* 1977; 27: 549-54.
- Blajchman MA, Bardossy L, Carmen R i wsp. Allogeneic blood transfusion-induced enhancement of tumor growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood* 1993; 81: 1880-2.
- Nathanson SD, Fox BA, Westrick PW, Haas GP. Effect of allogeneic blood transfusion in C57 BL/6 mice with and without melanomas. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1984; 25: 270.
- Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusion on colonic malignancy rate. *Lancet* 1982; 2: 662.
- Herman K. Wpływ okołoperacyjnych przetoczeń krwi na wyniki chirurgicznego leczenia niezaawansowanego raka sutka. *Nowotwory* 1992; 42: 205-214.
- Hyman NH, Foster RS, DeMeules JE. Blood transfusion and survival after lung cancer resection. *Am J Surg* 1985; 149: 502.
- Mikulin T, Powell CS, Urwin GH i wsp. Relation between transfusion and survival in renal adenocarcinoma. *Br J Surg* 1986; 73: 1036.
- Jones KR, Weissler MC. Blood transfusion and other risk factors for recurrence of cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 304-9.
- Rosenberg SA, Seipp CA, White DE i wsp. Perioperative blood transfusion are associated with increased rates of recurrence and decreased survival.

- val in patients with high-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1985; 3: 698.
16. Chung M, Steinmetz OK, Gordon PH. Perioperative blood transfusion and outcome after resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 427-32.
 17. Vamvakas E, Moore SB. Perioperative blood transfusion and colorectal cancer recurrence: a qualitative statistical overview and meta-analysis. *Transfusion* 1993; 33: 754-65.
 18. Landers DF, Hill GE, Wong KC i wsp. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996; 82: 187-204.
 19. McAlister FA, Clark HD, Wells PS i wsp. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998; 85: 171-8.
 20. Mizianty M. Badania nad wpływem okołooperacyjnego przetoczenia krwi homologicznej na wyniki leczenia i niedodmowo-zapalne powikłania płucne u chorych na płaskonabłonkowego raka płuca. Praca doktorska. Kraków 1999.
 21. The Swiss Froup for Clinical Cancer Research. Association between blood transfusion and survival in a randomised multicentre trial of perioperative adjuvant portal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg* 1997; 163: 693-701.
 22. Busch OR, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA i wsp. Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372-6.
 23. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C i wsp. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of randomized study of autologous vcersus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1859-67.
 24. Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM i wsp. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 573-8
 25. Jensen LS. Letter 1: Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta-analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998; 85: 162-63.
 26. Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K i wsp. Usefulness of autologous blood transfusion for avoiding allogenic transfusion and infectious complications after esophageal cancer resection. *Surgery* 2000;127:185-92.
 27. Edna TH, Bjerkeset T. Association between transfusion of stored blood and infective bacterial complications after resection for colorectal cancer. *Eur J Surg* 1998; 164: 449- 56.
 28. Heiss MM, Mempel W, Jauch KW i wsp. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal surgery (published erratum appears in *Lancet* 1994; 343: 64). *Lancet* 1993; 342: 1328-33.
 29. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM i wsp. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513-6.
 30. Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B i wsp. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complication after colorectal surgery. *Lancet* 1996; 348: 841-5.
 31. Tartert PI, Mohandas K, Azar P i wsp. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1998; 176: 462-66.
 32. Marqut RL, Hoyneck van Papendrecht MA, Busch OR i wsp. Blood donation leads to a decrease in natural killer activity: a study in normal blood donors and cancer patients. *Transfusion* 1993; 33: 368-73.
 33. Kirkley SA, Cowels J, Pellegrini VD Jr i wsp. Cytokine secretion after allogeneic or autologous transfusion (letter). *Lancet* 1995; 345: 527.
 34. Ishijima N, Suzuki H. Blood transfusion and postoperative serum interleukin 6 levels in colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1011-3.
 35. Terlizzi F, Lapponi P, Giuliani E. Effects of blood transfusion on the immune responsiveness and survival of cancer patients: a prospective study. *Transfusion* 1991; 31: 713-8.
 36. Young NT, Roelen DL, Iggo N i wsp. Effect of one-HLA-haplotape-matched and HLA-mismatched blood transfusion on recipient T lymphocyte alloresponses. *Transplantation* 1997; 63: 1160-5.
 37. Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993; 325-33.
 38. Cheslyn Curtis S, Fielding LP, Hittinger R i wsp. Large bowel cancer: the effect of perioperative blood transfusion on outcome. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 53-9.
 39. Heiss MM, Allgayer H, Gruetzner KU i wsp. Prognostic influence of blood transfusion on minimal residual disease in resected gastric cancer patients. *Anticancer Res* 1997; 17: 2657-61.