

# Altistaako verensiirto paksusuolen syövän uusimiselle?

Perioperatiivisiin verensiirtoihin liittyy paksun- ja peräsuolen syövän uusimisen riski. Ei ole riittävästi näyttöä siitä, että assosiaatio on kausaalinen.

**E**nnusteen parantuminen potilailla, jotka olivat saaneet punasoluja ennen munuaisensiirtoa, on tunnustettu osoitukseksi verensiirtojen immunologista toimintaa säätelevästä vaikutuksesta. Se on herättänyt huolen verensiirtojen mahdollisesta vastustuskykyä alentavasta vaikutuksesta syöpäpotilailla

Taulukko 1. Verivalmisteiden käytön ja paksusuolen syövän uusiutumisen assosiaatiota koskevat tutkimukset ja niiden tulokset (2)

| Luokittelu                          | Tutkimuksia | Potilaita | OR<br>(95 % luottamusväli) |
|-------------------------------------|-------------|-----------|----------------------------|
| Kaikki tutkimukset                  | 36          | 12127     | 1,68 (1,54, 1,83)          |
| Prospektiiviset tutkimukset         | 10          | 4126      | 1,36 (1,18, 1,56)          |
| –satunnaistetut tutkimukset         | 7           | 2957      | 1,42 (1,20, 1,67)          |
| –kohorttitutkimukset                | 3           | 1169      | 1,22 (0,95, 1,58)          |
| Retrospektiiviset tutkimukset       | 26          | 8001      | 1,91 (1,71, 2,13)          |
| Monimuuttuja-analyysit              | 23          | 7581      | 1,71 (1,53, 1,90)          |
| Spesifit satunnaistetut tutkimukset | 4           | 1556      | 1,65 (1,31, 2,08)          |
| Laadullinen paras 25 % taso         | 12          | 4717      | 1,61 (1,41, 1,84)          |
| Paksusuolen syöpä                   | 11          | 2405      | 1,64 (1,36, 1,98)          |
| Peräsuolen syöpä                    | 12          | 1963      | 2,03 (1,61, 2,57)          |
| Dukes A-B                           | 12          | 2551      | 1,93 (1,58, 2,37)          |
| Dukes C                             | 12          | 1307      | 1,51 (1,18, 1,92)          |
| Preoperatiivinen verensiirto        | 5           | 1123      | 1,50 (1,10, 2,06)          |
| Intraoperatiivinen verensiirto      | 9           | 2611      | 1,74 (1,45, 2,08)          |
| Postoperatiivinen verensiirto       | 9           | 2183      | 1,67 (1,36, 2,05)          |
| Punasolujen siirrot                 | 7           | 2110      | 1,65 (1,35, 2,01)          |
| Kokoveren siirrot                   | 5           | 1014      | 2,07 (1,55, 2,76)          |
| 1-2 siirrettyä yksikköä             | 12          | 2884      | 1,40 (1,18, 1,67)          |
| 3-4 siirrettyä yksikköä             | 10          | 2311      | 1,69 (1,40, 2,03)          |
| ≥5 siirrettyä yksikköä              | 9           | 2019      | 2,02 (1,65, 2,48)          |

ja syöpäpotilaiden altistumisesta syövän uusimiselle verensiirtojen vuoksi. Esitän tässä katsauksessa tuoreen meta-analyysin tuloksia ja pohdintoja perioperatiivisen verensiirron assosiaatiosta paksusuolen syövän uusimisen suhteen. Italialainen meta-analyysi perustuu aiemmin julkaistun (1) meta-analyysin tulosten ja tietojen päivitykseen (2).

Meta-analyysiin hyväksyttiin ajanjaksolla 1/2005–12/2009 julkaistuista tutkimuksista randomoidut kontrolloidut tutkimukset, prospektiiviset kohorttitutkimukset ja retrospektiiviset analyysit. Potilaita valittiin seuraavilla perusteilla: paksusuolen syövän kuratiiviseen resektioon valitut potilaat, joilla taudin luokittelu oli Dukes A-C, Astler-Coller A-C2 tai TNM T1-3a/N0-1/M0 ja että potilaat olivat saaneet verivalmisteita kuukauden kuluessa leikkauksesta. Meta-analyysiin valituissa tutkimuksissa edellytettiin, että adjuvanttikemoterapiaa ei ollut annettu tai että sitä oli annettu pienelle osalle (<5 %) potilaista. Tutkimukset, joissa syöpäpotilailla oli etäpesäkkeitä tai joissa potilaiden seuranta-aika oli lyhyt (<6 kk) tai joissa ei ollut tietoa taudin uusimisesta tai tautivapaasta ajasta, poissuljettiin meta-analyysistä, samoin kuin tutkimukset, joissa kontrollipotilaat olivat saaneet verensiirtoja. Mikä tahansa määrä verivalmisteita käsitettiin verensiirroksi, ja verivalmisteiden komponenttia tutkittiin mahdollisen vaikutuksen kannalta. Perioperatiivinen aika käsitettiin leikkauksen sekä yhden kuukauden sitä ennen ja sen jälkeen.

Meta-analyysiin valituista tutkimuksista tarkasteltiin ensisijaisena tuloksena paksusuolen syövän uusimista, joka oli mitattu joko selvällä uusiutumisluvulla tai jos sitä ei ollut käytettävissä, sen estimaattina (1-tautivapaa aika). Tutkimuksista tarkasteltiin lisäksi potilaiden loonjäämistä seuranta-aikana. Sekoittavina tekijöinä pidettiin

syövän sijaintia ja vaikeusastetta, verensiirtoon liittyviä riskitekijöitä (verensiirron tyyppi, määrä, ajoitus), leikkaukseen liittyviä tekijöitä (veren menetys, leikkauksen tyyppi ja kesto, kirurgin kokeneisuus), potilaiden ikä, sukupuoli sekä komplisoivat muut sairaudet. Jos potilastiedoista oli olemassa useita julkaisuja, tuorein julkaisu hyväksyttiin meta-analyysiin.

### Perioperatiivinen verensiirto assosioituu paksusuolen syövän uusimiseen

Meta-analyysiin valittuihin 36 tutkimukseen kuului 12 127 potilasta (2). Tutkimuksista 23:ssa (8 029 potilasta) havaittiin haitallinen perioperatiivisen verensiirron assosiaatio paksusuolen syövän uusimiseen (OR 1,68). Paksusuolen syövän uusimisriski oli suurempi verensiirtoryhmässä kuin kontrollipotilailla (37 % vs. 26 %) ja riskisuhde oli 1,90. Tutkimusten luokittelu ja tulokset esitetään Taulukossa 1. Samansuuntainen havainto tuli esille, tarkasteltiinpa prospektiivisiä tai retrospektiivisiä tutkimuksia ja vaikka tutkimusten välillä oli tilastollisesti merkittäviä eroja todettavissa. Verrattaessa tutkimuksia, joissa oli käytetty monimuuttuja-analyysiä (23 kpl) tai erityisesti verensiirtovaikutuksen selvittämiseen suunniteltuja randomoituja tutkimuksia (4 kpl) tai kaikista tutkimuksista 25 % tasoltaan parasta tutkimusta (12 kpl), havaittiin samansuuntaisia assosiaatioon viittaavia merkittäviä tuloksia (2).

Monimuuttuja-analyysiä käyttäneistä tutkimuksista 14 tutkimuksessa (4 472 potilasta)

havaittiin itsenäinen verensiirtoon liittyvä assosiaatio paksusuolen syövän uusimiseen, 8 tutkimuksessa (2 938 potilasta) ei todettu assosiaatiota ja yhdessä tutkimuksessa todettiin syövältä suojaava vaikutus (3). Yhdessä tutkimuksessa itsenäisen vaikutuksen osoittaminen jäi lähelle tilastollisesti merkittävää tulosta ( $P=0,057$ ) (4). Yhdessä tutkimuksessa löydös oli merkittävä enemmän kuin kolmen punasoluvalmisteen osalta (5) ja kahdessa >>



KUVA:RAMMO KULTUNEN

## Meta-analyysissä ei ollut mahdollista tutkia kirurgisen trauman tai leikkaustekniikan vaikutusta syövän uusimiseen puuttuvien tietojen takia.

tutkimuksessa, joissa verensiirroilla ei osoitettu olevan merkitsevää yhteyttä syövän uusimiseen, havaittiin yhteys loonjäämiseen (6, 7). Useimmissa tutkimuksissa potilasmateriaali oli pieni. Keskimäärin potilaita oli 337 +/- 231.

Perioperatiivisen verensiirron assosiaatio peräsuolensyövän uusimiseen oli suurempi kuin paksusuolen syövässä (OR 2,03 vs. 1,64) (2). Paksusuolen syöpäpotilaiden pienempään riskiin ajateltiin olevan vaikutusta adjuvanttikemoterapialla, jota potilaat saivat (2).

### Verensiirtoon ja leikkaukseen liittyvät riskitekijät

Verensiirron ajoitus ei assosioitunut syövän uusimiskäyttöön. Leikkausta edeltävä verensiirto, jonka assosiaatiota paksusuolen syövän uusimiseen tutkittiin viidessä tutkimuksessa, osoitti yleistä uusimiskäyttöä 30 % (OR 1,50). Se vastasi intra- (32 %; OR 1,74) ja postoperatiivisiin (30 %; OR 1,67) verensiirtoihin liittyvää uusimiskäyttöä. Sekä punasolujen että kokoveren siirtoihin assosioitui lisääntynyt uusimiskäyttö. Punasolujen siirtojen assosiaatio todettiin paksusuolen syövän uusimiseen seitsemässä tutkimuksessa (OR 1,65) ja kokoveren siirtojen assosiaatio viidessä tutkimuksessa

(OR 2,07). Plasman käytöstä oli tieto vain yhdessä tutkimuksessa.

Siirrettyjen punasoluvalmisteiden määrä assosioitui lisääntyneeseen paksusuolen syövän uusimiskäyttöön. Meta-analyysissä todettiin 1–2 yksikön siirron assosiaatio paksusuolen syövän uusimiselle (OR 1,40), samoin 3–4 yksikön siirron (OR 1,69) ja 5 yksikön tai sitä suuremman määrän siirron osalta assosiaatio oli todettavissa (OR 2,02). Valkosolujen suodatuksen vaikutuksesta taudin uusiutumiseen ei ollut riittävästi tietoa käytettävissä.

Meta-analyysissä ei ollut mahdollista tutkia kirurgisen trauman tai leikkaustekniikan vaikutusta syövän uusimiseen puuttuvien tietojen takia. Tutkimuksissa oleva epätäydellinen tietojen määrittely esti arvioimasta seuraavia riskitekijöitä: kirurgin kokeneisuus, leikkaustyyppi, leikkauksen kesto, verenhukka leikkauksen aikana ja tekniset yksityiskohdat.

### Verensiirron immuunijärjestelmää säätelevien vaikutusten syntymekanismeista

Verensiirtoihin liittyvien potilaan immuunijärjestelmää säätelevien vaikutusten välittäjinä on esitetty olevan verenluovuttajasta peräisin olevia mononukleaarisia valkosoluja, valkosoluista liukenevia välittäjäaineita tai verivalmisteen plasmassa olevia liukoisia kiertäviä HLA-peptidejä (8, 9). Yhteenvedo eri syntymekanismeista on esitetty Taulukossa 2. Klonaalisen delection teorian mukaan munuaisensiirron jälkeen aloitettu immunosuppressiivinen lääkitus eliminoi ne klonalisesti proliferoivat lymfosyytit, jotka ovat primaaristi immunisoituneet aiemmissa verensiirroissa. Suppressori-T-solujen aktivaatiota ja toisaalta NK-solujen aktiivisuuden vähentymistä on esitetty immunosuppressiivisten vaikutusten välittäjiksi.

Anti-idiotyypivasta-aine on vasta-aine, joka on muodostunut varsinaista immunogeenistä peptidiä kohtaan syntynyttä toista vasta-ainetta kohtaan. Se voi estää varsinaisen immunogeenisen peptidin sitoutumisen B-solureseptoriin ja johtaa toleranssiin. Verivalmisteiden mukana siirtyvien valkosolujen on todettu aiheuttavan muutoksen

#### Taulukko 2. Verensiirtoihin liittyvien immuunijärjestelmää säätelevien vaikutusten syntymekanismeja (8)

- spesifisen immuunivasteen solujen klonaalinen deleetio
- suppressori-T-solujen aktivoituminen
- luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) aktiivisuuden vaimentuminen
- anti-idiotyypivasta-aineiden muodostuminen
- immuunivasteen suuntautuminen Th2-vasteen suuntaan ja Th1-vasteen vaimentuminen
- immuunijärjestelmän ei-respondoivien solujen selektio
- kimerismi
- apoptoosin induktio, mikä johtaa tietyn tyyppisten solujen kuolemaan
- varastoitujen komponenttien supernatanttiin kertyy liukoisia molekyylejä (histamiini, eosinofiilinen kationinen proteiini, eosinofiilinen proteiini X), jotka estävät neutrofiilien toimintaa
- varastoitujen komponenttien supernatanttiin kertyy liukoisia molekyylejä (liukoinen Fas-ligandi tai liukoisia HLA I molekyylejä), jotka estävät immuunivastetta
- muita vielä tuntemattomia mekanismeja

potilaan valkosolujen sytokiiniherityksessä humoraaliseen auttaja-Th2-solujen suuntaan ja vähentävän Th-1-solujen toimintaa, jolloin soluvälitteinen sytotoksinen immuunivaste vaimenee. Immunomodulatoristen vaikutusten takana ajatellaan olevan liukoisten välittäjäaineiden, kuten histamiini, eosinofiilinen kationinen proteiini tai liukoinen Fas-ligandi, vapautuminen valkosolujen granuloista tai kalvoilta varastoinnin aikana.

Verensiirtoon liittyvällä mikrokimerismillä tarkoitetaan luovuttajasta peräisin olevien lymfosyyttien säilymistä elinkykyisinä potilaan verenkierrossa siirron jälkeen. Tämä on mahdollista silloin, kun verivalmisteissa on eläviä valkosoluja ja kun verenluovuttajan ja saajan välillä on yhteensopivuutta kudostekijöiden suhteen.

## Verivalmisteiden turvallisuudesta

Verenluovuttajasta peräisiin oleviin valkosoluihin liittyviä vaikutuksia voidaan estää poistamalla valkosoluja suodattamalla kokoveri- tai punasoluvalmiste joko ennen verivalmisteiden varastointia tai varastoinnin jälkeen. Suomessa verivalmisteet on suodatettu ennen varastointia vuoden 2003 alusta lähtien lukuun ottamatta immunosuppressiivisia punasoluja (10). Näin voidaan välttää myös liukoisten välittäjäaineiden vapautumista valkosoluista varastoinnin aikana ja siihen mahdollisesti liittyvää vastustuskykyä säätelevää vaikutusta. Verivalmisteiden sädetyksellä estetään verivalmisteissa olevien lymfosyyttien jakautuminen ja vähennetään verensiirtoihin liittyvää käänteishyljintäriskiiä immuunivajavuuspotilaille. Verivalmisteiden mikrobiurallisuus on hyvä. Verenluovuttajien valinta, luovutusten seulonta virusten suhteen ja virusten inaktivaatio vähentävät virusinfektioiden siirtymistä veren välityksellä (11).

## Yhteenveto

Meta-analyyseissä vahvistui käsitys, että perioperatiivinen verensiirto assosioituu paksusuolen syövän uusimiseen, sekä paksusuolen että peräsuolen syövässä, varhaisissa ja edenneissä muodoissa ja todennäköisesti vielä annos-riippuvaisessa suhteessa, mutta ei ajoitukseen eikä siirrettyyn verivalmisteeseen tyyppiin liittyen. Meta-analyyseissä

ei voitu kuitenkaan varmistaa sitä, että perioperatiivinen verensiirto altistaa paksusuolen syövän uusimiselle. Perioperatiivinen verensiirto voi olla muuttuja, joka saavuttaa tilastollisen merkityksen ilman syy-seuraussuhdetta. Preoperatiivinen anemia, leikkauksen tyyppi tai kesto ja verenvuoto leikkauksen aikana ovat mahdollisia sekoittavia tekijöitä. Perioperatiivinen verensiirto voi liittyä vaikeaan asteeseen syöpään, joka aiheuttaa itsestään suuremman uusiutumisen riskin, enemmän kuin että verensiirrot altistaisivat syövän uusimiselle. Verivalmisteiden laatu voi myös vaikeuttaa tutkimustulosten arviointia. Punasoluvalmisteet eivät ole identtisiä, vaan valmisteiden tuotantoprosessit, valkosolujen poisto, pussien muovimateriaalit sekä varastointi- ja kuljetusolosuhteet vaihtelevat eri maissa. ■

## Viitteet

1. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art.No.:CD005033. DOI:10.1002/14651858.CD005033.pub2.
2. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 2. [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).
3. Weiden PL, Bean MA, Schultz P. Perioperative blood transfusions does not increase the risk of colorectal cancer recurrence. *Cancer* 1987; 60: 870-4.
4. Modin S, Karlsson G, Wahlby L, Wahlby L. Blood transfusion and recurrence of colorectal cancer. *Eur J Surg* 1992; 158: 371-5.
5. Houbiers JG, Brand A, van de Watering LM, ym. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994 ;344: 573-8.
6. van Lawick van Pabst WP, Lagenhorst BLAM, Mulder PGH, ym. Effect of perioperative blood loss and perioperative blood transfusions on colorectal cancer survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 741-7.
7. Liewald F, Wirsching RP, Zulke C, ym. Influence of blood transfusions on tumor recurrence and survival rate in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 327-35.
8. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Reviews* 2007; 21: 327-48.
9. Matinlauri I. Verivalmisteiden immunologiset vaikutukset. *Duodecim* 2004; 120: 867-75.
10. Krusius T. Verensiirrot. Kirjassa: Huovinen P, Meri S, Peltola H, ym, toim. *Mikrobiologia ja infektiosairaudet*. Kirja 1. Kustannus Oy Duodecim, 2003, s. 887-97.
11. Mäki T, Krusius T. Verivalmisteiden mikrobiurallisuus. *Duodecim* 2004; 120: 885-92.