А.А. АРЫНОВ^{1,2}, В.В. ЧУРСИН²

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский Медицинский Университет Непрерывного Образования», Алматы, Республика Казахстан

Гемотрансфузионная терапия у онкологических больных: современные аспекты (обзор литературы)

Актуальность: Анемия у онкологических больных является широко распространенным синдромом, при этом гемотрансфузия все еще занимает ведущее место в лечении данного синдрома. Как анемия, так и гемотрансфузия ассоциированы с ухудшением клинических исходов.

Вопрос безопасности и эффективности различных гемотрансфузионных стратегий у онкологических пациентов остается открытым.

Цель: обзор современных подходов к гемотрансфузиям в онкологической практике.

Результаты: в большинстве клинических ситуаций ограничительная гемотрансфузионная стратегия показала эффективность и безопасность, однако низкие показатели гемоглобина в периоперационном периоде ассоциированы с повышением летальности и осложнений у онкологических больных. Ряд исследований напрямую указывают на необходимость более либерального трансфузионного подхода в онкологии, что может быть связано с тяжелой сопутствующими заболеваниями и ограниченными возможностями компенсации анемии.

Выводы: Анемия у онкологических пациентов ассоциирована с ухудшением клинических исходов, но современные стратегии гемотрансфузионной терапии в онкологии соответствуют рестриктивному подходу с учетом вероятности гемотрансфузионных осложнений. Онкологические пациенты представляют сложную категорию пациентов и требуют персонализированных подходов в коррекции периоперационной анемии.

Ключевые слова: анемия, гемотрансфузии в онкологии, рестриктивная стратегия гемотрансфузии, либеральная стратегия гемотрансфузии.

Введение: Анемия является широко распространенным синдромом у пациентов со злокачественными новообразованиями. По данным Российского общества клинической онкологии, данный синдром встречается у примерно 40% у пациентов с солидными новообразованиями, в то время как у пациентов с новообразованиями кроветворной системы частота анемий достигает 80% [1]. Более того, развитие анемии у онкологических пациентов может быть ассоциировано с проводимой лучевой или химиотерапией. В онкологической практике широко распространены и хирургические методы лечения, которые также приводят к развитию анемии, связанной с острой кровопотерей во время объемных оперативных вмешательств.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), определение анемии и ее тяжести зависят от уровня гемоглобина, а также пола, возраста и ряда других факторов [2]. У мужчин (старше 15 лет) концентрация гемоглобина 129-110 г/л относится к анемии легкой степени, 109-80 г/л – анемия средней степени тяжести и уровень гемоглобина ниже 80 г/л классифицируется как анемия тяжелой степени. Для лиц женского пола (старше 15 лет и вне беременности) показатели уровня гемоглобина следующие: 119-110 г/л – анемии легкой степени, 109-80 г/л – анемия средней степени тяжести и уровень гемоглобина ниже 80 г/л относится к анемии тяжелой степени. Стоит отметить, что в отечественной литературе можно встретить несколько отличные от классификации ВОЗ градации тяжести анемии по уровню гемоглобина [3].

Материалы и методы: поиск проводился по базам данных PubMed/Medline, Cochrane Library за период с 2002-2019. Ключевыми словами были: blood transfusion in oncology, transfusion strategy, restrictive and liberal

transfusion strategy, anemia and cancer. В обзор включены оригинальные научные статьи по теме исследования.

Результаты: Трансфузия донорских эритроцитов занимает ведущее место в лечении анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями, вне зависимости от генеза анемии. Анализ методов лечения анемии у онкологических больных в Европе показывает как высокую частоту гемотрансфузий, так и высокие показатели гемоглобина при назначении последней [4, 5]. При этом подчеркивается сомнительная целесообразность и высокая частота осложнений, ассоциированных с этим методом лечения. В гайдлайнах Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) по лечению анемии у онкологических больных рекомендован рестриктивный подход к назначению трансфузий донорских эритроцитов: уровень гемоглобина – 70-80 г/л; при наличии клинических симптомов, указывающих на тяжесть анемии, трансфузия возможна и при более высоком уровне гемоглобина [6]. Вместе с тем, указывается на риски ассоциированных с трансфузией осложнений.

Одним из первых исследований, положивших начало эры ограничительных подходов в гемотрансфузиологии, стало многоцентровое рандомизированное клиническое исследование TRICC, результаты которого были опубликованы в 1999 году в New England Journal of Medicine [7]. Данное исследование, включавшее более 800 пациентов, продемонстрировало достоверное снижение летальности в группе пациентов с рестриктивной трансфузионной стратегией. Суть рестриктивной стратегии состояла в снижении целевого и пороговых уровней гемоглобина и, как следствие, в снижении количества перелитых доз донорских эритроцитов. Стоит отметить, что, помимо улучшения клинических исходов, ограничительная трансфузионная

стратегия несла в себе и экономические преимущества. Данное исследование положило начало большому количеству работ, посвященных сравнению гемотрансфузионных стратегий в различных областях клинической медицины: нейрохирургии и кардиохирургии, интенсивной терапии и периоперационной медицины, кардиологии и гериатрии. Не стала исключением и онкологическая практика: исследования были направлены не только на оценку различных клинических исходов, но и на контроль частоты рецидивов опухолевого процесса. Однако наличие периоперационной анемии является независимым фактором риска неблагоприятных исходов: увеличением 30-дневной летальности, частоты развития острого почечного повреждения и инфекционных осложнений [8]. Частота анемии в периоперационном периоде у пациентов, оперируемых по поводу злокачественных новообразований составляет от 25% до 75% [9]. У онкологических больных анемия также ассоциирована с повышением частоты неблагоприятных исходов, однако имеются ряд особенностей. Низкие концентрации гемоглобина приводят к повышенной выработке фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1) и увеличение выработки интерлейкина-6; эти механизмы могут способствовать развитию опухолевого процесса [10]. Другим фактором, повышающим риски, ассоциированные с анемией у онкологических больных, является гораздо меньшая толерантность к анемии и крайне ограниченные возможности компенсации анемии в сравнении с общей популяцией хирургических больных [11]. Этот факт объясняется частым наличием сопутствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Как было указано выше, гемотрансфузия может сопровождаться развитием осложнений как связанных непосредственно с методом (гемолитические реакции, острое трансфузионное повреждение легких и т.д.), так и с ухудшением отдаленных результатов.

В метаанализе, включившем более 6000 пациентов, Wang T. с соавт. показали достоверное ухудшение исходов (в том числе повышение летальности) у пациентов, оперированных по поводу рака легкого и перенесших гемотрансфузии. При этом авторы отмечают значимое увеличение количества доз донорских эритроцитов [11]. Другой систематический обзор и метаанализ, посвященный гемотрансфузии у пациентов оперированных по поводу колоректального рака, показал ухудшение клинических исходов при применении гемотрансфузий, в том числе повышение летальности [12]. Аналогичные результаты были опубликованы на основании анализа клинических исходов у более чем 4000 пациентов с колоректальным раком: гемотрансфузия ассоциирована с повышением летальности вне зависимости от тяжести исходной анемии [13].

Рестриктивный подход к трансфузиям донорских эритроцитов у больных со злокачественными новообразованиями также обосновывался мнением, что гемотрансфузия может увеличивать частоту рецидивов опухолей [14-16]. Считается, что в основе этого явления может лежать иммуносупрессия в ответ на гемотрансфузию. Несмотря на большое количество исследований в данном направлении, нет однозначного мнения и четкой позиции о взаимосвязи трансфузий донорских эритроцитов и рецидивов опухоли.

В проспективном рандомизированном клиническом исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале *Anesthesiology*, участвовали 198 онкологических пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии после крупных оперативных вмешательств на брюшной полости [17]. Пациенты были рандомизирова-

ны на группы с либеральной (трансфузия при гемоглобине ниже 90 г/л) и рестриктивной (трансфузия при гемоглобине ниже 70 г/л) трансфузионной стратегий. Результатом стало достоверное снижение послеоперационных осложнений в группе с либеральной стратегией. Важно отметить, что данное исследование подвергалось критике ряда ведущих экспертов. В другое рандомизированное исследование, продемонстрировавшее преимущества либеральной трансфузии у онкологических больных в 2017 году, были включены 300 онкологических пациентов с септическим шоком, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии [18]. Рандомизация по группам была аналогичной предыдущему исследованию. В группе с либеральной стратегией была продемонстрирована более высокая выживаемость в течение 28 и 90 дней. Результаты этого исследования идут вразрез как со схожими исследованиями у пациентов с сепсисом и септическим шоком в общей популяции, так и с международными рекомендациями по лечению сепсиса [19, 20]. Преимущества либеральной стратегии у онкологических пациентов могут быть объяснены частым наличием сопутствующих кардиальных заболеваний, и именно этой группе больных необходимы более высокие цифры гемоглобина для обеспечения повышенной доставки кислорода. Возможности компенсации анемии у этих больных (в первую очередь, за счёт повышения сердечного выброса) резко снижены и при их запуске велика вероятность быстрой декомпенсации сердечной недостаточности. Эти данные подтверждены результатами многих исследований [21, 22].

В действующем законодательстве Республики Казахстан преобладает современный ограничительный подход к назначению трансфузий эритроцитосодержащих сред [23]. При этом не указываются особенности при назначении гемотрансфузий в онкологии или у пациентов с кардиологическими или другими сопутствующими заболеваниями. В то же время, есть возможность индивидуального подхода с учетом контроля потребления кислорода.

Выводы: Анемия у онкологических пациентов ассоциирована с ухудшением клинических исходов, но современные стратегии гемотрансфузионной терапии в онкологии соответствуют рестриктивному подходу с учетом вероятности гемотрансфузионных осложнений. Онкологические пациенты представляют сложную категорию пациентов и требуют персонализированных подходов в коррекции периоперационной анемии.

Список использованных источников:

1. Снеговой А. В., Аapro M., Гладков О. А., Кононенко И. Б., Копп М. В., Королева И. А. и соавт. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 368-377;
2. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. – 2011 // www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/. 08.12.2020;
3. Клинический протокол «Железодефицитная анемия»: утв. Министерством здравоохранения Республики Казахстан, протокол № 23 от 12 декабря 2013 года.
4. Ludwig H., Aapro M., Bokemeyer C., Glaspy J., Hedenus M., Littlewood T. J. et al. A European patient record study on diagnosis and treatment of chemotherapy-induced anaemia // *Support. Care Cancer*. – 2014. – Vol. 22(8). – P. 2197-2206;
5. Link H., Schmitz S. Treatment of Cancer-Associated Anaemia: Results from a Two-Day Cross-Sectional Survey in Germany // *Onkologie*. – 2013. – Vol. 36(5). – P. 266–272. doi: 10.1159/000350306;
6. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicato M., Gascón P., Glaspy J., Hofmann A., Link H., Littlewood T., Ludwig H., Österborg A., Pronzato P., Santini V., Schrijvers D., Stauder R., Jordan K., Herrstedt J., ESMO Guidelines Committee. Management of anaemia and iron deficiency in

patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29(Suppl 4). – P. iv96-iv110. doi: 10.1093/annonc/mdx758;

7. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G. et al. A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care // *New Eng. J. Med.* – 1999. – Vol. 340(6). – P. 409–417;

8. Fowler A.J., Ahmad T., Phull M.K., Allard S., Gillies M.A., Pearce R.M. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery // *Brit. J. Surg.* – 2015. – Vol. 102(11). – P. 1314–132;

9. Shander A., Knight K., Thurer R., Adamson J., Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116, Suppl. 7A. – P. S85–S95;

10. Semenza G.L. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics // *Trends Mol. Med.* – 2002. – Vol. 8(4 Suppl). – P. S62–67;

11. Cata J.P. Perioperative Anemia and Blood Transfusions in Patients with Cancer: When the Problem, the Solution, and Their Combination Are Each Associated with Poor Outcomes // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 122(1). – P. 3–4;

12. Acheson A.G., Brookes M.J., Spahn D.R. Effects of Allogeneic Red Blood Cell Transfusions on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256(2). – P. 235–244;

13. Wu H.L., Tai Y.H., Lin S.P., Chan M.Y., Chen H.H., Chang K.Y. The Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Mortality Following Colorectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis of 4,030 Patients // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – № 13345. doi: 10.1038/s41598-018-31662-5;

14. Tai Y.H., Wu H.L., Mandell M.S., Tsou M.Y., Chang K.Y. The association of allogeneic blood transfusion and the recurrence of hepatic cancer after surgical resection // *Anaesthesia.* – 2020. – Vol. 75(4). – P. 464–471;

15. Pushan Z., Manbiao C., Sulai L., Jun L., Ruidong Z., Hanshen Y. The impact of perioperative blood transfusion on survival and recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer: A

systematic review and meta-analysis // *J. Cancer Res. Ther.* – 2018. – Vol. 14(Supplement). – P. S701–S707;

16. Hallet J., Tsang M., Cheng E.S.W., Habashi R., Kulyk I., Hanna S.S. et al. The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22(12). – P. 4038–4045;

17. Pinheiro de Almeida J., Vincent J.-L., Barbosa Gomes Galas F.R., Pinto Marinho de Almeida E., Fukushima J.T., Osawa E.A. et al. Transfusion Requirements in Surgical Oncology Patients // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 122(1). – P. 29–38;

18. Bergamin F.S., Almeida J.P., Landoni G., Galas F.R.B.G., Fukushima J.T., Fominskiy E., et al. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45(5). – P. 766–773.

19. Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., Wernerman J., Guttormsen A.B., Karlsson S. et al. Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock // *New Eng. J. Med.* – 2014. – Vol. 371(15). – P. 1381–1391;

20. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R. et al. Surviving Sepsis Campaign // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45(3). – P. 486–552;

21. Mastracci T.M., Bhandari M., Mundi R., Rizoli S.B., Nascimento B.A., Schreiber M. Operative blood loss, blood transfusion and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery // *Can. J. Surg.* – 2012. – Vol. 55(6). – Vol. 426–428;

22. Hollis R.H., Singletary B.A., McMurtrie J.T., Graham L.A., Richman J.S., Holcomb C.N. et al. Blood Transfusion and 30-Day Mortality in Patients with Coronary Artery Disease and Anemia Following Noncardiac Surgery // *JAMA Surg.* – 2016. – Vol. 151(2). – P. 139.

23. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении номенклатуры, правил заготовки, переработки, контроля качества, хранения, реализации крови, ее компонентов, а также правил переливания крови, ее компонентов: утв. 20 октября 2020 года, № КР ДСМ-140/2020.

ТҰЖЫРЫМ

А.А. Арынов^{1,2}, В.В. Чурсин²

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақ Медициналық Үздіксіз Білім Беру Университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Онкологиялық науқастардағы қан құю терапиясының заманауи аспектілері

Өзектілігі. Онкологиялық науқастарда анемия кең таралған синдром болып табылады, соған қарамастан, қан құю осы синдромды емдеуде әлі де жетекші орын алады. Анемия да, қан құю да клиникалық нәтижелердің нашарлауымен байланысты. Онкологиялық науқастарда әртүрлі қан құю стратегиялардың қауіпсіздігі мен тиімділігі мәселесі ашық күйінде қалып отыр.

Зерттеудің мақсаты: онкологиялық тәжірибеде қан құюға заманауи тәсілдерді шолу.

Нәтижелері: Көптеген клиникалық жағдайларда шектеулі қан құю стратегиясы тиімділік пен қауіпсіздікті көрсетті, алайда перитрансфузиялық кезеңдегі гемоглобиннің төмен көрсеткіштері онкологиялық науқастардағы өлім-жітім мен асқынулардың жоғарылауымен байланысты. Бірқатар зерттеулер онкологиядағы анағұрлым либералды қан құю тәсілдің қажеттілігін тікелей көрсетеді, бұл ауыр ілеспелі аурулармен және анемияны өтеу мүмкіндіктерінің шектеулі болуымен байланысты болуы мүмкін.

Тұжырымдар. Онкологиялық пациенттердегі қан аздық клиникалық нәтижелердің нашарлауымен байланысты, бірақ онкологиядағы гемотрансфузиялық терапияның заманауи стратегиялары гемотрансфузиялық асқынулардың ықтималдығын ескере отырып, шектеуші тәсілге сәйкес келеді. Онкологиялық науқастар пациенттердің күрделі санатын білдіреді және перитрансфузиялық анемияны түзетуде дербестендірілген тәсілдерді талап етеді.

Түйінді сөздер: анемия, онкологияда қан құю, рестриктивті гемотрансфузиялық стратегиялар, либералды гемотрансфузиялық стратегиялар.

ABSTRACT

A.A. Arynov^{1,2}, V.V. Chursin²

¹Kazakh Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Blood transfusion therapy in cancer patients: modern aspects

Relevance: Anemia is a common syndrome in cancer patients, and blood transfusion is the most common treatment for anemia. Anemia and blood transfusion are associated with worse clinical outcomes. The efficacy and safety of different blood transfusion strategies are unclear.

The purpose was to analyze current blood transfusion strategies in oncology.

Results: In most clinical situations, a restrictive strategy showed efficacy and safety. However, low perioperative hemoglobin level is associated with increased mortality and complication rates. Several clinical trials demonstrated the benefits of liberal strategy; it may be due to comorbidities and low compensatory ability.

Conclusion: In cancer patients, anemia is associated with worse clinical outcomes. Therefore, modern blood transfusion therapy strategies in oncology follow the restrictive approach, taking into account possible blood transfusion complications. Cancer patients are a complicated patient category and require an individual approach to postoperative anemia treatment.

Keywords: anemia, blood transfusion in oncology, restrictive blood transfusion strategy, liberal blood transfusion strategy.