

**Способна ли регионарная анестезия
повлиять на исход онкологической
операции?**

Уваров Д.Н.

Северный государственный медицинский университет

О конфликте интересов, этике и деонтологии

- ❖ **Конфликта интересов в данной презентации нет**
- ❖ **Все использованные фотографии публикуются с разрешения пациентки.**

Факторы, способствующие раковой прогрессии

❖ ПЕРЕЛИВАНИЕ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И СЗП

Факторы, способствующие раковой прогрессии

- ❖ ПЕРЕЛИВАНИЕ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И СЗП
- ❖ ГИПОТЕРМИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ

Факторы, способствующие раковой прогрессии

- ❖ ПЕРЕЛИВАНИЕ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И СЗП
- ❖ ГИПОТЕРМИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ
- ❖ **ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ**

Факторы, способствующие раковой прогрессии

- ❖ ПЕРЕЛИВАНИЕ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И СЗП
- ❖ ГИПОТЕРМИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ
- ❖ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОПЕРАЦИЯ
- ❖ АНЕСТЕЗИЯ?

Анестезия и опухолевый процесс

**Влияет ли метод анестезии и
послеоперационной аналгезии на процессы
метастазирования или пролонгации
заболевания после хирургического лечения
онкологических больных?**

Клеточные механизмы защиты от метастазирования

- НК – популяция больших гранулярных лимфоцитов, которые спонтанно распознают и лизируют опухолевые клетки*
 - Чем ниже активность НК, тем выше риск метастазирования.
 - IL-2 и интерферон- γ (IFN- γ) сильные активаторы НК**.
- Цитотоксическая функция Т-клеток***
 - Высокая цитотоксичность Т-клеток ассоциируется с большей выживаемостью при первичном раке легких, по сравнению с больными с низкой цитотоксической активностью Т-клеток.
- Мононуклеарные и дендрические клетки (mononuclear и dendritic cells) имеют антиметастатическое действие

*Biki B, Mascha E, Moriarty DC. Anesthesiology 2008, **Andersen BL, Farrar WB. J Natl Cancer Inst 1998, *** Uchida A, Kariya Y. J Natl Cancer Inst 1999

Периоперационные факторы, нарушающие баланс ОРГАНИЗМ-РАК

1. Хирургическая операция:

- подавляет клеточно-опосредованный иммунитет (цитотоксические Т-клетки и НК клетки)
- ↓ концентрацию циркулирующих опухоль-связанных ангиогенных факторов
- ↑ концентрацию проангиогенных факторов (VEGF)

2. Ингаляционные анестетики нарушают функцию нейтрофилов, макрофагов, дендрических клеток, Т-клеток и НК-клеток

3. Опиоиды (морфин) тормозят и клеточный и гуморальный иммунитет

Shakhar G. Ann Surg Oncol 2003, Bar-Yosef S. ANESTHESIOLOGY 2001, Antoni MH, Lutgendorf SK. Nat Rev Cancer 2006, Sacerdote P, Bianchi M. Anesth Analg 2000.

Table 2 Anaesthetic drugs and host defences

Drug	Potential effect on anti-tumour host defences
Ketamine	Reduced NK cell activity and number in animal models
Thiopental	Reduced NK cell activity and number in animal models
Propofol	Reduced NK cell number in animal models
Volatile agents	Inhibits interferon stimulation of NK cell cytotoxicity in animal models Reduces NK cell number in humans; associated with worse outcome when

Анестетики и онкология

Table 1 Surgical factors that may promote development of metastases

	Proposed mechanism	Example
Handling and disruption of tumour	Release of tumour cells into the circulation	Number of circulating tumour cells shown to be increased after surgery

Все общие анестетики при использовании их в режиме моноанестезии угнетают иммунитет при онкооперациях

Nitro

Local drugs

Morphine

Fentanyl

Tramadol

cell proliferation *in vitro*; ropivacaine inhibits growth of cancer cells

Inhibits cellular immunity including NK cell activity in animal models
Inhibits NK cell activity in humans
Inhibits NK cell activity in humans

Stimulates NK cell activity in animal models
Stimulates NK cell activity in humans

surgery

Perioperative immunosuppression due to surgery

Cellular immune system suppressed for days; loss of tumour surveillance protection

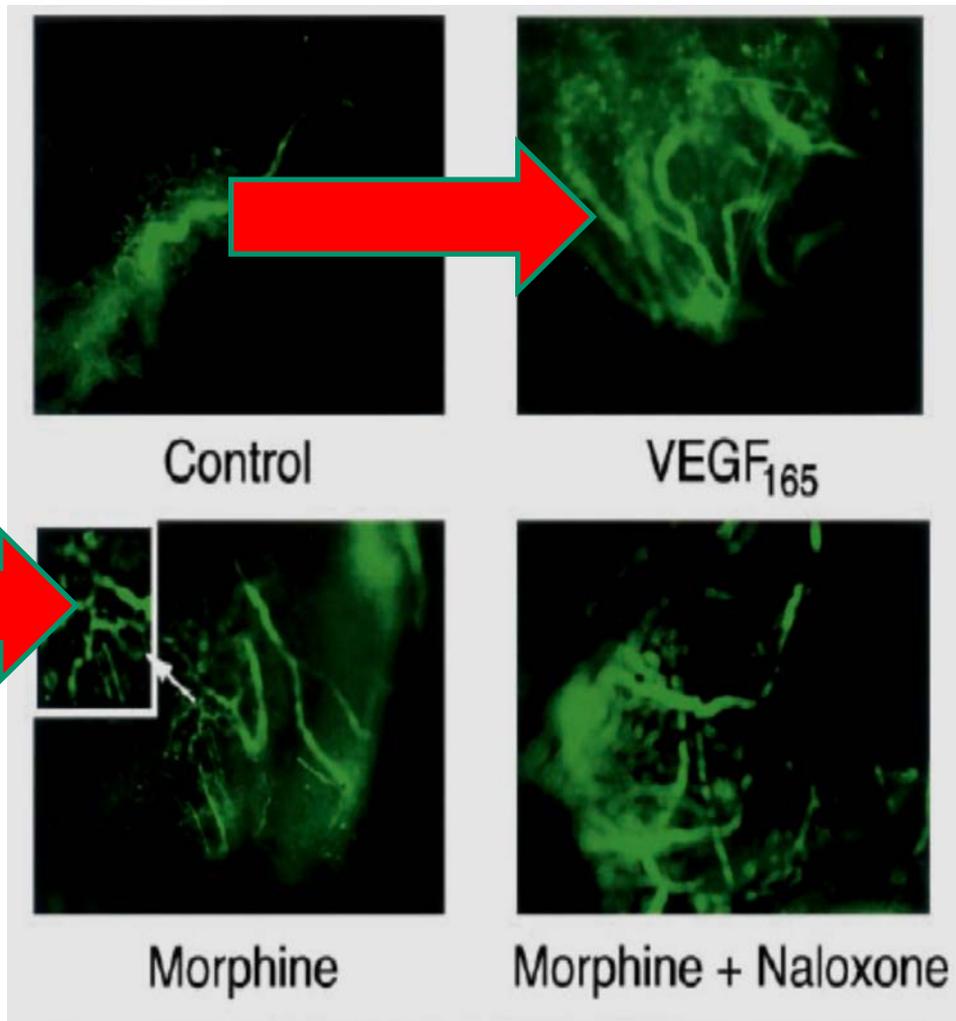
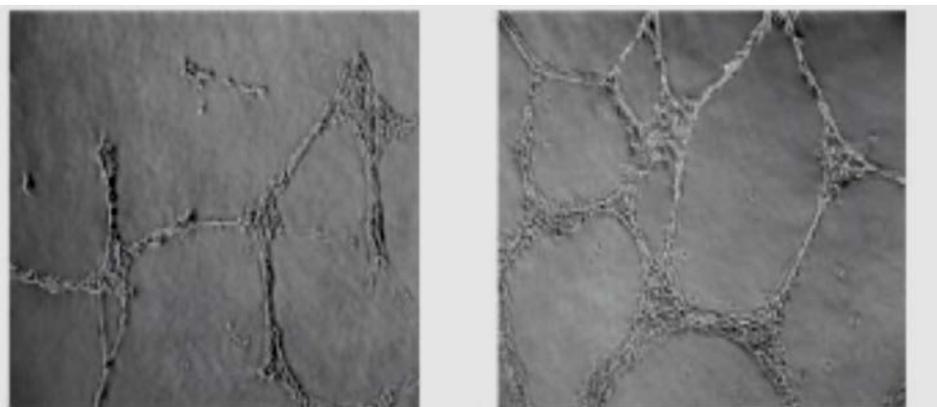
Decrease in number of circulating NK cells, cytotoxic T-lymphocytes, dendritic cells, and T-helper cells

Опиоиды и опухолевый процесс

- Опиоиды:
 - ✓ ↓ активность клеток НК
 - ✓ ↓ продукцию иммуностимулирующих цитокинов*
 - ✓ ↓ фагоцитарную активность*
 - ✓ ↓ продукцию антител*
- Морфин и промедол увеличивают ангиогенез и усиливает рост опухоли у мышей**
- Опиоиды снижают послеоперационную активность НК клеток у людей ***

Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth¹

Kalpna Gupta,² Smita Kshirsagar, Liming Chang, Robert Schwartz, Ping-Y. Law, Doug Yee, and Robert P. Hebbel



Трамадол и опухолевый процесс

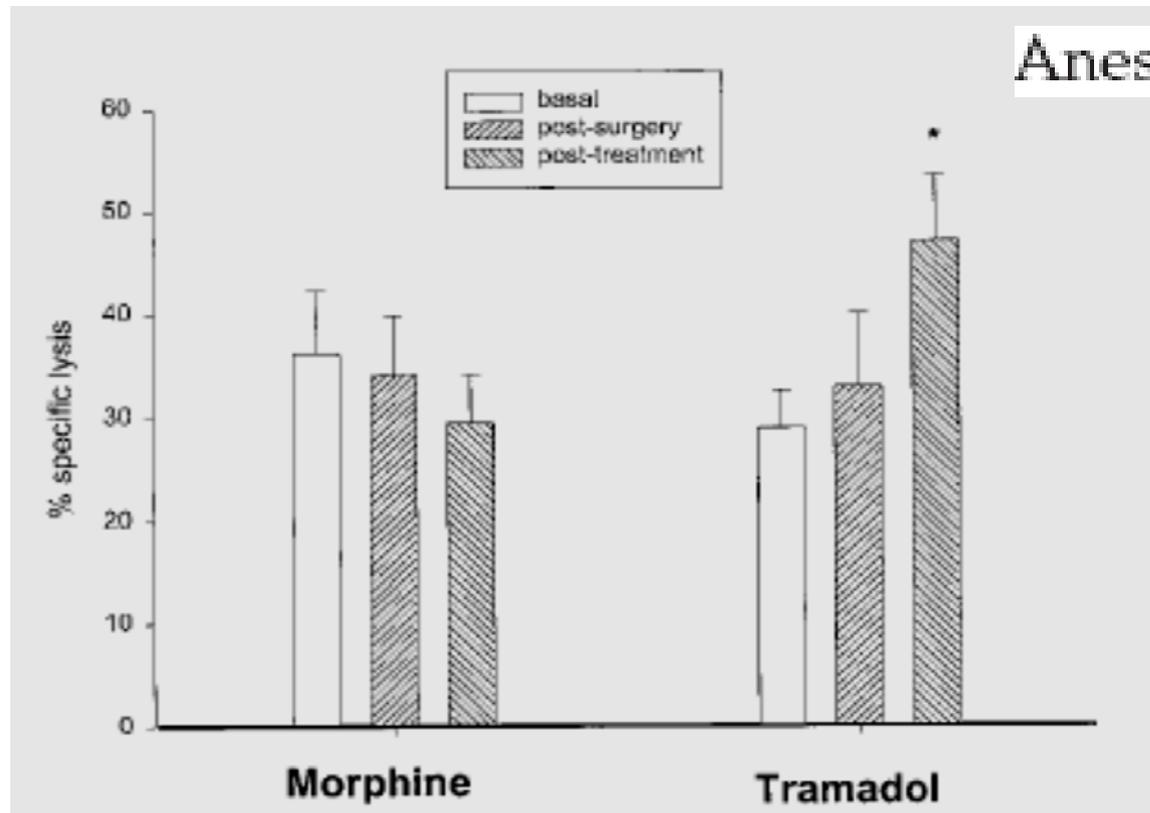
- Трамадол

- стимулирует активность НК клеток (у крыс и людей)***

- блокирует развитие метастазов в легких после операции

The Effects of Tramadol and Morphine on Immune Responses and Pain After Surgery in Cancer Patients

Paola Sacerdote, PhD*, Mauro Bianchi, MD*, Leda Gaspani, PhD*, Barbara Manfredi, PhD*, Antonio Maucione, MD†, Giovanni Terno, MD†, Mario Ammatuna, MD†, and Alberto E. Panerai, MD*



Anesth Analg 2000;90:1411-4

**Изменение
активности НК
клеток после
введения морфина
и трамадола**

Figure 2. Natural killer cells activity obtained from patients before the beginning of surgery (basal), immediately after surgery and predrug (postsurgery), and 2 h after treatment with 10 mg of morphine IM or 100 mg of tramadol IM. Values are mean \pm SD. * $P < 0.01$ versus basal.

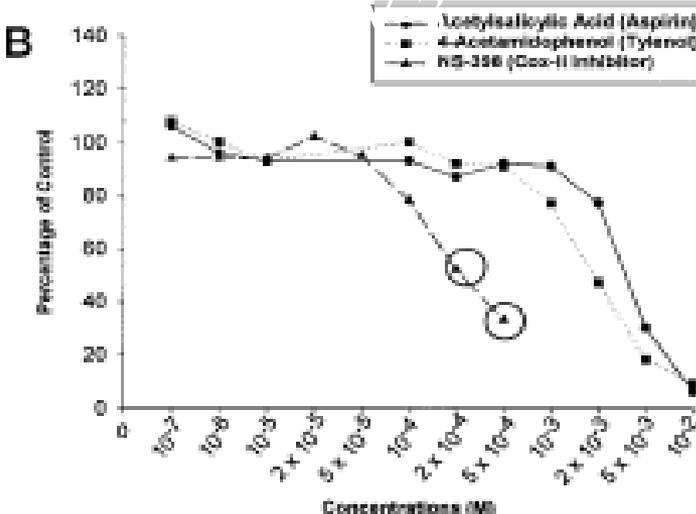
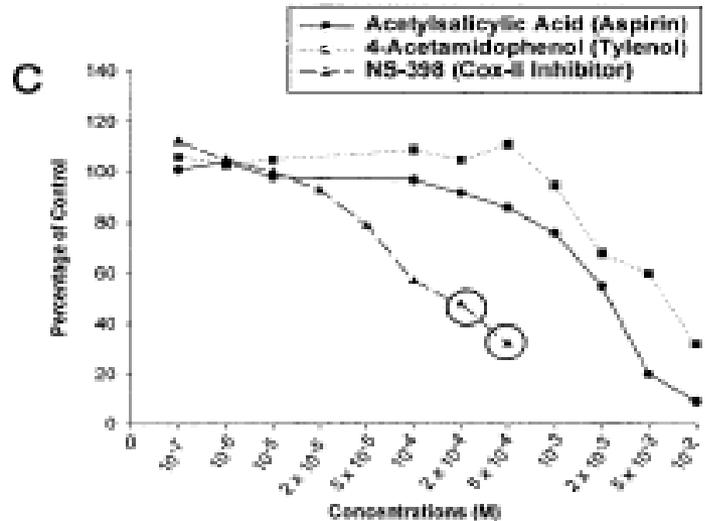
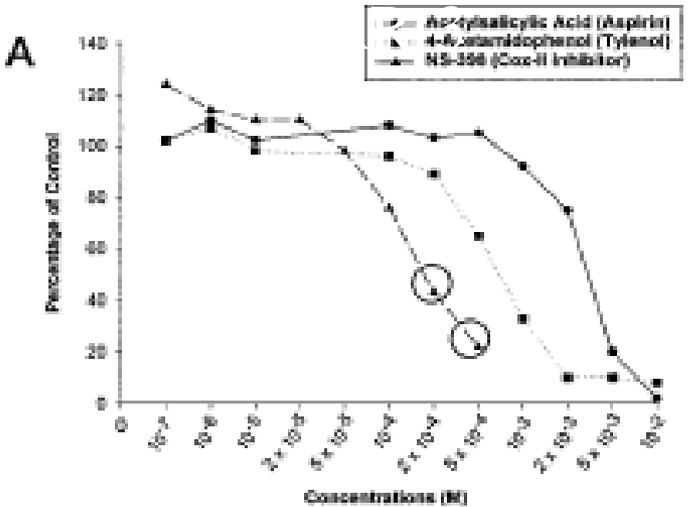
Роль PGE2 в выживаемости при онкооперации

Tumour cells that survive will become trapped in the capillary beds of distant organs, extravasate, proliferate, and ultimately develop their own blood supply. The mediators of this process of angiogenesis include vascular epidermal growth factor (VEGF) and prostaglandin E2.⁷ These cells are now

Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents (NSAIDs) on Ovarian Carcinoma Cell Lines : Preclinical Evaluation of NSAIDs as Chemopreventive Agents

Cristina Rodríguez-Burford, Mack N. Barnes, Denise K. Oelschlager, et al.

Clin Cancer Res 2002;8:202-209. Published online January 1, 2002.



В различных линиях опухолевых клеток карциномы яичников (OVCAR-3, SK-OV-3 и Caov-3) добавление НПВС дозозависимо уменьшало количество опухолевых клеток при сравнении с контрольной группой. Торможения роста опухолевых клеток показано во всех линиях опухолевых клеток

Table 2 Anaesthetic drugs and host defences

Drug	Potential effect on anti-tumour host defences
Ketamine	Reduced NK cell activity and number in animal models
Thiopental	Reduced NK cell activity and number in animal models
Propofol	Reduced NK cell number in animal models
Volatile agents	Inhibits interferon stimulation of NK cell cytotoxicity in animal models Reduces NK cell number in humans; associated with worse outcome when compared with local anaesthesia for melanoma excision
Nitrous oxide	Associated with acceleration in development of lung and liver metastases in animal models No effect on cancer outcome after surgery for

РА и онкология

Table 1 Surgical factors that may promote development of metastases

	Proposed mechanism	Example
Handling and disruption of tumour	Release of tumour cells into the circulation	Number of circulating tumour cells shown to be increased after surgery
Decrease in circulating anti-angiogenic factors	Primary tumour may release these factors; removal of the tumour	Angiostatin and endostatin (both anti-angiogenic) may be secreted by primary tumour

Local anaesthetic drugs

Lidocaine inhibits EGF receptor and tumour cell proliferation *in vitro*; ropivacaine inhibits growth of cancer cells

	activity in animal models
	Inhibits NK cell activity in humans
Fentanyl	Inhibits NK cell activity in humans
Tramadol	Stimulates NK cell activity in animal models Stimulates NK cell activity in humans

due to surgery	suppressed for days; loss of tumour surveillance protection	cells, cytotoxic T-lymphocytes, dendritic cells, and T-helper cells
----------------	---	---

Местные анестетики и опухолевый процесс

- Лидокаин

- обладает противоопухолевым эффектом у людей

- Sakaguchi M. Anesth Analg 2006*

- в клинических концентрациях обладает прямым ингибиторным эффектом на EGF-рецепторы, тормозит пролиферацию опухолевых клеток

- тормозит инвазивную способность раковых клеток у людей

- Mammoto T. J Cell Physiol 2002*

Местные анестетики и опухолевый процесс

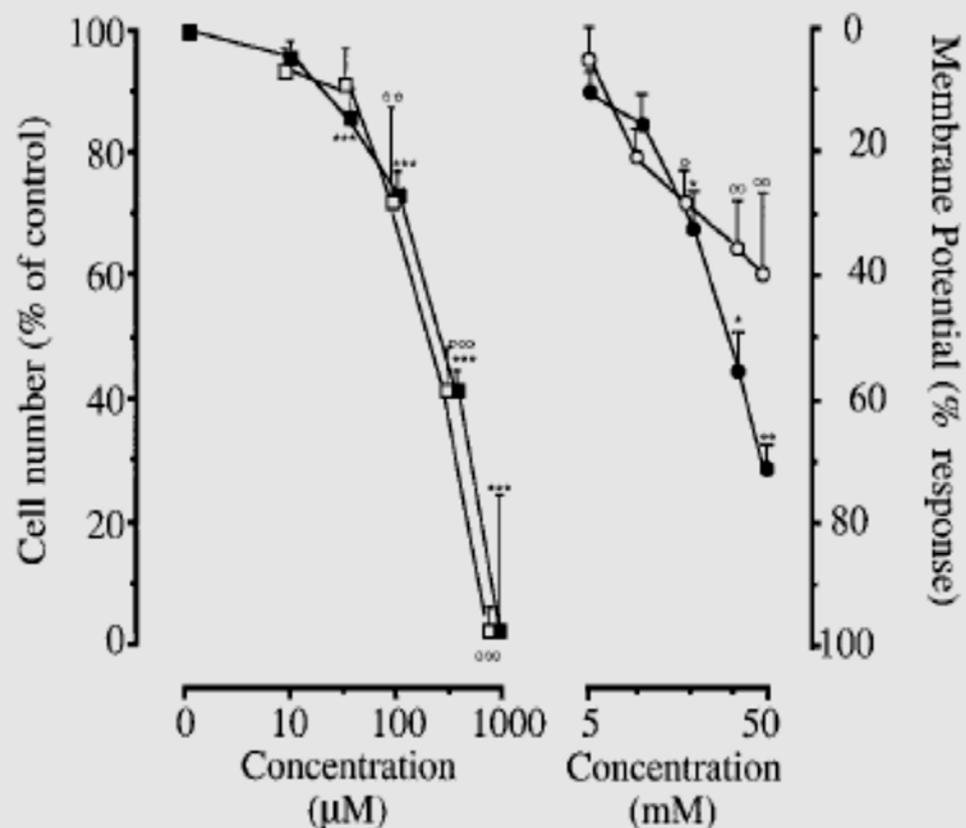
- Ропивакаин

- подавляет *in vitro* рост раковых клеток у больных аденокарциномой сигмовидной кишки

- обладает антипролиферативным или цитотоксическим эффектами на опухолевые клетки

Martinsson T. J Pharmacol Exp Ther 1999

Ropivacaine Inhibits Serum-Induced Proliferation of Colon Adenocarcinoma Cells In Vitro



**МА дозозависимо
вызывает деполяризацию
мембраны HT-29 клеток,
по силе и величине дос-
таточной для торможения
пролиферации HT-29
клеток**

Fig. 4. Effects of ropivacaine (■) and elevated extracellular K⁺ (□) on HT-29 cell proliferation in 1% FCS and on membrane depolarization (ropivacaine, □; K⁺, ○) of these cells. The results are mean ± S.E.M. (n =

РА и опухолевый процесс

REVIEW ARTICLES

Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence

G. L. Snyder^{1,2*} and S. Greenberg^{1,2}

Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anaesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006; 105: 660–4

Снижение в 4 раза риска рецидива и метастазирования рака молочной железы при использовании ОА + ПВБ по сравнению ОА + опиоиды

Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anaesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008; 109: 180–7

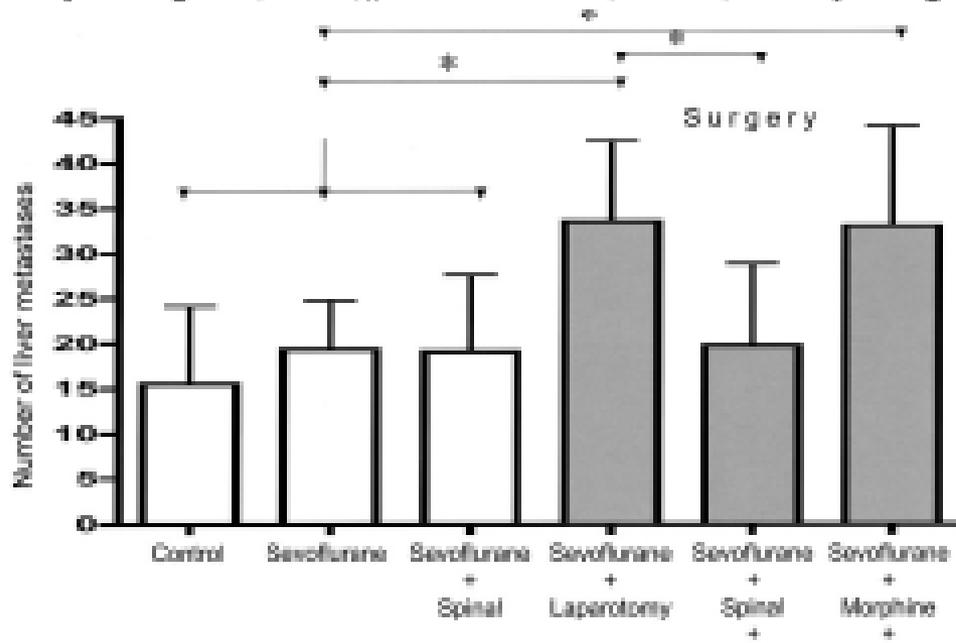
Снижение на 57% уровня биохимических маркеров рецидива рака предстательной железы при использовании ЭА по сравнению с анальгезией опиоидами

Table 3 Retrospective analyses suggesting benefit for regional analgesia

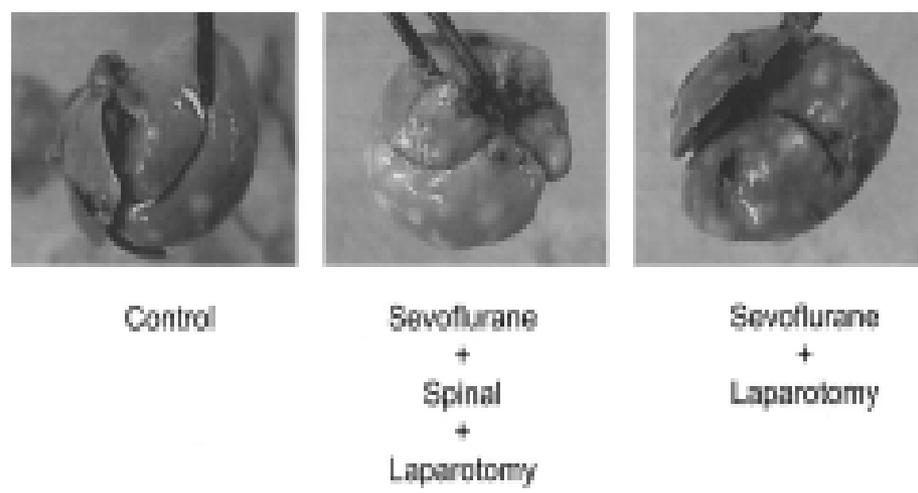
	Exadaktylos and colleagues ²	Biki and colleagues ⁹
Study design	Retrospective	Retrospective
Surgery	Mastectomy and axillary clearance for breast cancer	Open radical prostatectomy for prostate cancer
Total number of patients	129	225
Regional technique used	Paravertebral catheter placed at T2 or T3 level; used intra-operatively and for 48 h after operation	Thoracic epidural placed at T11; used for 48–72 h after operation
Control group	Balanced general anaesthesia with postoperative patient-controlled morphine analgesia	Balanced general anaesthesia with postoperative patient-controlled morphine analgesia
Duration of follow-up	32 (5) months	2.8–12.8 yr
Endpoint	Recurrence- and metastasis-free survival	Increase in prostate-specific antigen levels
Result	94% in paravertebral group vs 77% in control group at 36 months	Kaplan–Meier recurrence-free survival estimate at final observation was 76% in epidural group vs 49% in control group

Combined Spinal and General Anesthesia Attenuates Liver Metastasis by Preserving Th1/Th2 Cytokine Balance

Hiroki Wada, M.D.,* Shuhji Seki, M.D., Ph.D.,† Tetsuya Takahashi, M.D.,‡ Nobuaki Kawarabayashi, M.D.,§ Hideyuki Higuchi, M.D.,|| Yoshiko Habu, M.Sc.,# Shinya Sugahara, M.D.,** Tomiei Kazama, M.D.††



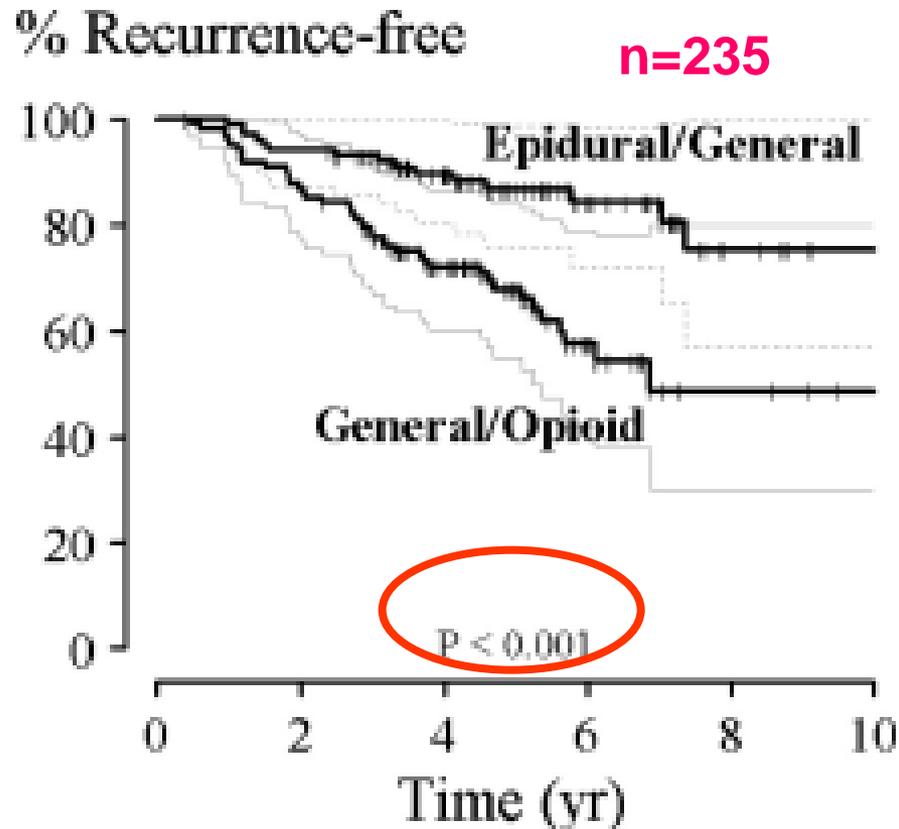
Количество mts в печени



Результаты данного исследования показали, что СМА с ОА может ослаблять супрессию противоопухолевого иммунитета, включая печеночные натуральные киллеры и клетки натуральных Т киллеров.

Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence

Barbara Biki, M.D.,* Edward Mascha, Ph.D.,† Denis C. Moriarty, M.D.,‡ John M. Fitzpatrick, M.D.,§ Daniel I. Sessler, M.D.,|| Donal J. Buggy, M.D., M.Sc., F.R.C.P.I., F.C.A.R.C.S.I., F.R.C.A.#



In summary, cancer surgery releases tumor cells into surrounding healthy tissue and into the systemic circulation. We speculate that whether this minimal residual disease becomes established as recurrent cancer or metastases depends on immune competence in the immediate perioperative period. Regional anesthesia and analgesia may help to preserve immune function by attenuating the surgical stress response, decreasing anesthetic requirement, and diminishing the need for opioids. Consistent with this theory, radical prostatectomy with epidural analgesia was associated with a substantial and statistically significant reduction in biochemical evidence of cancer recurrence.

Anesthesiology 2008; 109:180-187

Радикальная простатэктомия под ЭА была связана со значительным и статистически значимым снижением биохимических маркеров метастазирования предстательной железы (РСА)

Can Anesthetic Technique for Primary Breast Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis?

Aristomenis K. Exadaktylos, M.D.,* Donal J. Buggy, M.D., M.Sc., D.M.E., F.R.C.P.I., F.C.A.R.C.S.I., F.R.C.A.,† Denis C. Moriarty, F.C.A.R.C.S.I.,‡ Edward Mascha, Ph.D.,§ Daniel I. Sessler, M.D., Ph.D.||

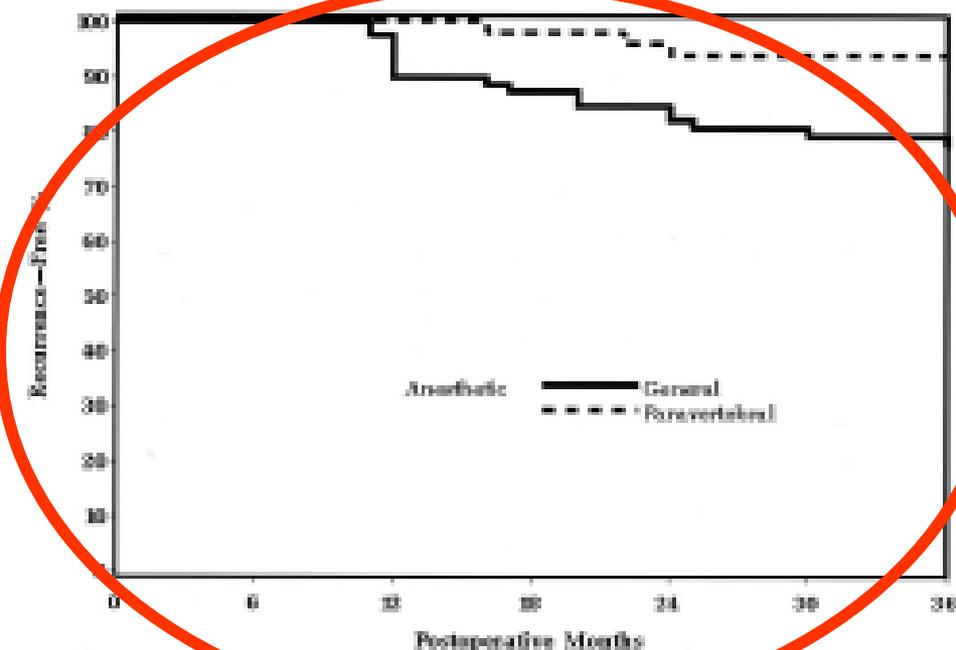


Fig. 1. Univariate association between paravertebral block and cancer recurrence, $P = 0.015$ log-rank test. The association remained significant ($P = 0.012$) in a multivariable model adjusting for histologic grade and number of axillary nodes.

Выводы:
Мы наблюдали
существенное снижение
опухолевой прогрессии и
метастазирования когда
операции на молочной
железе были выполнены
под паравертебральной
анестезией и аналгезией.

In summary, we observed a substantial reduction in tumor recurrence and metastases when breast cancer surgery was performed with paravertebral anesthesia and analgesia. Cancer surgery releases tumor cells into

Effect of Anesthetic Technique on Serum Vascular Endothelial Growth Factor C and Transforming Growth Factor β in Women Undergoing Anesthesia and Surgery for Breast Cancer

Anesthesiology 2010; 113:1118-25

Micheal Looney, F.C.A.I.,* Peter Doran, Ph.D.,†

Donal J. Buggy, M.D., M.Sc., D.M.E., F.R.C.P.I., F.C.A.I., F.R.C.A.‡

In conclusion, in this randomized, controlled clinical trial measuring serum markers of breast cancer growth and angiogenesis in women with primary breast cancer, we found that GA increased postoperative serum concentrations of VEGF

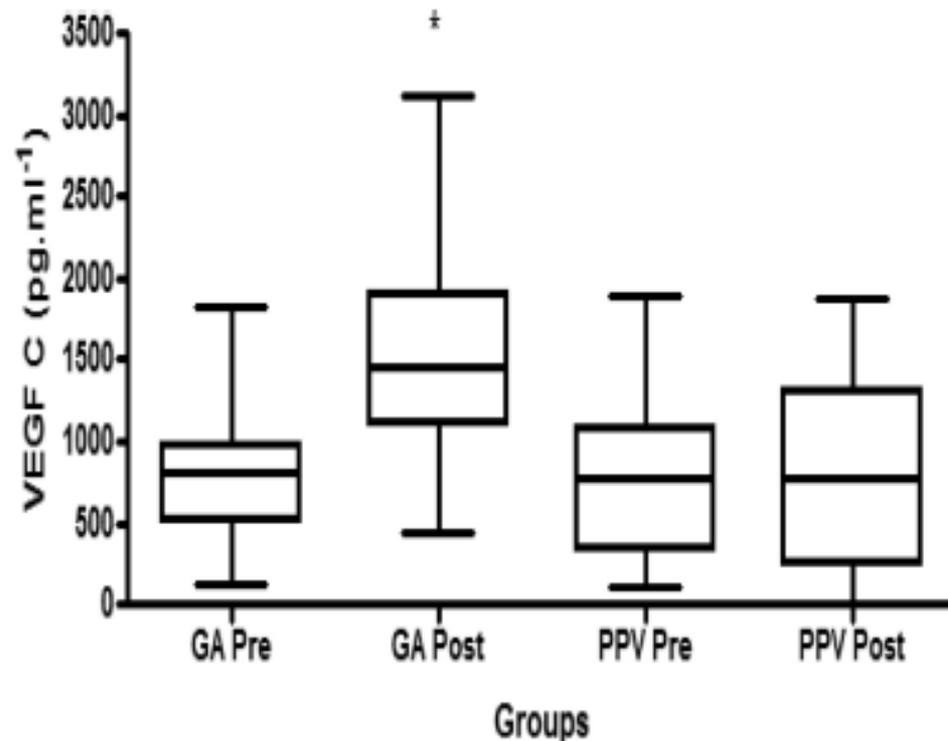


Fig. 2. Median (interquartile range) vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) concentrations are shown. * $P = 0.01$, higher general anesthesia (GA) postoperative values versus GA preoperative and propofol-paravertebral (PPV) postoperative values. Horizontal line denotes median values,

ОА увеличивает концентрацию VEGF C после мастэктомии по сравнению с ПВБ, подтверждая, что выбор метода анестезии может влиять на результаты лечения рака молочной железы.

Золотые стандарты РА

- ❖ Установил//использовал катетер во время операции – используй его и после неё
- ❖ Подумай о безопасности и эффективности продленного использования катетера

Зачем?

***В онкологии* неадекватное лечение
послеоперационной боли –
неблагоприятный фактор раковой
прогрессии**

Kavanagh T., Buggy D.J. Current Opinion in Anaesthesiology, April 2012.

Kurosawa S. Current Opinion in Anaesthesiology, June 2012



МПЦ «Анеста», из личного архива, октябрь 2016



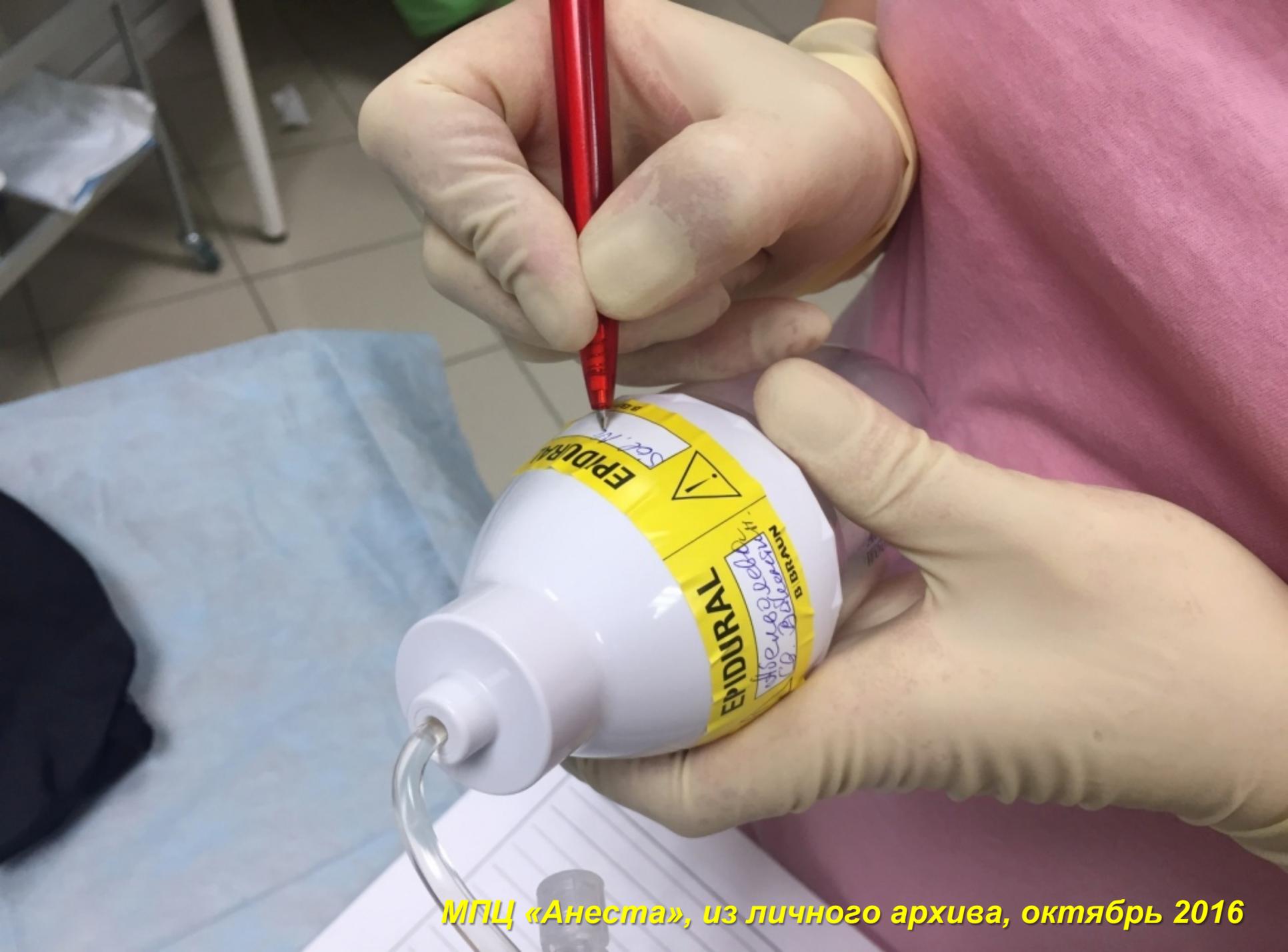
МГЦ «Анеста», из личного архива, октябрь 2016



МПЦ «Анеста», из личного архива, октябрь 2016



МПЦ «Анеста», из личного архива, октябрь 2016



МГЦ «Анеста», из личного архива, октябрь 2016

Зачем нужна продленная РА?

- ❖ Увеличивает возможности для ранней активизации пациента

Зачем нужна продленная РА?

- ❖ Увеличивает возможности для ранней активизации пациента
- ❖ **Снижает риск пневмонии и ТГВ**

Зачем нужна продленная РА?

- ❖ Увеличивает возможности для ранней активизации пациента
- ❖ Снижает риск пневмонии и ТГВ
- ❖ **Снижает время пребывания в стационаре**



МПЦ «Анеста», из личного архива, октябрь 2016

Зачем нужна продленная РА?

- ❖ Увеличивает возможности для ранней активизации пациента
- ❖ Снижает риск пневмонии и ТГВ
- ❖ Снижает время пребывания в стационаре
- ❖ **Снижает риск рецидива и метастазирования опухоли!!!**

Давайте обсудим?