

Implicaciones de la técnica anestésico-analgésica en el resultado después de la cirugía de cáncer

María José Hernández Cádiz (FEA)

Carlos Pintado Hernández (MIR2)

Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**

Epidemiología

- El cáncer es una de las principales causas de **muerte** en el “primer mundo”.
- 14 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2012 (EUCAN y GLOBOCAN, OMS) y 8,2 millones de muertos.
- Las estimaciones, en las dos próximas décadas, 22 millones de casos nuevos al año.
- En muchos casos la muerte sobreviene por metástasis o recurrencia.



Incidencia estimada de los tumores más frecuentes a nivel mundial en el año 2012 (ambos sexos).



GLOBOCAN 2012 (IARC) - 26.12.2016



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017

Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2015 (ambos sexos).



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**



Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España **en varones** en el año 2015.



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017

Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España **en mujeres** en el año 2015.



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**

Mortalidad estimada por tipo de tumor (10 tumores más frecuentes) en España para el año 2014.



Instituto de Salud Carlos III. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. 2014

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 27 de Noviembre de 2017



Introducción

- La respuesta al estrés quirúrgico influye en la **diseminación** del cáncer y la aparición de **metástasis**.
- El **manejo anestésico** podría influir en los resultados a largo plazo en la cirugía del cáncer.
- Periodo crítico **perioperatorio**.



[Anesthesiology. 2006 Oct; 105\(4\): 660–664.](#)

Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis?

[Aristomenis K Exadaktylos, MD,*](#) [Donal J Buggy, MD, MSc, FRCPI, FCARCSI, FRCA,†](#) [Denis C Moriarty, FCARCSI](#)
[Edward Mascha, PhD,‡](#) and [Daniel I Sessler, MD PhD#](#)



- Por primera vez se presenta la hipótesis sobre la influencia de los factores perioperatorios, incluidos el manejo analgésico y anestésico, relacionados con el resultado de la cirugía de cáncer.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**

Dificultad del tema ...

- Gran cantidad de estudios *in vitro*.
- *In vivo*, diseño retrospectivo. Empezando a publicar ensayos prospectivos.
- Diferencias en el diseño de los estudios (estadio del cáncer en el momento de la cirugía, el tipo de tumor, las terapias adyuvantes,...) generan **sesgos**.
- Los continuos **cambios** en el manejo quirúrgico y oncológico (cirugía mínimamente invasiva, neoadyuvancia...) también complican la comparación.



Periodo perioperatorio

- Reacciones neuroendocrinas, humorales e inmunitarias con resultado de **inmunosupresión postoperatoria**.
- **Vulnerabilidad** para el crecimiento y la diseminación metastásica.



Respuesta inmunitaria

- **Reacción Neuroendocrina**
 - Liberación de catecolaminas que se unen a:
 - Receptores β de las células tumorales \Rightarrow crecimiento, diseminación y angiogénesis
 - Receptores β_2 de células citotóxicas, disminuyendo inmunidad celular.
 - Liberación de glucocorticoides que inhiben la inmunidad celular.



- **Respuesta inflamatoria**
- Microentorno tumoral.
- IL-2, IL12, IFN γ y TNF estimulan las NK.
- IL6, 8 y 10 deprimen IC.
- Desequilibrio hacia la inmunosupresión.



- **Inmunidad celular**

- Células NK como primera línea de defensa antitumoral.
- Diferenciación de las T *helper* hacia Th2 con menor actividad antitumoral.
- Nuevas estirpes: LT marginales hepáticos y pulmonares con capacidad para depurar células tumorales.



- **Angiogénesis**

- A través de VEGF y PGE2.

- Liberación de **factores de crecimiento**

- Factor inducido por hipoxia (HIF) que promueve la progresión tumoral y es activado por algunos agentes anestésicos.

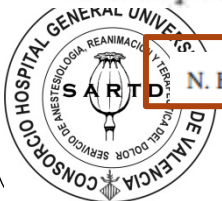


FACTORES PERIOPERATORIOS INMUNOMODULADORES

<i>Factor</i>	<i>Mecanismo probable</i>
<i>Immunosupresión</i>	
<i>Cirugía</i>	Respuesta neuroendocrina-humoral-inmunitaria al estrés Manipulación/dispersión tumoral Disminución factores anti-angiogénicos Aumento factores de crecimiento tumoral Disminución de la IC
<i>Dolor</i>	Disminuye la IC Aumenta la respuesta adrenérgica
<i>Opioides</i>	Inhiben la inmunidad celular y humoral Estimulan la angiogénesis Activan los ROM de las células tumorales (19-21) Promueven la migración tumoral celular <i>in vitro</i>
<i>A. volátiles</i>	Posible disminución de la actividad leucocitaria Incremento del HIF y de la angiogénesis (5,13)
<i>Transfusión</i>	Asociada a inmunosupresión, recurrencia oncológica y disminución de la supervivencia (12,13)
<i>Hipotermia</i>	Estimulación simpática y liberación de glucocorticoides. Incremento del sangrado y la transfusión Supresión de la IC (1,12)
<i>Estrés psicológico</i>	Asociado a depresión, inmunosupresión y progresión oncológica (17)

N. ESTEVE ET AL. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 21, N.º 3, Mayo-Junio 2014

**SARTD-CHGV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**



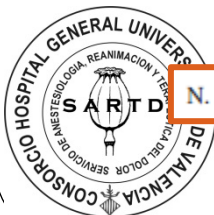
Immunoprotección

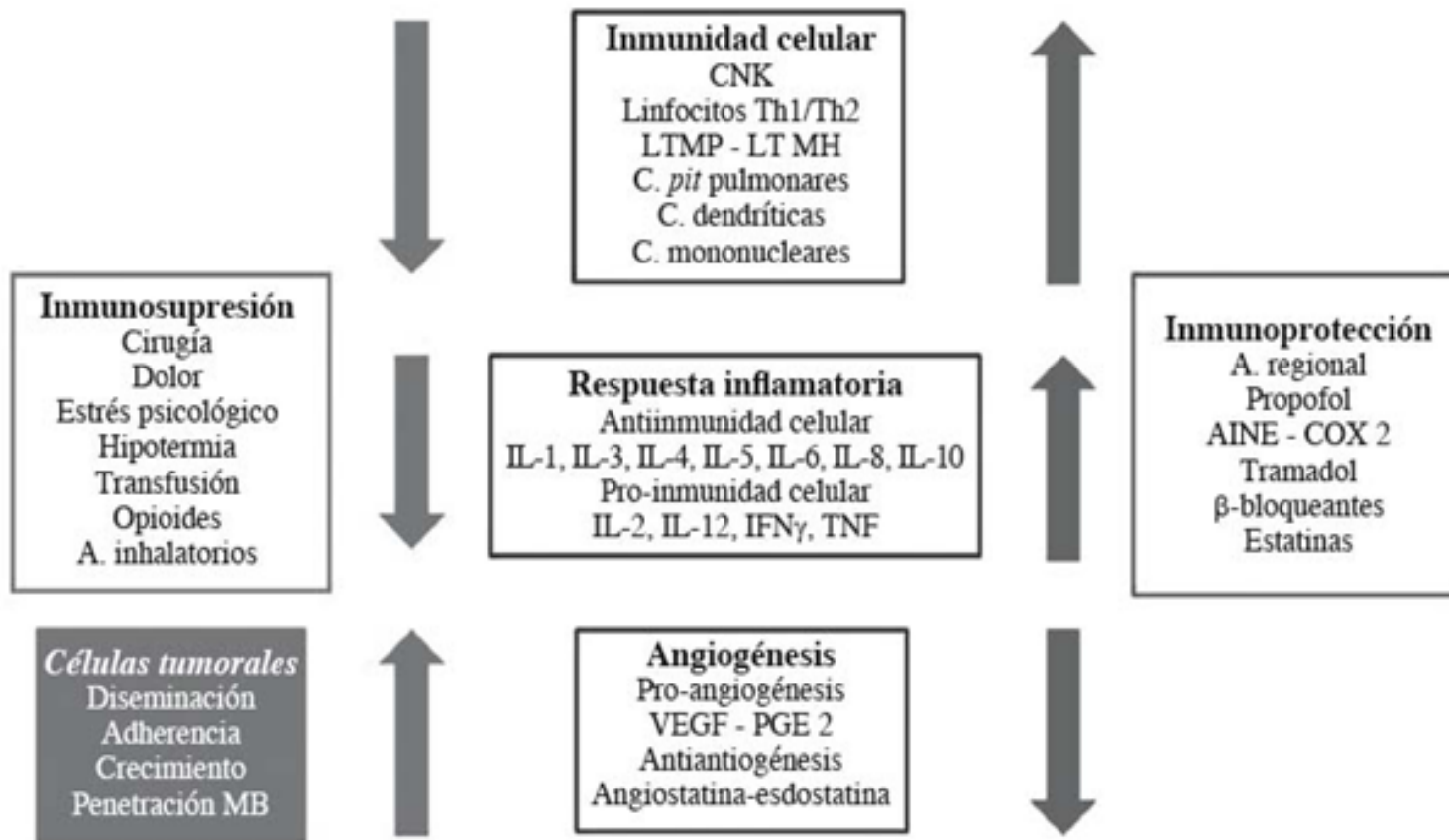
<i>Anestesia regional</i>	Preserva la IC Disminuye la respuesta al estrés Disminuye el consumo de opioides Resultados clínicos contradictorios
<i>Propofol</i>	Disminuye la migración celular tumoral <i>in vitro</i> Preserva la IC (5,6) Disminuye el HIF
<i>AINE-COX-2</i>	Bloqueo síntesis PG Bloqueo receptores COX 1 y 2 en células tumorales (17) Disminuyen progresión tumoral/inmunosupresión asociada a PG Disminuye incidencia cáncer CR (E.O.)
<i>Anestésicos locales</i>	Probable efecto citotóxico en las células neoplásicas
<i>Tramadol</i>	Potencia la IC (10)
<i>β-bloqueantes</i>	Bloquean los β-receptores de las células tumorales (1,15) Disminuyen la inmunosupresión asociada a CAT (17)
<i>Estatinas</i>	Efecto antiangiogénico, inmunomodulador y antiinflamatorio Disminuye incidencia cáncer (CR) (11), próstata, mama y piel (E.O.)

IC: inmunidad celular; ROM: receptores opioides μ ; HIF: factor inducido por la hipoxia, de crecimiento tumoral; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX 2: inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2; PG: prostaglandinas; CR: colorrectal; E.O: estudios observacionales; CAT: catecolaminas.

N. ESTEVE ET AL. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 21, N.º 3, Mayo-Junio 2014

**SARTD-CHGV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**





Esquema de los efectos de la cirugía, la anestesia y los factores perioperatorios sobre la inmunidad tumoral (CNK: células *natural-killer*; LTh: linfocitos T *helper*; LT MP: linfocitos T marginales pulmonares; LT MH: LT marginales hepáticos. IL: interleukinas; IFN γ : interferón γ ; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor vascular de crecimiento endotelial; PGE 2: prostaglandina E 2; AINE: anti-inflamatorios no esteroideos; COX 2: inhibidores de la Ciclo-oxigenasa; MB: membrana basal).

N. ESTEVE ET AL. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 21, N.º 3, Mayo-Junio 2014


SARTD-CHGV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017



Bibliografía

Can J Anesth/J Can Anesth (2016) 63:184–192
DOI 10.1007/s12630-015-0523-8

Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis?

Kathryn Byrne, MD · Kirk J. Levins, PhD · Donal J. Buggy, MD 

Received: 16 June 2015 / Revised: 22 September 2015 / Accepted: 15 October 2015 / Published online: 23 October 2015
© Canadian Anesthesiologists' Society 2015

The Effects of Anesthetics on Recurrence and Metastasis of Cancer, and Clinical Implications

Wenjing Yang,^{a,b} Jun Cai,^b Catherine Zabkiewicz,^b Huiming Zhang,^c Fiona Ruge,^b and Wen G. Jiang^{b,d}

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶

World J Oncol. 2017 Jun; 8(3): 63–70
Published online 2017 Jun 9

¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica?

N. Esteve, A. Ferrer, C. Mora, G. Gómez, H. Ribera y P. Garrido

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, Islas Baleares

Rev Soc
2014; 2

Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery.

Gottschalk A¹, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiourine M.

Anesth Analg. 2010 Jun 1;110(6):1636–43. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6. Epub 2010 Apr 30.

PMID: 20435944 DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6

Anesthetics impact on cancer recurrence: What do we know?

Bharati SJ¹, Chowdhury T², Bergese SD³, Ghosh S⁴.

J Cancer Res Ther. 2016 Apr-Jun;12(2):464–8. doi: 10.4103/0973-1482.148670.

PMID: 27461594 DOI: 10.4103/0973-1482.148670

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**



¿Cuál es la influencia de cada agente anestésico?



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**

Agentes anestésicos volátiles

- Inhiben el sistema inmune disminuyendo la función de las células NK
- Estudios *in vitro* han demostrado diseminación tumoral e *in vivo* peores resultados en supervivencia con anestésicos volátiles



- **Isoflurano**

- ↑ expresión de IGF-1, la progresión del ciclo celular y la proliferación celular en células de cáncer ovárico.
- ↑ la producción de metaloproteinasas (migración local).
 - Un ECA de pacientes con cáncer de colon → aumento de niveles séricos de VEGF y TGFB1 en anestesia con gases respecto a propofol y epidural.
- ↑ de expresión de HIF y VEGF

- **Sevoflurano**

- ↑ de expresión de HIF.
 - *Kvolik et al*: aumento de la expresión de genes de p53 y caspasa-3 en células de cáncer de colon, disminución de la expresión de los mismos en cáncer laríngeo → **Dependencia de la línea celular?**
- En cambio, podría disminuir VEGF e inhibir el crecimiento de las células de glioma.



- **Xenon**

- In vitro inhibe la viabilidad de las células tumorales y reduce la secreción de VEGF.

- **Óxido nítrico**

- Acelera el desarrollo de metástasis de pulmón e hígado en modelos animales.
- No afecta a los resultados de la cirugía colorrectal en humanos.



Agentes anestésicos intravenosos

- **Propofol**

- Protege el sistema inmune de la supresión perioperatoria y limita la respuesta inflamatoria.
- Efecto inmunoprotector inhibiendo COX-2.
- En animales hay una relación inversa entre la administración de propofol y la aparición de metástasis en cáncer pulmonar
- In vitro sobre células cancerosas puede activar la apoptosis y limitar el crecimiento



- **Etomidato**

- Escasa literatura
- In vivo redujo la viabilidad de macrófagos de manera dosis-dependiente.

- **Ketamina**

- Disminuye la actividad de NK por su interacción con receptores α y β adrenérgicos.



Técnicas neuroaxiales

- Menor activación de la respuesta al estrés y menor necesidad de opioides y, en consecuencia, una **menor inmunosupresión**.
- En pacientes con prostatectomía radical, la anestesia general sin técnicas neuroaxiales se ha asociado a un riesgo relativo (RR) de 1,3 a 6 de **progresión sistémica**.
- Con independencia de las técnicas, la lidocaína y la ropivacaína han demostrado efecto **antiproliferativo** in vitro al inhibir el protooncogen Src.



TABLA II. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL IMPACTO DE LAS TÉCNICAS ANESTÉSICAS Y ANALGÉSICAS EN LA RECURRENCIA ONCOLÓGICA

<i>Referencia</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Procedimiento quirúrgico</i>	<i>Técnica</i>	<i>Resultados</i>
<i>Schlagenhauff et al. (2000) (40)</i>	Retrospectivo	Escisión melanoma cutáneo	A Local (n = 2.185) AG (n = 2.136)	Discreto incremento del riesgo de mortalidad en AG
<i>Exadaktylos et al. (2006) (42)</i>	Retrospectivo	Mastectomía por cáncer de mama	AG + APV (n = 50) AG + PCAIV (n = 79)	Menor recurrencia en AG + APV
<i>Biki et al. (2008) (36)</i>	Retrospectivo	Prostatectomía radical abierta por cáncer de próstata	AG + AE (n = 102) AG + AO (n = 123)	Menor recurrencia bioquímica en AE
<i>Christopherson et al. (2008) (33)</i>	Retrospectivo	C CCR abierta	AG + AE (n = 85) AG + AO (n = 95)	Mayor supervivencia en AE pero no en CC con metástasis
<i>Wuethrich et al. (2010) (37)</i>	Retrospectivo	Prostatectomía radical abierta por cáncer de próstata	AG + AE (n = 103) AG + AO (n = 158)	Menor recurrencia oncológica en AE. No diferencias supervivencia
<i>Tsui et al. (2010) (39)</i>	Análisis secundario de un ECA	Prostatectomía radical abierta por cáncer de próstata	AG + AE (n = 49) AG + AO (n = 50)	No diferencias supervivencia

N. ESTEVE ET AL. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 21, N.º 3, Mayo-Junio 2014

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**



<i>Gottschalk et al.</i> (2010) (28)	Retrospectivo	C CCR abierta	AG + AE (n = 256) AG + AO (n = 253)	Menor recurrencia solo en el grupo de AE mayores de 64 años
<i>Ishmail et al.</i> (2010) (27)	Retrospectivo	Braquiterapia para cáncer cérvix	AI (n = 63) AG (n = 69)	No diferencias
<i>Looney et al.</i> (2010) (43)	Prospectivo	Cirugía cáncer de mama	Propofol + APV (n = 20) SV + PCAIV (n = 20)	Disminución del VEGF postoperatorio en propofol + APV
<i>Forget P et al.</i> (2011) (38)	Retrospectivo	Prostatectomía radical abierta por cáncer de próstata	AG + AE (n = 578) AG + AO (n = 533)	No diferencias recurrencia bioquímica
<i>Gupta et al.</i> (2011) (29)	Retrospectivo	C CCR abierta	AG + AE (n = 562) AG + AO (n = 93)	Mayor mortalidad en recto AO, pero no en colon

AG: anestesia general; APV: analgesia paravertebral; PCAIV: analgesia intravenosa controlada por el paciente; AO: analgesia opiode; AI: anestesia intradural; CC: cáncer de colon; ECA: ensayo controlado aleatorizado; SV: sevofurano; VEGF: factor vascular de crecimiento endotelial; C CCR: cirugía por cáncer colorrectal.



<i>Referencia</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Procedimiento quirúrgico</i>	<i>Técnica</i>	<i>Resultados</i>
<i>Lin et al. (2011) (22)</i>	Retrospectivo	Laparotomía carcinoma ovario	AG + AE (n = 106) AG + AO (n = 37)	Mayor supervivencia AE a 3 y 5 años
<i>Myles et al. (2011) (34)</i>	Prospectivo ECA	Cirugía abdominal mayor abierta	AG + AE (n = 230) AG + AO (n = 216)	No diferencias
<i>De Oliveira et al. (2011) (23)</i>	Retrospectivo	Cirugía citorreducción cáncer ovario	AG + AE (n = 55) AG + AO (n = 127)	Menor recurrencia en AE
<i>Moselli NM et al. (2011) (31)</i>	Prospectivo ECA	C CCR abierta	AG + AE (n = 18) AG + AO (n = 12)	Disminución respuesta inflamatoria AE
<i>Lai et al. (2012) (26)</i>	Retrospectivo	Ablación radiofrecuencia CHC	AG + AE (n = 62) AG + AO (n = 117)	Menor recurrencia en AG. No diferencias en supervivencia
<i>Day et al. (32) (2012)</i>	Retrospectivo	C CCR laparoscópica	AG + AE (n = 7) AG + AO (n = 173) AG + AI (n = 144)	No diferencias

N. ESTEVE ET AL. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 21, N.º 3, Mayo-Junio 2014

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**



<i>Gottschalk et al.</i> (2012) (41)	Retrospectivo	Lifadenectomía melanoma	AI (n = 52) AG + AO (n = 221)	No diferencias significativas. No diferencias propofol / A. inhalatorios
<i>Capmas P et al.</i> (2012) (24)	Retrospectivo	Cirugía citorreducción cáncer ovario	AG + AE (n = 51) AG + AO (n = 53)	No diferencias
<i>Dong H et al.</i> (2012) (25)	Prospectivo ECA	Cirugía citorreducción cáncer ovario	AG + AE (n = 31) AG + AO (n = 30)	Mayor inmunidad celular y humoral con AE
<i>Cummings KC et al.</i> (2012) (30)	Observacional Base de datos Medicare	C CCR abierta 1996 -2005	AG + AE (n = 9.670) AG+AO (n = 32.481)	Mayor supervivencia a 5 años de AE. No diferencias en recurrencia

AG: anestesia general; APV: analgesia paravertebral; PCAIV: analgesia intravenosa controlada por el paciente; AO: analgesia opioide; CC: cáncer de colon; ECA: ensayo controlado aleatorizado; C CCR: cirugía por cáncer colorrectal; CHC: carcinoma hepatocelular; AI: anestesia intradural.

N. ESTEVE ET AL. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 21, N.º 3, Mayo-Junio 2014



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**

Técnicas neuroaxiales

- Metaanálisis compara el efecto de la anestesia general combinada o no con anestesia neuroaxial en términos de supervivencia y en tiempo libre de enfermedad.

The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis

[Meilin Weng](#),¹ [Wankun Chen](#),¹ [Wenting Hou](#),¹ [Lihong Li](#),¹ [Ming Ding](#),² and [Changhong Miao](#)¹

[Oncotarget](#). 2016 Mar 22; 7(12): 15262–15273.

Published online 2016 Feb 24. doi: [10.18632/oncotarget.7683](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7683)

- Se detectó una supervivencia mayor en cáncer colorrectal cuando se añadía anestesia neuroaxial. Sin cambios en el caso de la cirugía de próstata
- El tiempo libre de enfermedad también es mayor respecto a la anestesia general a solas.

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**



Analgesia

- **Opioides**

- Útiles para controlar el dolor postoperatorio y reducir el estrés
- **Disminuyen** por sí mismos la inmunidad tanto celular como humoral.
- Estímulo directo **proangiogénico** y de **crecimiento** tumoral.
- Aún así, no hay datos que indiquen que favorezcan el desarrollo del cáncer.



● Opioides

- **El tramadol** estimula la actividad NK en animales y humanos, efecto que **no** presenta la morfina.
- De momento no se ha estudiado el efecto de la administración neuroaxial de opioides en la progresión tumoral.
- Los resultados en cuanto a opioides sintéticos son contradictorios, de hecho, el fentanilo parece potenciar la función de las células NK en voluntarios sanos.



- **Antagonistas de los receptores opioides μ (MOR)**

- **Metilnaltrexona**

- Efecto bloqueante de la acción inmunosupresora de los opioides.
- Parece potenciar el efecto de los quimioterápicos independientemente de la presencia de opioides.

Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial.

Yuan CS¹, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, Roizen MF.

JAMA. 2000 Jan 19;283(3):367-72.

Treatment with methylnaltrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer.

Janku F¹, Johnson LK², Karp DD¹, Atkins JT¹, Singleton PA^{3,4}, Moss J⁵.

Ann Oncol. 2016 Nov;27(11):2032-2038. Epub 2016 Aug 29.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**

- **Antiinflamatorios no esteroideos**

- Permite reducir la cantidad de opioides y su efecto inmunosupresor

- Además, tres posibles mecanismos:

1. La expresión de COX2 en células tumorales les aporta **resistencia a la apoptosis**
2. Disminuye la producción de prostaglandinas por las células NK
3. Un mecanismo no relacionado con la COX parece **bloquear** la reproducción celular en células cancerosas ⇨ tumores no productores de COX2 como el de próstata, también limitan su crecimiento con inhibidores selectivos COX2 como celecoxib



● **Antiinflamatorios no esteroideos**

- AAS en un metanálisis estableció que su uso crónico reducía el riesgo de cáncer metastásico.
- El uso intraoperatorio de ketorolaco y diclofenaco en cáncer de mama prolongó el periodo libre de enfermedad y la supervivencia.
- Celecoxib está aceptado por la FDA para la prevención del cáncer colorrectal en pacientes de alto riesgo con susceptibilidad preexistente como poliposis adenomatosa.



Otros agentes

- **Agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos**

- Receptores $\alpha 2$ presentes en células epiteliales de mama. *In vitro* ha potenciado el crecimiento y, al contrario, los antagonistas controlaron el crecimiento.
- Posible **terapia adyuvante**.



- **βbloqueantes**

- Actúan **inhibiendo** una señal inducida por catecolaminas sobre receptores presentes en células tumorales.
- La experimentación con βbloqueantes en animales afirma que podrían resultar beneficiosos previniendo la **progresión metastásica** en humanos.



- **La inhibición perioperatoria de COX-2 y señalización β -adrenérgica: estrategia segura y efectiva** para inhibir vías relacionadas con la metástasis y la recurrencia en cáncer de mama.
 1. Una reducción en transcripción de factores prometastásicos y proinflamatorios,
 2. Un control del aumento prequirúrgico de PCR e IL6
 3. Un menor descenso de IL12 e IFNy.

Perioperative COX-2 and β -Adrenergic Blockade Improves Metastatic Biomarkers in Breast Cancer Patients in a Phase-II Randomized Trial.

Shaashua L¹, Shabat-Simon M¹, Halдар R¹, Matzner P¹, Zmora O², Shabtai M², Sharon E³, Allweis T⁴, Barshack I⁵, Hayman L⁶, Arevalo J⁷, Ma J⁷, Horowitz M¹, Cole S⁷, Ben-Elivahu S⁸.

Clin Cancer Res. 2017 Aug 15;23(16):4651-4661. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0152. Epub 2017 May 10.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**

● Transfusión sanguínea

- Muchas publicaciones, sin llegar a un claro consenso.
- Se ha observado cierto **efecto inmunosupresor** sobre los pacientes que reciben transfusiones.
- Las publicaciones con resultados más sólidos sugieren que el resultado suele ser **menor supervivencia a largo plazo**, (independientemente de si el trasplante es autólogo, heterólogo o libre de leucocitos).
- Por otro lado hay que tener en cuenta que el estado anémico empeora la supervivencia. Límites más **liberales (9g/dL)** han demostrado **menor mortalidad** en el **postoperatorio temprano**.

Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial.

[de Almeida JP¹](#), [Vincent JL](#), [Galas FR](#), [de Almeida EP](#), [Fukushima JT](#), [Osawa EA](#), [Bergamin F](#), [Park CL](#), [Nakamura RE](#), [Fonseca SM](#), [Cutait G](#), [Alves JJ](#), [Bazan M](#), [Vieira S](#), [Sandrini AC](#), [Palomba H](#), [Ribeiro U Jr](#), [Crippa A](#), [Dalloglio M](#), [Diz Mdel P](#), [Kalil Filho R](#), [Auler JO Jr](#), [Rhodes A](#), [Hajjar LA](#).

[Anesthesiology](#). 2015 Jan;122(1):29-38. doi: 10.1097/ALN.0000000000000511.

Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer.

[Amato A¹](#), [Pescatori M](#).

[Cochrane Database Syst Rev](#). 2006 Jan 25;(1):CD005033.

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**



• Oxígeno suplementario

- En estudios retrospectivos la **recurrencia** fue similar usando O₂ al 30 o al 80% durante la cirugía del tumor primario.
- Sin embargo, la **supervivencia libre de enfermedad** fue menor en el grupo del 80% y la mediana de tiempo desde la cirugía hasta nuevo diagnóstico de cáncer fue menor.
- El oxígeno suplementario podría tener un **efecto proangiogénico** sobre las micrometástasis, que, en ausencia de hiperoxia, habrían permanecido quiescentes.



- **Dexametasona**

- Efecto **inmunomodulador** de los GC.
- En un seguimiento a 5 años de pacientes operados de cáncer de colon que recibieron dexametasona respecto a placebo, no hubo diferencia en la **supervivencia libre de enfermedad**.



Discusión

- Una limitación de los datos expuestos en la sesión es que **son *in vitro***. Además, entre los estudios in vivo, la mayoría son retrospectivos aunque hay prospectivos en marcha.
- Resultados **contradictorios**. *Esteve et als*, revisan 21 estudios sobre supervivencia en cirugía de cáncer y técnica epidural. De los 16 retrospectivos, 5 muestran resultados positivos, 5 parciales y 6 no muestran asociación. De los prospectivos los resultados también son variables.
- Periodo perioperatorio: **múltiples factores de confusión**
 - Quirúrgicos-oncológicos: distintos grados histológicos, radioterapia y quimioterapia previas, distintos niveles de radicalidad quirúrgica, estado basal del paciente...
 - Diferentes técnicas anestésicas posibles
 - Administración de medicamentos potencialmente inmunoprotectores como AINEs, tramadol, β Bloqueantes.



- Se precisan **grandes series** de pacientes para detectar pequeñas diferencias estadísticas.
- Generar grandes series de pacientes se ve dificultado por cambios en el manejo tumoral o neoadyuvancia, lo que genera más factores de confusión en los resultados.
- **Interacción farmacológica:** imposible estudiar de forma independiente el efecto de los fármacos en el entorno quirúrgico.



Conclusiones

- Se espera que en los próximos años terminen ensayos prospectivos.
- Los nuevos abordajes laparoscópicos, la cirugía mínimamente invasiva y la neoadyuvancia han cambiado el grado de agresión quirúrgica.
- En la actualidad **no hay evidencia** que apoye una técnica anestésica sobre otra en la supervivencia oncológica.



- Recientemente se ha publicado un consenso (*“Consensus statement from de BJA Workshop on Cancer and Anaesthesia”*)
 - No existe suficiente evidencia como para aplicar cambios en la práctica clínica.
 - Se recomienda más investigación en forma de ensayos clínicos aleatorizados.

Consensus statement from the BJA Workshop on Cancer and Anaesthesia FREE

D. J. Buggy ✉, A. Borgeat, J. Cata, D. G. Doherty, C. W. Doornebal, P. Forget, V. Gottumukkala, A. Gottschalk, A. Gupta, K. Gupta ... [Show more](#)

BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 114, Issue 1, 1 January 2015, Pages 2–3,

**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 27 de Noviembre de 2017**





Muchas gracias por vuestra atención