

Jämförande registerstudie av överlevnad efter bröstcancer-kirurgi mellan sjukhus som använt antingen propofol eller sevofluran för underhåll av anestesi.

Bakgrund

Två retrospektiva patientstudier (Västerås, London) har visat att olika anestesimedel kan leda till skillnader i överlevnad efter cancerkirurgi^{1,2}. Flera biologiskt rimliga förklaringar finns; olika anestesimedel kan ha diametralt motsatta effekter på immunsystemet³⁻¹⁷, vara eller inte vara genotoxiska¹⁸⁻²⁶ och uppreglera hypoxia-inducible factor eller ej²⁷⁻²⁹. Oavsett om studierna avser cell-linjer, gnagare eller människa och oavsett vilken av mekanismerna som studerats är resultaten samstämmiga: det intravenösa läkemedlet propofol förefaller vara mer gynnsamt än inhalationsläkemedel, varav sevofluran är ett. Sevofluran dominerar marknaden globalt.

Flera prospektiva, randomiserade studier pågår. Den första och största som hittills registrerats i ClinicalTrial.gov, CAN-studien (Dnr 2013/314), drivs av vår forskargrupp. I CAN-studien har inklusionen av patienter med bröstcancer nyligen avslutats. Också patienter med cancer i tjock- eller ändtarmen (kolo-rektalcancer) ingår i CAN. För dessa patienter är inklusionstakten påtagligt långsammare och det är möjligt att vi inte kommer att kunna inkludera färdigt inom rimlig tid.

En observationell studie skulle kunna komplettera resultaten för kolo-rektalgruppen. Flera av de kliniker som deltar i CAN-studien har tidigare rutinmässigt använt antingen det ena eller det andra av de två läkemedel som studeras. Överlevnaden hos patienter från olika kliniker skulle kunna jämföras utifrån vilket narkosmedel som använts i ett mycket större antal än i den tidigare studien från Västerås med justering för sjukhus, demografiska och kliniska prognostiska faktorer.

För att testa hur tillförlitligt data från en sådan jämförelse är, vill vi jämföra ett-års överlevanden hos minst 7 000 bröstcancerpatienter tidigare opererade på olika kliniker med olika sövningsrutiner med bröstcancerpatienterna i CAN-studien, vars resultat för ett-års-överlevnad kommer att föreligga i slutet av 2018. Om resultatet mellan CAN-bröstcancerpatienterna och den planerade observationella studien är överensstämmande, så skulle en liknande observationell studie av kolo-rektalcancerpatienter vara värdefull. Dessutom skulle resultatet för bröstcancer i sig vara intressant, då de två tidigare retrospektiva studierna bägge var singel-center-studier.

Syfte

Att jämföra ett-årsöverlevnaden beroende på narkosmetod mellan retrospektiva data och data från den prospektiva, randomiserade CAN-studien hos bröstcancerpatienter.

Frågeställning

Är resultat från en observationell retrospektiv registerstudie jämförbara med resultat från en prospektiv, randomiserad studie? Kan en likande observationell studie avseende kolo-rektalcancer komplettera CAN-studiens kolo-rektala del?

Hypotes

Denna studie är explorativ och avser att fastställa ett-årsöverlevnad för bröstcancer med hjälp av registerdata för att jämföra med ett-årsöverlevnaden i CAN-studien. Hypotesen i CAN-studien är att propofolbaserad narkos resulterar i minst 5 %-enheter högre ett- och fem-års-överlevnad än sevofluran-baserad narkos för planerad kirurgi av bröst- eller kolo-rectalcancer.

Metod

Studien är en retrospektiv kohortstudie baserad på befintliga registerdata.

En central databas skall upprättas, i vilken personnummer, anestesimedel och operationsdatum ingår. Varje deltagande center (Sundsvall, Uppsala, Västerås, Örebro, Kalmar, Borås och Lund) skall i sitt operationsregister söka alla patienter opererade för bröstcancer mellan åren 1997-2012, eller för de år som det finns säker registrering av data. Informationen skickas krypterad till Centrum för klinisk forskning, Uppsala universitet, Västerås och införlivas i projektets centrala databas. Projektansvarig och projektets statistiker, med. dr. Anders Berglund, ansvarar för sammanställningen av materialet. Matchning görs sedan mot Regionala Cancercentras (RCC) kvalitetsregister för bröstcancer, där uppgifter om tumörkaraktäristika såsom tumörstadium, prognosfaktorer och behandling påförs, liksom data avseende recidiv, dödsorsak och datum för död. För denna del ansvarar prof. Mats Lambe, RCC Uppsala-Örebro. Efter kontroll av datatillförlitligheten kan databasen avidentifieras och överlevnadsanalyser genomföras av projektets statistiker.

Utfallsmåtten är:

- kumulativ ett- och fem-års-överlevnad (total överlevnad)
- risk för död efter justering för potentiella effektmodifierare och confounders så som sjukhus, demografiska och kliniska prognostiska faktorer.

Orsaksvariabel är:

Läkemedel givet för underhåll av anestesi, propofol eller sevofluran.

Kontrollvariabler är:

Ålder, sjukhus, cancerklassifikation (enl. TMN), histopatologi, adjuvant eller neoadjuvant terapi (kemo-, radio-, endokrin- och/eller antikroppsterapi), typ av ingrepp (total eller partiell mastectomi, sektorresektion, med eller utan axillutrymning, kompletterande bröstringrepp).

Huvudanalysen kommer att vara en jämförelse av overall survival med multipel regressionanalys ad modum Cox mellan patienter som genomgått inhalationsanestesi respektive intravenös anestesi med propofol samt justering för demografiska-, onkologiska- och andra data enl. kontrollvariabler ovan.

I vår retrospektiva journalgenomgång¹ (Dnr 2008/350) ingick knappt 3 000 patienter. Efter justering för confounders och effektmodifierare och propensity matchning föll signifikansen, HR = 0,72-1,00 för propofol mot sevofluran ($P=0,051$). I den andra retrospektiva studien², genomförd i London med blandade tumörlokaliseringar, var antalet patienter drygt 7 000 och resulterade i en statistiskt signifikant skillnad i ett-årsöverlevnad på drygt 6 %-enheter ($P<0,001$), och HR för inhalationsmedel mot propofol var efter propensity matchning 1.30-1.95 ($P<0,001$). Vi bör med sju deltagande centra nå betydligt fler än 7 000 patienter. Dock vet vi inte om olika tumörtyper skiljer sig avseende skillnad mellan de två narkosmedlen. Om så är fallet, torde skillnaden för bröstcancer vara lägre än för kolo-rectalcancer, vilket antydde i vårt Västerås-material. Operationstidens längd är vid bröstkirurgi relativt kort. Därmed blir expositionen för narkosmedlet lägre, och tumören är jämfört med en kolo-rectalcancer mer lättåtkomlig och manipuleras därmed i mindre utsträckning, vilket torde spela roll för utsädd av tumörceller.

Vårterminen 2018 anslås till projektet. Efter EPN-godkännande anslås två månader till datainsamling och upprättande av central databas. Med tanke på att studien kommer att väsentligen genomföras efter ordinarie arbetstid, är tiden för denna första fas väl tilltagen. Likaså måste analysfasen ges god tid, en månad. Mellan dessa faser kommer matchning av vår databas med RCCs databaser att ske, vilket också ges ordentlig marginal, en månad. Sammanlagt anslås således fyra månader.

Referenser

1. Enlund M, Berglund A, Andreasson K, Cicek C, Enlund A, Bergkvist L. The choice of anaesthetic-sevoflurane or propofol-and outcome from cancer surgery: A retrospective analysis. *Upsala journal of medical sciences* 2014;119:251-61.
2. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology* 2015;124:69-79.
3. Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M, Segal S. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest* 1981;68:678-85.
4. Inada T, Kubo K, Kambara T, Shingu K. Propofol inhibits cyclo-oxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2009;56:222-9.
5. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesthesia and analgesia* 2003;97:1331-9.
6. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type-1/type-2 balance in vitro. *Anaesthesia* 1997;52:341-4.
7. Matsuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2001;95:1467-72.
8. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesthesia and analgesia* 1997;85:1394-8.

9. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, Shingu K. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004;59:954-9.
10. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesthesia and intensive care* 2008;36:74-8.
11. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007;29:477-86.
12. Loop T, Dovi-Akue D, Frick M, Roesslein M, Egger L, Humar M, Hoetzel A, Schmidt R, Borner C, Pahl HL, Geiger KK, Pannen BH. Volatile anesthetics induce caspase-dependent, mitochondria-mediated apoptosis in human T lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2005;102:1147-57.
13. Loop T, Scheiermann P, Doviakue D, Musshoff F, Humar M, Roesslein M, Hoetzel A, Schmidt R, Madea B, Geiger KK, Pahl HL, Pannen BH. Sevoflurane inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activator protein-1 activation in human T lymphocytes in vitro: potential role of the p38-stress kinase pathway. *Anesthesiology* 2004;101:710-21.
14. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1993;78:700-6.
15. Schneemilch CE, Bank U. [Release of pro- and anti-inflammatory cytokines during different anesthesia procedures]. *Anaesthesiol Reanim* 2001;26:4-10.
16. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth* 2005;17:517-27.
17. Woods GM, Griffiths DM. Reversible inhibition of natural killer cell activity by volatile anaesthetic agents in vitro. *British journal of anaesthesia* 1986;58:535-9.
18. Braz MG, Magalhaes MR, Salvadori DM, Ferreira AL, Braz LG, Sakai E, Braz JR. Evaluation of DNA damage and lipoperoxidation of propofol in patients undergoing elective surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:654-60.
19. Hoerauf KH, Wiesner G, Schroegendorfer KF, Jobst BP, Spacek A, Harth M, Sator-Katzenschlager S, Rudiger HW. Waste anaesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personnel. *British journal of anaesthesia* 1999;82:764-6.
20. Jalszynski P, Kujawski M, Wasowicz M, Szulc R, Szyfter K. Genotoxicity of inhalation anesthetics halothane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutat Res* 1999;439:199-206.
21. Karabiyik L, Sardas S, Polat U, Kocaba SN, Karakaya AE. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 2001;492:99-107.
22. Karpinski TM, Kostrzewska-Poczekaj M, Stachecki I, Mikstacki A, Szyfter K. Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro, established by comet assay. *J Appl Genet* 2005;46:319-24.
23. Krause TK, Jansen L, Scholz J, Bottcher H, Wappler F, Burmeister MA, am Esch JS. Propofol anesthesia in children does not induce sister chromatid exchanges in lymphocytes. *Mutat Res* 2003;542:59-64.
24. Wiesner G, Harth M, Hoerauf K, Szulc R, Jurczyk W, Sobczynski P, Hobbhahn J, Taeger K. Occupational exposure to inhaled anaesthetics: a follow-up study

- on anaesthetists of an eastern European university hospital. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:804-6.
25. Wiesner G, Hoerauf K, Schroegendorfer K, Sobczynski P, Harth M, Ruediger HW. High-level, but not low-level, occupational exposure to inhaled anesthetics is associated with genotoxicity in the micronucleus assay. *Anesthesia and analgesia* 2001;92:118-22.
 26. Wiesner G, Schiewe-Langgartner F, Lindner R, Gruber M. Increased formation of sister chromatid exchanges, but not of micronuclei, in anaesthetists exposed to low levels of sevoflurane. *Anaesthesia* 2008;63:861-4.
 27. Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR, Yang B, Perry IA, Coombes C, Takata M, Ma D. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology* 2013;119:593-605.
 28. Takabuchi S, Hirota K, Nishi K, Oda S, Oda T, Shingu K, Takabayashi A, Adachi T, Semenza GL, Fukuda K. The intravenous anesthetic propofol inhibits hypoxia-inducible factor 1 activity in an oxygen tension-dependent manner. *FEBS letters* 2004;577:434-8.
 29. Tanaka T, Takabuchi S, Nishi K, Oda S, Wakamatsu T, Daijo H, Fukuda K, Hirota K. The intravenous anesthetic propofol inhibits lipopolysaccharide-induced hypoxia-inducible factor 1 activation and suppresses the glucose metabolism in macrophages. *Journal of anesthesia* 2010;24:54-60.