



Can anesthesiologists affect cancer outcomes?

Jacob W. Nadler, MD, PhD · Timothy D. Quinn, MD · Elliott Bennett-Guerrero, MD

Received: 14 February 2019 / Accepted: 14 February 2019 / Published online: 25 February 2019
© Canadian Anesthesiologists' Society 2019

Malignant neoplasms are a leading cause of death in Canada and the United States. Surgery is an important part of cancer treatment, but despite potentially curative surgical resections, many patients subsequently die from progression of their disease. Recently, a provocative theory has emerged that the choice of anesthetic might affect outcome after cancer surgery. In this theory, cancer cells spread during surgery, and these cells can seed additional tumours if the patient's innate immune activity is impaired.^{1,2} Surgical stress, systemic inflammation, and possibly the type of anesthetic may impair the immune system.³ There is some evidence that anesthetic medications might affect numerous immune functions.⁴ For example, propofol was shown in an early study to promote natural killer cell cytotoxicity,⁵ which might combat cancer spread, though recent larger studies did not confirm this finding.⁶ Additional studies have also shown propofol to have some inhibitory properties on cyclooxygenase and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), and to reduce cancer cell motility and invasion⁷; all of which may minimize the activation of cancer-progression pathways. Conversely, volatile anesthetics can cause activation of insulin-like growth factors and HIF-1 α . These effects may be helpful in ischemia-reperfusion injury, but may be harmful with regard to cancer spread. While these data provide some biologic plausibility for a potential beneficial effect of propofol on cancer

progression, it should be emphasized that much of these data come from animal models or *in vitro* anesthetic treatments and thus cannot yet be generalized to patients undergoing cancer surgery.

Several published observational and retrospective studies have assessed the association between anesthetic type and outcome after cancer surgery. In this issue of the *Journal*, Yap *et al.* analyzed the most current evidence looking at whether the type of anesthesia delivered influences cancer recurrence and survival.⁸ Their meta-analysis focused on the medication used for maintenance of general anesthesia—i.e., total intravenous anesthesia (TIVA) with propofol compared with volatile inhaled anesthetic agents. Yap *et al.* report ten studies (nine retrospective observational trials and one small randomized-controlled trial) that looked at recurrence-free survival and overall survival after cancer surgery. These ten studies encompassed over 21,000 patients who underwent a variety of surgeries for different types of cancer. Eight studies considered overall survival; pooled together, they showed an association between use of TIVA with propofol (*vs* volatile anesthesia) and decreased mortality (pooled hazard ratios (HR), 0.76; 95% confidence interval [CI], 0.63 to 0.92; $P < 0.01$). Similarly, six of the studies looked at recurrence-free survival and revealed similar findings (pooled HR, 0.78; 95% CI, 0.65 to 0.94; $P < 0.01$). The meta-analysis by Yap *et al.* included only one small randomized trial of eighty subjects having surgery for breast cancer.⁹ Not surprisingly in this small under-powered trial, neither recurrence-free survival nor overall survival showed a significant difference between the two anesthetic techniques.

The strengths of Yap *et al.*'s analyses include using clinically relevant end-points and a long follow-up period (range 28–70 months). Nevertheless, there are significant limitations inherent in a meta-analysis of mostly retrospective data. Most notably, retrospective studies are at great risk of confounding and bias. Consider for

J. W. Nadler, MD, PhD (✉)

Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine,
University of Rochester, Rochester, NY, USA
e-mail: Jacob_Nadler@URMC.Rochester.edu

T. D. Quinn, MD

Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine,
Roswell Park Comprehensive Cancer Center, Buffalo, NY, USA

E. Bennett-Guerrero, MD

Department of Anesthesiology, Stony Brook University, Stony
Brook, NY, USA

example, the study of Wu *et al.*¹⁰ that was part of the Yap *et al.* analysis. In that data set, analysis populations (desflurane vs propofol) were significantly imbalanced, with the patients having received volatile anesthesia being older, sicker (i.e., higher Charlson Comorbidity Index score and higher American Society of Anesthesiologists physical status class), having poorer preoperative functional status (< 4 METs), and importantly, having a more advanced cancer stage at the time of surgery. It is not surprising then that those patients had a worse outcome. One can attempt to adjust for these known variables, but it is clear that there is significant confounding; even good risk adjustment cannot address the potential role of unmeasured confounders. For example, other aspects of anesthetic care that have been implicated in survival after cancer surgery (e.g., epidural/regional anesthesia use, anesthetic adjuvants) are likely to vary with anesthetic type, and may not have been reported in individual studies. In addition, it should be noted that, with two exceptions, all of the studies included by Yap *et al.* took place in Asia (i.e., China and South Korea), and hence the results of these studies may not be generalizable to patients undergoing surgery in North America.

The studies included in the Yap *et al.* meta-analysis had considerable heterogeneity. Clearly, not all cancer surgery is the same. More extensive surgery may cause a greater inflammatory stress response and disruption of immune function. Others have attempted to quantify surgical stress into scoring systems using case-specific factors such as surgical time, blood loss, and magnitude of incision, all of which can then be correlated with the degree of postoperative complications.¹¹ By these metrics, major surgeries such as esophagectomy, gastrectomy, and pancreaticoduodenectomy are associated with the highest degree of surgical stress and immune system compromise. Therefore, it is possible we may see the largest benefit from propofol-based TIVA in those patients. The divergent outcomes of retrospective studies for patients having different surgeries support this, with the largest effects being seen for patients receiving esophageal and gastric surgery, but smaller or no effects in patients having surgery for breast cancer.¹² Furthermore, certain tumour types may be less affected by difference in anesthetic drug, which could also explain some of the differences.

To address the limitations of retrospective analyses, at least three large prospective randomized-controlled trials focusing on how general anesthetics may impact cancer outcomes are currently underway (clinicaltrials.gov; NCT01975064, NCT02660411, and NCT03034096). These are important and necessary,¹³ as the medical literature has many examples of interventions that looked promising in retrospective analyses but were later shown to

be ineffective when subjected to the rigor of randomized-controlled trials, and in some cases, even being harmful.

Surgery is a critical piece of comprehensive cancer care, and the majority of cancer surgery requires general anesthesia. Our patients expect us to prevent awareness and minimize their pain, and at that we are enormously successful. But perhaps we will also learn in time that the choice of anesthesia drug influences cancer outcome. Such a finding would have a profound public health impact and could potentially lead to a new anesthesia subspecialty: Onco-Anesthesia.¹⁴ As perioperative physicians, we already play an expanding role in enhancing the care of our patients. By further optimizing our perioperative care of the complex cancer patient, we could play an additional key role in this multidisciplinary battle.

Les anesthésiologistes peuvent-ils avoir un impact sur les pronostics du cancer?

Les néoplasies malignes sont une cause majeure de décès au Canada et aux États-Unis. La chirurgie constitue un outil important du traitement du cancer mais, malgré des résections chirurgicales potentiellement curatives, bon nombre de patients meurent par la suite de la progression de leur maladie. Une théorie provocatrice a récemment vu le jour, selon laquelle le choix de l'agent anesthésique pourrait avoir une influence sur le pronostic après une chirurgie oncologique. Selon cette théorie, les cellules cancéreuses se dissémineraient pendant la chirurgie et pourraient semer des tumeurs supplémentaires si l'activité immunitaire innée du patient est diminuée.^{1,2} Le stress chirurgical, l'inflammation systémique et, possiblement, le type d'agent anesthésique pourraient affecter négativement le système immunitaire.³ Quelques données probantes soutiennent l'hypothèse que les médicaments anesthésiques pourraient avoir un impact sur plusieurs fonctions immunitaires.⁴ Par exemple, dans une des premières études sur le sujet, il a été démontré que le propofol promouvait la cytotoxicité de la cellule tueuse naturelle (*natural killer*),⁵ laquelle pourrait combattre la dissémination cancéreuse; des études plus récentes de plus grande envergure n'ont toutefois pas confirmé cette hypothèse.⁶ Des études supplémentaires ont également démontré que le propofol possédait certaines propriétés inhibitrices sur la cyclo-oxygénase et le facteur HIF-1 α induit par l'hypoxie, ainsi que des propriétés de réduction de la motilité et de l'invasion des cellules cancéreuses⁷; toutes ces propriétés pourraient minimiser l'activation des voies de progression du cancer. À l'inverse, les

anesthésiques volatils peuvent provoquer l'activation de facteurs de croissance insulino-mimétiques (ILGF) et du HIF-1 α . Ces effets peuvent être bénéfiques en cas de lésion d'ischémie-reperfusion, mais néfastes en ce qui touche à la propagation du cancer. Bien que ces données offrent une plausibilité biologique quant à un effet bénéfique potentiel du propofol sur la progression du cancer, il faut souligner que beaucoup de ces données proviennent de modèles animaux ou anesthésiques *in vitro*; elles ne peuvent donc pas encore être généralisées aux patients subissant une chirurgie oncologique.

Plusieurs études observationnelles et rétrospectives publiées ont évalué l'association entre le type d'agent anesthésique et le pronostic après une chirurgie oncologique. Dans cette étude du *Journal*, Yap *et coll.* ont analysé les données probantes les plus récentes portant sur la question de savoir si le type d'anesthésie influençait la récurrence du cancer et la survie.⁸ Leur méta-analyse s'est concentrée sur les médicaments utilisés pour le maintien de l'anesthésie générale – soit une anesthésie intraveineuse totale (TIVA) au propofol, ou des agents anesthésiques volatils par inhalation. Les travaux de Yap *et coll.* ont inclus dix études (neuf études observationnelles rétrospectives et une petite étude randomisée contrôlée) qui se sont intéressées à la survie sans récurrence et à la survie globale après une chirurgie oncologique. Au total, ces dix études comptent plus de 21 000 patients subissant diverses chirurgies pour traiter différents types de cancer. Huit études ont examiné la survie globale; ensemble, elles montrent une association entre le recours à une TIVA au propofol (*vs* une anesthésie par inhalation) et une réduction de la mortalité (rapports de risque (RR) pondérés, 0,76; intervalle de confiance [IC] 95 %, 0,63 à 0,92; $P < 0,01$). De la même manière, six des études se sont intéressées à la survie sans récurrence et ont révélé des résultats semblables (RR pondérés, 0,78; IC 95 %, 0,65 à 0,94; $P < 0,01$). La méta-analyse de Yap *et coll.* n'a inclus qu'une seule petite étude randomisée portant sur 80 patientes opérées pour un cancer du sein.⁹ Sans surprise, dans cette petite étude manquant de puissance, aucune différence significative n'a été observée entre les deux techniques d'anesthésie dans la survie sans récurrence ou dans la survie globale.

Parmi les points forts des analyses de Yap *et coll.*, citons le recours à des critères pertinents d'un point de vue clinique ainsi qu'une période de suivi prolongée (allant de 28 à 70 mois). Toutefois, plusieurs écueils intrinsèques à la méta-analyse de données – pour la plupart rétrospectives – sont présents. Le plus flagrant est que les études rétrospectives comportent un risque accru de biais et de confondant. Par exemple, examinons l'étude de Wu *et coll.*,¹⁰ citée dans l'analyse de Yap *et coll.* Dans cet ensemble de données, les populations à l'étude (desflurane *vs* propofol) étaient

déséquilibrées de façon significative, les patients ayant reçu une anesthésie par inhalation étant plus âgés, plus malades (soit un score sur l'Indice de comorbidité de Charlson plus élevé ainsi qu'un statut physique plus élevé selon la classification de *l'American Society of Anesthesiologists*), un état fonctionnel préopératoire moins bon (< 4 METs) et, fait notable, un cancer de stade plus avancé au moment de la chirurgie. C'est donc sans surprise qu'on a observé des pronostics moins favorables chez ces patients. On peut tenter d'ajuster les résultats en fonction de ces variables connues, mais il est évident qu'il existe un important confondant; en effet, même un bon ajustement au risque ne peut tenir compte du rôle potentiel des facteurs confondants non mesurés. Par exemple, d'autres éléments des soins anesthésiques qu'on a pu lier à la survie après une chirurgie oncologique (notamment le recours à une anesthésie péridurale/régionale ou les adjuvants anesthésiques) varieront probablement selon le type d'anesthésie, et ces divers facteurs pourraient ne pas avoir été rapportés dans les études individuelles. En outre, il convient de souligner que, à l'exception de deux études, toutes les autres incluses par Yap *et coll.* ont été réalisées en Asie (soit en Chine et en Corée du Sud); les résultats de ces études pourraient donc ne pas s'appliquer à des patients subissant une chirurgie en Amérique du Nord.

Les études incluses dans la méta-analyse de Yap *et coll.* étaient très hétérogènes. Il va sans dire que les chirurgies de cancer varient considérablement. Une chirurgie plus invasive pourrait induire une réponse de stress inflammatoire plus importante et avoir un plus grand impact sur la fonction immunitaire. D'autres chercheurs ont tenté de quantifier le stress chirurgical à l'aide de systèmes de gradation utilisant des facteurs spécifiques tels que la durée de la chirurgie, les pertes sanguines et la taille de l'incision – soit des facteurs qui peuvent tous être corrélés avec le degré de complications postopératoires.¹¹ Selon ces mesures, les chirurgies majeures telles que l'œsophagectomie, la gastrectomie et la pancréatoduodénectomie sont associées au plus important degré de stress chirurgical et d'atteinte du système immunitaire. Ainsi, il est possible qu'on observe les bienfaits les plus importants d'une TIVA au propofol chez les patients subissant ces interventions. Les variations dans les pronostics des études rétrospectives s'intéressant à des patients subissant différentes chirurgies appuient cette hypothèse, les effets les plus importants ayant été observés chez les patients ayant reçu une chirurgie œsophagienne ou gastrique, alors que des effets moindres ou inexistantes étaient observés chez les patients opérés pour un cancer du sein.¹² Qui plus est, certains types de tumeur pourraient être moins affectés par des différences de médicament anesthésique, ce qui pourrait également expliquer certaines différences.

Pour pallier les limites inhérentes aux analyses rétrospectives, au moins trois études prospectives randomisées contrôlées d'envergure se concentrant sur la façon dont les anesthésiques généraux influencent les pronostics de cancer sont actuellement en cours (clinicaltrials.gov; NCT01975064, NCT02660411, et NCT03034096). Ces études sont importantes et nécessaires¹³: en effet, la littérature médicale regorge d'exemples d'interventions apparemment prometteuses dans des analyses rétrospectives, mais s'avérant finalement inefficaces lorsque soumises à la méthodologie rigoureuse des études randomisées contrôlées – voire, dans certains cas, carrément nocives.

La chirurgie est un élément crucial de soins oncologiques globaux, et la majorité des chirurgies de cancer nécessitent une anesthésie générale. Nos patients s'attendent à ce que nous prévenions leur réveil peropératoire et minimisions leur douleur – et il est indubitable que nous excellons dans ces domaines. Mais peut-être apprendrons-nous également, avec le temps, que le choix du médicament anesthésique influence le pronostic de cancer. Une telle découverte aurait un impact profond sur la santé publique et pourrait ouvrir la porte à une nouvelle surspécialisation anesthésique : l'onco-anesthésie.¹⁴ En tant que médecins périopératoires, nous jouons déjà un rôle de plus en plus important dans l'amélioration des soins de nos patients. En optimisant encore plus les soins périopératoires que nous offrons aux patients complexes en oncologie, nous pourrions jouer un rôle clé supplémentaire dans ce combat pluridisciplinaire.

Conflicts of interest None declared.

Editorial responsibility This submission was handled by Dr. Hilary P. Grocott, Editor-in-Chief, *Canadian Journal of Anesthesia*.

Conflit d'intérêt Aucun.

Responsabilité éditoriale Cet article a été traité par Dr Hilary P. Grocott, rédacteur en chef, *Journal canadien d'anesthésie*.

References

1. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery* 2003; 133: 547-55.

2. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 133: 571-3.
3. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 205-18.
4. Sekandarzad MW, van Zundert AA, Lirk PB, Doornebal CW, Hollmann MW. Perioperative anesthesia care and tumor progression. *Anesth Analg* 2017; 124: 1697-708.
5. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth* 2014; 113(Suppl 1): i56-62.
6. Lim JA, Oh CS, Yoon TG, et al. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 159.
7. Jiang S, Liu Y, Huang L, Zhang F, Kang R. Effects of propofol on cancer development and chemotherapy: potential mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2018; 831: 46-51.
8. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Hiller J, Riedel B; *Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group*. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anesth* 2019; 66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01330-x>
9. Yan T, Zhang GH, Wang BN, Sun L, Zheng H. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18: 131.
10. Wu ZF, Lee MS, Wong CS, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in colon cancer surgery. *Anesthesiology* 2018; 129: 932-41.
11. Haga Y, Ikei S, Ogawa M. Estimation of Physiologic Ability and Surgical Stress (E-PASS) as a new prediction scoring system for postoperative morbidity and mortality following elective gastrointestinal surgery. *Surg Today* 1999; 29: 219-25.
12. Sessler DI, Riedel B. Anesthesia and cancer recurrence: context for divergent study outcomes. *Anesthesiology* 2019; 130: 3-5.
13. Buggy DJ, Borgeat A, Cata J, et al. Consensus statement from the BJA workshop on cancer and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2015; 114: 2-3.
14. Wigmore T, Gottumukkala V, Riedel B. Making the case for the subspecialty of onco-anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 2016; 54: 19-28.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.