







# Ventajas y desventajas de la técnica de anestesia balanceada Vs. la anestesia total intravenosa -TIVA- en el pronóstico de la cirugía de cáncer frente a la recaída

Jhon Jairo González Monterroza<sup>1</sup>  Keila Virginia Campo Camargo<sup>2</sup>  Miguel Angel Muñoz Rojas<sup>3</sup>  Juan Felipe Thyme Arias<sup>4</sup>  Laura Navarro Díez<sup>5</sup>   
Michele Fabriany Chávez Díaz<sup>6</sup> 

1 Jhon Jairo González Monterroza\*, Universidad del Magdalena, jhongonzalezmonterroza@gmail.com  
2 Keila Virginia Campo Camargo, Universidad del Norte, Keila\_campo@hotmail.com  
3 Miguel Angel Muñoz Rojas, Universidad de Antioquia, miguel.munozr123@gmail.com  
4 Juan Felipe Thyme Arias, Universidad Cooperativa de Colombia Sede Santa Marta, juanfelipe\_0295@hotmail.com  
5 Laura Navarro Díez, Universidad Libre Seccional Cali, lauranavarro-d@hotmail.com  
6 Michele Fabriany Chávez Díaz, Fundación universitaria San Martín, michelechavez@hotmail.com

## Historia del Artículo:

Recibido el 14 de septiembre de 2020

Aceptado el 10 de octubre de 2021

On-line el 20 de octubre de 2021

## Palabras Clave:

Anestesia Total Intravenosa (TIVA),  
anestésicos intravenosos, anestesia  
balanceada, cáncer, recaída.

## Keywords:

Intravenous Total Anesthesia (TIVA),  
intravenous anesthetics, balanced  
anesthesia, cancer, relapse.

## Resumen

Durante esta revisión se mostrarán las especificaciones de porque la técnica TIVA es la mejor opción en los pacientes con enfermedades metastásicas por cáncer e incluso en estadios incipientes ya que a pesar de que el tratamiento quirúrgico es capaz hoy en día de extirpar totalmente el tumor primario y conseguir una citorreducción macroscópica completa, el 90 % de las muertes relacionadas con el cáncer son debidas a las metástasis y no al tumor primario. De esta forma la cirugía oncológica logra reducir la diseminación del mismo e incluso induce un estado posoperatorio de inmunosupresión, el cual se ha convertido en un gran reto para el anestesiólogo, ya que este estado permite la micrometastasis y recaída del paciente oncológico.

Actualmente se incluye un importante avance y es la anestesia total intravenosa, la cual involucra la inducción y el mantenimiento de la anestesia sólo con fármacos intravenosos asociados a oxígeno suplementario, originando que los distintos componentes del estado anestésico se controlen por separado: la hipnosis puede ser provocada con múltiples agentes (Barbitúricos, benzodiazepinas, etomidato, o propofol), destacando por sus propiedades farmacocinéticas el propofol. La analgesia queda a cargo de los opioides potentes del grupo fenilpiperidinas, siendo el prototipo remifentanyl por su atractivo perfil farmacológico (18).

## Summary

During this review, the specifications of why the TIVA technique is the best option in patients with diseases metastasized by cancer and even in incipient stages will be shown since although surgical treatment is nowadays capable of completely removing the primary tumor and achieving a complete macroscopic debulking, 90% of cancer-related deaths are due to metastases and not the primary tumor. In this way, oncological surgery manages to reduce its dissemination and even induces a postoperative state of immunosuppression, which has become a great challenge for the anesthesiologist, since this state allows micrometastasis and relapse of the cancer patient.

Currently an important advance is included, and it is the total intravenous anesthesia, which involves the induction and maintenance of anesthesia only with intravenous drugs associated with supplemental oxygen, causing the different components of the anesthetic state to be controlled separately: hypnosis can be caused with multiple agents (Barbituric, benzodiazepines, etomidate, or propofol), highlighting propofol for its pharmacokinetic properties. Analgesia oversees the potent opioids of the phenylpiperidine group, being the prototype remifentanyl for its attractive pharmacological profile (18).

## \* Autor para correspondencia:

Jhon Jairo González Monterroza\*, Universidad del Magdalena, e-mail: [jhongonzalezmonterroza@gmail.com](mailto:jhongonzalezmonterroza@gmail.com)

## Cómo citar:

González et al. Ventajas y desventajas de la técnica de anestesia balanceada Vs. la anestesia total intravenosa -TIVA- en el pronóstico de la cirugía de cáncer frente a la recaída. Año 2021; Vol. 4: 67-78.

## Introducción

Asociado a la creciente población de ancianos en los países desarrollados, los anestesiólogos atenderán más paciente con patología oncológica. Sin embargo, no se dispone de pautas de procedimientos de anestesia para pacientes con cáncer, aunque existen estudios sobre la elección óptima de anestésicos y el manejo adecuado de la anestesia para los pacientes con cáncer (1-2).

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo, con un estimado de 9,6 millones de muertes por año. El de pulmón, colorrectal, estómago e hígado son los tipos más comunes de cáncer y representan casi la mitad de las muertes relacionadas con el cáncer. Para 2040, se estima que habrá aproximadamente 30 millones de nuevos casos de cáncer.<sup>1</sup> Se proyecta que una gran proporción de pacientes necesitarán cirugía para la resección del tumor a pesar de los rápidos y sustanciales avances en los tratamientos, incluida la quimioterapia, la terapia dirigida, la radioterapia, e inmunoterapia (3).

La cirugía es un período crítico en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Si bien la cirugía resectiva de tumores primarios ha demostrado prolongar la vida de estos pacientes, también puede promover mecanismos asociados con la progresión metastásica. Durante la cirugía, los pacientes requieren anestésicos generales y en ocasiones locales que también modulan los mecanismos que pueden favorecer o reducir la metástasis (4-5-6).

La evidencia de estudios de laboratorio experimentales demuestra que los anestésicos pueden modular los comportamientos metastásicos de las células cancerosas. Los anestésicos también pueden afectar la vigilancia inmunológica y las respuestas inflamatorias. Sin embargo, no está tan claro la relevancia clínica real de tales cambios en los pacientes con progresión del cáncer y la supervivencia del paciente (7-8-9).

La resección quirúrgica sigue siendo la mejor opción para la supervivencia a largo plazo en muchos tumores sólidos. Sin embargo, la cirugía puede conducir a la liberación de células tumorales a la circulación. Los datos han sugerido efectos diferenciales de los agentes anestésicos sobre el crecimiento de las células cancerosas. Este análisis retrospectivo investigó la asociación de la técnica anestésica con la supervivencia a largo plazo en pacientes que se presentaron para cirugía electiva en un centro oncológico integral durante 3 años (10-11).

En la anestesia total intravenosa (TIVA) manual, considerando una dosis establecida de la droga

por el peso del paciente se logra establecer tasas o velocidades de administración como mg/kg/hora o µg/kg/ minuto, que en términos de volumen/masa del fármaco corresponderían a los mL/hora que de forma recíproca refleja la concentración plasmática alcanzada tanto en plasma como en sitio efector.

La imprecisión de los métodos de administración de anestésicos intravenosos por bolos intermitentes y luego por perfusión manual, originó que en distintas partes del mundo destacados investigadores desarrollaran herramientas farmacológicas que favorecieran los avances en farmacología aplicada a la anestesiología moderna.

Con el progreso tecnológico en la forma de administrar las drogas anestésicos intravenosos (IV), se implementaron equipos controlados por una computadora, guiando la perfusión al elegir una concentración «diana u objetivo» en plasma ( $C_p$ ) y sitio efector ( $C_e$ ), para controlar la profundidad hipnótica o analgésica, ajustando la concentraciones de acuerdo a los requerimientos clínicos de cada paciente y dando origen a la aparición de los sistemas TCI, que tienen como esencia convertir un objetivo de concentración plasmática en una infusión de velocidad variable que se ajusta en el tiempo, de la forma como el modelo FK describe la transferencia por distribución a tejidos profundos y la eliminación (18).

## Objetivo

Describir los avances en torno a las Ventajas y desventajas de la técnica de anestesia balanceada vs la anestesia total intravenosa (TIVA) en el pronóstico de la cirugía de cáncer frente a la recaída desde la perspectiva del anestesiólogo y el paliativista.

## Método

Se realizó una búsqueda sistemática con términos Mesh, en bases de datos PubMed, Clinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine y Google Academics desde enero 2011 hasta la fecha. Se encontró una amplia variedad de artículos dentro de los cuales se encuentran revisiones sistemáticas, reporte de casos, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos y revisiones bibliográfica, resultando en un total de 250 artículos, de los cuales se seleccionaron 50 artículos para revisar en el presente artículo.

## Introduction

*In association with the growing population of the elderly in developed countries, anesthesiologists will treat more patients with oncological pathology. However, no guidelines for anesthesia procedures for cancer patients are available, although there are*

*studies on the optimal choice of anesthetics and the appropriate management of anesthesia for cancer patients (1-2).*

*Cancer is one of the leading causes of mortality worldwide, with an estimated 9.6 million deaths per year. Lung, colorectal, stomach and liver cancer are the most common types of cancer and account for nearly half of cancer-related deaths. By 2040, it is estimated that there will be approximately 30 million new cases of cancer. A large proportion of patients are projected to need surgery for tumor resection despite rapid and substantial advances in treatments, including chemotherapy, targeted therapy, radiation therapy, and immunotherapy (3).*

*Surgery is a critical period in the survival of cancer patients. While resective surgery of primary tumors has been shown to prolong the lives of these patients, it may also promote mechanisms associated with metastatic progression. During surgery, patients require general and sometimes local anesthetics that also modulate mechanisms that can favor or reduce metastasis (4-5-6).*

*Evidence from experimental laboratory studies shows that anesthetics can modulate the metastatic behaviors of cancer cells. Anesthetics can also affect immune surveillance and inflammatory responses. However, the actual clinical relevance of such changes in patients with cancer progression and patient survival is not as clear (7-8-9).*

*Surgical resection remains the best option for long-term survival in many solid tumors. However, surgery can lead to the release of tumor cells into the circulation. Data have suggested differential effects of anesthetic agents on the growth of cancer cells. This retrospective analysis investigated the association of anesthetic technique with long-term survival in patients who presented for elective surgery at a comprehensive cancer center for 3 years (10-11).*

*In manual total intravenous anesthesia (TIVA), considering an established dose of the drug by the weight of the patient, it is possible to establish rates or rates of administration such as mg / kg / hour or µg / kg / minute, which in terms of volume / mass of the drug would correspond to the mL / hour that reciprocally reflects the plasma concentration reached both in plasma and in effector site.*

*The imprecision of the methods of administration of intravenous anesthetics by intermittent boluses and then by manual perfusion, caused that in different parts of the world prominent researchers developed pharmacological tools that favored advances in pharmacology applied to modern anesthesiology.*

*With the technological progress in the way of*

*administering intravenous anesthetic drugs (IV), computer-controlled equipment was implemented, guiding the perfusion by choosing a "diana or target" concentration in plasma (Cp) and effector site (Ce), to control the hypnotic or analgesic depth, adjusting the concentrations according to the clinical requirements of each patient and giving rise to the appearance of TCI systems, whose essence is to convert a plasma concentration target into a time-adjusted variable-rate infusion, in the way the FK model describes transfer by distribution to deep tissues and elimination (18).*

## **Objective**

*To describe the advances around the Advantages and Disadvantages of the Balanced Anesthesia Vs. Total Intravenous Anesthesia (TIVA) Technique in the Prognosis of Cancer Surgery versus Relapse from the Perspective of the Anesthesiologist and the Palliativist.*

## **Method**

*A systematic search with Mesh terms was conducted in PubMed, Clinicalkey, Medscape, Lilacs, The New England Journal of Medicine and Google Academics databases from January 2018 to date. We found a wide variety of articles within which are systematic reviews, case reports, retrospective studies, multicenter studies and bibliographic reviews, resulting in a total of 250 articles, of which 50 articles were selected to review in this article.*

## **Opioides y dolor posoperatorio**

*Los anestésicos intravenosos (IV) de acción corta se utilizan cada vez más en la anestesia general (AG) para superar las desventajas de los anestésicos por inhalación, como las náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO) y la contaminación del aire en la sala de operaciones (1-5). Por lo general, el propofol y el remifentanilo son los agentes anestésicos preferidos para la anestesia intravenosa total (TIVA) o la anestesia equilibrada (BA) debido a sus propiedades farmacológicas favorables (12-13).*

*Existen varias ventajas de usar propofol, que incluyen un inicio y una compensación rápidos con menos efectos secundarios como NVPO, por lo que se considera un fármaco importante que desempeña un papel clave en la TIVA (3,4,6). El remifentanilo es un opioide sintético de acción ultracorta y se selecciona con frecuencia como adyuvante de TIVA con propofol o BA para ayudar a los agentes anestésicos inhalatorios (14).*

*El remifentanilo es el opioide prescrito con más frecuencia para la anestesia intravenosa total o la*

anestesia equilibrada, debido a sus propiedades farmacológicas favorables. Sin embargo, varios estudios han informado sobre hiperalgesia inducida por opioides y/o tolerancia aguda después del uso intraoperatorio de remifentanilo. Además, es imperativo controlar el dolor posoperatorio con dosis más bajas de anestésicos opioides. Por lo tanto, se compara la cantidad de consumo de opioides entre TIVA con propofol-remifentanilo y BA con desflurano-remifentanilo, para controlar el dolor posoperatorio en pacientes sometidos a gastrectomía distal asistida por laparoscopia (LADG) con gastroduodenostomía.(1)

Estos estudios mostraron que el mantenimiento de la anestesia general de GA con TIVA (propofol-remifentanil) reduce el consumo de opioides para el control del dolor posoperatorio en comparación con BA (desflurano-remifentanil) en pacientes sometidos a LADG con gastroduodenostomía por cáncer de estómago temprano (15-16).

### Estrés quirúrgico y anestesia general

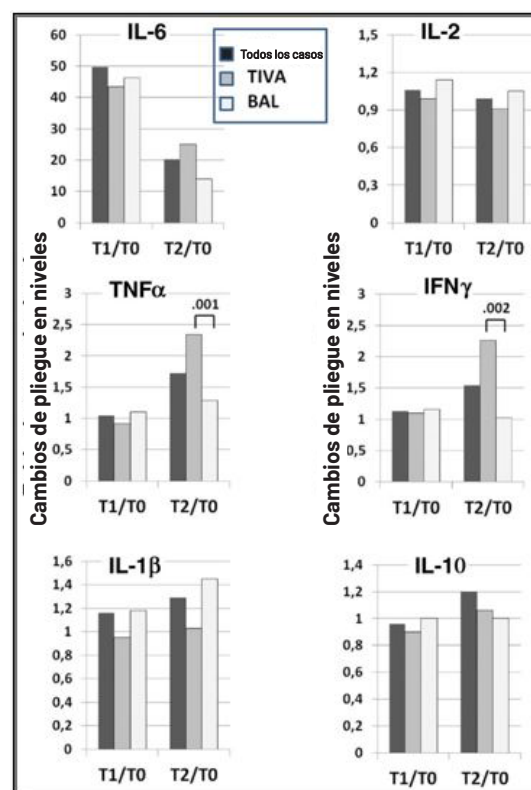
En el período perioperatorio, todos los pacientes con cáncer mostraron un aumento marcado y significativo de IL-6. Además, los pacientes con TIVA-TCI también mostraron un mayor aumento de IFN- $\gamma$ , mientras que en los pacientes con BAL, las Tregs se redujeron en aproximadamente un 30% durante la cirugía. La incidencia de infecciones, metástasis y muerte fue similar en ambos grupos. Cada vez hay más pruebas que respaldan el papel de la inflamación en el desarrollo, la invasión y la metástasis del tumor, lo que influye en la respuesta inmunitaria del huésped al tumor. Esto se ha demostrado en algunos tumores, particularmente en el carcinoma de vejiga, que es promovido por la inflamación crónica y es especialmente sensible a la inflamación aguda. Además, el estrés quirúrgico asociado con la anestesia general causa inmunosupresión que acelera el crecimiento de células neoplásicas y metástasis mejorada prematura (17-18-19).

Los macrófagos y las células T asociados a tumores modifican el microambiente y son relevantes para la progresión del cáncer. La proliferación e invasión de células tumorales también se correlacionan con la liberación de citocinas específicas. Las citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina -1beta (IL-1 $\beta$ ), que se liberan de los leucocitos que infiltran el tumor, pueden activar transductores de señal y activadores de proteína de transcripción 3 (STAT3), que induce inmunosupresión que favorece la proliferación de células tumorales. Las células T pueden ejercer efectos tanto de supresión de tumores como de promoción del cáncer.

Se han descrito dos subpoblaciones de linfocitos: aquellas con actividad Th1 o Th2. Las células Th1 secretan citocinas proinflamatorias, a saber, interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), y favorecen la activación de los macrófagos y la respuesta inflamatoria. Las células Th2, con su patrón de citocinas interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10), median la producción de anticuerpos y tienen efectos antiinflamatorios. En muchos tumores, como el cáncer colorrectal, el melanoma y el cáncer de páncreas, la respuesta Th1 se correlaciona con un mejor pronóstico. Las células Th1 probablemente ejercen un efecto supresor de tumores también en el cáncer de vejiga. Además, la inducción de la respuesta inmune T-helper tipo 1 es necesaria para una inmunoterapia eficaz del bacilo de Calmette-Guérin para el cáncer de vejiga (4-20).

Sin embargo, solo unos pocos estudios han evaluado el efecto inmunosupresor de diferentes técnicas anestésicas en pacientes oncológicos sometidos a cirugía mayor. No hay pautas disponibles para los procedimientos de anestesia para pacientes con cáncer a pesar de que se han formulado pautas para los procedimientos quirúrgicos para diferentes tipos de cáncer. Estudios anteriores sobre el papel de los anestésicos inhalados e intravenosos en la inmunosupresión mostraron resultados contradictorios y parecían estar correlacionados con

Figura 1: Proceso inflamatorio incluyente en anestesia



**Fuente:** Tomado con fines académicos de Krall JA, Reinhardt F, Mercury OA, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy.



el tipo de cáncer y la cirugía. Hasta donde sé sabe, ningún estudio ha evaluado el efecto de diferentes técnicas anestésicas en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de vejiga. Solo Wang et al. han evaluado un aumento de los niveles séricos de IL-6 en pacientes sometidos a cistectomía radical con anestesia intravenosa (21-22).

Cambios en los niveles de citocinas entre T0 (antes de la inducción de la anestesia) y T1 (6-8 horas postoperatorias) y entre T0 y T2 (5 días postoperatorios) en todos los casos, en TIVA-TCI y BAL. Los pacientes con TIVA-TCI y BAL mostraron un aumento marcado y significativo de IL-6 en T1 en comparación con los valores antes de la cirugía (T0) ( $p = 0,005$ ), con un aumento de aproximadamente 50 veces. Estos valores se redujeron en T2, pero permanecieron aproximadamente 10 veces más altos que los valores iniciales ( $p = 0,005$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos TIVA-TCI y BAL. El grupo TIVA-TCI mostró un aumento significativo en los niveles de TNF- $\alpha$  entre T2 y T0 en comparación con el grupo BAL (2,34 frente a 1,29 veces,  $p = 0,001$ ).

En T1, las diferencias no fueron estadísticamente significativas debido a la alta variabilidad observada. De manera similar, el aumento de IFN- $\gamma$  observado en T2 fue significativamente diferente en pacientes sometidos a anestesia con TIVA-TCI en comparación con BAL. Los niveles de IFN- $\gamma$  mostraron un aumento

de 2,26 veces en T2 en comparación con T0 en el grupo TIVA-TCI y solo 1,03 veces en el grupo BAL ( $p = 0,002$ ).

## Anestesia en cáncer

La cirugía provoca la liberación local y sistémica de mediadores inflamatorios y promueve altos niveles de angiogénesis. Además, la cirugía se asocia con altas concentraciones de catecolaminas circulantes e inmunosupresión que pueden durar días o semanas en el postoperatorio, lo que lo convierte en un período de alta vulnerabilidad a las complicaciones y la progresión tumoral. Alguna evidencia sugiere que ciertos anestésicos o técnicas de anestesia también pueden afectar el crecimiento de la llamada enfermedad mínima residual. La anestesia intravenosa total (TIVA) con propofol se asoció con una supervivencia general prolongada en pacientes con cánceres metastásicos y no metastásicos.

Los anestésicos locales y la anestesia regional también pueden modificar la progresión del cáncer al limitar la inflamación, la inmunosupresión y la angiogénesis. Sin embargo, un ensayo controlado aleatorio publicado recientemente concluyó que, en comparación con la anestesia general basada en sevoflurano, la anestesia regional no mejoró la supervivencia ni redujo las recurrencias después de la cirugía de cáncer de mama (23-24-25-26).

**Tabla 1:** Factores peri operatorios de acción inmuno moduladora

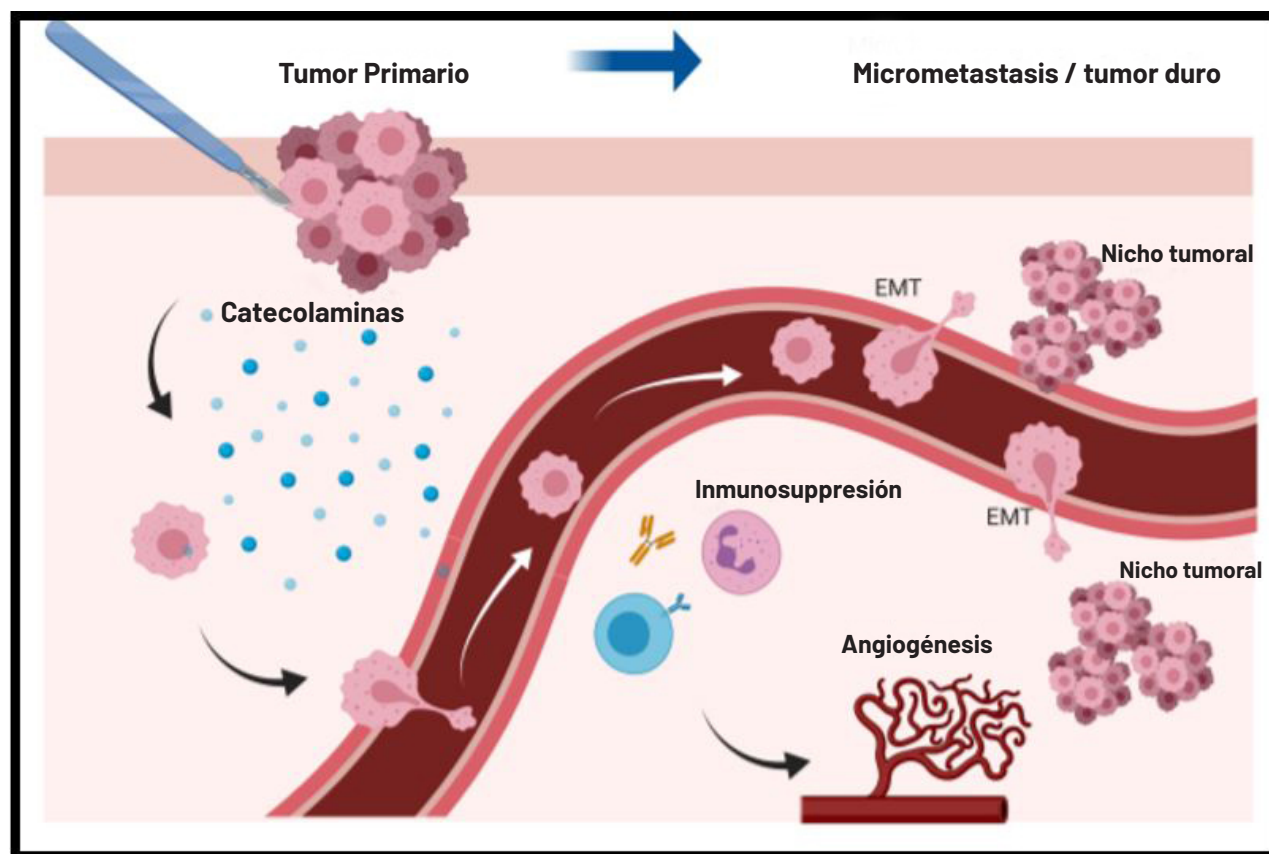
ACTOR	MECANISMO DE RESPUESTA
<b>inmunodepresión</b>	
Cirugía	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta neuroendocrina-humoral-inmunitaria al estrés.</li> <li>- Manipulación/dispersión tumoral.</li> <li>- Disminución factores anti-angiogénicos.</li> <li>- Aumento factores de crecimiento tumoral.</li> <li>- Disminución de la IC*.</li> </ul>
Dolor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuye la IC*.</li> <li>- Aumenta la respuesta adrenérgica</li> </ul>
Opiodes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhiben la inmunidad celular y humoral.</li> <li>- Estimulan la angiogénesis.</li> <li>- Activan los ROM** de las células tumorales (19-21).</li> <li>- Promueven la migración tumoral celular in vitro.</li> </ul>
Anestésicos volátiles	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posible disminución de la actividad leucocitaria Incremento del HIF*** y de la angiogénesis (5,13)</li> </ul>
Transfusión	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociada a inmunosupresión, recurrencia oncológica y disminución de la supervivencia (12,13).</li> </ul>
Hipotermia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulación simpática y liberación de glucocorticoides.</li> <li>- Incremento del sangrado y la transfusión Supresión de la IC* (1,12).</li> </ul>
Estrés Psicológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asociado a depresión, inmunosupresión y progresión oncológica (17)</li> </ul>
IC*: inmunidad celular; ROM**: receptores opioides $\mu$ ; ***HIF: factor inducido por la hipoxia, de crecimiento tumoral.	

**Fuente:** Martínez-Segura, Ramón Tomás. TIVA-TCI, en pocas palabras. FARMACOLOGÍA EN ANESTESIA. 2013; 36(1): S262-S266.

**Tabla 2:** Factores peri operatorios v de acción inmuno moduladora

ACTOR	MECANISMO DE RESPUESTA
<b>inmunoproteccion</b>	
Anestesia regional	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Preserva la IC*.</li> <li>- Disminuye la respuesta al estrés.</li> <li>- Disminuye el consumo de opioides.</li> <li>- Resultados clínicos contradictorios.</li> </ul>
Propofol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuye la migración celular tumoral in vitro.</li> <li>- Preserva la IC* (5,6).</li> <li>- Disminuye el HIF**.</li> </ul>
Anestésicos locales	- Probable efecto citotóxico en las células neoplásicas
Renifentanil	- Potencia la IC* (10).
<b>Fármacos asociados</b>	
AINE***-COX-2****	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloqueo síntesis PG*****</li> <li>- Bloqueo receptores COX 1 y 2 en células tumorales (17).</li> <li>- Disminuyen progresión tumoral/ inmunosupresión asociada a PG.</li> <li>- Disminuye incidencia cáncer CR***** (E.O*****)</li> </ul>
β-bloqueantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bloquean los β-receptores de las células tumorales (1,15).</li> <li>- Disminuyen la inmunosupresión asociada a CAT***** (17).</li> </ul>
Estatinas - Efecto antiangiogénico, inmunomodulador y antiinflamatorio. - Disminuye incidencia cáncer (CR*****)(11), próstata, mama y piel (E.O*****).	
IC*: inmunidad celular; 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.	

**Fuente:** Martínez-Segura, Ramón Tomás. TIVA-TCI, en pocas palabras. FARMACOLOGÍA EN ANESTESIA. 2013; 36 (1): S262-S266.

**Figura 2:** Efectos micro metastásicos del cáncer

**Fuente:** Tomado con fines académicos de Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery. Anesthesiology.

Eventos perioperatorios que influyen en la metástasis tumoral y la recurrencia del cáncer. La cirugía para la resección del tumor desencadena la liberación de catecolaminas, inmunosupresión y angiogénesis. Se ha especulado que estos factores facilitan la transición epitelio-mesenquimal (EMT) y promueven un microambiente propicio (nicho tumoral) para que las células migren, invadan y proliferen (18-27).

El propofol es el hipnótico más común utilizado para TIVA. La mayoría de los estudios en animales *in vitro* e *in vivo* indican que el propofol tiene importantes efectos antimetastásicos. Uno de los mecanismos propuestos es la regulación a la baja de la vía de señalización STAT3 / HOTAIR, que suprime los factores de transcripción Slug y HIF-1 $\alpha$  e induce el silenciamiento del gen NET1; todos los cambios asociados con la disminución de la migración y la invasión de las células cancerosas. Un segundo mecanismo implica la regulación positiva de miR-124-3p.1, miR-135b, miR-361, miR-410-3p, miR-328 y lncRNA DGCR5. Una consecuencia de esos cambios epigenéticos es la inhibición *in vitro* de EMT, que se correlaciona con niveles bajos de N-cadherina y MMP (28-29-30).

Se necesitan moléculas de adhesión ubicadas en la superficie de las células endoteliales para iniciar la TEM. Las células HUVEC tratadas con diferentes concentraciones (5, 25 y 50  $\mu$ M) de propofol mostraron niveles bajos de las moléculas de adhesión E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1. Estos cambios en la expresión de las moléculas de adhesión se correlacionaron con una reducción en la expresión de HIF-1 $\alpha$  y la inhibición de la fosforilación de Akt y CaMKII. El propofol también tiene efectos anti-angiogénesis como se demostró en experimentos en los que suprimió la invasión de células endoteliales y la formación de vasos (31-32).

En mujeres sometidas a cirugía de cáncer de mama o de cuello uterino, el uso de propofol para TIVA en combinación con anestesia regional aumentó el número de células auxiliares NK y T en el tejido del tumor primario y se asoció con una linfopenia significativamente menor. Se observaron hallazgos similares en linfocitos circulantes de pacientes quirúrgicos con cáncer de lengua que recibieron TIVA en comparación con sevoflurano. En contraste, dos grupos independientes de investigadores, no observaron cambios significativos en las citocinas (IL-6, IL-10 e IL-12 TGF- $\beta$ ) y en la diferenciación del grupo de células T reguladoras en mujeres aleatorizadas para someterse a una cirugía de cáncer de mama bajo TIVA o anestesia general con sevoflurano. De manera similar, las puntuaciones inflamatorias e inmunes no fueron diferentes entre los pacientes que recibieron volátiles generales versus TIVA para la cirugía de cáncer de páncreas

o durante la citorreducción con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (33-34).

## **Anestesia total intravenosa (TIVA) vs anestesia volátil en estudios en humanos**

Debido a los efectos antimetastásicos de TIVA en condiciones experimentales, ha habido un interés creciente en traducir dichos efectos beneficiosos en estudios en humanos. El estudio más extenso fue realizado por *Wigmore et al*, quienes revisaron retrospectivamente el impacto de la anestesia general basada en propofol frente a la anestesia volátil en más de 7000 pacientes. Los autores informaron un beneficio significativo en la supervivencia general (HR 95% CI: 1,59, 1,30-1,95) en pacientes que recibieron propofol, incluso después de ajustar por enfermedad metastásica.

Varios estudios retrospectivos mucho más pequeños han demostrado resultados similares. En 2019, un metaanálisis de 10 estudios retrospectivos concluyó que el uso de TIVA durante la cirugía del cáncer se asocia con mejoras significativas en la supervivencia general y sin recurrencia. Sin embargo, TIVA se asoció con el impacto más significativo en la supervivencia de los pacientes con neoplasias gastrointestinales. Desde la publicación del metaanálisis, dos estudios retrospectivos que incluyeron a más de 2000 pacientes no mostraron ninguna asociación entre TIVA y una supervivencia más larga. Además, los datos de un ECA (TIVA frente a anestesia con sevoflurano) de pacientes sometidas a cirugía de cáncer de mama no pudieron demostrar diferencias en la supervivencia general y sin recidiva a 2 años. No obstante, la supervivencia no fue el criterio de valoración principal del estudio, que también carecía de un poder estadístico significativo (5-36-18).

## **Estudios de supervivencia a largo plazo**

Se incluyeron diez estudios; de los cuales seis estudios examinaron el efecto del tipo de agente anestésico sobre la supervivencia sin recurrencia después de cáncer de mama, esófago y de pulmón de células no pequeñas (n = 7.866). El uso de TIVA se asoció con una mejor supervivencia sin recurrencia en todos los tipos de cáncer (HR combinado, 0,78; IC del 95%, 0,65 a 0,94; P <0,01). Ocho estudios (n = 18778) exploraron el efecto del tipo de agente anestésico sobre la supervivencia general, y el uso de TIVA se asoció con una mejor supervivencia general (HR combinado, 0,76; IC del 95%, 0,63 a 0,92; P <0,01).(5)

La asociación entre el tipo de anestesia usada y la recurrencia del cáncer sigue siendo controvertida. Este estudio de cohorte retrospectivo comparó la influencia de la anestesia intravenosa total y la

**Tabla 3:** Compilación comparativa de los estudios de supervivencia

Tipo de Cáncer	Autor (Año)	Tipo de Estudio	Intervención	Sobrevivencia promedio	Recurrencia Supervivencia libre
Apéndice (HIPEC)	Cata (2019) <sup>128</sup>	Retrospectivo	TIVA (ahorro de opioides) vs Opióide inhalatorio	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Pecho	Sessler (2019) <sup>9</sup>	Subanálisis RCT	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Pecho	Lee (2016) <sup>29</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	Aumentado con TIVA
Pecho	Yoo (2019) <sup>130</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Pecho	Yan (2018) <sup>125</sup>	RCT (no alimentado para OS o RFS)	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Colangiocarcinoma	Lai (2019) <sup>131</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Aumentado con TIVA	El grupo TIVA mostró una tasa reducida de metástasis
Colorectal	Wu (2018) <sup>132</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio (Específico Desflurano)	Aumentado con TIVA	No estudiado
Esofágico	Jun (2017) <sup>133</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio (Específico Desflurano)	Aumentado con TIVA	Aumentado con TIVA
Gástrico	Zheng (2018) <sup>134</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Aumentado con TIVA	No estudiado
Gástrico	Oh (2019) <sup>135</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Glioblastoma	Cata (2017) <sup>136</sup>	Retrospectivo	Isoflurano ± Propofol vs Desflurano ± Propofol	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Hepatocelular	Lai (2019) <sup>137</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio (Específico Desflurano)	Aumentado con TIVA	Aumentado con TIVA
Lung	Oh (2018) <sup>138</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Lung	Xu (2017) <sup>139</sup>	RCT (Not powered for OS or RFS)	TIVA vs epidural/Inhalatorio	Ninguna diferencia	Ninguna diferencia
Múltiples (mama, esófago, pulmón)	Yap (2019) <sup>140</sup>	MA (10 studies)	TIVA vs Inhalatorio	Aumentado con TIVA	Los datos agrupados de 6 estudios mostraron un aumento con TIVA
Múltiples (Mama, Gastrointestinal, Ginecológico, Sarcoma, Urológico, Otro).	Wigmore (2016) <sup>6</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	No estudiado
Múltiples (Mama, Gastrointestinal, Hígado, Pulmón).	Hong (2019) <sup>141</sup>	Retrospectivo	TIVA vs Inhalatorio	Ninguna diferencia	No estudiado
Múltiples (Mama, Gastrointestinal, Urológico, Glioma, Pulmón).	Jin (2019) <sup>142</sup>	MA (12 studies)	TIVA vs Inhalatorio	Los efectos agrupados favorecen a TIVA, no individualizados por tipo de cáncer	Los datos agrupados de 5 estudios sobre recurrencia no mostraron diferencias significativas. TIVA se favorece en el cáncer de mama. Los datos agrupados específicamente sobre RFS en 3 estudios favorecen a TIVA
Ovárico	Elias (2015) <sup>85</sup>	Retrospectivo	Anestesia Inhalada (Sevoflurano/Desflurano) vs TIVA	No estudiado	Aumenta con desflurano

**Abreviaturas:** ECA, ensayo controlado aleatorio; HIPEC, qui mioterapia intraperitoneal hipertérmica; TIVA, anestesia total intravenosa; SG: supervivencia global; RFS, recurrencia - supervivencia libre; MA, metanálisis.

**Fuente:** Sofra M, Fei PC, Fabrizi L, et al. Efectos inmunomoduladores de la anestesia total intravenosa y de inhalación equilibrada en pacientes con cáncer de vejiga sometidos a cistectomía radical electiva: resultados preliminares. J Exp Clin Cáncer Res. 2013.



anestesia por inhalación en el resultado primario de supervivencia libre de recurrencia después de la cirugía por cáncer de mama. Los autores no encontraron asociación entre el tipo de anestesia utilizado y el pronóstico a largo plazo del cáncer de mama. Los resultados de este estudio de cohorte retrospectivo no sugieren una selección de anestesia intravenosa o por inhalación para la cirugía de cáncer de mama (39-19-18).

En un tamaño de muestra limitado, se observa que la anestesia con propofol se asoció con una mejor supervivencia en la cirugía abierta de cáncer de páncreas en comparación con la anestesia con desflurano. Se necesitan más investigaciones para inspeccionar las influencias de la anestesia con propofol en los resultados de la cirugía de cáncer de páncreas en los pacientes (16-19).

Muchos estudios han evaluado los factores de riesgo asociados con las complicaciones después de la cirugía de colgajo libre, pero estos estudios no evaluaron el impacto del manejo de la anestesia. El objetivo del presente estudio fue evaluar las diferencias entre los pacientes que recibieron inhalación y anestesia intravenosa total (TIVA) en la cirugía de colgajo libre. La anestesia intravenosa total se asoció con significativamente menos complicaciones pulmonares en los pacientes que recibieron reconstrucción con colgajo libre (19-40-41).

Los factores perioperatorios probablemente sean esenciales para diferentes resultados oncológicos. Esta revisión sistemática investiga la literatura sobre la mortalidad general y las complicaciones posoperatorias después de la cirugía del cáncer con anestesia inhalatoria (INHA) e intravenosa (TIVA).

Se realizó una búsqueda de acuerdo con las pautas de PRISMA, que incluyó estudios con pacientes sometidos a cirugía por cáncer y en los que se comparó TIVA con INHA. Dos investigadores identificaron artículos relevantes en las bases de datos: *PubMed*, *Scopus*, *EMBASE* y *Cochrane Library*. Se utilizaron herramientas de evaluación de riesgos de sesgo de la Colaboración Cochrane para evaluar la calidad de la evidencia. Se incluyeron ocho estudios con un total de 10.696 pacientes. Cuatro estudios informaron datos sobre la mortalidad general y cuatro estudios informaron datos sobre las complicaciones posoperatorias. Se evaluó que la evidencia tenía un riesgo de sesgo de moderado a grave.

Tres estudios retrospectivos presentaron una razón de riesgo (HR) ajustada por varios factores de confusión. Un estudio informó un aumento de la mortalidad general después de INHA con un HR de 1,47 (IC del 95%: 1,31 a 1,64,  $p \leq 0,001$ ), mientras que otro estudio informó una tendencia a una disminución de

la mortalidad general después de la TIVA (HR 0,85, IC del 95%: 0,72 a 1,00,  $p = 0,051$ ). Un tercer estudio no mostró diferencias en la mortalidad general, pero prolongó la supervivencia libre de recurrencia después de TIVA con un HR de 0,48 (IC del 95%: 0,27 a 0,86,  $p = 0,014$ ). En un estudio, la tasa de complicaciones pulmonares fue significativamente mayor de INHA en comparación con TIVA, mientras que otras complicaciones posoperatorias fueron comparables. Actualmente hay cuatro estudios retrospectivos ajustados por propensión que indican que TIVA podría ser la opción anestésica preferida en la cirugía del cáncer. Sin embargo, la evidencia es actualmente de baja calidad y se requieren ensayos clínicos aleatorios para una investigación mayor (42-43-44).

### **Ventajas y desventajas planteadas en Anestesia Total Intravenosa (TIVA) oncológica**

La anestesia y la analgesia regional bloquean las aferencias nociceptivas intraoperatorias y disminuyen o eliminan el dolor agudo postoperatorio. Combinada con la anestesia general, disminuiría el consumo de anestésicos volátiles, potencialmente inmunosupresores. Estas acciones preservan la inmunidad al disminuir la respuesta neuroendocrina e inflamatoria al estrés y el consumo de opioides (19-45).

El uso de la quimioterapia y/o radioterapia puede ser precoz o tardía y alterar con ello los resultados. Puede iniciarse en el periodo preoperatorio, como terapia coadyuvante, y disminuir o eliminar completamente el tumor. En este caso, el grado de diseminación tumoral será mínimo, con lo que también disminuirá la probabilidad de diseminación metastásica. La expansión de las terapias coadyuvantes preoperatorias, introduce una nueva variable a explorar en el campo de la inmunosupresión perioperatoria (18-19-46).

TIVA guiada por TCI tiene dos variantes: TCI plasma o TCI sitio efector, cada una con ventajas que el médico anestesiólogo puede aprovechar para cada escenario clínico específico, ya que en la modalidad TCI plasma utiliza menor masa de droga en los primeros cinco minutos, obteniendo una inducción más lenta con mayor estabilidad hemodinámica y menor probabilidad de efectos adversos; mientras que en la TCI sitio efector se emplea mayor masa de droga en los primeros cinco minutos, alcanzando una inducción más rápida (similar al bolo IV), con mayor repercusión en la esfera hemodinámica y mayor probabilidad de efectos colaterales. Después de los primeros cinco minutos, el comportamiento en la fase de mantenimiento de la anestesia es similar en ambos modos TCI, pero la titulación intraoperatoria es más rápida y precisa con TCI guiada por sitio efector.

En la medida que progresa la perfusión hay menos discrepancia en la descripción entre los modelos, porque el aclaramiento es el parámetro más fácil de extraer y el que tiene más relación con la fisiología. Esto es válido para los pacientes sanos con los cuales se estudiaron los modelos, pero aún no tan claro en poblaciones de pacientes gravemente enfermos, por lo que se debe continuar individualizando el manejo anestésico a cada paciente. No apreciar las diferencias entre los diferentes modelos farmacocinéticos y dispositivos de administración pueden resultar en la administración de dosis excesivas o insuficientes con resultados potencialmente dañinos.

Probablemente en el futuro se dispondrá con la adaptación del modelo FK a las necesidades individuales, aprovechando las interacciones farmacodinámicas obteniendo dosis terapéuticas de acuerdo a los modelos de superficie y se pueda alcanzar la precisión de los sistemas de asa cerrada con evaluación de la profundidad anestésica y control del dolor (19-18-50).

## Conclusiones

El tratamiento quirúrgico del cáncer puede inducir estrés y aumentar la probabilidad de metástasis y recurrencia del cáncer. Las técnicas quirúrgicas y anestésicas adecuadas pueden afectar el resultado del paciente. Aunque se han realizado numerosos estudios, se han obtenido resultados contradictorios con respecto al efecto de las técnicas anestésicas en el resultado de los pacientes con cáncer.

Incluir nuevas propuestas en el manejo anestésico peri y posoperatorio del paciente con cáncer, indica mayores beneficios en el factor de inmunosupresión circundante en la patología del paciente.

## Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

## Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

## Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

## Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

## Bibliografía

- Kim D-H, Yun HJ, Park S, Leem J-G, Karm M-H, Choi S-S. Comparison between total intravenous anesthesia and balanced anesthesia on postoperative opioid consumption in patients who underwent laparoscopic-assisted distal gastrectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(19):e20224. doi:10.1097/MD.00000000000020224
- Sofra M, Fei PC, Fabrizi L, et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical Cystectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013;32(1):6. doi:10.1186/1756-9966-32-6
- Hong B, Lee S, Kim Y, et al. Anesthetics and long-term survival after cancer surgery—total intravenous versus volatile anesthesia: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):233. doi:10.1186/s12871-019-0914-4
- Krall JA, Reinhardt F, Mercury OA, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. *Sci Transl Med*. 2018;10(436). doi:10.1126/scitranslmed.aan3464
- Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery. *Anesthesiology*. 2016;124(1):69-79. doi:10.1097/ALN.0000000000000936
- Lai H-C, Lee M-S, Liu Y-T, et al. Propofol-based intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in pancreatic cancer surgery. Hsieh JC-H, ed. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233598. doi:10.1371/journal.pone.0233598
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- Chang Y-T, Wu C-C, Tang T-Y, Lu C-T, Lai C-S, Shen C-H. Differences between Total Intravenous Anesthesia and Inhalation Anesthesia in Free Flap Surgery of Head and Neck Cancer. Gemma M, ed. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147713. doi:10.1371/journal.pone.0147713
- Kim BJ, Caudle AS, Gottumukkala V, Aloia TA. The Impact of Postoperative Complications on a Timely Return to Intended Oncologic Therapy (RIOT): the Role of Enhanced Recovery in the Cancer Journey. *Int Anesthesiol Clin*. 2016;54(4):e33-e46. doi:10.1097/AIA.0000000000000113

10. Lai H-C, Lee M-S, Lin C, et al. Propofol-based total intravenous anaesthesia is associated with better survival than desflurane anaesthesia in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):151-160. doi:10.1016/j.bja.2019.04.057
11. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):205-218. doi:10.1038/nrclinonc.2017.194
12. Soltanizadeh S, Degett TH, Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: A systematic review. *J Clin Anesth*. 2017;42:19-25. doi:10.1016/j.jclinane.2017.08.001
13. Sessler DI, Pei L, Huang Y, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10211):1807-1815. doi:10.1016/S0140-6736(19)32313-X
14. Yoo S, Lee H-B, Han W, et al. Total Intravenous Anesthesia versus Inhalation Anesthesia for Breast Cancer Surgery. *Anesthesiology*. 2019;130(1):31-40. doi:10.1097/ALN.0000000000002491
15. Qi J, Wu Q, Zhu X, et al. Propofol attenuates the adhesion of tumor and endothelial cells through inhibiting glycolysis in human umbilical vein endothelial cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. Published online October 24, 2019. doi:10.1093/abbs/gmz105
16. Oh C-S, Lee J, Yoon T-G, et al. Effect of Equipotent Doses of Propofol versus Sevoflurane Anesthesia on Regulatory T Cells after Breast Cancer Surgery. *Anesthesiology*. 2018;129(5):921-931. doi:10.1097/ALN.0000000000002382
17. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. 2017;168(4):670-691. doi:10.1016/j.cell.2016.11.037
18. N. Esteve, A. Ferrer, C. Mora, G. Gómez, H. Ribera y P. Garrido. ¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica?. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2014; 21(3): 162-174.
19. Martínez-Segura, Ramón Tomás. TIVA-TCI, en pocas palabras. *FARMACOLOGÍA EN ANESTESIA*. 2013; 36 (1): S262-S266.
20. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiourine M. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 2010;110:1636-43.
21. Shakhar G, Ben-Eliahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: Could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003;10:972-92.
22. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94:1066-73.
23. Gomez-Flores R, Weber RJ. Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Immunopharmacology* 2000;48:145-56.
24. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliahu 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. *Anesth Analg* 2003;97:1331-9.
25. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia* 2004;59:954-9.
26. Melamed R, Rosenne E, Shakhar K, Schwartz Y, Abudarham N, Ben-Eliahu S. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: Suppression by surgery and the prophylactic use of a betaadrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun* 2005;19:114-26.
27. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105(2):106-15.
28. Yeager MP, Rosenkranz KM. Cancer recurrence after surgery a role for regional anesthesia? *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2010;35(6):483-4.
29. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90: 1411-4.
30. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-92.
31. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth* 2012;109(Supl. 1):i17-i28.
32. Tavares AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer* 2012;130(6):1237-50.
33. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, Sottile A, Suita L, Debernardi F. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2722-31.
34. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon* 2011;9(1):38-43.
35. Liljefors M, Nilsson B, Hjelm Skog AL, Ragnhammar P, Mellstedt H, Frodin JE. Natural killer (NK) cell function is a strong prognostic factor in colorectal carcinoma patients treated with the monoclonal antibody 17-1A. *Int J Cancer* 2003;105:717-23.
36. Neeman E., Ben-Eliahu, S. Surgery and stress promote cancer metastasis: New outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun* 2012. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.03.006>
37. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited —the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 2011;128:2527-35.
38. Afsharimani B, Cabot PJ, Parat MO. Morphine use in cancer surgery. *Front Pharmacol* 2011;2:46.
39. Afsharimani B, Cabot PJ, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30:225-38.
- 40.. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapourzova T, Mambetsariev N, Sammani S, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: A laboratory investigation. *Anesth Analg* 2011;112(3):558-67.
41. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: A retrospective analysis. *Br J Anaesth* 2011;106(6):814-22.
42. de Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36(3):271-7.
43. Capmas P, Billard V, Gouy S, Lhommé C, Pautier P, Morice P, et al. Impact of epidural analgesia on survival in patients undergoing complete cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Anticancer Res* 2012;32(4):1537-42.

44. Dong H, Zhang Y, Xi H. The effects of epidural anaesthesia and analgesia on natural killer cell cytotoxicity and cytokine response in patients with epithelial ovarian cancer undergoing radical resection. *J Int Med Res* 2012;40(5):1822-9.
45. Lai R, Peng Z, Chen D, Wang X, Xing W, Zeng W, et al. The effects of anesthetic technique on cancer recurrence in percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma. *Anesth Analg* 2012;114(2):290-6.
46. Ismail H, Ho KM, Narayan K, Kondalsamy-Chennakesavan S. Effect of neuraxial anaesthesia on tumour progression in cervical cancer patients treated with brachytherapy: A retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 2010;105:145-9.
47. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010;113:27-34.
48. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: A retrospective analysis of data from 655 patients in Central Sweden. *Br J Anaesth* 2011; 107(2):164-70.
49. Cummings KC III, Xu F, Cummings LC, Cooper GS. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: A population based study. *Anesthesiology* 2012;116: 797-806.
50. Moselli NM, Baricocchi E, Ribero D, Sottile A, Suita L, Debernardi F. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2722-31.