

Влияние регионарной анестезии на онкологические исходы (мета-анализ)

К. К. Каданцева^{1,2}, М. Я. Ядгаров¹, В. В. Субботин^{1,2},
Л. Б. Берикашвили^{1,3}, Р. А. Акчулпанов², А. В. Смирнова¹, И. В. Кузнецов¹,
П. В. Рыжков¹, Е. А. Золотарева⁴, А. Н. Кузовлев¹, В. В. Лихванцев^{1,4}

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 111123, г. Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁴ Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России,
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для цитирования: К. К. Каданцева, М. Я. Ядгаров, В. В. Субботин, Л. Б. Берикашвили, Р. А. Акчулпанов, А. В. Смирнова, И. В. Кузнецов, П. В. Рыжков, Е. А. Золотарева, А. Н. Кузовлев, В. В. Лихванцев. Влияние регионарной анестезии на онкологические исходы (мета-анализ). *Общая реаниматология*. 2024; 20 (1): 63–71. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-1-2367> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Кристина Кирилловна Каданцева, kristina161093@gmail.com

Хайлайт. Регионарная анестезия в составе комбинированной общей анестезии не оказывает влияния на онкологические исходы.

Резюме

Метастатические процессы остаются основной причиной летальных исходов в онкологии. Анестезиологические методы, в частности регионарная анестезия, рассматриваются как возможные модуляторы иммунного ответа и метастазирования. Неоднозначность существующих данных по влиянию на метастазирование регионарной и общей анестезии частично обусловлена тем фактом, что достаточно часто сопутствующий общий анестетик в расчет не принимается, а это, в свою очередь, маскирует возможное влияние регионарной анестезии.

Цель мета-анализа — сравнительная оценка эффекта общей анестезии и общей анестезии в комбинации с регионарной на безрецидивную и общую выживаемость онкологических пациентов после оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Проанализировали 8 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1822 пациентов, сравнивающих группы онкологических пациентов, которым в ходе оперативного вмешательства применялась общая анестезия (тотальная внутривенная (ТВА) или ингаляционная (ИА)) или общая анестезия в комбинации с регионарной анестезией (ТВА+РА или ИА+РА, соответственно). Из анализа исключили работы с комбинированным применением ингаляционных и внутривенных анестетиков для более точной оценки влияния регионарной анестезии.

Исследование соответствует рекомендациям Кокрановского сообщества и стандартам PRISMA. Протокол зарегистрировали на платформе INPLASY. Использовали базы PubMed, Google Scholar и CENTRAL. Применили подгрупповой анализ и оценку качества доказательств по GRADE.

Результаты. Не выявили статистически значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости при сравнении различных методов анестезии. Для ТВА против ТВА+РА, ОШ=1,20 [95% ДИ 0,92–1,55]; для ИА против ИА+РА, ОШ=1,10 [95% ДИ 0,94–1,29]. Аналогичные результаты получили для общей выживаемости.

Заключение. На основании проведенного мета-анализа не выявили влияния регионарной анестезии на безрецидивную и общую выживаемость пациентов в онкохирургии.

Ключевые слова: регионарная анестезия; онкологические исходы; общая анестезия; метастазы; хирургический стресс

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00219, <https://rscf.ru/project/23-25-00219/>

Effect of Regional Anesthesia on Oncological Outcomes (Meta-Analysis)

Kristina K. Kadantseva^{1,2}, Mikhail Ya. Yadgarov¹, Valerii V. Subbotin^{1,2},
Levan B. Berikashvili^{1,3}, Roman A. Akchulpanov², Anastasia V. Smirnova¹,

Ivan V. Kuznetsov¹, Pavel V. Ryzhkov¹, Ekaterina A. Zolotareva⁴,
Artem N. Kuzovlev¹, Valery V. Likhvantsev^{1,4}

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health,
86 Enthusiasts Highway, 111123 Moscow, Russia

³ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia,
8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

Highlight. Regional anesthesia when used in combination with general anesthesia
has no effect on oncological outcomes.

Summary

Metastatic processes remain the main cause of deaths in oncology. Methods of anesthesia, in particular regional anesthesia, are considered as potential modulators of the immune response and metastatic spread. The ambiguity of the available data on the effect of regional and general anesthesia on metastatic spread is partly due to the fact that general anesthetic in combined anesthesia is quite often not taken into account, and this, in turn, masks the possible influence of regional anesthesia.

The purpose of this meta-analysis was to make a comparative assessment of the effect of general anesthesia and general anesthesia in combination with regional anesthesia on the relapse-free and overall survival of cancer patients after surgery.

Materials and methods. We analyzed 8 randomized controlled trials involving 1822 patients and comparing the groups of cancer patients who were operated either under general anesthesia (total intravenous (TIVA) or inhalation (IA)), or general anesthesia in combination with regional anesthesia (TIVA+RA or IA+RA, respectively). Trial using combinations of inhaled and intravenous anesthetics was excluded from the analysis for a more accurate assessment of the effect of regional anesthesia. The study complies with the recommendations of the Cochrane Community and PRISMA standards. The protocol was registered on the INPLASY platform. We used PubMed, Google Scholar and CENTRAL databases. We used a subgroup analysis and GRADE tool to assess the quality of evidence.

Results. There were no statistically significant differences in relapse-free and overall survival when comparing different anesthesia methods. For a relapse-free survival, comparing TIVA vs TIVA+RA resulted in no significant difference: OR=1.20 [95% CI 0.92–1.55]; when IA vs IA+RA were compared, OR=1.10 [95% CI 0.94–1.29]. Similar results were obtained for overall survival.

Conclusion. Based on the meta-analysis results, regional anesthesia had no effect on relapse-free and overall survival in oncosurgery patients.

Keywords: regional anesthesia; oncological outcomes; general anesthesia; metastases; surgical stress

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The research was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 23-25-00219, <https://rscf.ru/project/23-25-00219/>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Повышенное внимание, уделяемое проблеме метастазов, является легко объяснимым, поскольку именно метастатические процессы, а не первичные опухоли, становятся причиной подавляющего большинства (90%) летальных исходов в онкологии [1]. Известно, что хирургический стресс, инициирующий синдром системного воспалительного ответа (ССВО), активацию симпатической и гипоталамо-гипофизарной систем, может влиять на прогрессирование онкологических заболеваний, характеризующихся преимущественно метастатическими изменениями [2]. Однако в последнее десятилетие исследовательский интерес в отношении рисков метастазирования сместился от традиционных механизмов интраоперацион-

ного хирургического стресса к значимости периоперационной иммуномодуляции. Этот аспект приобрел критическую важность в оценке рецидивов опухолевых процессов, подчеркивая уязвимость периоперационной фазы с точки зрения долгосрочных результатов в онкологии [3]. Даже на ранних этапах развития опухоли циркулирующие опухолевые клетки уже присутствуют в различных частях организма [4] и, хотя это ассоциируется с неблагоприятным клиническим прогнозом [5], лишь менее 0,01% этих клеток успешно формирует метастатические очаги [6]. Обнаружение возможности модуляции рецепторных мишеней на иммунных клетках под воздействием анестетических средств подкрепило гипотезу о значимом влиянии анестезирующих агентов на долгосрочные результаты

в онкологии [7, 8]. Эта закономерность получила подтверждение в ряде исследований, указывающих на отрицательный эффект некоторых анестетических агентов на функциональную активность натуральных киллеров, макрофагов и нейтрофилов [9, 10]. Акцент на протоколах ускоренного восстановления после хирургического вмешательства (ERAS), ключевым компонентом которых являются методики анестезии и посленаркозной реабилитации, в том числе привел к необычайной популярности регионарных методик анестезии или нейроаксиальной блокады ввиду лучшего контроля послеоперационной боли, уменьшения потребления опиоидов и сокращения длительности госпитализации [11, 12]. Однако, в течение последнего десятилетия завершилось несколько рандомизированных клинических исследований, направленных на верификацию гипотез о влиянии регионарной анестезии на метастатический потенциал злокачественных опухолей, результаты которых, в том числе и обобщенные в виде метаанализов, не выявили значимых преимуществ регионарной анестезии по сравнению с общей анестезией в отношении общей и безрецидивной выживаемости [13, 14]. При этом стоит отметить, что сравнение смешанных групп, в которых использовались различные типы общих анестетиков, могло существенно повлиять на итоговые результаты.

Цель мета-анализа — сравнительная оценка эффекта общей анестезии и комбинации общей и регионарной анестезии на безрецидивную и общую выживаемость онкологических пациентов после оперативного вмешательства.

Материал и методы

Исследование выполнили в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества с соблюдением стандартов PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) для систематических обзоров и метаанализов [15]. Протокол исследования зарегистрировали на Международной платформе протоколов систематических обзоров и метаанализов (INPLASY) под регистрационным номером INPLASY202390088 (doi: 10.37766/inplasy2023.9.0088).

Стратегия поиска. Систематический поиск научных работ, опубликованных в период с 2008 г. по 2023 г., провели два независимых исследователя в базах данных PubMed, Google Scholar и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Поиск осуществляли в форме запросов: («Anesthesia, Inhalation»[Mesh] OR «Anesthesia, Intravenous»[Mesh] OR «Anesthesia, General»[Mesh] OR «Anesthesia, Conduction»[Mesh] OR sevoflurane OR isoflurane OR propofol OR midazolam OR «anesthesia, regional» OR «anesthesia, epidural» OR «epidural analgesia» OR «anesthesia, mixed» OR «paravertebral block») AND («Neoplasms»[Mesh] OR

cancer OR carcinoma OR neoplasm OR malignancy OR tumor OR NSCLC) AND («Survival»[Mesh] OR «Survival Analysis»[Mesh] OR «Survival Rate»[Mesh] OR «disease-free survival» OR «recurrence» OR «event-free survival» OR «overall survival» OR «recurrence-free survival»). Кроме того, проводили анализ источников, содержащихся в списке литературы ранее отобранных статей (backward snowballing method), и анализ цитирований (forward snowballing). Ограничения по языку не применяли. Использовали термины медицинских предметных рубрик (MeSH terms).

Отбор исследований. Провели независимую проверку исследований, извлеченных из баз данных, на этапе анализа заголовков и аннотаций. Рассмотрели рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), сравнивающие группы онкологических пациентов, которым в ходе оперативного вмешательства применялась общая тотальная внутривенная или ингаляционная анестезия (ТВА или ИА) и общая анестезия в комбинации с регионарной анестезией (ТВА+РА или ИА+РА, соответственно). Сравнение проводили относительно безрецидивной и общей выживаемости. После исключения дублирующих записей окончательное решение о включении работ принимали на основе детального анализа полнотекстовых статей, выполненного двумя независимыми экспертами. Разногласия разрешали консенсусом.

Для исследования использовали следующие критерии включения:

1. РКИ, сравнивающие использование общей анестезии и регионарной анестезии в комбинации с общей анестезией у взрослых пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству по поводу онкологического заболевания;

2. в исследовании сообщается о безрецидивной и/или общей выживаемости пациентов.

Исключали исследования, удовлетворяющие хотя бы одному из следующих критериев:

1. перекрестные сравнения (ТВА против ИА+РА, ИА против ТВА+РА) и другие протоколы анестезии;
2. нет данных об исходах выживаемости;
3. наблюдательные или ретроспективные исследования;
4. клинические наблюдения;
5. обзоры;
6. мета-анализы;
7. педиатрические пациенты.

Извлечение данных и оценка исходов. Основную информацию об исследовании (первый автор, дизайн, размер выборки, тип анестезии, период включения пациентов, критерии включения, период наблюдения за пациентами), информацию об объектах исследования (возраст, доля мужчин, стадия TNM, шкала ASA, тип опухоли, оперативное вмешательство и его продолжительность), исходы лечения извлекли независимо два исследователя и впоследствии сопоставили для проверки. Конечной точкой исследования была общая (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) в период 1, 2, 3 и 5-ти лет от по-

становки диагноза. Для извлечения данных о выживаемости при необходимости применяли анализ кривых Каплана–Майера, представленных в исходных работах [16].

Оценка риска систематической ошибки. Внутреннюю валидность и риск систематической ошибки (bias) включенных исследований работ оценивали два независимых исследователя в соответствии с последней версией Кокрановского инструмента «RoB 2» (Cochrane Risk-of-bias tool 2.0) [17]. Расхождения в оценках разрешали консенсусом. Систематическую ошибку публикации, или «publication bias», которая возникает из-за предпочтения публикации исследований со статистически значимыми результатами, оценили с использованием теста Эггера и посредством анализа воронкообразных диаграмм «funnel plots» [18].

Статистический анализ. Для выполнения мета-анализа применяли программу STATA 17 (StataCorp LLC, Техас, США). Оценку гетерогенности между исследованиями осуществляли с использованием критерия Q-Кокрана и коэффициента гетерогенности I^2 . Считали, что значимая неоднородность присутствует при $p < 0,05$ и/или $I^2 \geq 50\%$. Отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% доверительный интервал для ОВ и БРВ рассчитывали для каждого отдельного исследования с использованием метода обратной дисперсии (метод Мантеля–Хензеля [19]). Для синтеза результатов и получения обобщенного ОШ использовали рекомендуемую модель случайных эффектов (метод: REML, Restricted maximum likelihood) [20]. Статистическую значимость (p -value) для проверки гипотез установили на уровне 0,05.

Подгрупповой анализ. Подгрупповой анализ осуществляли с использованием нескольких методических подходов.

Во-первых, проводили отдельные сравнения для двух категорий исследований: ТВА против комбинации ТВА и РА (ТВА+РА), и ИА против комбинации ИА и РА (ИА+РА).

Во-вторых, для оценки устойчивости результатов применяли метод последовательного исключения: каждое исследование удаляли из общего анализа, после чего проводили повторный анализ.

Кроме того, выполняли отдельный анализ показателей выживаемости через 1 год, 2, 3 и 5 лет.

Оценка качества доказательств. Для оценки качества доказательств по всем исследуемым исходам применяли систематический подход GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [21]. Согласно существующим рекомендациям, базовый уровень доказательств для РКИ считается высоким [21]. Два автора данного обзора проводили оценку качества доказательств независимо, разногласия решали путем консенсуса.

Результаты и обсуждение

В ходе первичного поиска отобрали 1695 статей, 85 из которых провели полнотекстовый анализ на соответствие критериям



Рис. 1. Блок-схема процесса отбора исследований.

включения и исключения. Блок-схему, иллюстрирующую процесс отбора исследований, представили на рис. 1.

Всего в мета-анализ включили 1822 пациента из 8 РКИ [22–29].

В трех из восьми включенных исследований сравнивались ТВА против ТВА+РА [22–24], и в пяти — ИА против ИА+РА [25–29]. Пациенты с раком молочной железы были представлены в двух работах [23, 24], в других исследованиях были представлены колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы (табл. 2). В двух исследованиях применялось двойное ослепление [24, 28], в четырех — простое ослепление [22, 23, 26, 27], и два исследования не использовали ослепления [25, 29]. Два исследования использовали пропופол на индукцию в группе ИА [25, 27]. Доля пациентов с метастатическим поражением на момент постановки диагноза варьировала от 0 до 23%, а возраст пациентов составлял от 51 до 70 лет (табл. 1). Характеристики включенных исследований привели в табл. 1.

Безрецидивная выживаемость. На рис. 2, а представили диаграмму «forest-plot», иллюстрирующую результаты мета-анализа трех исследований с участием 819 онкологических пациентов. В этих исследованиях проводили сравнение БРВ при применении двух различных методов анестезии: ТВА и комбинированной ТВА+РА. Согласно данным мета-анализа, статистически значимых различий между двумя группами не выявили: ОШ=1,20 [95% ДИ

Таблица 1. Характеристики РКИ, включенных в мета-анализ.

№ ссылки	Автор, год публикации, страна, журнал	Ослепление	Количество центров	Тип сравнения	Размер выборки, OA/OA+PA	Средний возраст, лет	Доля мужчин, %	ИМТ, кг/м ²	Онкология	Хирургия	Время операции, мин.
29	Christopherson R., 2008, США, <i>Anesth Analg</i>	Нет	Мультицентровое	ИА/ИА+РА	177, 92/85	68,85	100	26,5	КРР	Резекция толстой кишки	НД
28	Binczak M., 2013, Франция, <i>Annales Ann Fr Anesth Reanim</i>	Двойное	Одноцентровое	ИА/ИА+РА	132, 63/69	57,5	62,9	НД	Разные	Абдоминал. хирургия	НД
27	Tsui B. C., 2010, Канада, <i>Can J Anesth</i>	Простое	Одноцентровое	ИА/ИА+РА	99, 50/49	63,45	100	28,15	Аденокарцинома простаты	Простатэктомия	114,5
26	Myles P S., 2011, Австралия, <i>Nov. Зеландия и др., BMJ</i>	Простое	Мультицентровое	ИА/ИА+РА	446, 216/230	70,5	56,5	НД	Разные	Абдоминал. хирургия	НД
25	Pi J., Китай, <i>J Int Med Res</i>	Нет	Одноцентровое	ИА/ИА+РА	149, 75/74	51	51,7	22,7	НМРЛ	Резекция	218,37
24	Karmakar M. K., 2017, Китай, <i>Anticancer Res</i>	Двойное	Одноцентровое	ТВА/ТВА+РА	173, 58/115	51,3	0	НД	РМЖ	Мастэктомия	НД
23	Yu L., 2022, Китай, <i>BMC Surgery</i>	Простое	Одноцентровое	ТВА/ТВА+РА	503, 252/251	52,15	0	23,90	РМЖ	Мастэктомия	83,5
22	Rangel F P., 2021, Бразилия, <i>BMJ</i>	Простое	Одноцентровое	ТВА/ТВА+РА	143, 71/72	67	100	24,10	РПЖ	Простатэктомия	НД

Примечание. OA — общая анестезия; PA — регионарная анестезия; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия; ИМТ — индекс массы тела; КРР — коректальный рак; НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; РМЖ — рак молочной железы; РПЖ — рак предстательной железы; НД — нет данных.

0,92–1,55], p -значение для эффекта 0,17, p -значение для неоднородности 0,74, $I^2=0\%$ (рис. 2, а; табл. 2).

В рамках мета-анализа проанализировали данные четырех исследований, включающих 826 онкологических пациентов. Эти исследования сравнивали БРВ при использовании двух методов анестезии: ИА против ИА+РА. Статистически значимых различий не обнаружили: ОШ=1,10 [95% ДИ 0,94–1,29], p -значение для эффекта 0,24, p -значение для неоднородности 0,22, $I^2=0\%$ (рис. 2, b; табл. 2).

Общая выживаемость. На рис. 2, с представили диаграмму «forest-plot», иллюстрирующую результаты мета-анализа двух исследований (676 пациентов), в которых проводили сравнение ОВ при применении ТВА и комбинированной ТВА+РА. Статистически значимых различий между двумя группами не выявили: ОШ=1,09 [95% ДИ 0,70–1,70], p -значение для эффекта 0,70, p -значение для неоднородности 0,68, $I^2=0\%$ (рис. 2, с; табл. 2).

Анализ четырех исследований (904 пациента), сравнивающих ОВ при использовании ИА против ИА+РА показал отсутствие статистически значимых различий: ОШ=1,22 [95% ДИ 0,97–1,53], p -значение для эффекта 0,09, p -значение для неоднородности 0,37, $I^2=19\%$ (рис. 2, d; табл. 2).

Отсутствие статистически значимых различий подтвердили при проведении всех подгрупповых анализов, в т. ч. при оценке показателей выживаемости в различные временные периоды.

Оценка качества исследований показала, что высокому риску систематической ошибки было подвержено только одно исследование (рис. 3).

Риск систематической ошибки публикации был статистически значим для сравнения ИА против ИА+РА при оценке ОВ ($p=0,003$), что подтвердили анализом графиков «funnel-plot» (рис. 4).

Качество доказательств для рассмотренных исходов оценили с применением методологии GRADE. Факторы, приводящие к снижению уровня доказательств, систематизировали и представили в табл. 3. Уровень доказательств для БРВ и ОВ варьировал от очень низкого до низкого.

Данный мета-анализ стал первым исследованием, оценивающим долгосрочные исходы онкологических пациентов в контексте применения регионарной и общей анестезии, с учетом разграничения групп общих анестетиков на ингаляционные и внутривенные.

Несмотря на высокую методическую надежность включенных исследований, уровень доказательств в отношении безрецидивной и общей выживаемости колебался от очень низ-

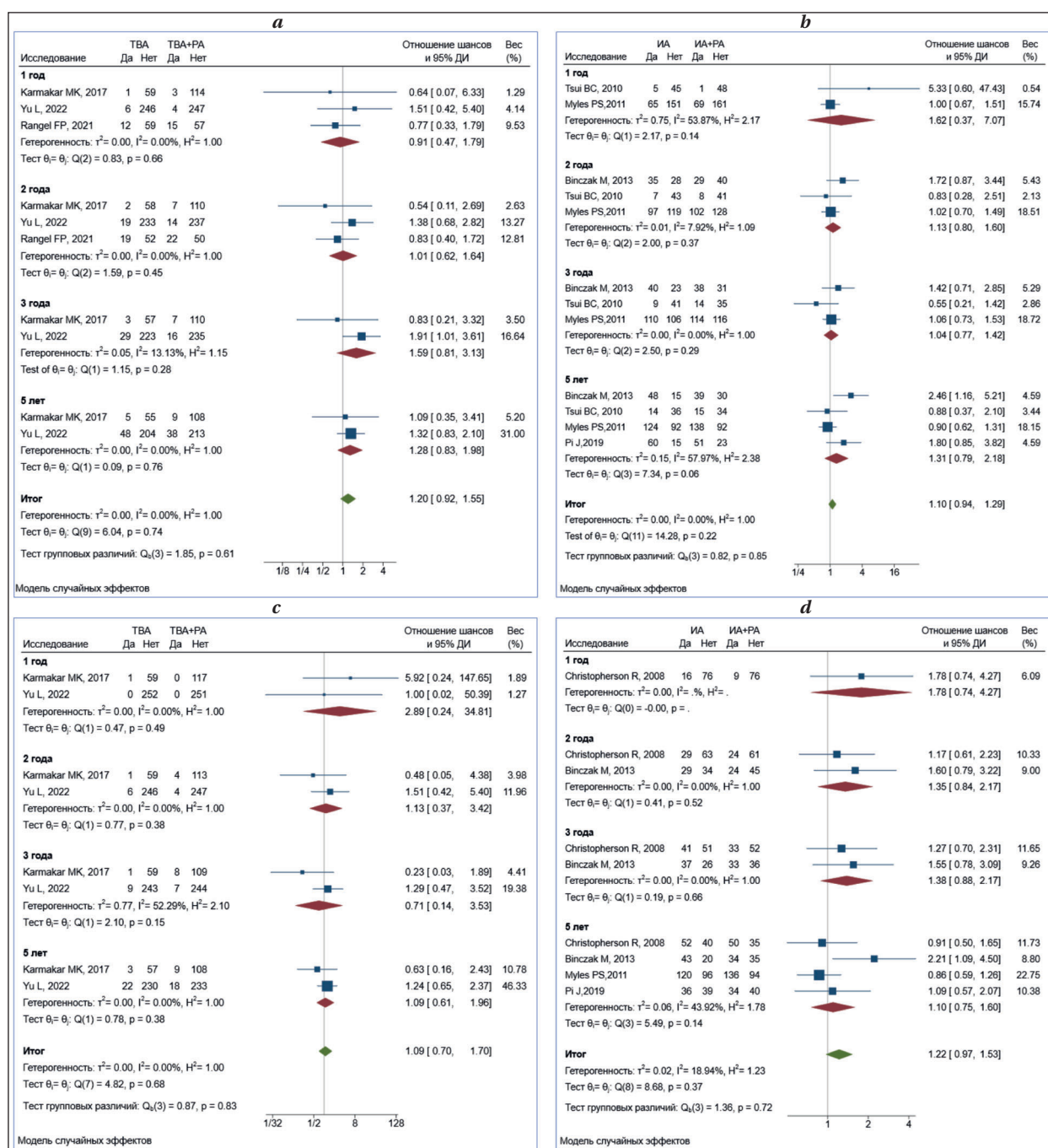


Рис. 2. Диаграмма «forest-plot» и данные мета-анализа безрецидивной (a, b) и общей (c, d) выживаемости у онкологических пациентов при применении ТВА против ТВА+РА (a, c), ИА против ИА+РА (b, d).

кого до низкого. Тем не менее, исследование подкрепило ранее полученные данные о том, что регионарная анестезия не обладает значимыми преимуществами перед тотальной внутривенной и ингаляционной анестезией в контексте долгосрочных онкологических исходов. Полученные результаты сопоставимы с выводами ранее проведенных мета-анализов, которые, стоит отметить, имели несбалансированное соотношение между рандомизированными клиническими исследованиями и ретроспективными исследованиями [30–32]. В самом крупном мета-анализе, включавшем 25 ретроспективных

исследований и 3 рандомизированных клинических исследования с общим числом 67577 пациентов, несмотря на отсутствие значимого преимущества в общей выживаемости при анализе усредненных данных, было обнаружено небольшое преимущество в выживаемости при рассмотрении только РКИ, где взвешенные коэффициенты риска составили 0,83 (HR=0,83) и 0,88 (HR=0,88) для общей и безрецидивной выживаемости, соответственно [31].

Традиционные концепции рецидива и прогрессии злокачественных новообразований утверждают, что иммунная функция играет

Таблица 2. Результаты мета-анализа.

Исход и подгруппа	Статьи	N, ОА	N, ОА+РА	ОШ (95% ДИ)	Общий эффект	I ² , %	Тест Эггера
БРВ	ИА/ИА+РА	4	404	422	1,10 (0,94–1,29)	0,27	0
	ТВА/ТВА+РА	3	381	438	1,20 (0,92–1,55)	0,17	0
ОВ	ИА/ИА+РА	4	446	458	1,22 (0,97–1,53)	0,09	19
	ТВА/ТВА+РА	2	310	366	1,09 (0,70–1,70)	0,70	0

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ОА — общая анестезия; РА — регионарная анестезия; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия.

Таблица 3. Уровень доказательств для изучаемых исходов (GRADE approach).

Положение	D1	D2	D3	D4	D5	D6	ИТОГ
Использование сочетания ТВА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению БРВ, в сравнении с анестезией ТВА	N/S (0)	Выражена (–1)	Выражена (–1)	Очень выражена (–2)	N/S (0)	Нет	⊕○○○ Очень низкий
Использование сочетания ТВА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению ОВ, в сравнении с анестезией ТВА	N/S (0)	N/S (0)	Выражена (–1)	Очень выражена (–2)	N/S (0)	Нет	⊕⊕○○
Использование сочетания ИА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению БРВ, в сравнении с анестезией ИА	N/S (0)	Выражена (–1)	N/S (0)	Очень выражена (–2)	N/S (0)	Нет	⊕⊕○○ Низкий
Использование сочетания ИА+РА у онкологических пациентов не приводит к изменению ОВ, в сравнении с анестезией ИА	Выражена (–1)	Выражена (–1)	N/S (0)	Очень выражена (–2)	Выражена (–1)	Нет	⊕○○○ Очень низкий

Примечание. БРВ — безрецидивная выживаемость; ОВ — общая выживаемость; РА — регионарная анестезия; ТВА — тотальная внутривенная анестезия; ИА — ингаляционная анестезия. Домены: D1 — общий риск систематической ошибки; D2 — клиническая и статистическая неоднородность (несогласованность); D3 — несоответствие выборки заявленному положению; D4 — неточность; D5 — систематическая ошибка публикации; D6 — повышения уровня доказательств. (0) — нет снижения уровня доказательств; (–1) — снижение на один уровень; (–2) — снижение на два уровня. N/S — не выражена; N/A — не применимо. Базовый уровень доказательств: высокий.

Исследование	Исход	D1	D2	D3	D4	D5	Итог
Christopherson R., 2008	ОВ	–	!	+	+	+	–
Binczak M., 2013	БРВ	+	+	+	+	+	+
Binczak M., 2013	ОВ	+	+	+	+	+	+
Tsui B. C., 2010	БРВ	+	!	+	+	+	!
Myles P. S., 2011	БРВ	+	+	+	+	+	+
Myles P. S., 2011	ОВ	+	+	+	+	+	+
Pi J., 2019	БРВ	!	!	+	+	+	!
Pi J., 2019	ОВ	!	!	+	+	+	!
Karmakar M. K., 2017	БРВ	+	+	+	+	+	+
Karmakar M. K., 2017	ОВ	+	+	+	+	+	+
Yu L., 2022	БРВ	+	+	+	+	+	+
Yu L., 2022	ОВ	+	+	+	+	+	+
Rangel F. P., 2021	БРВ	+	+	+	+	+	+

D1 — процесс рандомизации
D2 — отклонение от назначенных вмешательств
D3 — отсутствующие данные
D4 — оценка исходов
D5 — выборочное представление результатов

– Высокий риск + Низкий риск
! Средний риск

Рис. 3. Анализ качества включенных в мета-анализ исследований — оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием Кокрановского инструмента «RoB 2».

ключевую роль в выживаемости опухолевых клеток [33, 34]. В этом контексте проводились исследования, рассматривающие взаимосвязь

между анальгетиками и динамикой опухолевого процесса. Например, агонисты мю-опиоидных рецепторов стимулируют миграцию, рост и метастазирование опухолевых клеток [35]. Напротив местные анестетики не только блокируют механизмы миграции опухолевых клеток [36], препятствуют их дифференцировке или пролиферации и обладают анальгетическими и противовоспалительными свойствами [37], но также уменьшают периоперационное потребление опиоидов. В обсервационном исследовании, проведенном А. К. Exadaktylos и коллегами на выборке из 129 пациентов, было установлено, что контрольная группа, подвергавшаяся общей анестезии с последующей анальгезией на основе морфина, имела значительно больший риск рецидива онкологических заболеваний по сравнению с экспериментальной группой, которая получала паравертебральную блокаду в сочетании с общей анестезией ($p=0,012$) [38]. Тем не менее, для повышения уровня доказательности необходимы дополнительные рандомизированные клинические исследования с адекватной статистической мощностью, целью которых будет являться оценка влияния опиоид-сберегающего эффекта регионарной анестезии на отдаленные онкологические исходы.

Необходимо учитывать, что включение в анализ исследований с разнообразными типами злокачественных новообразований может искажать итоговые результаты. Это связано с тем, что выживаемость при раковых заболеваниях может значительно различаться в зависимости

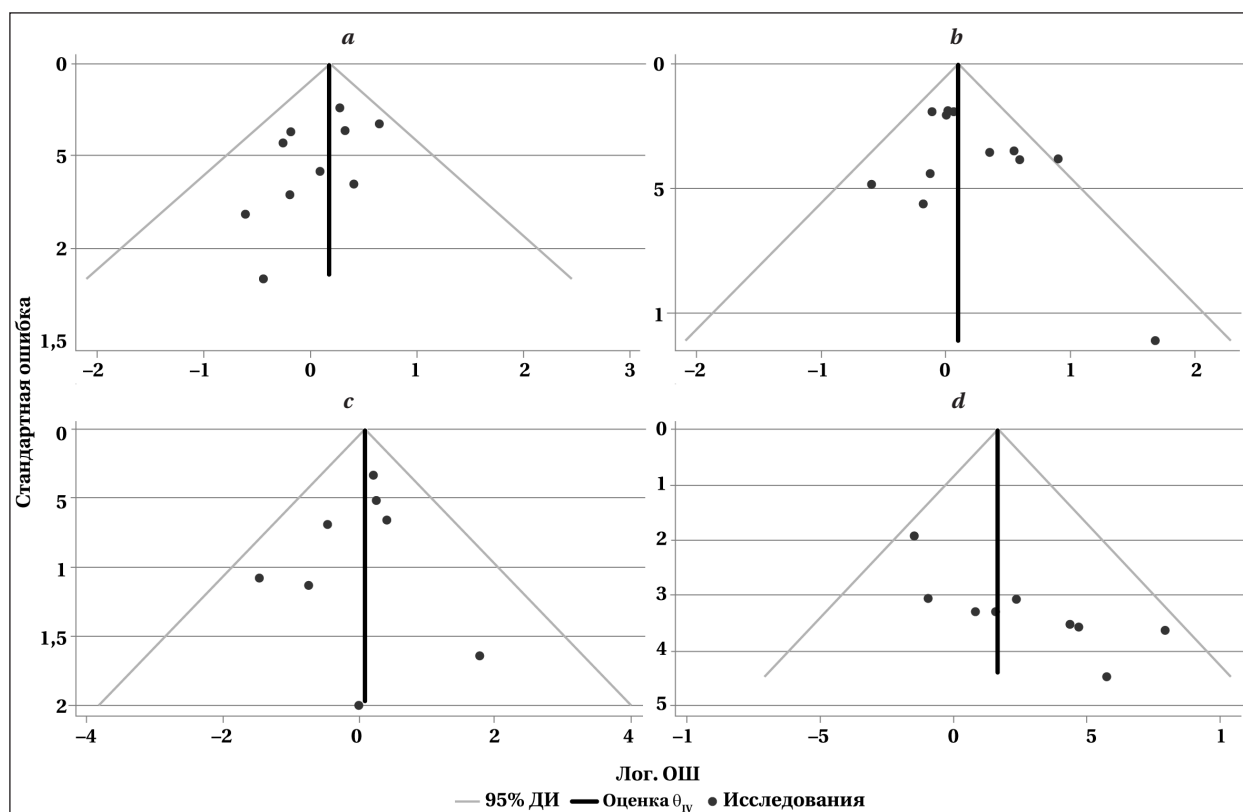


Рис. 4. Диаграмма «funnel-plot»: риск систематической ошибки публикации для исследований, сравнивающих без-рецидивную (*a, b*) и общую (*c, d*) выживаемость при ТВА/ТВА+РА (*a, c*) и ИА/ИА+РА (*b, d*) у онкологических пациентов.

от типа опухоли и возможности радикального лечения. В качестве примера, меланома, рак мочевого пузыря и рак легких характеризуются 5-летней выживаемостью на уровне 92%, 53–77% и 16–19%, соответственно [39, 40]. Так, М. Weng и его коллеги, проведя подгрупповой анализ в своем исследовании, подтвердили гипотезу о статистически значимой связи между применением нейроаксиальной анестезии и улучшением показателей общей выживаемости при колоректальном раке (ОР 0,653, доверительный интервал 0,430–0,991, $p=0,045$) [41].

Ограничения. В двух из восьми представленных РКИ объем выборки достигал нескольких сотен участников, но большинство исследований были организованы на базе одного медицинского центра. Одноцентровой характер этих исследований ограничивает их внешнюю валидность, что особенно критично в контексте интенсивной терапии, практики которой могут существенно различаться между разными странами. Эти факторы могут потенциально искажать реальный эффект регионарной анестезии на частоту рецидивов онкологических заболеваний.

Другим существенным недостатком явилась неоднородность анестезиологического пособия в исследуемых группах. Несмотря на стремление авторов разграничить группы по методам поддержания анестезии — тотальной

внутривенной анестезии и использованию ингаляционных анестетиков — в ряде РКИ при индукции в группах с ингаляционными анестетиками применялся пропофол. Известно, что онкогенный потенциал опухоли коррелирует с уровнем экспрессии индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) и его последующими эффектами на пролиферацию и миграцию клеток, а также на развитие химиорезистентности. Согласно некоторым данным, пропофол способен ингибировать активацию HIF-1α, а также ослаблять активацию HIF-1α, индуцированную изофлураном, частично уменьшая таким образом онкогенную активность раковых клеток [42]. Кроме того, в каждом из проведенных исследований режимы послеоперационной аналгезии различались, варьируя от использования опиоидных анестетиков до полного отсутствия обезболивания, что также могло затруднить точную оценку влияния местных анестетиков.

Несмотря на ценный вклад выполненного мета-анализа в осмысление взаимосвязи между типом анестезии и онкологическими исходами, текущий уровень научной убедительности остается недостаточным. Для этого необходимы новые рандомизированные исследования, фокусирующиеся на опиоид-сберегающих эффектах регионарной анестезии. Унификация протоколов анестезиологического ведения и

стандартизация списка используемых анестетиков могут существенно повысить достоверность будущих данных. Следует также учесть, что статистические показатели выживаемости могут существенно разниться в зависимости от типа онкологического заболевания, что требует более дифференцированного подхода в будущих исследованиях.

Заключение

На основании мета-анализа из 8 РКИ с участием 1822 пациентов не выявили статистически

значимых различий в безрецидивной и общей выживаемости между применением общей и комбинированных методов анестезии, с учетом детализации групп, получавших общую анестезию, по типам используемых анестетиков.

Таким образом, данные подчеркивают сложность и неоднозначность текущего понимания взаимосвязи между выбором анестезиологической методики и онкологическими исходами.

Литература

- Gupta G. P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006; 127 (4): 679–695. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001. PMID: 17110329.
- Dubowitz J. A., Sloan E. K., Riedel B. J. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2018; 35 (4): 347–358. DOI: 10.1007/S10585-017-9862-X. PMID: 28894976.
- Colacchio T. A., Yeager M. P., Hildebrandt L. W. Perioperative immunomodulation in cancer surgery. *Am J Surg*. 1994; 167 (1): 174–179. DOI: 10.1016/0002-9610(94)90070-1. PMID: 8311130.
- Martin O. A., Anderson R. L., Narayan K., MacManus M. P. Does the mobilization of circulating tumour cells during cancer therapy cause metastasis? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14 (1): 32–44. DOI: 10.1038/NRCLINONC.2016.128. PMID: 27550857.
- Hardingham J. E., Grover P., Winter M., Hewett P. J., Price T. J., Thierry B. Detection and clinical significance of circulating tumor cells in colorectal cancer-20 years of progress. *Mol Med*. 2015; 21 Suppl 1: S25–31. DOI: 10.2119/MOLMED.2015.00149. PMID: 26605644.
- Chiang S. P. H., Cabrera R. M., Segall J. E. Tumor cell intravasation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016; 311 (1): C1–14. DOI: 10.1152/AJPCELL.00238.2015. PMID: 27076614
- Yuki K., Eckenhoff R. G. Mechanisms of the immunological effects of volatile anesthetics: a review. *Anesth Analg*. 2016; 123 (2): 326–335. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001403. PMID: 27308954.
- Лухванцев В. В., Ядгаров М. Я., Di Piazza M., Каданцева К. К. Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия: где маятник сейчас? (мета-анализ и обзор). *Общая Реаниматология*. 2020; 16 (6): 91–104. [Likhvanisev V., Yadgarov M., Di Piazza M., Kadanseva K. Inhalation vs total intravenous anesthesia in cancer surgery: where is the «pendulum» now? (meta-analysis and review). *General Reanimatology/ Obshchaya Reanimatologiya*. 2020; 16 (6): 91–104. (in Russ&Eng)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-6-91-104.
- Brand J. M., Kirchner H., Poppe C., Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; 83 (2): 190–194. DOI: 10.1006/clin.1997.4351. PMID: 9143381.
- 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. *Anesth Analg*. 2003; 97 (5): 1331–1339. DOI: 10.1213/01.ANE.0000082995.44040.07. PMID: 14570648.
- Sen S., Koyyalamudi V., Smith D. D., Weis R. A., Molloy M., Spence A. L., Kaye A. J., et al. The role of regional anesthesia in the propagation of cancer: a comprehensive review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019; 33 (4): 507–522. DOI: 10.1016/J.BPA.2019.07.004. PMID: 31791567.
- Худяков П. А., Потанов А. Л. Оценка эффективности общей и регионарной анестезии при дерматолитофасциэктомии у пациенток с постмастэктомическим отеком верхней конечности. *Анестезиология и Реаниматология*. 2022; (4): 66–70. [Khudyakov P. A., Potanov A. L. Effectiveness of general and regional anesthesia for dermatolipofasciectomy in patients with upper limb swelling following mastectomy. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022; (4): 66–70. (in Russ.)]. DOI: 10.17116/ANAESTHESIOLOGY202204166.
- Ang E., Ng K. T., Lee Z. X., Ti L. K., Chaw S. H., Wang C. Y. Effect of regional anaesthesia only versus general anaesthesia on cancer recurrence rate: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2020; 67: 110023. DOI: 10.1016/J.JCLINANE.2020.110023. PMID: 32805685.
- Li T., Meng X., Wang D., Wang Q., Ma J., Dai Z. Regional anesthesia did not improve postoperative long-term survival of tumor patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 2023; 21 (1): 68. DOI: 10.1186/S12957-023-02957-3. PMID: 36849919.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., Antes G., Atkins D., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6 (7): e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. PMID: 19621072.
- PlotDigitizer. PlotDigitizer: Extract Data from Graph Image Online 2022. <https://plotdigitizer.com/> (accessed September 15, 2023).
- Sterne J. A. C., Savović J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S., Boutron I., Cates C. J., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366: 14898. DOI: 10.1136/bmj.14898. PMID: 31462531.
- Lin L., Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*. 2018; 74 (3): 785–794. DOI: 10.1111/biom.12817. PMID: 29141096.
- Higgins J. P. T., Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training. Handbook. 2011: 649. <https://training.cochrane.org/handbook/current%0A> (accessed September 15, 2023).
- Seide S. E., Röver C., Friede T. Likelihood-based random-effects meta-analysis with few studies: empirical and simulation studies. *BMC Med Res Methodol*. 2019; 19 (1): 16. DOI: 10.1186/s12874-018-0618-3. PMID: 30634920.
- Guyatt G. H., Oxman A. D., Vist G. E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H. J.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336 (7650): 924–6. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.ad. PMID: 18436948.
- Rangel F. P., Auler J. O. C., Carmona M. J. C., Cordeiro M. D., Nahas W. C., Coelho R. F., Simões C. M. Opioids and premature biochemical recurrence of prostate cancer: a randomised prospective clinical trial. *Br J Anaesth*. 2021; 126 (5): 931–939. DOI: 10.1016/j.bja.2021.01.031. PMID: 33712224.
- Yu L., Cui X., Song P., Li C., Zhao H., Chang Y. Perioperative pectoral nerve block type II and postoperative recurrence in breast cancer: a randomized controlled trial. *BMC Surg*. 2022; 22 (1): 447. DOI: 10.1186/s12893-022-01895-3. PMID: 36585623.

24. Karmakar M. K., Samy W., Lee A., Li J. W., Chan W. C., Chen P. P., Tsui B. C. H. Survival analysis of patients with breast cancer undergoing a modified radical mastectomy with or without a thoracic paravertebral block: a 5-year follow-up of a randomized controlled trial. *Anticancer Res.* 2017; 37 (10): 5813–5820. DOI: 10.21873/anticancer.12024. PMID: 28982906.
25. Pi J., Sun Y., Zhang Z., Wan C. Combined anesthesia shows better curative effect and less perioperative neuroendocrine disorder than general anesthesia in early stage NSCLC patients. *J Int Med Res.* 2019; 47 (10): 4743–4752. DOI: 10.1177/0300060519862102. PMID: 31510831.
26. Myles P. S., Peyton P., Silbert B., Hunt J., Rigg J. R. A., Sessler D. I. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ.* 2011; 342: d1491. DOI: 10.1136/bmj.d1491. PMID: 21447587.
27. Tsui B. C. H., Rashedi S., Schopflocher D., Murtha A., Broemling S., Pillay J., Finucane B. T. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anesth.* 2010; 57 (2): 107–12. DOI: 10.1007/s12630-009-9214-7. PMID: 19911247.
28. Binczak M., Tournay E., Billard V., Rey A., Jayr C. Major abdominal surgery for cancer: does epidural analgesia have a long-term effect on recurrence-free and overall survival? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013; 32 (5): e81–88. DOI: 10.1016/j.anfr.2013.02.027. PMID: 23618609.
29. Christopherson R., James K. E., Tableman M., Marshall P., Johnson F. E. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg.* 2008; 107 (1): 325–32. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181770f55. PMID: 18635504.
30. Pei L., Tan G., Wang L., Guo W., Xiao B., Gao X., Wang L., et al. Comparison of combined general-epidural anesthesia with general anesthesia effects on survival and cancer recurrence: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114667. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0114667. PMID: 25548913.
31. Grandhi R. K., Lee S., Abd-Elseyed A. The relationship between regional anesthesia and cancer: a metaanalysis. *Ochsner J.* 2017; 17 (4): 345–361. DOI: 10.1043/TOJ-16-0100.
32. Cakmakaya O. S., Kolodzie K., Apfel C. C., Pace N. L. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014 (11): CD008877. DOI: 10.1002/14651858.CD008877.pub2. PMID: 25379840.
33. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85 (1): 9–18. DOI: 10.1016/S1081-1206 (10)62426-X. PMID: 10923599.
34. Friedlander R. M. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med.* 2003; 348 (14): 1365–1375. DOI: 10.1056/NEJMRA022366. PMID: 12672865.
35. Heaney Á., Buggy D. J. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth.* 2012; 109 Suppl 1: i17–i28. DOI: 10.1093/BJA/AES421. PMID: 23242747.
36. Piegeler T., Votta-Velis E. G., Liu G., Place A. T., Schwartz D. E., Beck-Schimmer B., Minshall R. D., et al. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology.* 2012; 117 (3): 548–559. DOI: 10.1097/ALN.0B013E3182661977. PMID: 22846676.
37. Lucchinetti E., Awad A. E., Rahman M., Feng J., Lou P.-H., Zhang L., Ionescu L., et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology.* 2012; 116 (4): 841–856. DOI: 10.1097/ALN.0B013E31824BABFE. PMID: 22343474.
38. Exadaktylos A. K., Buggy D. J., Moriarty D. C., Mascha E., Sessler D. I. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006; 105 (4): 660–664. DOI: 10.1097/00000542-200610000-00008. PMID: 17006061.
39. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70 (1): 7–30. DOI: 10.3322/CAAC.21590. PMID: 31912902.
40. Health and social care — Office for National Statistics n.d. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/> (accessed September 26, 2023).
41. Weng M., Chen W., Hou W., Li L., Ding M., Miao C. The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis. *Oncotarget.* 2016; 7 (12): 15262–15273. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.7683. PMID: 26918830.
42. Huang H., Benzonana L. L., Zhao H., Watts H. R., Perry N. J. S., Bevan C., Brown R., et al. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer.* 2014; 111 (7): 1338–1349. DOI: 10.1038/BJC.2014.426. PMID: 25072260.

Поступила 02.10.2023
Принята 07.11.2023
Онлайн 30.11.2023