

POOPERAČNÍ ANALGEZIE MORPHINEM NEGATIVNĚ OVLIVŇUJE MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ CHOROBU A PŘEŽÍVÁNÍ PACIENTŮ PO RADIKÁLNÍ RESEKCI KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

RETROSPEKTIVNÍ STUDIE

Petr Prášil¹, Emil Berta^{2,3}

¹ Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Olomouc a lékařská fakulta UP Olomouc, ²Institut molekulární a translační medicíny, lékařská fakulta UP Olomouc, ³Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, Ringerike Hospital, Norsko,

kolorektální karcinom (CRC)

- jedna z nejčastějších onkologických diagnóz
- v ČR nově 8000 diagnóz a 4000 úmrtí ročně
- metastazování příčinou 90% úmrtí

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) [19.8.2014]. <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>

minimal residual disease (MRD)

- cirkulující a diseminované nádorové buňky
- pravděpodobné prekurzory metastáz
- přítomnost MRD je nezávislým negativním

prognostickým faktorem pro recidivu

Uen YH, Lin SR, Wu DC et al. Prognostic significance of multiple molecular markers for patients with stage II colorectal cancer undergoing curative resection. *Ann Surg* 2007

Uen YH, Lu CY, Tsai HL et al. Persistent presence of postoperative circulating tumor cells is a poor prognostic factor for patients with stage I-III colorectal cancer after curative resection. *Ann Surg Oncol* 2008

minimal residual disease (MRD)

- odstraňovány imunitním systémem (NK buňky)
- pooperační imunosuprese negativně ovlivňuje odstraňování MRD
- efekt pooperační analgezie na MRD zatím nebyl zkoumán

Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. Br J Anaesth 2010

Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? Ann Surg Oncol 2003

anestezie a metastazování

- retrospektivně prokázán pozitivní efekt regionální anestezie/analgezie oproti opioidní analgezii
- výsledky retrospektivních studií kontroverzní

Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010

Myles PS, Peyton P, Silbert B et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ* 2011

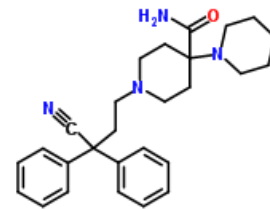
anestezie a metastazování

- morphin hlavním „obviněným“ →
 - výsledky studií rozporuplné
 - negativně ovlivňuje imunitu
 - zvyšuje proliferaci nádorových buněk
 - zvyšuje progresi tumoru
 - možný vliv na angiogenezi

Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. Cancer Metastasis Rev 2011

morphin vs. piritramid u CRC

- morphin – referenční opioid („gold standard“)
- piritramid – analgetický efekt srovnatelný s morfinem, lipofilní, velký distribuční objem



morphin vs. piritramid u CRC

- retrospektivně zjišťován vliv pooperační analgezie morphin (MA) vs. piritramid (PA) a dalších faktorů
 - na úroveň MRD
 - na délku přežití

morphin vs. piritramid u CRC

- 155 pacientů (stádium I-III CRC) po radikální resekci CRC (2003 - 2007)
- prospektivně testována periferní krev, kostní dřen a krev drénující tumor na přítomnost MRD
- retrospektivně sběr dat - typ analgezie, intenzita bolesti, věk, pohlaví, komorbidity, BMI, typ anestezie, použitá anestetika, délka výkonu, histologie tumoru

morphin vs. piritramid u CRC

- odběr periferní krve a kostní dřeně (před začátkem operačního výkonu a měsíc po výkonu) + odběr krve z cévy drénující tumor (peroperačně)
- přítomnost MRD (CTCs/DTCs) stanovena *kvantitativní real time PCR (qPCR)*
 - kvantifikace epiteliálních genů
 - CEA (karcinoembrionální antigen)
 - CK20 (cytokeratin 20)

morphin vs. piritramid u CRC

- 155 pacientů – 34 vyřazeno
 - souběžné podávání obou opioidů
 - imunosupresivní terapie
 - chronická léčba opioidy
 - neoadjuvantní terapie
- 121 pacientů zařazeno do studie
 - 39 morphin
 - 82 piritramid

morphin vs. piritramid u CRC

statistická analýza

- typ analgezie + další perioperační a demografická data korelovány s
 - MRD (CTCs/DTCs) hodnotou
 - disease free survival (DFS)
 - overall survival (OS)
- Mann-Whitney test, chi-kvadrát test, multivariační Cox regresní analýza, Kaplan-Meier křivky
- signifikance všech testů $p < 0,05$

morphin vs. piritramid u CRC

výsledky

- **demografická a perioperační data**

- vyšší věk ve skupině s piritramidem ($p < 0,004$)
- delší trvání operačního výkonu ($p < 0,046$)
- vyšší stadium u tumoru je nezávislým negativním prognostickým faktorem pro OS a DFS
- mužské pohlaví je nezávislým negativním prognostickým faktorem pro DFS
- vyšší věk je nezávislým negativním prognostickým faktorem pro OS

morphin vs. piritramid u CRC

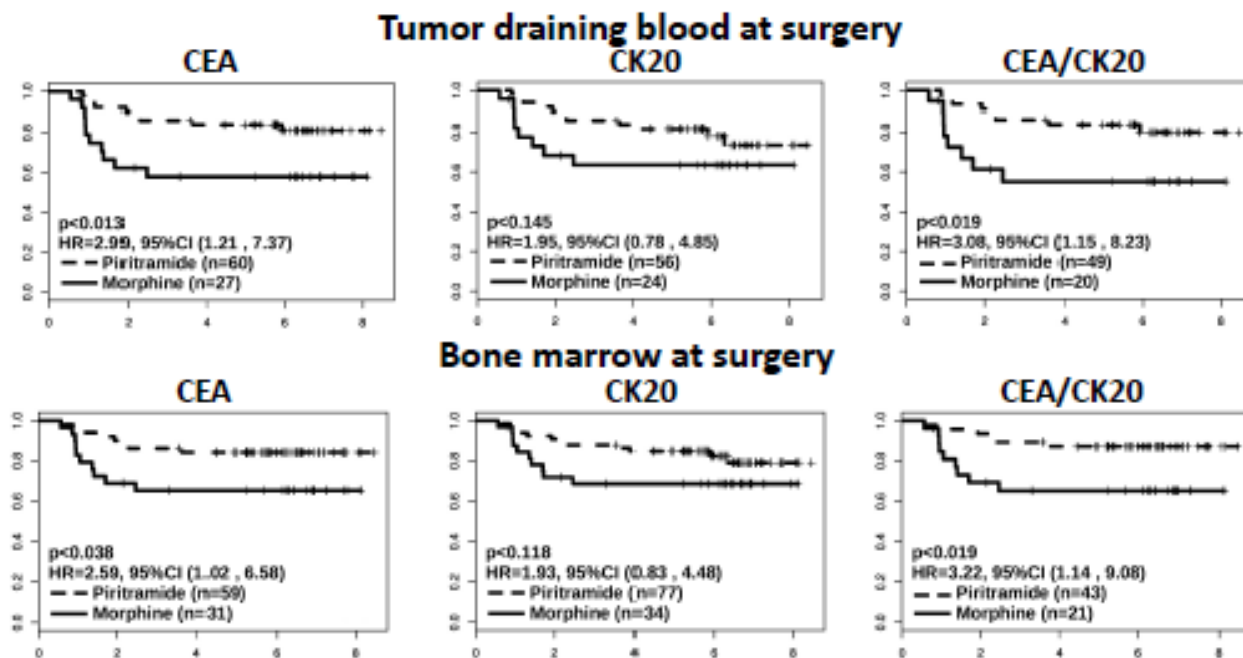
výsledky

- **vliv MA vs. PA na MRD (CTDs/DTCs)**
 - MA spojena s vyšší hladinou CK20 v periferní krvi měsíc po výkonu ($p < 0,045$) a kostní dřeni ($p < 0,065$)
 - MA spojena s větším počtem pacientů s CK20 pozitivní periferní krví ($p < 0,048$) a/nebo kostní dřeni (minimálně jeden pozitivní ($p < 0,026$) měsíc po výkonu)
 - MA spojena s větším počtem pacientů s alespoň jedním pozitivním MRD markerem (CK20 a/nebo CEA) v periferní krvi ($p < 0,033$) nebo kostní dřeni ($p < 0,064$) měsíc po výkonu

morphin vs. piritramid u CRC výsledky

- **vliv MA vs. PA na DFS**

- MA vedla signifikantně kratšímu DFS u CEA, CK20 nebo CEA/CK20 negativních pacientů



morphin vs. piritramid u CRC

výsledky

- **vliv MA vs. PA na DFS**

- MA negativním prognostickým faktorem pro DFS

- u pacientů s negativní tumor drénující krví ($p < 0,026$)

- u pacientů s CEA ($p < 0,037$) a CK20 (0.023) pozitivní tumor drénující krví

- podobné trendy lze pozorovat i u ostatních podskupin pacientů

morphin vs. piritramid u CRC

výsledky

- **vliv MA vs. PA na OS**

- s výjimkou podskupiny CK20-negativních pacientů (v kostní dřeni) ($p < 0,06$) nebyl pozorován žádný signifikantní vliv na OS

- důvodem snad podání adjuvantní a/nebo paliativní terapie u vysoce rizikových či recidivujících pacientů a také vyšší věk v PA skupině ($p < 0,004$).

morphin vs. piritramid u CRC

závěr

Pooperační analgezie morfinem na rozdíl od analgezie piritramidem **zvyšuje** četnost MRD (CTCs/DTCs) a **zkracuje** DFS u pacientů po radikálním výkonu pro I-III stadium kolorektálního karcinomu.

Děkuji za pozornost!

*Studie byla podpořena grantem IGA UP LF 2014_019, CZ.1.05/2.1.00/01.0030 a
CZ.1.07/2.3.00/30.0004.*