

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 21.11.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 24.11.2011

© Akademia Medycyny

### Wybór znieczulenia a ryzyko progresji i nawrotu choroby nowotworowej

### *Choice of anaesthesia regarding the risk of cancer progression and recurrence*

**Karolina Kulińska, Hanna Billert**

Zakład Anestezjologii Doświadczalnej, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań.



### Streszczenie

U chorych onkologicznych zabiegi operacyjne stanowią jedną z podstawowych metod leczenia, jednak są też związane z ryzykiem progresji i wznowy nowotworu w wyniku rozprzestrzeniania się komórek raka oraz immunosupresji okołoperacyjnej. Wpływ znieczulenia i analgezji na biologię procesu rozrostowego jest przedmiotem szerokiej dyskusji. Ostatnio pojawia się wiele dowodów wskazujących na znaczenie wyboru rodzaju znieczulenia i analgezji pooperacyjnej na procesy nowotworzenia i rokowanie u chorych onkologicznych. Anestetyki mogą wpływać bezpośrednio na proliferację i metabolizm komórek nowotworowych, ale także pośrednio upośledzać aktywność cytotoksyczną i modulować procesy zapalenia. Zastosowanie technik znieczulenia regionalnego wydaje się poprawiać rokowanie u chorych onkologicznych, jednak problem ten jest skomplikowany i wymaga dalszych badań. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 447-455.*

*Słowa kluczowe: znieczulenie, choroba nowotworowa, rokowanie*

### Abstract

Despite being a mainstay of cancer treatment, surgery poses a significant risk regarding cancer progression and recurrence due to both dissemination of neoplastic cells and postoperative immunosuppression. The unavoidable influence of anaesthesia and analgesia on cancer disease is a matter of broad discussion. It appears that the choice of anaesthetic technique and method of pain control may be important for disease recurrence and outcome. Anaesthetics may directly influence proliferation and metabolism of cancer cells, but also indirectly impair cytotoxicity and modulate inflammation. Regional anaesthesia techniques seem to offer an advantage for cancer patients regarding prognosis. Still the issue is complex and requires further studies. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 447-455.*

*Keywords: anaesthesia, cancer disease, outcome*

### Wstęp

Interwencja chirurgiczna jest jedną z podstawowych metod leczenia wielu nowotworów [1-12]. Nowotwory płuc, prostaty, sutka oraz jelita grubego to nowotwory lite, które najczęściej ulegają zezłośliwieniu

tworząc przerzuty. W tych przypadkach operacja może we wczesnym etapie choroby przywrócić pacjentom zdrowie, zaś w zaawansowanym stadium – przynajmniej przedłużyć życie [12].

Jednak zabieg chirurgiczny, zwłaszcza o dużej inwazyjności, niesie ze sobą ryzyko progresji cho-

roby nowotworowej. Nawet po radykalnej resekcji guza mogą pozostać w ustroju pojedyncze komórki atypowe zagnieżdżające się w sąsiednich narządach, potencjalnie zapoczątkowujące wznowę procesu (tzw. minimalna choroba resztkowa). Występowanie przerzutów - wtórnych siedlisk nowotworu często w odległych narządach, jest najczęstszą przyczyną śmierci chorych [6-8,10-15].

Ryzyko interwencji chirurgicznej jest również związane ze sprzyjającym progresji nowotworu wieloczynnikowym osłabieniem reakcji immunologicznej organizmu [3,4,7,10-12]. Do czynników tych należy zaliczyć: stan chorego, rozległość i inwazyjność zabiegu, stosowane metody i środki znieczulenia oraz uśmierzania bólu pooperacyjnego, spadek ciepłoty ciała, przetaczanie preparatów krwiopochodnych, nasilenie stresu i reakcji zapalnej na uraz [3,4,7,10-12]. Obecne we krwi mediatory zapalenia, m.in.: cytokiny, chemokiny, prostaglandyny i czynniki wzrostu, działają stymulująco na proliferację i angiogenezę komórek nowotworowych. Zaburzenia homeostazy w pierwszych trzech dobach po zabiegu stwarzają warunki do rozwoju mikroprzerzutów [12,16].

W ostatnich latach ukazało się wiele publikacji na temat wpływu znieczulenia na progresję nowotworów i powstawanie przerzutów. Wpływ znieczulenia na biologię procesu rozrostowego jest istotny zwłaszcza u chorych poddawanych rozległym operacjom, u których dochodzi do znacznej immunosupresji i zaburzenia czynności narządów [17]. Okazuje się, że rodzaj znieczulenia i zastosowanych środków w okresie okołoperacyjnym mogą rzutować na progresję lub hamowanie rozwoju nowotworu w dalszym okresie [1,3,4,6,8-12,14-16,18,19]. Niewykluczone zatem, że właśnie w okresie okołoperacyjnym ważą się dalsze losy chorych nowotworowych. Pojawia się przy tym wiele pytań, np. o znaczenie poszczególnych zjawisk w okresie okołoperacyjnym dla rozwoju choroby nowotworowej, czy o punkt czasowy, w którym optymalnie można by te zjawiska modulować [13].

### **Interwencja chirurgiczna a ryzyko progresji i nawrotu choroby nowotworowej**

#### **▪ Powstawanie przerzutów i proliferacja nowotworu**

W okresie okołoperacyjnym przenoszone z krwią i chłonką komórki nowotworowe, mogą w sprzy-

jających warunkach prowadzić do powstawania przerzutów, nabywając cech fenotypu inwazyjnego [8,12,13,15]. Podobnie jak w przypadku infekcji, ryzyko powstawania przerzutów zależy w dużej mierze od mechanizmów obronnych organizmu [8,12].

Proces tworzenia ognisk przerzutowych składa się z kilku etapów: odłączenia pojedynczych komórek z guza pierwotnego, migracji w sąsiednich tkankach, inwazji do naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz transportu do narządów docelowych, gdzie dochodzi do proliferacji komórek nowotworu i indukcji angiogenezy [8,19].

Proliferacja komórek nowotworowych zależy od ich charakterystycznego metabolizmu: zdolności do pozyskiwania energii w procesach beztlenowych, aktywności mechanizmów antyapoptotycznych, aktywności proliferacyjnej i migracyjnej oraz zdolności do stymulowania neowaskularyzacji [20].

Z molekularnego punktu widzenia proliferacja lub wznowa nowotworu jest procesem skomplikowanym, w który zaangażowany jest układ immunologiczny [21-23]. Pierwszy etap – eliminacja komórek, które ulegają transformacji nowotworowej - przebiega z udziałem elementów komórkowych układu odpornościowego: limfocytów T, limfocytów T naturalnych zabójców (NKT), komórek naturalnych zabójców (NK), makrofagów, komórek dendrytycznych stymulowanych sekwencją cytokin: interferonów (IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha/\beta$ ), interleukiny 12 (IL-12), czynnika martwicy nowotworu (TNF), zależnego od TNF czynnika indukującego apoptozę (TRAIL), perforyny [21]. Zdarza się, że część komórek nowotworowych uniknie eliminacji, przechodząc w fazę utajenia, która charakteryzuje się aktywacją limfocytów T i wydzielaniem pewnych cytokin, m.in.: IL-12 i IFN- $\gamma$  [21]. Limfocyty NK oraz T cytotoksyczne (Tc) pozostają nieaktywne w tej fazie. Na tym etapie część komórek nowotworu osiąga fenotyp inwazyjny, jednak nie dochodzi od razu do ich proliferacji dzięki aktywności mechanizmów obronnych organizmu [21]. Z biegiem czasu, na skutek selekcji immunologicznej komórek o wzmożonej niestabilności genetycznej, słabej antygenowości, dużym podobieństwie do zdrowych komórek gospodarza (zjawisko określane mianem immunoedycji) oraz w wyniku postępującej immunosupresji, np. w wyniku przewlekłego procesu zapalnego, dochodzi do proliferacji, rozrostu oraz inwazji zmienionych komórek do sąsiednich narządów [21]. Słaba antygenowość oraz niestabilność genetyczna komórek nowotworu mogą prowadzić do rozwoju

fenotypu opornego na chemioterapię i radioterapię [12].

#### ▪ **Modulacja odpowiedzi immunologicznej w okresie okołoperacyjnym**

Uraz chirurgiczny powoduje aktywację odpowiedzi zapalnej. Leukocyty (neutrofile, monocyty, eozynofile) i komórki tuczne migrują do miejsca uszkodzenia. O uaktywnieniu odpowiedzi zapalnej decyduje profil wydzielanych chemokin oraz cytokin [23].

W wyniku stymulacji neuroendokrynej w okresie okołoperacyjnym dochodzi do aktywacji osi hormonalnych oraz zwiększonego uwalniania hormonów stresu: katecholamin endogennych, ACTH, kortyzolu, glukagonu, aldosteronu z towarzyszącym wyrzutem cytokin prozapalnych: IL-1, IL-2 (stymuluje cytotoxicność limfocytów T), IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  (aktywuje makrofagi) [12,15,24]. Uwalniane katecholaminy endogenne (m.in. noradrenalina) oddziałują na receptory  $\beta$ -adrenergiczne znajdujące się w błonie komórkowej komórek nowotworowych, aktywując ich proliferację i zwiększając przeżywalność [24]. Następnie produkcja IL-2, IL-12 i INF- $\gamma$  spada.

Aktywacji ulegają komórkowe składniki odpowiedzi immunologicznej: limfocyty Tc, T pomocnicze typu I (Th), komórki NK, makrofagi [12]. Jednocześnie dochodzi do uczynienia limfocytów T supresorowych, a do krążenia uwalniane są cytokiny przeciwzapalne, m.in.: IL-4, IL-5, IL-10, transformujący czynnik wzrostu (TGF- $\beta$ ). We krwi zwiększa się również stężenie czynników krwiotwórczych, w tym czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF) oraz naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), obniża się poziom czynników antyangiogennych, angiostatyny i endostatyny [12,15,20]. Podobnie jak stres, stosowane podczas operacji anestetyki wpływają bezpośrednio na osłabienie aktywności neutrofilii, makrofagów, komórek dendrytycznych, limfocytów Tc i NK, głównych obrońców w walce z nowotworem. Poprzez zmianę profilu wytwarzanych przez limfocyty T cytokin równowaga przesuwana się w kierunku odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego, za którą odpowiedzialne są limfocyty Th typu II i wytwarzane przez nie interleukiny IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 [8,12,13,15]. Podczas pierwszych 24 godzin po zabiegu komórki guza obecne w krwiobiegu ulegają eliminacji, jednak na skutek działania czynników immunosupresyjnych endo- i egzogennych (np. analgetyków opioidowych) dochodzi do przesunięcia równowagi immunologicznej w kierunku odpowiedzi typu humoralnego i ograniczenia aktywności komórek

NK. Tym samym komórki nowotworowe mogą uniknąć eliminacji przechodząc w fazę utajenia [12].

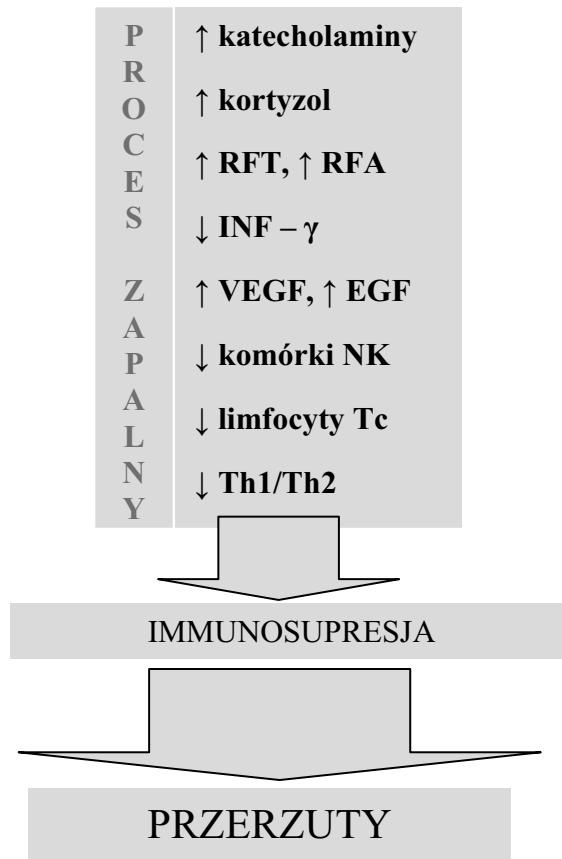
Podsumowując, ryzyko powstania przerzutów lub nawrotu choroby nowotworowej w okresie okołoperacyjnym wiąże się przede wszystkim:

- z przedostawaniem się pojedynczych komórek guza do krążenia podczas zabiegu,
- z obecnością sprzyjających warunków odpornościowych w okresie okołoperacyjnym
  - rozwojem immunosupresji w pierwszych godzinach po zabiegu,
  - zaburzeniem wygaszania odpowiedzi zapalnej i rozwojem odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego (Rycina 1.)

### **Wpływ znieczulenia i analgezji na procesy nowotworzenia**

Wpływ anestetyków na metabolizm komórek nowotworowych wzbudza szerokie zainteresowanie badaczy [25-35]. W ocenie wpływu metod i środków anestetycznych na procesy nowotworzenia istotny jest jednak nie tylko wgląd w bezpośrednie działanie na proliferację i metabolizm komórek nowotworowych, ale także w mechanizmy cytotoksyczne oraz modulację reakcji zapalnej. Wykorzystywano w tym celu badania kliniczne, doświadczalne na zwierzętach i badania z zastosowaniem linii komórkowych.

Mimo obszernego stanu wiedzy w tym zakresie istnieje szereg wątpliwości i kontrowersji. Wyniki badań są często rozbieżne w związku ze zróżnicowanym wpływem środków anestetycznych na poszczególne rodzaje linii komórek nowotworowych. Efekt *in vivo*, stanowiący wypadkową bezpośredniego wpływu środka na komórki nowotworowe oraz mechanizmy cytotoksyczne i reakcję zapalną, nie zawsze odpowiada wynikom badań *in vitro*. Badania na zwierzętach, niezastąpione ze względów poznawczych i etycznych, niestety nie mają bezpośredniego przełożenia na warunki kliniczne. Doniesienia kliniczne są stosunkowo najmniej liczne, jednak posiadają najwyższą wartość aplikacyjną. Badania te wprost odnoszą się do optymalizacji znieczulenia i analgezji pooperacyjnej u chorych nowotworowych, uwzględniając wpływ poszczególnych metod i kombinacji środków na reakcję zapalną, parametry cytotoksyczności i wykładniki immunosupresji w okresie okołoperacyjnym. Interpretacja badań klinicznych może być jednak trudna z uwagi na szereg czynników związanych z zabiegiem wnikających



Rycina 1 Procesy zapalenia a immunosupresja i progresja nowotworu  
Mediatory zapalenia, w tym hormony stresu, upośledzenie funkcji komórek cytotoksycznych i przesunięcie równowagi immunologicznej w kierunku odpowiedzi typu 2 (humoralnego) prowadzą do immunosupresji, która z kolei ułatwia powstawanie przerzutów.

(RFT – reaktywne formy tlenu, RFA – reaktywne formy azotu, INF – interferon, VEGF - czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, EGF - naskórkowy czynnik wzrostu, NK – naturalni zabójcy, limfocyty Tc- limfocyty T cytotoksyczne, Th1/Th2 – stosunek subpopulacji limfocytów pomocniczych typu 1 do typu 2)

Figure 1. Inflammation, immunosuppression and cancer progression  
Inflammatory mediators including stress hormones, impairment of cytotoxic cells and immunological shift towards type 2 (humoral) response lead to immunosuppression which in turn favors metastasis.  
(RFT – reactive oxygen species, RFA – reactive nitrogen species, INF – interferon, VEGF – vascular endothelial growth factor, EGF - epithelial growth factor, NK – natural killers, Tc – cytotoxic lymphocytes, Th1/Th2 – the ratio of T helper type 1 vs. type 2 lymphocytes)

bezpośredni efekt znieczulenia, np. hipotermii czy przetoczenia krwi [8]. Pojawiły się sugestie, że techniki regionalne mogą być postępowaniem z wyboru u chorych nowotworowych, jednak wiele prac uzasadnia też zastosowanie znieczulenia ogólnego. Wydaje się, że przy wyborze znieczulenia należy uwzględnić wiele czynników, w tym rodzaj procesu rozrostowego i stan zaawansowania choroby [6,8,36-38].

#### ▪ Anestetyki dożylnie

Spośród anestetyków dożylnych zwłaszcza propofol wydaje się przydatny w znieczuleniu ogólnym u chorych onkologicznych. TIVA z propofolem i remifentanylem wiąże się z istotnie mniejszym nasileniem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej na uraz operacyjny niż złożone znieczulenie wziewne z użyciem izofluranu. Konjugaty propofolu okazują się wpływać hamu-

jąco na proliferację komórek raka sutka w badaniach *in vitro* [39]. Co więcej, propofol, w przeciwieństwie do tiopentalu i ketaminy, nie hamuje istotnie aktywności komórek NK [8]. Badania Gariba i współpracowników wskazują jednak na zwiększenie migracji komórek raka sutka (linia MDA-MB-468) pod wpływem propofolu [34].

#### ▪ Anestetyki wziewne

Halogenowe anestetyki wziewne zmieniają profil ekspresji genów, pod ich wpływem może dochodzić do obniżenia syntezy kwasów nukleinowych i białek, hamowania proliferacji i apoptozy komórek nowotworowych. Należy przy tym podkreślić, że kilkakrotnie potwierdzono obserwację dotyczącą bardziej zaznaczonego hamującego wpływu tych środków na proliferację komórek nowotworowych niż komórek linii nienowotworowych [17]. Anestetyki wziewne mogą też zmniejszać progresję nowotworu przez stymulację aktywności proteaz. W liniach komórek pochodzenia nerwowego obserwowano zahamowanie transportu wapnia, zmniejszenie uwalniania noradrenaliny i wzrost syntezy inozytolotrójfosforanu. W linii komórek raka wątroby stwierdzano odwracalną supresję aktywności czynnika indukowanego przez hipoksję (HIF-1). Wszystkie wymienione wyżej efekty dotyczyły halotanu [39]. W badaniu Kvolik i współpracowników halotan w porównaniu do izofluranu i sewofluranu najsilniej hamował proliferację komórek nowotworowych, z kolei sewofluran działał silniej antyproliferacyjnie od izofluranu. Sewofluran indukował apoptozę w komórkach raka jelita grubego m.in. przez wzrost transkrypcji genu TP53 [27,28]. Ostatnio stwierdzono brak związku indeksu bispektralnego i skumulowanego czasu znieczulenia z użyciem sewofluranu na nawrót choroby nowotworowej w ciągu pięciu lat u pacjentek z rakiem sutka [40].

Zastosowanie halogenowych anestetyków wziewnych może jednak prowadzić do spadku aktywności komórek NK. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że halotan i izofluran obniżają aktywność oraz ilość komórek NK we krwi krążącej [6]. W warunkach doświadczalnych efektowi temu można było zapobiec przez podanie interferonu [41].

Sugerowano ostrożność w stosowaniu podtlenku azotu u chorych nowotworowych w związku z obserwowanymi niekorzystnymi zmianami w metabolizmie m.in. pewnych aminokwasów (metioniny), a także modulacją odpowiedzi zapalnej. W warunkach

doświadczalnych obserwowano też zwiększenie dynamiki powstawania przerzutów pod wpływem tego środka [8,39]. Jednak ostatnio pojawiły się opinie, że w warunkach klinicznych (u chorych z rakiem jelita grubego) środek ten nie zwiększa częstości występowania przerzutów [42]. Stosując podtlenek azotu w połączeniu z anestetykiem wziewnym halogenowym nie stwierdzano niekorzystnego wpływu na aktywność komórek NK u chorych z procesem rozrostowym sutka [39].

#### ▪ Anestetyki lokalne

Różnice potencjału błonowego wpływają na proliferację oraz kontrolę cyklu komórkowego różnych rodzajów linii nowotworów: sutka, płuc, skóry, neuroblastomy [32]. Przeprowadzono szereg doświadczeń *in vitro* potwierdzających cytotoksyczny wpływ środków znieczulenia regionalnego na komórki nowotworowe, a także na komórki ośrodkowego układu nerwowego, układu krążenia i mięśniowego. Określono cytotoksyczny wpływ anestetyków lokalnych na linie komórek nowotworowych jelita, skóry, mózgu, sutka. Efekt ten polegał głównie na indukcji apoptozy, hamowaniu podziałów oraz adhezji, ograniczaniu metabolizmu beztlenowego [25-35]. Mechanizm cytotoksyczności anestetyków lokalnych pozostaje wciąż niewyjaśniony, wiele badań wskazuje m.in. na aktywację wewnątrzkomórkowego mitochondrialnego szlaku apoptozy [43,44]. Jak się okazuje, anestetyki lokalne zmieniają również metabolizm komórek nowotworowych. Stosując różne stężenia tych środków w modelach komórkowych *in vitro* obserwowano hamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz indukcję apoptozy [25-27,32].

Bezpośredni wpływ bupiwakainy i lidokainy na obumieranie komórek czerniaka złośliwego *in vitro* polega na hamowaniu glikolizy – głównego szlaku energetycznego w komórkach nowotworowych [29]. Bupiwakaina już w niskich stężeniach powoduje ograniczenie zużycia tlenu, utlenowanie substratów cyklu Krebsa, wzrost stężenia kwasu mlekowego oraz wolnych rodników tlenowych w cytoplazmie [30], a także, podobnie jak lidokaina, hamuje aktywność mitotyczną, nie wpływając jednak na ich żywotność (komórki linii MCF 7) [31]. W wysokich stężeniach bupiwakaina hamuje właściwości adhezyjne komórek nowotworowych [31]. Lidokaina podawana układowo osłabia odpowiedź zapalną poprzez obniżenie poziomu cytokin prozapalnych [4].

Ropiwakaina powoduje znaczne ograniczenie aktywności proliferacyjnej komórek płaskonabłonkowego raka jelita (linii Caco-2 oraz HT-5). Efekt ten jest odwracalny i wiąże się z depolaryzacją błony cytoplazmatycznej i zewnątrzkomórkowym wzrostem stężenia jonów potasu [32]. Tetrakaina ogranicza właściwości metastatyczne krążących we krwi komórek nowotworowych hamując ich adhezję do ścian naczyń krwionośnych [33,34].

Duży potencjał cytotoksyczny anestetyków lokalnych wobec komórek rakowych zachęca do stosowania technik znieczulenia regionalnego w chirurgii onkologicznej [8].

#### ▪ Analgetyki

##### ➤ Opioidy

Informacje na temat wpływu analgetyków opioidowych na procesy związane z progresją nowotworów są zróżnicowane. Badania przeprowadzone na mysich modelach raka sutka potwierdziły stymulujący wpływ morfiny na powstawanie przerzutów oraz spadek przeżywalności zwierząt [1, 6]. Pojawiły się też jednak doniesienia wskazujące na hamujący efekt morfiny na wzrost guza, a także na hamowanie adhezji i powstania przerzutów w linii komórek raka okrężnicy (26-L5). Inne dane wskazują na proapoptotyczny efekt działania tego środka w odniesieniu do komórek nowotworowych [39]. Większość publikowanych doniesień przemawia za hamowaniem proliferacji komórek nowotworowych przez opioidy. Morfina zmniejsza też inwazyjność tych komórek, wyjąwszy udokumentowane zjawisko wzrostu produkcji urokinazowego aktywatora plazminogenu [45]. Odnośnie wpływu opioidów na angiogenezę opinie także nie są jednoznaczne. W kilku modelach doświadczalnych *in vitro* wykazano, że morfina za pośrednictwem receptorów  $\mu$  stymuluje angiogenezę poprzez transaktywację receptorów VEGF 1 i 2 oraz STAT3 znajdujących się na powierzchni komórek endotelialnych [1,6], natomiast inne doniesienia nie potwierdzają tych spostrzeżeń [45]. Morfina i fentanyl działają immunosupresyjne, hamując zarówno komórkową, jak i humoralną odpowiedź immunologiczną [8,39,45]. Z drugiej strony uważa się jednak, że hamowanie stresu w okresie okołoperacyjnym może częściowo zmniejszać immunosupresyjne działanie samych opioidów. Mniej nasilony efekt immunosupresyjny wykazuje buprenorfina [45]. Co ciekawe, tramadol działający przeciwbólowo zarówno przez wpływ na receptory opioidowe, jak i w mechanizmie hamowania wychwytu

noradrenaliny i serotoniny i uczynnienia ośrodkowych szlaków monaminergicznych, okazuje się stymulować aktywność komórek NK, co przemawia za przydatnością tego leku u chorych onkologicznych [8,39,45].

##### ➤ *Niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Ostatnio pojawiły się sugestie wskazujące na korzystne działanie ketorolaku na ryzyko nawrotu choroby nowotworowej u pacjentek operowanych z powodu raka sutka [46]. Środek ten może zmniejszać progresję komórek nowotworowych, w których dochodzi do zwiększonej ekspresji cyklooksygenazy 2, np. w komórkach raka prostaty [47].

#### ▪ Środki anksjolityczne

##### ➤ *Benzodiazepiny*

Diazepam w zależności od zastosowanego stężenia oraz czasu ekspozycji hamował przeżywalność komórek nabłonkowego raka jelita [26]. Midazolam z kolei nie wpływał istotnie na aktywność cytotoksyczną limfocytów T śledziony [48].

### **Czy znieczulenie regionalne może okazać się postępowaniem z wyboru u chorych onkologicznych?**

Optymalizacja znieczulenia u chorych nowotworowych cieszy się ostatnio coraz większym zainteresowaniem. Dobór metod i środków znieczulenia może mieć wpływ na rokowanie u tych pacjentów. Wydaje się, że znieczulenie regionalne może być w tym aspekcie korzystniejsze [1-4,6-10,12-16,18,19,24].

Techniki regionalne, blokując przewodnictwo sygnałów aferentnych do ośrodkowego układu nerwowego oraz sygnałów eferentnych z układu współczulnego wiążą się z mniejszym nasileniem hormonalnej reakcji stresowej i mniejszym efektem immunosupresyjnym – nie hamują istotnie aktywności limfocytów NK we krwi i śledzionie [1,6,10,12].

Przeprowadzone doświadczenia na modelach zwierzęcych potwierdzają protekcyjne działanie znieczulenia regionalnego odnośnie funkcji limfocytów NK i Tc. Szczury poddane laparotomii w znieczuleniu podpajęczynówkowym (50 $\mu$ g bupiwakainy + 10  $\mu$ g morfiny), którym wstrzyknięto dożylnie komórki MADB106 tworzące preferencyjnie przerzuty w płucach, wykazywały słabszą retencję komórek nowotworowych w narządach docelowych w czasie 24 godzin po podaniu komórek oraz mniejszą ilość ognisk prze-

rzutowych 3 tygodnie po ich podaniu. Porównanie stanowiły zwierzęta poddane zabiegowi w znieczuleniu ogólnym halotanem [3].

Połączenie znieczulenia regionalnego z ogólnym pozwala na zmniejszenie dawki anestetyków wziewnych i zmniejszenie efektu immunosupresji [6,10].

Techniki regionalne mogą zostać wykorzystane w leczeniu bólu pooperacyjnego, umożliwiając wyeliminowanie lub zmniejszenie ilości działających immunosupresyjnie opioidów [1,6,12].

W badaniu retrospektywnym u chorych poddanych operacji raka sutka wykazano, że zastosowanie blokady przykręgowej w połączeniu ze znieczuleniem ogólnym wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu choroby. Blokada (na poziomie T2 lub T3) była wykorzystywana do analgezji śródoperacyjnej i pooperacyjnej przez 48 godzin po zabiegu. Po 36 miesiącach przeżyło bez objawów remisji 94% pacjentek w porównaniu z 77% w grupie kontrolnej ( $p = 0,012$ ) [15]. Podobne wyniki uzyskano podczas retrospektywnej analizy operacji raka prostaty i jelita [6,16,18]. W badaniu Biki i współpracowników znieczulenie (blokada na poziomie T11) i analgezja zewnątrzoponowa przez 48-72 godzin po zabiegu u chorych z rakiem prostaty wiązało się z mniejszym o połowę ryzykiem nawrotu nowotworu [6]. Z kolei ostatnie doniesienie Wuethricha i współpracowników dotyczące chorych z rakiem prostaty wskazuje na brak istotnego znaczenia blokady centralnej w aspekcie remisji i przeżycia tych chorych, chociaż uzyskano zmniejszenie progresji nowotworu u pacjentów, u których zastosowano blokadę. Co ciekawe, chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali jednak pooperacyjnie ketorolak, który może hamować proliferację komórek nowotworowych [47]. Zastąpienie znieczulenia ogólnego znieczuleniem przewodowym u pacjentów chorujących na czerniaka złośliwego także obniżało szanse nawrotu. Efekt przeciwnowotworowy blokady przykręgowej i propofolu wiązał się ze wzrostem stężenia cytokin antynowotworowych, przy jednoczesnym obniżeniu poziomów interleukin IL-1 i IL-8 [24]. Kontrowersyjne opinie pojawiają się na temat celowości zastosowania blokady centralnej w onkologicznej chirurgii ginekologicznej. Nie obserwowano korzystnego prognostycznie wpływu tego rodzaju znieczulenia w raku szyjki macicy [16,18]. Z kolei najnowsze badania wskazują na zmniejszenie śmiertelności u chorych z rakiem jajnika, u których

zastosowano znieczulenie i analgezję zewnątrzoponową [38].

Analgezja zewnątrzoponowa stosowana w leczeniu bólu pooperacyjnego u pacjentów poddanych operacji nowotworu zmniejsza ryzyko powstawania przerzutów u osób w wieku podeszłym. Efekt ten zależy również od rodzaju nowotworu [16,18]. Najnowsze doniesienia wskazują na przykład, że zastosowanie blokady centralnej nie zmniejsza ryzyka zgonu u chorych z rakiem okrężnicy w przeciwieństwie do pacjentów z rakiem odbytnicy [37]. Zastosowanie metod regionalnych nie zawsze wpływa zatem na poprawę przeżywalności. Sugerowano też, że zastosowanie blokady centralnej może nie wpływać na rokowanie u chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej [36]. Krótkotrwała blokada (trwająca 30-40 min) również nie poprawia rokowania u chorych onkologicznych [16,18].

## Podsumowanie

Chorzy nowotworowi stanowią wciąż duży odsetek pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym, należącym do podstawowych metod walki z rakiem. W okresie okołoperacyjnym pod wpływem wielu czynników (np. stres, ból, anestezja, analgezja, hipotermia) dochodzi jednak do immunosupresji. W tych warunkach przedostające się do krwi nawet pojedyncze komórki nowotworowe mogą dać początek mikroprzerzutom już w pierwszych dobach po zabiegu. Znieczulenie i analgezja pooperacyjna mogą wpływać modulująco na przebieg tych zjawisk. W ostatnim czasie wzrosła liczba prac dotyczących problemu optymalizacji znieczulenia u chorych onkologicznych. Liczne badania eksperymentalne wskazują na bezpośredni wpływ anestetyków na metabolizm komórek nowotworowych. Kliniczne badania retrospektywne przemawiają za celowością stosowania u chorych nowotworowych znieczulenia regionalnego, korzystniejszego rokowniczo w porównaniu ze znieczuleniem ogólnym [1,24]. U pacjentów onkologicznych znieczulanych z użyciem technik regionalnych obserwuje się bowiem mniejsze nasilenie immunosupresji pooperacyjnej związanej z reakcją stresową i zapalną w tym okresie, nie dochodzi do zaburzeń mechanizmów cytotoksycznych (funkcje komórek NK oraz Tc zostają zachowane) [4,6,10,16,18,24]. Jak się okazuje, efekt ten dotyczy jednak tylko niektórych nowotworów, m.in.: sutka, prostaty i jelita, zależy też od wieku

pacjentów i stadium choroby [16,18]. Choć istniejące doniesienia wskazują na związek pomiędzy rodzajem znieczulenia a przeżywalnością pacjentów nowotworowych, ryzykiem nawrotu choroby lub powstawania przerzutów, wnioski należy formułować ostrożnie. Istnieje konieczność kontynuowania badań na ten temat. Kwestia optymalizacji znieczulenia i analgezji pooperacyjnej u chorych nowotworowych pozostaje wciąż zatem sprawą otwartą.

Adres do korespondencji:

Hanna Billert

Zakład Anestezjologii Doświadczalnej,

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
Poznań, ul. Św. Marii Magdaleny 14

☎ (+48 61) 668 78 39

✉ hbillert@op.pl

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

#### Piśmiennictwo

- Singleton PA, Moss J. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: A hypothesis. *Future Oncol* 2010;6:1237-42.
- Le Gras AE, Galley HF, Webster NR. Spinal but not general anesthesia increases the ratio of T helper 1 to T helper 2 cell subsets in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Anesth Analg* 1998;87:1421-5.
- Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94:1066-73.
- Deegan CA, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, Kavanagh BP, Buggy DJ. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:490-5.
- Grek CL, Tew KD. Redox metabolism and malignancy. *Curr Op Pharmacol* 2010;10:362-8.
- Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence. *Anesthesiology* 2008;109:180-7.
- Kinney MAO, Warner ME, Nagorney DM, Rubin J, Schroeder DR, Maxson PM, Warner MA. Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *BJA* 2001;87:447-52.
- Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *BJA* 2010;105:106-15.
- Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, Higuchi H, Habu Y, Sugahara S, Kazama T. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving Th1/Th2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007;106:499-506.
- Eisenach JC. Long-term consequences of anesthetic management. *Anesthesiology* 2009;111:1-4.
- Henkel G. Spinal anesthesia and tumor-promoting effects of surgery. *Anesthesiology* 2001;94:5A-6A.
- Apfel CC, Cakmakcaya OS, Kolodzie K, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 12, CD008877.
- Yeager MP, Rosenkranz KM. cancer recurrence after surgery a role for regional anesthesia? *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:483-4.
- Schnabel A, Reichl SU, Kranke P, Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. Efficacy and safety of paravertebral blocks in breast surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJA* 2010;105:842-52.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660-4.
- 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. *BJA* 2010;105:145-9.
- Kvolik S, Ljubica Glavas-Obrovac L, Bares V, Karner I. Effects of inhalation anesthetics halothane, sevoflurane, and isoflurane on human cell lines. *Life Sci* 2005;77:2369-83.
- Gottschalk A, Ford JG, Cedric C, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, Durieux ME, Nemergut EC. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010;113:27-34.
- Deegan CA, Murray D, Doran P, Cimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *BJA* 2009;103:685-90.
- Wiśniewski MS, Wiśniewski M. Mechanizmy przerzutowania i molekularne markery progresji nowotworów złośliwych. I. Rak jelita grubego. *Post Hig Med. Dosw* 2006;60:453-70.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331:1565-70.



22. Yaguchi T, Sumimoto H, Kudo-Saito Ch, Taukamoto N, Ueda R, Kajihara TI, Nishio H, Kawamura N, Kawakami Y. The mechanisms of cancer immunoescape and development of overcoming strategies. *Int J Hematol* 2011;93:294-300.
23. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
24. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 2010;10:1636-43.
25. Werdehausen R, Fazeli S, Braun S, Hermanns H, Essmann F, Hollmann MW, Bauer I, Stevens MF. Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line. *BJA* 2009;103:711-8.
26. Lee SW, Lee JT, Lee MG, Lee HW, Ahn SJ, Lee YJ, Lee YL, Yoo J, Ahn BC, Ha JH. In vitro antiproliferative characteristics of flavonoids and diazepam on SNU-C4 colorectal adenocarcinoma cells. *J Nat Med* 2009;63:124-9.
27. Kvolik S, Dobrosevic B, Marcz S, Prlic L, Glavas-Obrovac L. Different apoptosis ratios and gene expressions in two human cell lines after sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53:1192-9.
28. Huitink JM, Heimerikx M, Nieuwland M, Loer SA, Brugman W, Velds A, Sie D, Kerkhoven RM. Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. *Anesth Analg* 2010;111:1411-5.
29. Karniel M, Beitner R. Local anesthetics induce a decrease in the levels of glucose 1,6-bisphosphate, fructose 1,6-bisphosphate, and ATP, and in the viability of melanoma cells. *Mol Genet Metab* 2000;69:40-5.
30. Floridi A, Barbieri R, Pulselli R, Fanciulli M, Arcuri E. Effect of the local anesthetic bupivacaine on the energy metabolism of Ehrlich ascites tumor cells. *Oncol Res* 1994;6:593-601.
31. Vietti Ramus G, Cesano L, Barbalonga A. In vitro inhibition of DNA replication by local anesthetics. Effects on human MCF7 neoplastic cells. *Minerva Med* 1983;74:2269-76.
32. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. *J Pharmacol Exp Therap* 1999;288:660-4.
33. Yoon JR, Whipple RA, Balzer EM, Cho EH, Matrone MA, Peckham M, Martin SS. Local anesthetics inhibit kinesin motility and microtentacle protrusions in human epithelial and breast tumor cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:691-701.
34. Garib V, Niggemann B, Zänker KS, Brandt L, Kubens BS. Influence of non-volatile anesthetics on the migration behavior of the human breast cancer cell line MDA-MB-468. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:836-44.
35. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The Antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg* 2006;102:1103-7.
36. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107:325-32.
37. Gupta A, Bjornsson A, Fredriksson M, Hallbook 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. *BJA* 2011;107:164-70.
38. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *BJA* 2011;106:814-22.
39. Santamaria LB, Schifilliti D, La Torre D, Fodale V. Drugs of anaesthesia and cancer. *Surg Oncol* 2010;19:63-81.
40. Lindholm M-L, Granath F, Eriksson LI, Sandin R. Malignant disease within 5 years after surgery in relation to duration of sevoflurane anesthesia and time with bispectral index under 45. *Anesth Analg* 2011;113:778-83.
41. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 1993;78:700-6.
42. Fleischmann E, Schlemitz K, Dalton JE, Gruenberger T, Herbst F, Kurz A, Sessler DI. Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2009;9:1-9.
43. Part CJ, Park SA, Yoon TG, Lee SJ, Yum KW, Kim HJ. Bupivacaine Induces Apoptosis via ROS in the Schwann Cell Line. *J Dent Res* 2005;84:852-7.
44. Werdehausen R, Braun S, Essmann F, Schulze-Osthoff K, Walczak H, Lipfert P, Stevens M. Lidocaine Induces Apoptosis via the Mitochondria Pathway Independently of Death Receptor Signaling. *Anesthesiology* 2007;107:136-43.
45. Afsharimani B, Cabot P, Parat M-O. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30:225-38.
46. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels J-P, Nussbaum B, Legrand C, De Kock M. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2010;110:1630-5.
47. Wuetrich PY, Hsu Schmitz SF, Kessler TM, Thalmann GN, Studer UE, Stueber F, Burkhard FC. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology* 2010;113:570-6.
48. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007;29:477-86.