

# Anestetika a maligní nádory

A. Kurzová, Praha

# ANESTHESIOLOGY

2019  
January

Trusted Evidence: Discovery to Practice



## Intravenous or Inhalation Anesthesia for Breast Cancer Surgery and Long-term Prognosis

Volume 130  
Number 1  
[anesthesiology.org](http://anesthesiology.org)

The Journal of the American Society of Anesthesiologists, Inc.

# Příčina recidivy nádoru

- Tvorba metastáz
  - Spontánní šíření tumoru
  - Uvolnění nádorových buněk během resekční fáze
- Minimální rezidua v místě resekce
  - (i při dostatečné říši resekčních okrajů)
- Zakládání metastáz v tělních dutinách

# Příčina recidivy nádoru

- Chirurgický výkon -> fyziologická stresová reakce -> imunosuprese (katecholaminy, prostaglandiny (PG), růstový faktor)
  - Katecholaminy + PG - > aktivace receptorů  $\beta$ 2-adrenergní, cyklooxygenázy – 2 -> zvýšení metastatických schopností rakovinných b,
- Trauma tkáně -> zánět -> uvolnění cytokinů (IL-6 a PG E2) -> inhibice aktivity NK buněk
- Hypoxie ->  $\uparrow$  HIF1A -> horší prognóza

Wu WK, et al. Cyclooxygenase-2 in tumorigenesis of gastrointestinal cancers: an update on the molecular mechanisms. *Cancer Lett* 2010; 295:7.

Masoud GN, et al. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015; 5:378.

# Vliv anestezie – inhalační anestetika

- Prozánětlivý účinek inhalačních anestetik
- ↑ HIF1A
- ↑ VEGF
  
- N<sub>2</sub>O
  - Málo studií
  - Bez rozdílu

Hooijmans CR, et al. A Systematic Review of the Modifying Effect of Anaesthetic Drugs on Metastasis in Animal Models for Cancer. PLoS One 2016; 11:e0156152.

Fleischmann E, et al. 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.

# Vliv anestezie – i.v. anestetika

- Propofol
  - Protizánětlivé a antioxidační účinky
  - Přímé protinádorové účinky
    - Inhibice proliferace buněk, invaze a migrace buněk
    - ↓ HIF1A
    - Bez vlivu na NK buněk
- Ostatní i.v. anestetika (ketamin, thiopental)
  - Potlačení aktivity NK buněk
    - „indukce“ tvorby metastáz
  - Ketamin
    - ↑ anti-apoptóзовého proteinu -> zvýšení schopnosti proliferace buněk

# Vliv anestezie – srovnání inhalačních a i.v. anestetik

- Výsledky nejednoznačné
- Metaanalýza – 5 retrospektivních + 1 randomizovaná kontrolovaná studie
  - 7800 pacientů; operace – ca prsu, jícnu, plic nemalobuněčného
  - Lepší přežívání bez recidivy při použití TIVA
- Studie in vitro – protichůdné výsledky

Oh TK, et al. Long-Term Oncologic Outcomes for Patients Undergoing Volatile Versus Intravenous Anesthesia for Non-Small Cell Lung Cancer Surgery: A Retrospective Propensity Matching Analysis. *Cancer Control* 2018; 25:1073274818775360.

Lai HC, 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; 123:151.

# Vliv anestezie – regionální anestezie

Grandhi RK, et al. A. The Relationship Between Regional Anesthesia and Cancer: A Metaanalysis. Ochsner J 2017; 17:345.

- Pozitiva RA
  - ↓ stresové reakce na chirurgický zákrok
  - ↓ spotřeby opioidů, inhalačních anestetik, LA
- Účinky nejednoznačné
  - 2014 – 3 000 pacientů – bez rozdílu
  - 2017 – 67 000 pacientů – bez rozdílu
  - 13 760 pacientů s rakovinou prostaty – zlepšení celkového přežití
- In vitro
  - Propofol + paravertebrální blok
    - ↑ hladiny infiltrace imunitních buněk do tkáně rakoviny prsu
    - ↑ hladiny apoptózy rakovinných buněk
    - zachovaná cytotoxicita NK buněk



# Vliv anestezie – přídatné látky – opioidy

- Účinek opioidů
  - Imunosupresivní vlastnosti - ↓ cytotoxicity NK buněk + poškození chemotaxe neutrofilů
  - Přímý vliv na lymfocyty, makrofágy
  - Přímý vliv morfinu na NK buněk
  - Srovnání inhalační anestezie + opioidy vs. TIVA + hrudní paravertebrální blokáda
    - ↓ cytotoxická aktivita NK buněk vs. vyšší infiltrace NK buněk a T helper lymfocytů ve tkáni
  - Opioidy indukovaná nadměrná exprese  $\mu$  opioidního receptoru
    - ↑ rizika metastazování tu, ↓ celkového přežití
    - Methylnaltrexon – antagonist; inhibice invaze rakovinných buněk
- Ale:
  - Morfin – protinádorový, antimetastatický účinek – ca prsu
  - Metadon – protinádorový účinek – glioblastom, leukemie

# Vliv anestezie – přídatné látky – opioidy

- Klinické studie – protichůdné výsledky
  - Retrospektivní studie - 900 pacientů, operace nemalobuněčného ca plic
    - Vyšší dávky FNT intraoperačně
      - ↓ celkového přežití u pacientů s časným stadiem rakoviny
      - Bez ovlivnění u pacientů s pokročilým stadiem karcinomu
  - Retrospektivní studie – 1680 pacientů, resekce kolorektálního karcinomu
    - Intraoperační dávka FNT není spojena s rizikem recidivy, neovlivňuje délku přežití
  - Retrospektivní studie – 1000 pacientů, operace nemalobuněčného ca plic
    - Pooperační aplikace opioidů - ↑ dávky nevede ke ↑ rizika recidivy nebo mortality
  - 13 studií pacientů s kolorektálním karcinomem
    - Neprůkazné výsledky
- Metaanalýza studií nelze provést

Diaz-Cambronero O, et al. Perioperative opioids and colorectal cancer recurrence: a systematic review of the literature. Pain Manag 2018; 8:353.

# Vliv anestezie – přídatné látky – lidokain

- Multimodální analgezie
- Protizánětlivé vlastnosti
  - ↓ hladiny IL-1, TNF  $\alpha$  a IL-8
- ↓ životaschopnosti a migrace rakovinných buněk

# Vliv anestezie – přídatné látky – nesteroidní antiflogistika

- Peroperační podání NSAID
  - ↓ recidivu rakoviny a zlepšují přežití
- Retrospektivní studie
  - 720 žen – mastektomie – ketorolak, diklofenak – delší přežití
  - 327 žen – mastectomie – ketorolak vs. suFNT, ketamin nebo klonidin
    - Ketorolak - ↓ míra recidivy
- Dlouhodobé podávání ACP či NSAID
  - ↓ úmrtí na kolorektální ca

Forget P, et al. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. Br J Anaesth 2014; 113 Suppl 1:i82.

# Vliv anestezie – přídatné látky - dexametazon

- Prevence PONV
- Nejednoznačné výsledky retrospektivních studií
  - Ca ovaria a ca endometria – bez rozdílu
  - Operace nemolobuněčného ca plic – delší přežívání
  - Operace ca rekta – kratší přežití bez onemocnění
- Kortikoidy – běžná součást onkologické léčby!

# Vliv anestezie – přídatné látky – kyslík

- Vliv hypoxie
  - ↑ HIF1A
  - ↑ VEGF
- Vliv hyperoxie
  - Pozitivní účinek na angiogenezi
  - ↑ tvorba kyslíkových radikálů
- Studie PROXI
  - 30 % vs. 80 % FiO<sub>2</sub>
  - Kratší doba do diagnostiky nového tu = kratší doba přežití bez rakoviny

Hopf HW, et al. Hyperoxia and angiogenesis. *Wound Repair Regen* 2005; 13:558.

Meyhoff CS, et al. Risk of new or recurrent cancer after a high perioperative inspiratory oxygen fraction during abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2014; 113 Suppl 1:i74.

# Shrnutí

- Inhalační anestetika – prozánětlivé účinky, přímé i nepřímé účinky na přežití rakovinných buněk
- Propofol – protizánětlivé a antioxidační účinky
- CA s inhalačními anestetiky vs. TIVA – nejednoznačné výsledky
- RA
  - ↓ spotřebu opioidů a inhalačních anestetik => ↓ recidivu rakoviny
  - ↓ stresovou reakci na operační výkon => ↓ recidivu rakoviny
- Opioidy – ovlivňují růst nádoru a vznik metastáz
- Lidokain – silný in vitro důkaz ochranného účinku při systémovém podávání

# TAKE-HOME MESSAGE

Z laboratorních, zvířecích i retrospektivních studií vyplývá, že anestetika mohou ovlivnit recidivu rakoviny, ale síla důkazů není zatím taková, aby vedla ke změně dosavadní anesteziologické praxe nebo k použití nějakých specifických látek za účelem snížení rizika recidivy rakoviny u našich pacientů.



# TAKE-HOME MESSAGE

Z labora  
mohou  
vedla ke  
nějakýc  
našich p



nestetika  
ová, aby  
tí  
oviny u