

Marek Suchorzewski

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
Stowarzyszenie Hospicjum im. Św. Wawrzyńca w Gdyni

Czy opioidy stosowane w okresie okołoperacyjnym skracają życie chorych na nowotwory?

Do perioperatively used opioids shorten cancer patients' life?

Streszczenie

Od ponad dekady w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej danych, które są podstawą do wysunięcia hipotezy, że leki podawane w okresie okołoperacyjnym, w tym opioidy, mogą mieć wpływ na częstość nawrotów i powstawania przerzutów u chorych z chorobą nowotworową. Hipoteza zwiększenia częstości nawrotów u chorych operowanych z powodu nowotworów dotyczy również metody wybranego znieczulenia. I chociaż dane z badań podstawowych na modelu zwierzęcym nie są jednoznaczne, a nieliczne badania kliniczne są jedynie retrospektywne, to wysunięto przypuszczenie, że znieczulenie miejscowe i przewodowe mają przewagę nad znieczuleniem ogólnym, gdyż po tych znieczuleniach obserwowano mniejszą częstość nawrotów guza nowotworowego i powstawania przerzutów. Potwierdzenie tej hipotezy wymaga dalszych klinicznych badań prospektywnych i randomizowanych. W pracy omówiono wybrane dotychczasowe badania, wnioski z nich płynące, kierunki przyszłych badań i wpływ tych badań na obecną praktykę kliniczną.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 115–119

Słowa kluczowe: opioidy, rodzaj znieczulenia, okres okołoperacyjny, wznowa choroby nowotworowej

Abstract

Since more than last decade more data have been published, which can be the base to draw a hypothesis, that some drugs including opioids can have influence on the recurrence and the frequency of metastases in cancer patients. Hypothesis of the increased recurrence of cancer concerns also a chosen method of anaesthesia in these patients. However, published results of basic investigations on the animals are not consistent, and there is only a small amount of the retrospective clinical papers; it is supposed that local and regional anaesthesia has an advantage over general anaesthesia in cancer patients. Lower frequency of cancer recurrence and cancer metastases have been observed. Confirmation of this hypothesis requires further prospective and randomised clinical trials. This paper discuss selected studies published so far, the conclusions from these investigations, the directions for further research and the potential implications of these studies on current clinical practise.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3: 115–119

Key words: opioids, perioperative period, regional and general anaesthesia, cancer recurrence, cancer metastases

Adres do korespondencji: dr n. med. Marek Suchorzewski

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
ul. Smoluchowskiego 17, 80–952 Gdańsk

tel. 58 349 32 70, faks 58 349 32 71, e-mail: msuchorzewski@poczta.onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 3, 115–119

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Wstęp

Choroba nowotworowa jest jedną z częściej występujących współcześnie chorób. Leczenie chirurgiczne w onkologii obok chemioterapii i radioterapii jest najczęściej stosowaną metodą leczenia raka, która szczególnie we wczesnej fazie choroby decyduje o dobrym rokowaniu. Zabiegi chirurgiczne są jednak przeprowadzane we wszystkich okresach choroby nowotworowej, nawet w okresie paliatywnym. Pomimo coraz bardziej zaawansowanych technik leczenia onkologicznego i chirurgicznego, miejscowe wznowy guza nowotworowego oraz bliskie i odległe przerzuty pozostają główną przyczyną śmiertelności w tych chorobach. Ostatnio wzrasta zainteresowanie potencjalnymi przyczynami nawrotu choroby nowotworowej, wpływem samego zabiegu operacyjnego, metody znieczulenia zastosowanego w trakcie operacji oraz sposobu leczenia bólu w okresie okołoperacyjnym na częstość wznowy miejscowej i powstawania przerzutów różnych nowotworów złośliwych.

Omówienie

Zainteresowanie wpływem zastosowanej metody znieczulenia oraz strategią kontroli bólu w okresie okołoperacyjnym u pacjentów poddanych pierwotnemu leczeniu chirurgicznemu zostało zapoczątkowane retrospektywnymi badaniami epidemiologicznymi, a ich wyniki pojawiły się w literaturze anestezyjologicznej w pierwszej dekadzie obecnego wieku [1, 2]. W badaniu obejmującym 129 pacjentów z rakiem piersi poddanych mastektomii przeżycie chorych bez miejscowej wznowy raka i bez przerzutów wynosiło 94% w grupie pacjentów znieczulanych blokadą przykręgową (po 24 i 36 miesiącach), a 82% w grupie pacjentów znieczulanych ogólnie z zastosowaniem głównie opioidów (po 24 miesiącach) i 77% (po 36 miesiącach) ($p = 0,012$) [1]. W drugim badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez tę samą grupę badaczy wśród pacjentów poddanych radykalnej prostatektomii z powodu raka stercza wykazano 65-procentowe zmniejszenie nawrotu raka — wyrażone stężeniem specyficznego antygenu (PSA, *prostate selective antigen*) u pacjentów znieczulanych zewnątrzoponowo w porównaniu z grupą pacjentów znieczulanych ogólnie [2]. Interpretacja uzyskanych wyników jest trudna i nie wiadomo, czy zmniejszenie nawrotów choroby nowotworowej wynikało w obu badaniach z korzystnego efektu działania leków miejscowego znieczulenia bądź wykonanej sympatektomii, czy też było skutkiem szkodliwego działania opioidów. W innym, wcześniejszym badaniu przeprowadzonym w grupie chorych z czerniakiem złośliwym leczonych chirurgicz-

nie wskazano na istotną statystycznie różnicę okresu przeżycia i nawrotu choroby nowotworowej w zależności od zastosowania środków znieczulenia ogólnego lub leków znieczulenia miejscowego. W badaniach tych wykazano korzyści z zastosowania regionalnej anestezji w porównaniu ze znieczuleniem ogólnym [3]. Jednak w innym badaniu u chorych z czerniakiem złośliwym nie stwierdzono różnic przeżycia pomiędzy pacjentami, u których wykonano znieczulenie ogólne i rdzeniowe w porównaniu z tymi, u których wykonano tylko znieczulenie ogólne. Ciekawym badaniem prospektywnym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby było badanie w grupie pacjentów paliatywnych leczonych przeciwbólowo opioidami podawanymi ogólnie lub opioidami podawanymi podpajęczynówkowo. W grupie pacjentów leczonych opioidami podawanymi dordzeniowo liczba chorych, którzy przeżyli okres 180 dni, była znacząco większa (54%) w porównaniu z grupą pacjentów leczonych opioidami podawanymi systemowo (37%) [4]. Badania retrospektywne dotyczące nawrotów i powstawania przerzutów nowotworów jelita grubego są kontrowersyjne. W części badań nie wykazano korzyści z zastosowania znieczuleń przewodowych (znieczulenie zewnątrzoponowe) w porównaniu ze znieczuleniem ogólnym, w trakcie którego stosowano znaczną ilość opioidów systemowo lub wskazywano na korzyści tego znieczulenia jedynie w wybranych lokalizacjach raka, na przykład u pacjentów z rakiem odbytnicy lub jedynie w grupie starszych pacjentów [5–9]. W dwóch spośród czterech analizowanych badań w populacji pacjentek z rakiem jajnika wskazano na korzyści płynące ze znieczulenia i analgezji pooperacyjnej zewnątrzoponowej w porównaniu ze znieczuleniem ogólnym i dożylną analgezą pooperacyjną. Natomiast w dwóch innych badaniach w tej grupie chorych nie wykazano dłuższego przeżycia pacjentek bez nawrotu choroby nowotworowej [10]. Podobnie zróżnicowane wyniki uzyskano w badaniach nad wpływem znieczulenia w chirurgicznym leczeniu pacjentów z rakiem prostaty, w których wyniki części badań wskazują na potencjalnie dłuższe przeżycie i brak wznowy nowotworu w wypadku znieczuleń przewodowych lub złożonych, a w części badań nie udowodniono takich korzyści [11]. Reasumując, wyniki badań retrospektywnych są sprzeczne. W wielu badaniach nie można było określić, czy przyczyna śmierci była związana z rakiem, czy też istniało inne bezpośrednie jej podłoże. Dlatego na podstawie tych wyników trudno jest określić, czy znieczulenie zewnątrzoponowe miało znaczący wpływ na wznowy raka [10].

Już w 2001 roku Ben-Eliyahu i wsp., opierając się na wynikach badań na modelu zwierzęcym, wysunęły przypuszczenie sugerujące immunosupresyjny

efekt morfiny. Podczas tego badania stwierdzono zwiększoną liczbę przerzutów do płuc u szczurów po laparotomii w znieczuleniu ogólnym z zastosowaniem morfiny ogólnie i redukcją ognisk przerzutowych o 70%, gdy zabiegi wykonywano w znieczuleniu ogólnym połączonym ze znieczuleniem podpajęczynówkowym bupiwakainą i małą dawką morfiny [12]. W późniejszym badaniu Wada i wsp. na gryzoniach potwierdzono tezę, że dodanie znieczulenia przewodowego dordzeniowego do znieczulenia wziewnego sewofluranem zmniejszało istotnie liczbę przerzutów do wątroby i korelowało ze zmianami w komórkach typu *natural killer* (NK) oraz z aktywnością interleukiny 4 (IL-4) [13]. Badacze potwierdzili, że sam zabieg operacyjny i stres z nim związany mogą prowadzić do zahamowania funkcji komórek NK w śledzionie i we krwi obwodowej, co wiązało się ze zwiększonym rozrostem guza i powstawaniem przerzutów. Wnioskiem z tych badań było stwierdzenie, że przewodowe znieczulenie w połączeniu ze znieczuleniem ogólnym może w istotnym stopniu zahamować wzrost guza [13].

Oprócz badań, w których sugerowano wpływ opioidów na onkogenезę przez ich oddziaływanie na funkcję immunologiczną, istnieją pojedyncze badania przeprowadzone w pierwszej dekadzie obecnego stulecia, w których wskazano na bezpośrednie działanie proangiogeniczne opioidów mających powinowactwo do receptora μ . Gupta i wsp. wykazali na modelu zwierzęcym, że morfina, podobnie jak [D-Ala², Me-Phe⁴, Gly-ol⁵]-enkefalina (DAMGO), po związaniu się z receptorem opioidowym μ promuje transaktywację receptora czynnika wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) 1 i 2 istotną dla aktywacji białka G (RhoA), a w konsekwencji pobudza proliferację komórek śródbłonnka i migrację komórkową (angiogenezę). Ten proces może doprowadzić do rozerwania bariery śródbłonnej i do powstawania przerzutów guza nowotworowego [14–17]. Nalokson jako nieselektywny antagonist receptorów opioidowych *in vitro* hamuje ten proces. Podobny efekt hamowania angiogenezę i rozrostu komórek raka zaobserwowano po podaniu innego obwodowego antagonisty receptora μ — metylnatreksonu [17]. Dodanie inhibitora cyklooksygenazy-2 (COX-2), celekoksylu do morfiny hamuje promocję angiogenezę — indukowaną przez morfinę, spowalnia rozrost guza i powstawanie przerzutów [15, 18, 19]. Podobnie działał inny niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ), ketorolak, zastosowany w pojedynczej dawce podczas zabiegu operacyjnego. Prawdopodobny mechanizm działania selektywnych inhibitorów COX-2 polega pośrednio na ograniczeniu dawki opioidów i w ten sposób na hamowaniu onkogenезy [18, 19]. Dane eksperymentalne przedstawione w pracach Singletona

i Mossa, a wcześniej przez Mathew i wsp. doprowadziły do wysunięcia hipotezy, że receptor opioidowy μ promuje angiogenezę, rozrost guza nowotworowego i powstawanie przerzutów [19, 20]. Po inaktywacji receptora opioidowego μ techniką *knockoutu* dochodziło do zmniejszenia rozrostu guza i do ograniczenia powstawania przerzutów [19, 21]. Dane uzyskane z badań *in vivo* sugerują, że receptor opioidowy μ może być potencjalnym miejscem działania nowych chemioterapeutyków [19].

Stosowanie opioidów zarówno w okresie okołoperacyjnym, jak i długotrwale, na przykład w leczeniu bólu przewlekłego, powodowało supresję odporności komórkowej i humoralnej [19]. Morfina, działając w sposób złożony i kontrowersyjny, może sprzyjać rozwojowi guza nowotworowego przez:

- wspieranie apoptozy w limfocytach i makrofagach przez aktywację enzymów uczestniczących w obumarciu komórki;
- wpływ na uwalnianie tlenu azotu (NO) i hamowanie adhezji komórek;
- zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego AMP;
- hamowanie wiązania jądrowego czynnika kappa B (NF κ B, *nuclear factor kappa B*);
- zwiększenie angiogenezę przez aktywację COX-2, wzajemnej transaktywacji receptorów VEGF i produkcji prostaglandyny (PG)-E2;
- pobudzanie migracji komórek guza i ich proliferacji *in vitro*;
- hamowanie cytotoksycznego działania komórek NK;
- promowanie powstawania przerzutów nowotworu i ekspansji guza przez zwiększoną sekrecję urokinazopodobnego aktywatora plazminogenu [19].

Tramadol stymuluje aktywność komórkową komórek NK. Na modelu szczura wykazano działanie tramadolu blokujące rozwój przerzutów nowotworowych do płuc indukowanych przez zabieg operacyjny [19, 22]. W badaniach nad fentanylem stosowanym śródoperacyjnie wskazano na jego działanie supresyjne na aktywność cytotoksyczną komórek NK, choć w innych badaniach przedstawiono niejednoznaczne wyniki [19, 22]. Wykazano, że sufentanyli i alfentanyli wywierają hamujący wpływ na migrację leukocytów, aktywność komórek NK i na proliferację mitogenu indukowanego limfocytami [19, 23].

Mechanizm pozytywnego działania cytotoksycznego leków miejscowego znieczulenia jest związany z kilkoma możliwymi działaniami tych leków polegającymi na:

- zmianie w metylacji DNA komórek raka;
- reaktywacji genów supresorowych guza nowotworowego;
- bezpośrednim efekcie cytotoksycznym;

- bezpośrednim efekcie hamującym na receptor (EGF, *epidermal growth factor*);
- zmniejszeniu proliferacji mezenchymalnych komórek macierzystych [19].

Cytotoksyczne skutki działania leków miejscowo znieczulających korelują z ich siłą działania i ze stopniem lipofilności [24, 25].

Podkreśla się, że regionalne znieczulenie samo w sobie może hamować wznowy nowotworów złośliwych w wyniku kilku mechanizmów:

- zmniejszenie neuroendokrynej odpowiedzi stresowej na zabieg operacyjny przez supresję wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy krwi;
- zmniejszenie stosowania opioidów;
- utrzymywanie aktywności komórek NK, limfocytów i monocytów;
- lepszą kontrolę bólu okołoperacyjnego, gdy zastosowano regionalne znieczulenie [19];
- wpływ pośredni może wynikać z ograniczenia stosowania znieczulenia ogólnego.

Podsumowanie i wnioski praktyczne

Na podstawie głównie retrospektywnych badań u ludzi i badań na modelu zwierzęcym przypuszcza się, że zarówno postępowanie okołoperacyjne, jak i rodzaj znieczulenia oraz kontrola bólu pooperacyjnego u pacjentów operowanych z powodu nowotworu mogą wpływać na wznowy raka. Dzieje się tak wskutek immunosupresji, stymulacji angiogenezy i rozszewu rezydualnych komórek rakowych. Dane uzyskane z dotychczasowych badań promują stosowanie anestetyków dożylnych, takich jak propofol, ze względu na ich antyhumoralne efekty protekcyjne hamowania COX-2 i prostaglandyny E2 w komórkach nowotworowych oraz stymulowanie odpowiedzi immunologicznej, zalecają natomiast restrykcje w stosowaniu anestetyków wziewnych i opioidów, gdyż powodują one hamowanie humoralnej i komórkowej reakcji immunologicznej, a ich przewlekłe stosowanie ułatwia angiogenezę i powstawanie przerzutów. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że zastosowanie znieczulenia przewodowego i miejscowego w porównaniu ze znieczuleniem ogólnym redukuje częstość wznowy nowotworów po zabiegach chirurgicznych. Tego typu wnioski należy jednak interpretować z dużą ostrożnością, ponieważ nie ma dowodów na to, że proste zmiany w postępowaniu anestezjologicznym mogą wywierać pozytywny wpływ na przeżycie pacjentów z chorobą nowotworową po zabiegach chirurgicznych [26]. Ponadto oddzielenie wybiórczych skutków działania wielu czynników warunkujących odpowiedź immunologiczną, takich jak: rodzaj znieczulenia, sam

zabieg operacyjny czy też inne interwencje okołoperacyjne, jest wręcz niemożliwe [19].

Dane z dotychczasowych badań wystarczają jedynie do wysunięcia hipotezy, że rodzaj znieczulenia do operacji onkologicznych może mieć wpływ na wznowy nowotworów lub powstawanie przerzutów [27]. Do potwierdzenia tej hipotezy potrzebne są jednak dalsze kontrolowane i randomizowane badania. Obecnie anonsowane są trzy prospektywne randomizowane badania prowadzone u chorych operowanych z powodu raka piersi, płuca i raka jelita grubego (NCT 00418457, NCT 01179301 i NCT 00684229), ich wyników należy oczekiwać z wielkim zainteresowaniem w ciągu najbliższych 1–5 lat [10].

Czy dostępne dane przynoszą wnioski praktyczne? Czy klinicyści powinni zweryfikować swoje praktyczne postępowanie? To są pytania, które dzisiaj należy sobie postawić.

Z dotychczasowych danych wynika, że postępowanie okołoperacyjne może odgrywać pewną rolę w utrzymaniu braku nawrotów choroby nowotworowej. Czy to przypuszczenie wymusza zmianę współcześnie stosowanego wyboru techniki znieczulenia, pozostaje sprawą otwartą, ponieważ natura onkogenezy jest wieloczynnikowa. Na podstawie przeglądu dostępnej literatury Das i wsp. sugerują zmodyfikowanie postępowania przez właściwą przedoperacyjną ansjolizę — dobrą premedykację, stosowanie „bezpieczniejszych” leków, takich jak propofol, tramadol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i zastosowanie regionalnej analgezji wszędzie tam, gdzie jest to możliwe, z jednoczesną odpowiednią kontrolą bólu pooperacyjnego [19]. Wpływ niekontrolowanego bólu na proces immunosupresji wydaje się bowiem większy niż wpływ wywierany przez pojedynczy środek anestetyczny. Należy więc rozpoznać wykonywanie znieczuleń regionalnych i pooperacyjnej analgezji regionalnej. Pacjenci z chorobą nowotworową leczeni opioidami z właściwych wskazań klinicznych powinni je otrzymywać nadal, aby skutecznie hamować ból [10].

I chociaż badania na zwierzętach wskazują na potencjalny szkodliwy wpływ rodzaju znieczulenia na wyniki leczenia nowotworów, współcześnie dostępne dane kliniczne nie są jednak podstawą do radykalnych zmian w okołoperacyjnym postępowaniu u chorych z chorobą nowotworową [10].

Piśmiennictwo

1. 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: 660–664.
2. Biki B., Mascha E., Moriarty D.C., Fitzpatrick J.M., Sessler D.I., Buggy D.J. Anesthetic technique for radical prosta-

- tectomy surgery affects cancer recurrence. *Anesthesiology* 2008; 109: 180–187.
3. Schlagenhauff B., Ellwanger U., Breuninger H., Stroebel W., Rassner G., Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2000; 10: 165–169.
 4. Smith T.J., Staats P.S., Deer T. i wsp. Randomised clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4040–4049.
 5. Gupta A., Björnsson A., Frederiksson M., Hallböök O., Einteri C. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: A retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br. J. Anaesth.* 2011; 107: 164–170.
 6. 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 anaesthesia. *Anesth. Analg.* 2008; 107: 325–332.
 7. Gottschalk A., Ford J.G., Regelin C.C. i wsp. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal surgery. *Anesthesiology* 2010; 113: 27–34.
 8. Cummings K.C. 3rd, Xu F., Cummings L.C., Cooper G.S. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: A population-based study. *Anesthesiology* 2012; 116: 797–806.
 9. Day A., Smith R., Jourdan I., Fawcett W., Scott M., Rockall T. Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109: 185–190.
 10. Jigeeshu V.D., Reshma A. Anaesthesia and cancer recurrence: What is the evidence? *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2014; 30 (2): 147–150.
 11. Gottschalk A., Brodner G., Van Aken H.K., Elger B., Althaus S., Schulze H.J. Can regional anaesthesia for lymph-node dissection improve the prognosis in malignant melanoma? *Br. J. Anaesth.* 2012; 109: 253–259.
 12. Ben-Eliyahu S., Bar-Yosef S., Melamed R., Page G., Shakhar G., Shakhar K. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001; 94: 1066–1073.
 13. Wada H., Seki S., Takahashi T. i wsp. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007; 106: 499–506.
 14. Gupta K., Kshirsagar S., Chang L. i wsp. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002; 62: 4491–4498.
 15. Farooqui M., Li Y., Rogers T. i wsp. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumor growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br. J. Cancer* 2007; 97: 1523–1531.
 16. Chen C., Farooqui M., Gupta K. Morphine stimulates VEGF-like signaling in mouse retinal endothelial cells. *Current Neurovascular Res.* 2006; 3: 171–180.
 17. Singleton P.A., Moss J. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis. *Future Oncol.* 2010; 6 (8): 1237–1242.
 18. Harris R.E., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer* 2006; 6: 27.
 19. Das J., Kumar S., Khanna S., Mehta Y. Are we causing the recurrence-impact of perioperative period on long-term cancer prognosis: review of current evidence and practice. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2014; 30 (2): 153–159.
 20. Mathew B., Lennon F.E., Siegler J. i wsp. The μ -opioid receptor regulates lewis lung carcinoma tumor growth and metastasis. *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8: C78.
 21. Gach K., Szemraj J., Fichna J., Piestrzeniewicz M., Delbro D.S., Janecka A. The influence of opioids on urokinase plasminogen activator on protein and mRNA level in MCF-7 breast cancer cell line. *Chem. Biol. Drug Des.* 2009; 74: 390–396.
 22. Shavit Y., Ben-Eliyahu S., Zeidel A., Beilin B. Effect of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumour metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 255–260.
 23. Hofbauer R., Moser D., Salfinger H., Frass M., Kapiotis S. Sufentanil inhibits migration of human leukocytes through human endothelial cell monolayers. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 1181–1185.
 24. 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: 1103–1107.
 25. Werdehausen R., Braun S., Fazeli S. i wsp. Lipophilicity but not stereospecificity is a major determinant of local anaesthetic-induced cytotoxicity in human T-lymphoma cells. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2012; 29: 35–41.
 26. Fodale V., D'Arrigo M.G., Triolo S., Mondello S., La Torre D. Anesthetic techniques and cancer recurrence after surgery. *The Scientific World Journal* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/328513>.
 27. Heaney A., Buggy D.J. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br. J. Anaesth.* 2012; 109 (supl. 1): i17–i28.