

# A műtéti érzéstelenítés hatása a daganatkiújulásra

## Áttekintő tanulmány

Bogár Lajos dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Pécs

Az *Orvosi Hetilap* alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

A daganatos betegségek okozzák a magyarországi halálos esetek közel egynegyedét. A tumorresekciós műtétek hosszú távú sikerességét, vagyis a kiújulás- és áttételmentességet, valamint a túlélést az anesztéziái módszerek is befolyásolják. Ezt igazolták a sejtenyészetek és az állatmodelleken végzett kísérletek. Kiderült, hogy a propofol és a helyi érzéstelenítőszeres – az inhalációs anesztetikumokhoz és az opioidokhoz képest – csökkentik a daganatsejtek életképességét és áttételteljesítő potenciáljukat. A betegcsoportokon végzett vizsgálatok azonban csak a propofol előnyét igazolták az inhalációs anesztetikumokhoz képest. Sajnos az általános anesztéziához a helyi érzéstelenítőszeres epiduralis, kiegészítő jellegű alkalmazása nem csökkentette a betegek kiújulásmentességi és túlélési idejét. További klinikai vizsgálatok szükségesek, hogy a jövőben kiderüljön, az egyes ráktípusokban milyen a műtéti érzéstelenítés tényleges hatása. *Orv Hetil.* 2023; 164(22): 843–846.

**Kulcsszavak:** anesztézia, daganatsebészet, daganatkiújulás

## Effect of anesthesia on tumor recurrence

### Review study

Cancers cause nearly a quarter of all deaths in Hungary. The long-term success of tumor resection operations, *i.e.*, the absence of recurrence and metastasis as well as survival, are also influenced by anesthetic methods. This was confirmed by experiments on cell cultures and animal models. Propofol and local anesthetics have been shown to reduce tumor cell viability and metastatic potential compared to inhalation anesthetics and opioids. However, studies conducted on patient groups only confirmed the advantage of propofol compared to inhalation anesthetics. Unfortunately, the epidural, additional use of local anesthetics for general anesthesia did not reduce the recurrence-free and survival time of the patients. Further clinical studies are necessary to reveal the actual effect of surgical anesthesia in each type of cancer in the future.

**Keywords:** anesthesia, tumor removal, tumor recurrence

Bogár L. [Effect of anesthesia on tumor recurrence. Review study]. *Orv Hetil.* 2023; 164(22): 843–846.

(Beérkezett: 2023. március 21.; elfogadva: 2023. március 23.)

### Rövidítések

KA = kockázatarány; KI = 95%-os konfidenciaintervallum; NK = (natural killer) természetes ölősejt; TIVA = teljes intravénás anesztézia

Magyarországon 2020-ban a nők összes halálos esetének 21%-át daganatos megbetegedések okozták. A férfiak között ez az adat még magasabb: 25% [1]. Számos vizsgálat igazolta, hogy a daganatellenes kezelés, jelesen a

sebészi kimetszés, és ennek következtében a műtéti stresszre adott válaszreakció elősegíti a daganatsejtek haematogen és lymphogen terjedését, továbbá gyengítheti az így szóródó rákos sejtekkel szembeni immunválasz hatékonyságát [2]. A műtét közben és az utána alkalmazott gyógyszeres kezelés, vagyis az érzéstelenítés, fájdalomcsillapítás, transzfúziók, sebészeti szövődmények is hatnak a műtét hosszú távú kimenetelére.

A daganatreszekciós műtétek több mint 90%-ában az általános anesztézia (narkózis) alapját inhalációs szer (szevoflurán vagy izoflurán) és opioid (fentanil) biztosítja. Az operációk 10%-ában a párologó anesztetikum helyett propofol alkalmaznak opioiddal együtt (teljes intravénás anesztézia – TIVA). A harmadik fő lehetőség az előző két típusnak, tehát az általános anesztéziának a kiegészítése regionális érzéstelenítéssel, a leggyakrabban epiduralis kanülön keresztül folyamatosan adagolt gyógyszerekkel. Az így alkalmazott helyi érzéstelenítőszer (lidokain vagy bupivakain) csökkenti az intravénás és az inhalációs anesztetikumok szükséges mennyiségét. A jelen közlemény összefoglalja a 3 fő műtéti érzéstelenítési módszerrel kapcsolatba hozható posztoperatív daganatkiújulási és áttétképződési vizsgálatok eredményeit.

## Preklinikai adatok

Laboratóriumi *in vitro* kísérletekkel vizsgálták, hogy az egyes anesztetikumok miként módosítják a rákos sejtek fenotípusát, vagyis a proliferációjukat, migrációjukat és inváziójukat befolyásoló biológiai folyamatokat. Igazolták, hogy az izoflurán bekapcsolja a hypoxiával indukálható 1-alfa faktor jelátviteli folyamatát prosztata-, vese- és tüdőráksejtek tenyésztésében, aminek következtében az életképességük javul [3, 4]. Bebizonyosodott az is, hogy ugyanezt a jelátviteli mechanizmust a szevoflurán is aktiválja, sőt gliomaössejtekben növeli a sejtproliferációs hatású proteinkináz-B működését is [5]. Ezekkel a jelenségekkel ellentétes módon a propofolról kiderült, hogy gátolja a hypoxiával indukálható 1-alfa faktort prosztataráksjtekben [6]. A propofolhoz hasonlóan a helyi érzéstelenítők is tumorelleneselek, ugyanis gátolják a catecholaminok által indukált sejtproliferációt, és csökkentik a rákos sejtek excitabilitását, mert blokkolják a feszültségfüggő nátriumcsatornákat, ezáltal csökkentik metasztatikus potenciáljukat [7].

Az állatkísérletek rendkívül összetett modellnek tekintendők, ugyanis külön kell vizsgálni, hogy az egyes anesztetikumok miként hatnak egyrészt közvetlenül a tumorsejtekre és külön a működésüket gátló immunsejtekre, immunmolekulákra. A megfigyelések egy része elmentmondásos eredményű, és ezért azok nem teszik egyszerűvé az egyes anesztetikumok biztosan kedvező vagy káros besorolását. *Melamed és mtsai* [8] gyenge immunogenitását, fajspecifikus emlőtumorsejteket vénásan infundáltak patkányokba, miután különböző anesztetikumokkal kezelték őket. Ezután azt vizsgálták, hogy mi-

lyen arányú az emlőtumorsejtek tüdőbeli retenciója, és később ellenőrizték a tüdőáttétek, illetve a keringő természetes ölősejtek (NK – natural killer) számát és aktivitását. A propofol kivételével minden vizsgált érzéstelenítőszer (ketamin, tiopental, halotán) szignifikánsan csökkentette az NK-sejtek aktivitását, és növelte az emlődaganatsejtek tüdőretencióját, illetve a tüdőáttétek számát is [8] (1. táblázat) [9, 10].

Egér- és patkánymodellben végzett vizsgálatok igazolták, hogy a szevoflurán-alapú általános érzéstelenítés és a sebészi laparotomia egyaránt elnyomja az NK-sejtek működését a máj mononukleáris sejtjeiben (T-helper sejtek), de a helyi érzéstelenítőszer mérséklik ezt a hatást [9, 10]. *Wada és mtsai* egérmodelles vizsgálatában több májártétet találtak, ha csak szevofluránnal végezték az érzéstelenítést a spinális blokkal történt kiegészítéshez képest [11]. A gerincközeli regionális érzéstelenítés jótékony hatását a tüődaganat-visszatartásra a laparotomián átesett patkányoknál egy másik tanulmány is bizonyította [12], amelyben az egyik csoport halotánnal inhalációs érzéstelenítést és szisztémás morfint kapott, míg a másik csoportban morfin helyett bupivakainnal spinális blokkot alkalmaztak. A morfinnal kezelt csoportban a laparotomia után 70%-kal több volt a tüdőáttétek száma a spinális blokkban részesültekhez képest. Megállapították, hogy a morfin csökkentette az NK-sejtek citotoxikus aktivitását. Tehát a patkányokban a műtéti stressz elősegíti az áttétek kialakulását, és ezt a hatást jelentősen gyengíti a regionális érzéstelenítés [12] (1. táblázat) [9, 10].

1. táblázat | Az anesztetikumok állatkísérletes hatásai a daganatellenes védekezésre [9, 10]

Hatóanyag	Feltételezhető tumorsejtellenes hatás
Döntően kedvezőtlen hatásúak	
Ketamin	Csökkenti az NK-sejtek aktivitását és számát
Tiopental	Csökkenti az NK-sejtek aktivitását és számát
Inhalációs anesztetikumok	Gátolják az NK-sejtek citotoxicitásának interferonos stimulációját
Dinitrogén-oxid (N <sub>2</sub> O)	A tüdő- és májmetasztázisok kialakulását gyorsítja
Morfin	Gátolja a celluláris immunitást, beleértve az NK-sejtek aktivitását
Kedvező hatásúak	
Helyi érzéstelenítőszer	A lidokain <i>in vitro</i> gátolja az EGF-receptort és a tumorsejtek proliferációját; a ropivakain gátolja a rákos sejtek növekedését
Propofol	Fokozza a T-lymphocyták citotoxikus hatását, és megőrzi az NK-sejtek aktivitását
Tramadol	Serkenti az NK-sejtek aktivitását
COX2-gátlók	Angiogenezis- és daganatellenes hatásúak

COX = ciklooxygenáz; EGF = epidermális növekedési faktor; NK = természetes ölősejt

## Humán vizsgálatokban az inhalációs *versus* propofolalapú anesztézia

Bizonyított, hogy a daganatreszekciós műtétek után a sejtes immunitás működési jegyei (például az NK-sejtek aktivitása) egyértelműen összefüggnek a hosszú távú kimenetellel [9, 13]. Már az ezredfordulót megelőzően humán vizsgálatokkal világossá vált, hogy egyes anesztetikumok, például az „erős” opioidok (morfin, fentanil) károsíthatják a sejtes immunitás működésjegyeit. Egészséges önkéntesekről 1995-ben kimutatták, hogy a morfin-infúzió elnyomja a sejt által közvetített immunitás összetevőit, beleértve az NK-sejtek citotoxicitását is [14]. *Beilin és mtsai* vizsgálatában [15] az egyik csoport nagy, a másik kis dózisu fentanilt kapott. A műtét után 24 órával mindkét csoportban hasonló mértékben, 20%-kal csökkent az NK-sejtek citotoxicitása. Ez a szuppresszió – feltehetően a fentanil neuroendokrin hatása miatt – a nagy dózisu csoportban a második posztoperatív napon túl is tartott. Ezt a jelenséget azért kell mindenképpen figyelembe vennünk, mert az opioidokat (a leggyakrabban a fentanilt) az inhalációs és a propofolalapú anesztéziában is alkalmazzuk.

A két műtéti érzéstelenítési módszer daganatküüjülási hatásának összehasonlításához a legalkalmasabb, ha jó minőségű metaanalíziseket tanulmányozunk. Az első ilyen 2019 júniusában jelent meg [16], amelyben 12 vizsgálat (döntően emlő- és vastagbél-daganatok) több mint 21 000 betegét összesítve azt találták, hogy a bármilyen okból bekövetkezett, hosszú távú halálozás összesített kockázati aránya a propofolalapú javára szolt (kockázatarány – KA: 0,73, 95%-os konfidenciaintervallum, KI: 0,60–0,89). Sőt ez a módszer a kiüjülésmentes túlélés tekintetében is előnyösebb (KA: 1,22, KI: 1,07–1,41). Ám a különböző ráktípusok letalításának alcsoport-analízise nem mutatott jelentős különbséget az inhalációs és a propofolalapú anesztézia között. A helyi recidívakockázatban sem volt szignifikáns különbség. Egy másik metaanalízist is 2019-ben publikáltak [17]. A kiválasztott 8 tanulmány közel 18 000 betegén (emlő-, nyelöcső- és nem kissejtes tüdőrákok) a propofollal fenntartott narkózis a teljes túlélés összesített KA-ját 0,76-ra csökkentette (KI: 0,63–0,92). Ezen túl a propofol alkalmazása az inhalációs anesztéziához képest a kiüjülésmentes túlélés javulásával járt minden vizsgált ráktípusban (összesített KA: 0,78; KI: 0,65–0,94). A két metaanalízis azt sugallja, hogy a propofolalapú műtéti érzéstelenítés összefüggésbe hozható rákműtétek utáni teljes mortalitás és a kiüjülés kockázatának csökkenésével az inhalációs módszerhez képest. Ezt a következtetést elsősorban azok a vizsgálatok, illetve intézmények erősítik, amelyekben nagy műtéti esetszámokat jelenítettek meg [17].

## Humán vizsgálatokban az általános anesztézia kiegészítése regionálissal

Az általános anesztézia kombinálása regionális érzéstelenítéssel (általában epiduralissal) csökkenti a műtétre adott stresszválaszt, és redukálja az intraoperatív inhalációs anesztetikum- és opioididigényt, továbbá a posztoperatív időszakban minimális egyéb analgetikum-szükségletet eredményez. Ezért számos csoport vizsgálta, hogy az epiduralis érzéstelenítés és fájdalomcsillapítás növeli-e a daganatműtét utáni túlélést és a kiüjülés-, illetve áttétmentes időszakot [18–21]. *Xu és mtsai* tüdőtmoros betegek videoasszisztált torakoszkópos daganatreszekciójának eredményeit elemezték [18]. Azt találták, hogy a véletlenszerűen kiválasztott 200, csak általános anesztéziával operált és az ugyanannyi, de epiduralis érzéstelenítéssel is kiegészített narkózis után 24–48 hónapon belül a kiüjülésmentes túlélés rendre 27%, illetve 24% volt ( $p = 0,608$ ). A teljes és a rákspecifikus túlélésben sem volt szignifikáns különbség. A kombinált érzéstelenítés közben több volt az intraoperatív artériás hypotensio (47% *versus* 61%,  $p = 0,007$ ). Tehát az epiduralis érzéstelenítés és fájdalomcsillapítás a tüdőrákműtéteknél nem javította a kiüjülésmentes összes vagy rákspecifikus túlélési arányt az a nélkül végzett narkózisokhoz képest, de fokozta az alacsony vérnyomás okozta intra- és posztoperatív szövödmények kockázatát.

A témáról a legújabb és egyben a legkomplexebb metaanalízist *Li és mtsai* végezték [22]. A 2023-ben megjelent tanulmányukba 15, randomizált klinikai vizsgálatot vontak be. A közel 6000 beteg adatainak elemzésével azt találták, hogy az általános anesztéziának a regionálissal történt kiegészítése nem változtatta meg a kiüjülésmentesség és az összesített túlélés idejét. A vizsgálati tervek, a betegek jellemzői, valamint a tumortípusok alapján végzett alcsoportelemzések szintén nem mutatták a regionális anesztéziakiegészítés előnyét az általános érzéstelenítéshez képest sem a kiüjülésmentesség, sem az összesített túlélés idejét illetően. Tehát ebben a közleményben sincs jelentős bizonyíték arra, hogy a regionális anesztézia hosszabbítaná az onkológiai műtétek utáni egészséges állapot és túlélés idejét.

## Összefoglalás

A reszekciós műtét a rákkezelés kritikus része, amelyet többségében általános érzéstelenítéssel kell végezni. *In vitro* megfigyelések, állatkísérletek és a klinikai vizsgálatok nem adnak egyértelmű iránymutatást arra, hogy mely anesztetikumok az igazán előnyösek a tumorkiüjülés és áttétképződés kockázatának csökkentésében, továbbá a túlélési mutatók növelésében. A leginkább az feltételezhető, hogy a propofolalapú általános érzéstelenítés javítja ezeket a tényezőket az inhalációs anesztéziá-

hoz képest. Sajnos a regionális anesztézia kiegészítő alkalmazása nem javítja e kimeneteli végpontoknál a kedvező eredmény valószínűségét. Ennek egyik legfontosabb oka az lehet, hogy az opioidok alkalmazása a regionális anesztéziával kiegészített és az a nélkül végzett általános érzéstelenítés része.

## Következtetés

Mivel a különböző eredetű rákos megbetegedések nagyon eltérően reagálhatnak a farmakológiai beavatkozásra, további klinikai vizsgálatra van szükség az egyes ráktípusokban, hogy a jövőben kiderüljön az érzéstelenítés tényleges szerepe a ráksebészeti prognózisban.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] Hungarian Central Statistical Office. Mortality data. [Központi Statisztikai Hivatal. Halálozások kiemelt halálokok szerint.] Available from: <https://www.ksh.hu/ffi/1-17.html> [accessed: 20 March, 2023]. [Hungarian]
- [2] Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for cancer: a trigger for metastases. *Cancer Res.* 2017; 77: 1548–1552.
- [3] Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR, et al. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway *in vitro*. *Anesthesiology* 2013; 119: 593–605.
- [4] Huang H, Benzonana LL, Zhao H, et al. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 $\alpha$  pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer* 2014; 111: 1338–1349.
- [5] Shi QY, Zhang SJ, Liu L, et al. Sevoflurane promotes the expansion of glioma stem cells through activation of hypoxia-inducible factors *in vitro*. *Br J Anaesth.* 2015; 114: 825–830.
- [6] Huitink JM, Heimerikx M, Nieuwland M, et al. Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. *Anesth Analg.* 2010; 111: 1411–1415.
- [7] Jiang Y, Gou H, Zhu J, et al. Lidocaine inhibits the invasion and migration of TRPV6-expressing cancer cells by TRPV6 down-regulation. *Oncol Lett.* 2016; 12: 1164–1170.
- [8] Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, et al. 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: 1331–1339.
- [9] Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010; 105: 106–115.
- [10] Lucchinetti E, Awad AE, Rahman M, et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology* 2012; 116: 841–856.
- [11] Wada H, Seki S, Takahashi T, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007; 106: 499–506.
- [12] Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, et al. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001; 94: 1066–1073.
- [13] Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anaesth.* 2016; 63: 184–192.
- [14] Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83: 500–508.
- [15] Beilin B, Shavit Y, Hart J, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg.* 1996; 82: 492–497.
- [16] Jin Z, Li R, Liu J, et al. Long-term prognosis after cancer surgery with inhalational anesthesia and total intravenous anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019; 11: 83–94.
- [17] Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, et al. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth.* 2019; 66: 546–561. Erratum: *Can J Anaesth.* 2019; 66: 1007–1008.
- [18] Xu ZZ, Li HJ, Li MH, et al. Epidural anesthesia-analgesia and recurrence-free survival after lung cancer surgery: a randomized trial. *Anesthesiology* 2021; 135: 419–432.
- [19] Nadler JW, Quinn TD, Bennett-Guerrero E. Can anesthesiologists affect cancer outcomes? *Can J Anaesth.* 2019; 66: 491–494.
- [20] Heaney Á, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis. *Br J Anaesth.* 2012; 109(Suppl 1): i17–i28.
- [21] Biki B, Mascha E, Moriarty DC, et al. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008; 109: 180–187.
- [22] Li T, Meng X, Wang D, et al. 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: 68.

(Bogár Lajos dr.,  
Pécs, Ifjúság út 13., 7624  
e-mail: bogar.lajos@pte.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID\_1)