



## Impacto de la técnica anestésica en la recurrencia del cáncer

Dra. Norma Cuéllar-Garduño\*

\* Jefe del Servicio de Anestesiología del Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM Toluca.

Cada vez se reconoce más el efecto de la anestesia y otros factores perioperatorios en la evolución a largo plazo de los pacientes sometidos a cirugías y este efecto puede ser tan impactante como el que la técnica anestésica influye en la recurrencia de cáncer<sup>(1)</sup>.

La cirugía sigue siendo considerada como la base del tratamiento en los pacientes con tumores sólidos. En estos pacientes, la causa más importante de muerte es la enfermedad metastásica. Existen diferentes factores que influyen en el desarrollo de dichas metástasis, los más importantes tienen que ver con los mecanismos de la defensa del huésped<sup>(2)</sup> y con el potencial metastásico del tumor, es decir, la capacidad del tumor para implantarse, proliferar y generar nuevos vasos sanguíneos<sup>(3)</sup>.

Durante el período perioperatorio, los mecanismos de defensa del huésped se pueden alterar básicamente por los siguientes mecanismos:

### 1. Relacionados con la cirugía:

- Liberación de células tumorales hacia la circulación<sup>(4)</sup>.
- Alteración de la inmunidad celular por supresión de la función de las células-T citotóxicas y de las células *natural-killer*<sup>(5)</sup>.
- Reducción de las concentraciones de factores antianangiogénicos relacionados con el tumor e incremento de las concentraciones de factores proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular<sup>(6)</sup>.
- Liberación de factores que promueven crecimiento de tejido maligno (local y a distancia)<sup>(3)</sup>.

### 2. Relacionados con la anestesia:

- Los agentes volátiles deprimen las funciones de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y células *natural-killer*<sup>(3)</sup>.

### 3. Relacionado con la analgesia:

- Los opioides inhiben la función inmune celular y humoral<sup>(7)</sup>.
- La morfina es proangiogénica y promueve el crecimiento tumoral<sup>(8)</sup>.

De manera particular, la supresión en la actividad de las células *natural killer* (NK) se correlaciona con una mayor mortalidad en el cáncer colorrectal, gástrico, de pulmón y de cabeza y cuello<sup>(9)</sup>.

Algunos de los fármacos utilizados frecuentemente en la anestesia general tienen un efecto inhibitorio de la inmunidad mediada por células *natural-killer*, particularmente la morfina, ketamina, tiopental y anestésicos volátiles<sup>(9,10)</sup>.

Se ha demostrado que el propofol puede tener efectos protectores mediados por inhibición de COX-2 y PGE-2 y favorece la actividad antitumoral<sup>(11,12)</sup>, pero también mediante el incremento de la actividad antitumoral<sup>(12)</sup>. Existen, al menos dos estudios desarrollados por Ke et al.<sup>(13)</sup> e Inada<sup>(9)</sup> que establecen que el propofol es superior a los agentes volátiles en reducir el estrés quirúrgico que induce la supresión en la respuesta inmune. Estos resultados nos dan pie a pensar que la TIVA es preferible a los agentes inhalados en pacientes sometidos a cirugía de cáncer.

La anestesia regional reduce de manera importante la respuesta neuroendocrina al estrés de la cirugía por bloqueo de la transmisión neuronal aferente y bloquea la activación de la vía eferente del sistema nervioso simpático<sup>(14)</sup>, y la función de las células *natural-killer* es mejor preservada. Bar y cols., demostraron en un estudio en animales que la carga metastásica hacia los pulmones disminuye en un modelo animal de rata con metástasis de cáncer de mama<sup>(15)</sup>. Cuando se utiliza una anestesia combinada (anestesia regional más

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

anestesia general) se disminuyen los requerimientos de anestesia general y, por lo tanto, también disminuye el efecto inmunosupresor ocasionado por estos fármacos. Además, la posibilidad de un mejor control del dolor mediante la analgesia regional, evita la necesidad del uso de opioides en el postoperatorio y los consecuentes efectos adversos en la función inmunológica y en el crecimiento tumoral<sup>(7,14,16)</sup>. La analgesia regional también reduce la liberación de opioides endógenos<sup>(17)</sup>.

Recientemente se han hecho revisiones de numerosos estudios que han investigado la influencia de la anestesia regional en este grupo de pacientes, particularmente en pacientes con cirugía de próstata, mama y colon<sup>(18)</sup>, observándose una reducción en la incidencia de metástasis y recurrencia de cáncer en pacientes sometidos a cirugía con anestesia combinada (general-epidural) comparados con los que recibieron anestesia general con opioides.

Así pues, la anestesia y analgesia regional ayuda a preservar la defensas efectivas en contra de la progresión del tumor por atenuación de la respuesta quirúrgica al estrés, por reducción de los requerimientos de la anestesia general y por disminución en el consumo de opioides postoperatorios<sup>(1)</sup>. Por ejemplo, en el estudio de Exadaktylos et al.<sup>(19)</sup>, la administración de anestesia y analgesia paravertebral en cirugía de cáncer de mama está asociada con aproximadamente cuatro veces menos riesgo de recurrencia o metástasis y en un estudio retrospectivo de Biki y cols.<sup>(20)</sup>, se concluye que la analgesia peridural para cirugía prostática está asociada con un 60% de reducción en el riesgo de recurrencia.

El manejo del dolor es particularmente importante en el cáncer y, aunque ha sido bien establecido que el dolor es causante de inmunosupresión y favorece el desarrollo del tumor, también el control del dolor nos condiciona la posibilidad de desarrollo de inmunosupresión y metástasis, especialmente con el uso de morfina y otros opioides<sup>(7,21)</sup>. No existen datos que impliquen directamente a los opioides en la génesis del cáncer en humanos, pero los datos en animales sugieren que pueden contribuir a la recurrencia del cáncer, pero en modelos animales se ha demostrado que la morfina es proangiogénica y promueve el crecimiento del cáncer de mama. Este efecto de promoción tumoral de los opioides fue observado también para fentanyl por Shavit y cols.<sup>(22)</sup>, aunque en otros estudios, los opioides sintéticos no presentaron este efecto inmunosupresivo, resultando inclusive que el uso de fentanyl producía un aumento en la actividad de las células *natural-killer*<sup>(23)</sup>. Así pues, los resultados de los diferentes estudios pueden ser contradictorios y parece ser dependiente del tipo de cáncer, presencia de dolor, dosis y tiempo de exposición a opioides<sup>(16)</sup>.

Los efectos potenciales de los fármacos anestésicos en las defensas del huésped podrían resumirse de la siguiente manera<sup>(2,16,18)</sup>:

Fármaco	Efectos potenciales en las defensas del huésped.
Ketamina	Reduce la actividad y número de células natural-killer (modelos animales).
Tiopental	Reduce la actividad y número de células natural-killer (modelos animales).
Agentes volátiles	Inhibe la estimulación con interferón de la citotoxicidad de las células NK en modelos animales. Reduce el número de células NK en los seres humanos; se asocia con peores resultados en comparación con anestesia local para la extirpación del melanoma.
Óxido nítrico	Se asocia con la aceleración en el desarrollo de cáncer de pulmón y metástasis en el hígado en modelos animales. Ningún efecto sobre el resultado del cáncer después de la cirugía para el carcinoma colorrectal en los seres humanos. Inhibe la formación de las células hematopoyéticas que pueden ser importantes para las células tumorales.
Anestésicos locales	La lidocaína inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico y la proliferación de células tumorales <i>in vitro</i> ; la ropivacaína inhibe el crecimiento de células cancerosas.
Morfina	Inhibe la inmunidad celular incluyendo la actividad de las células natural-killer (modelos humanos y animales)
Fentanyl	Inhibe la actividad de las células natural-killer (en humanos)
Tramadol	Estimula la actividad de células natural-killer (modelos humanos y animales).
Inhibidores COX-2	Efectos antiangiogénicos y antitumorales (modelos animales).

Es muy importante recordar que existen otros factores que influyen en la posibilidad de desarrollo de cáncer u otras complicaciones en este grupo de pacientes, como son el uso de inhibidores de la COX, alfa agonistas, b-bloqueadores, la presencia de anemia y transfusión, hipotermia transoperatoria y el uso previo de estatinas<sup>(2)</sup>.

Por lo anterior, podemos concluir que la utilización de determinadas técnicas de anestesia y analgesia, particularmente las técnicas combinadas (anestesia general-regional), podrían tener un efecto benéfico en pacientes oncológicos sometidos a cirugía. Sin embargo, es muy importante el desarrollo de más estudios en humanos, para definir de manera más precisa los efectos de los anestésicos en la respuesta inflamatoria, la recurrencia tumoral y la presencia de metástasis en pacientes oncológicos.

## REFERENCIAS

1. Sessler DI. Long-term consequences of anesthetic management. *Anesthesiology*. 2009;111:1-4.
2. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010;105:106-115.
3. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol*. 2003;10:972-992.
4. Denis MG, lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, et al. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 1997;74:540-544.
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;94:1066-1073.
6. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:240-248.
7. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000;90:1411-1414.
8. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002;62:4491-4498.
9. Phillips D, Knizner T, Williams B. Economics and practice management issues associated with acute pain management. *Anesth Clin*. 2011;29:213-232.
10. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. 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.
11. Inada T, Kubo K, Kambara T, Shingu K. Propofol inhibits cyclooxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can J Anaesth*. 2009;56:222-229.
12. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2007;29:477-486.
13. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:74-78.
14. O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anaesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg*. 2005;100:244-249.
15. 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;94:1066-1073.
16. Bovil J. Anesthesia and cancer surgery. Is there an effect outcome? *EACTA*. 2012.
17. Chae BK, Lee HW, Sun K, Choi YH, Kim HM. The effect of combined epidural and light general anesthesia on stress hormones in open heart surgery patients. *Surg Today*. 1998;28:727-731.
18. Curatolo M. Adding regional analgesia to general anesthesia: increase of risk or improved outcome? *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:586-591.
19. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006;4:660-664.
20. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology*. 2008;109:180-187.
21. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*. 1995;83:500-508.
22. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmuno-Modulation*. 2004;11:255-260.
23. Yeager MP, Procopio MA, De Leo JA, Arruda JL, Hildebrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16 lymphocytes in humans. *Anesth Analg*. 2002;94:94-99.