

## ANESTESIA E RECIDIVA ONCOLÓGICA – SERÁ TEMPO DE AGIR?

DANIEL RODRIGUES ALVES<sup>1</sup>, MANUELA FARIA<sup>2</sup>

### Palavras-chave:

- Anestesia;
- Metástase Neoplásica;
- Recidiva Local de Neoplasia

### Resumo

**Introdução:** Um número crescente de artigos alerta para a influência da técnica anestésica sobre a função imune do indivíduo no perioperatório e surgem indicadores que apontam para a possibilidade de a própria técnica escolhida poder ter influência na recidiva oncológica anos após a cirurgia.

**Material e Métodos:** Foi feita uma revisão da literatura com vista à objetivação da influência da técnica anestésica utilizada na cirurgia oncológica sobre a função imune no perioperatório e na recidiva de cancro.

**Resultados:** Os estudos realizados estão pouco padronizados, apresentando resultados muito díspares e nem sempre comparáveis.

**Discussão:** Embora sejam necessários estudos adicionais devidamente controlados para os vários fatores de enviesamento potencialmente presentes, poderá haver uma tendência para a diminuição da taxa de recidiva oncológica em determinados subtipos de neoplasias quando se utilizam técnicas loco-regionais (isoladas ou em associação) no intraoperatório.

**Conclusão:** É necessária investigação adicional sobre o assunto para obter resultados sólidos que suportem recomendações alargadas. Reunindo a evidência disponível, elaborámos três grupos de recomendações possíveis para anestesia para cirurgia oncológica à luz do conhecimento atual.

## ANESTHESIA AND CANCER RECURRENCE – IS IT TIME TO TAKE ACTION?

DANIEL RODRIGUES ALVES<sup>1</sup>, MANUELA FARIA<sup>2</sup>

### Keywords:

- Anesthesia;
- Neoplasm Metastasis;
- Neoplasm Recurrence, Local

### Abstract

**Introduction:** A growing body of evidence points to the influence of the anesthetic technique on the immune function in the perioperative setting and some results indicate that it may actually impact on the cancer recurrence rate years after the initial surgery.

**Materials and Methods:** We performed a literature review to analyze the influence of anesthetic technique on the perioperative immune function and cancer recurrence.

**Results:** There is little standardization among available studies, yielding different results not always comparable between one another.

**Discussion:** Though further, high quality studies are needed, properly controlled to the several confounding variables present, there may be a tendency towards a reduced cancer recurrence rate in some types of malignancy when regional techniques are used intraoperatively (either alone or in combination).

**Conclusion:** Further investigation is needed to produce solid results capable of backing up strong recommendations for action. Facing the current evidence, we have defined three groups of possible recommendations for anesthesia in this setting in the light of current knowledge.

**Data de submissão** – 18 de fevereiro, 2014

**Data de aceitação** – 3 de junho, 2014

<sup>1</sup> Interno de Anestesiologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Portugal

<sup>2</sup> Chefe de Serviço de Anestesiologia, Hospital Pulido Valente, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Portugal

### Introdução

Certamente todos concordarão com a expressão “Um bom Anestesiologista faz a diferença!”. Contudo, nos últimos anos têm surgido variados estudos que sugerem que essa diferença

pode ser bem mais dilatada no tempo do que até agora reconhecido, estendendo-se por anos após a intervenção cirúrgica. Só para dar um exemplo, alguns autores encontraram (em contextos específicos) uma correlação importante entre o tipo de reposição hidroeletrólítica perioperatória e a sobrevivência a longo prazo até 15 anos após a cirurgia.<sup>1</sup> A acreditar nestes resultados, trata-se de uma mudança importante de paradigma para a nossa especialidade, habitualmente tida como incidindo sobretudo no período perioperatório imediato. Mas as evidências não se ficam por aqui, e nos últimos anos vêm-

-se acumulando resultados algo desconcertantes, segundo os quais a própria conduta anestésica poderá influenciar um aspecto tão insuspeito como o prognóstico oncológico de pacientes submetidos a cirurgias de ressecção tumoral. Embora se aguardem estudos adicionais sobre o assunto, a importância deste tema não deve ser minorada, sobretudo considerando uma população cada vez mais envelhecida e em que as alterações ambientais e no estilo de vida continuam a promover um aumento constante da incidência de neoplasias malignas – aumento esse que deverá continuar nos próximos anos.<sup>2</sup> Com cada vez mais indivíduos diagnosticados em estádios passíveis de intervenção cirúrgica, a real influência da nossa conduta sobre a taxa de recidiva tumoral ganha uma relevância crescente, pelo que julgamos justificar-se uma revisão sobre o tema analisando os diferentes fármacos envolvidos e resumindo as estratégias potencialmente protetoras até agora sugeridas na literatura.

## Carcinogénese e resposta imune

Longe das crenças de outros tempos, sabemos hoje que as neoplasias malignas consistem num processo de crescimento celular desregulado que escapou às barreiras habitualmente impostas pelo organismo. As células envolvidas passam a velar quase exclusivamente pela sua própria subsistência e entram em crescimento exponencial, malgrado os seus efeitos adversos para o todo do indivíduo. Além disso, ganham relativa “independência”, conseguindo subsistir sem ligação direta às células vizinhas e assim adquirindo potencial para “invadir” novos territórios e criar metástases à distância. Do ponto de vista molecular, são fulcrais os conceitos de proto-oncogenes e anti-oncogenes, de mutações e acumulação progressiva de erros genéticos, que levam a fenótipos com diferentes características e agressividades. Contudo, o objetivo deste artigo não é escarpelizar os mecanismos moleculares das neoplasias malignas, pelo que não nos alongaremos em detalhes. Mais relevante será debruçarmo-nos sobre a resposta do organismo à presença de linhas celulares anómalas, detetadas através de um policiamento constante dos constituintes do ambiente interno – trabalho a cargo do sistema imunitário. Quando a presença de elementos anómalos é detetada, o sistema imune faz sentir a sua ação através de dois tipos principais de mecanismos efetores (Fig. 1):

- Imunidade citotóxica, onde se assiste a uma ativação preferencial dos linfócitos T helper tipo 1 (que levou à popularização da expressão “polarização  $T_{H1}$ ”) e por sua vez desencadeia o recrutamento e ativação preferenciais de células como as NK (*Natural Killers*) e os linfócitos T  $CD8^+$ ,<sup>3</sup> ambos capazes de provocar a destruição direta das células anómalas;

- Imunidade humoral, em que os orquestradores da ação são os linfócitos reguladores T helper tipo 2 (polarização  $T_{H2}$ ) e as referidas células citotóxicas não são ativadas do mesmo modo, privilegiando-se outro tipo de resposta.

Quer um quer outro mecanismo desempenham um papel fundamental em situações distintas, mas no contexto particular que tratamos é tida como crítica a existência de polarização  $T_{H1}$  para permitir a destruição adequada das células tumorais.<sup>3,4</sup> O tipo de polarização obtido e logo o modo como o sistema imune se comporta depende da interação de inúmeros fatores, sendo importante realçar que muitos deles podem ser – e são – influenciados pela ação do Anestesiologista,<sup>2-5</sup> quer este tenha consciência desse facto quer não.

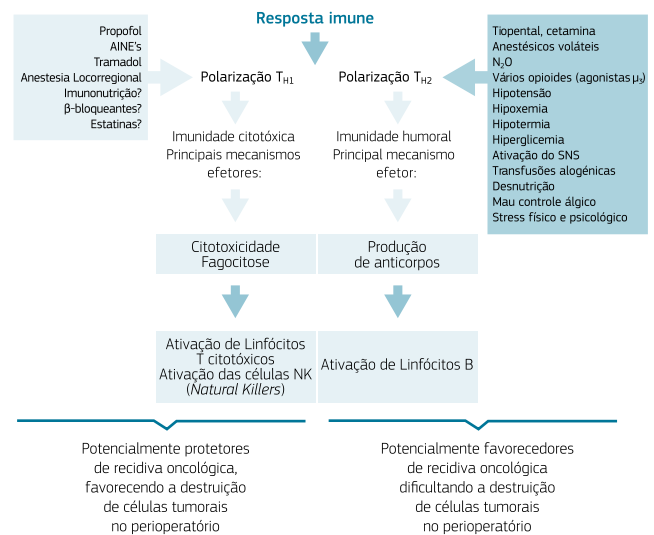


Figura 1 – Esquema simplificado da polarização  $T_{H1}$  versus  $T_{H2}$  no perioperatório. Como podemos ver, existem vários fatores potencialmente controlados pelo Anestesiologista que podem interferir na função imune neste período crítico. Tendo em conta que a polarização  $T_{H1}$  parece ser importante para uma ação tumoricida sobre as células eventualmente disseminadas pela manipulação cirúrgica (potenciais responsáveis por uma recidiva oncológica anos depois), a nossa ação parece ter maior influência do que até recentemente considerado neste contexto.

## A cirurgia oncológica

Durante uma cirurgia de ressecção tumoral (seja ressecção do tumor primitivo seja de uma metástase), a manipulação do tecido afetado provoca facilmente a libertação de células neoplásicas,<sup>5-11</sup> que podem:

- Entrar na corrente sanguínea;
- Entrar na rede linfática;
- Ficar “cirurgicamente implantadas” em diferentes tecidos, sendo transportadas pela lâmina de um bisturi ou por outro material de instrumentação operatória.

Um sistema imunitário competente no perioperatório, nomeadamente através de polarização  $T_{H1}$  e ativação de células da imunidade citotóxica, é fundamental para a destruição das células tumorais entretanto libertadas, impedindo a sua sobrevivência e posterior desenvolvimento. Pelo contrário, um sistema imune debilitado no perioperatório ou com polarização  $T_{H2}$  permitirá que estas células sobrevivam sem controlo adequado, mantendo-se viáveis. Embora seja habitual entrarem num estado de dormência que pode durar vários anos,<sup>12</sup> durante este período retêm o potencial para originar recidivas tumorais em condições adequadas. Assim, é de todo o interesse que se-

jam logo destruídas quando se começam a disseminar durante o ato operatório, de modo a evitar complicações futuras.

Sucedem porém que muitos dos fármacos utilizados na anestesia geral apresentam um potencial imunodepressor – facto de resto já reconhecido desde os primórdios do século XX<sup>5</sup> – e esse potencial é compartilhado pelo próprio ato cirúrgico.<sup>13</sup> Consequentemente, após um paciente ser submetido a uma intervenção para ressecção tumoral frequentemente apresenta alterações na imunidade que, ocorrendo num período particularmente crítico, predispõem à implantação livre das células mobilizadas pela manipulação cirúrgica.

Mas será isto uma inevitabilidade? Ocorrerá com todos os tipos de anestesia? Haverá forma de preservar ou mesmo promover a função imune com polarização  $T_{H1}$  no peri-operatório? Quais os mecanismos subjacentes a esta disfunção imune?

### Circunstâncias que contribuem para a imunodepressão e/ou imunomodulação no perioperatório

Vários factores foram identificados como capazes de interferir no estado imune no perioperatório:

#### Temperatura

Os efeitos nocivos da hipotermia são do conhecimento geral, de tal modo que a monitorização da temperatura é mesmo um dos parâmetros de monitorização *standard* recomendados pela ASA. Além de interferir na coagulação,<sup>4</sup> na viscosidade sanguínea, no metabolismo de fármacos, na perfusão e taxa de infecção das feridas operatórias,<sup>6,14</sup> foi ainda sugerido que valores de temperatura de 35-35,5°C se associariam a depressão da atividade citotóxica,<sup>7,11</sup> o que equivale a dizer que a hipotermia perioperatória predispõe à sobrevivência das células tumorais.

#### Hipoxia, hipotensão, hipovolemia

A hipoxia tecidual é uma forte promotora da angiogénese<sup>4</sup> que, como sabemos, se associa de modo importante à sobrevivência e proliferação das células tumorais.

Por outro lado, a existência de hipotensão e hipovolémia, além de predispor a má perfusão periférica e logo hipoxia, leva também à ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Qualquer um destes mecanismos, por sua vez, favorece a polarização  $T_{H2}$ ,<sup>4</sup> privilegiando a imunidade humoral em detrimento da citotóxica e favorecendo a sobrevivência das células neoplásicas no perioperatório.

#### Dor, stress físico e psicológico

Quer a dor quer o *stress* físico e psicológico estão associados a ativação do eixo neuro-imuno-endócrino e do SNS, os quais levam reconhecidamente a imunossupressão.<sup>4</sup> Esta razão está por trás de afirmações emblemáticas<sup>5</sup> como “Toda a analgesia é imunoprotetora” (Forget *et al.*,<sup>5</sup> 2009), já que uma dor não controlada constitui um forte estímulo para ativação daqueles

mecanismos e uma boa analgesia é por isso um pré-requisito importante para a preservação da função imune.

Do ponto de vista do *stress*, quer físico quer psicológico, alguns estudos demonstram que também ele parece influenciar a recidiva tumoral.<sup>7</sup> Relativamente ao *stress* físico provocado pela agressão cirúrgica, por exemplo, foi demonstrado que a ressecção de cancro colo-retal por laparoscopia está associada a maior duração do período livre de doença do que por laparotomia,<sup>11</sup> provavelmente em parte relacionado com uma menor resposta de *stress* no pós-operatório.

Do ponto de vista do *stress* psicológico em pacientes oncológicos, foi também objetivada uma associação positiva entre este e o grau de imunossupressão pós-operatória.<sup>11</sup>

#### Inflamação

Independentemente da resposta de *stress* e ativação do sistema nervoso autónomo concomitantes, a simples existência de inflamação provocada pelo ato cirúrgico implica a libertação de inúmeras citocinas,<sup>6</sup> verdadeiros imunomoduladores que nestas condições vão favorecer a polarização  $T_{H2}$ .<sup>4,7</sup> Além disso, muitas delas funcionam como fatores de crescimento tumoral.<sup>7,14</sup>

Como tal, não será de estranhar que a utilização de anti-inflamatórios neste contexto, mesmo em dose única, pareça produzir efeitos benéficos<sup>11</sup> na manutenção da função imune – como analisaremos adiante.

#### Hiperglicemia

A função leucocitária é afetada de modo importante para valores de glicemia superiores a 200 mg/dl,<sup>4</sup> provocando algum grau de imunossupressão.<sup>9</sup> Até ao momento, contudo, não foi ainda possível objetivar a existência de uma associação forte entre hiperglicemia no perioperatório e uma maior probabilidade de metastização *à la longue*.

#### Estado nutricional peri-operatório

É hoje reconhecido que a má-nutrição pré-operatória, presente com alguma frequência nos doentes oncológicos, leva a imunossupressão. Consequentemente, alguns autores advogam a prática da denominada “imunonutrição”,<sup>4</sup> segundo a qual a administração de arginina e ácidos gordos ómega 3 poderão favorecer a polarização  $T_{H1}$  e assim ter um efeito benéfico nos pacientes.

#### Transfusões sanguíneas

Há muito se reconhece que as transfusões alogénicas deprimem a imunidade dos seus recetores. Embora a utilização de sangue desleucocitado (hoje prática comum) tenha sido sugerida como estratégia minimizadora do risco,<sup>12</sup> não foi possível comprovar em absoluto a eficácia desta técnica,<sup>7,9</sup> e mesmo nestas condições deveremos considerar que continua a existir imunossupressão após a administração de um concentrado eritrocitário.<sup>4</sup>

No caso particular dos doentes oncológicos, mais de 200 estudos<sup>4,14</sup> evidenciaram um aumento na recidiva de cancro<sup>9</sup> e infeção pós-operatória em pacientes transfundidos durante

o ato cirúrgico, o que estará relacionado quer com este efeito imunossupressor, por um lado, quer com o facto de a politransfusão provavelmente ser um indicador indireto de maior gravidade dos doentes.

## Influência dos medicamentos utilizados no perioperatório

### Benzodiazepinas

Ao longo do tempo foi-se alterando o modo como as benzodiazepinas eram vistas em termos de recidiva tumoral. Por um lado, considerou-se que teriam efeitos imunomoduladores mediados pelo sistema nervoso central (SNC), diminuindo a libertação de citocinas na sequência da agressão cirúrgica<sup>2</sup> – o que parecia ser benéfico. Por outro lado, surgiram autores<sup>4</sup> que apontavam para uma possível interferência nociva das mesmas na imunidade antitumoral, sugerindo que poderiam dificultar a polarização T<sub>H1</sub>. Contudo, estudos mais recentes com correção para fatores de enviesamento parecem atestar a sua segurança no contexto que tratamos.<sup>15</sup>

### Opioides

Os opioides são há muito o suspeito preferencial quando se fala de imunossupressão no perioperatório. É certo que referimos anteriormente que um bom controle algíco é sempre favorável do ponto de vista do perfil imune,<sup>7</sup> até porque impede a ativação do eixo neuro-imuno-endócrino e do SNS que habitualmente acompanham uma dor não controlada. Contudo, se compararmos doentes em que o controle da dor é atingido com e sem recurso a opioides sistémicos, a taxa de recidiva neoplásica parece ser superior no primeiro grupo – o que levanta questões particularmente relevantes.

Sabe-se hoje que a morfina favorece o crescimento de pelo menos algumas linhagens neoplásicas, como alguns tipos de cancro do pulmão e cancro da mama,<sup>4</sup> existindo casos em que os mecanismos moleculares subjacentes começam mesmo a ser desvendados. Por exemplo, no caso do cancro do pulmão de não pequenas células (NSCLC), que corresponde a 80% dos casos de neoplasia maligna do pulmão, a morfina não só favorece a angiogénese como ainda ativa o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR – *epidermal growth factor receptor*), assim promovendo o crescimento tumoral.<sup>16</sup> Por outro lado, a sua administração foi associada a depressão dose-dependente da atividade das células NK,<sup>5</sup> um efeito provavelmente mediado pela ativação dos recetores  $\mu_3$ , presentes na membrana leucocitária. Experiências realizadas em animais demonstraram que a deficiência nestes recetores conferia proteção à introdução artificial de células de cancro do pulmão em cobaias, desenvolvendo-se menos tumores nos animais deficientes nos recetores  $\mu$  que nos animais normais.<sup>10,15</sup> A ativação dos receptores  $\mu_3$  foi ainda associada quer à estimulação da COX-2 quer à indução da enzima óxido nítrico sintetase (iNOS),<sup>17</sup> ambos os efeitos contribuindo para a angiogénese e o crescimento tumoral.<sup>15,16,18,19</sup> Tais ações são bloqueadas pela administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), como o celecoxib.<sup>18</sup>

Por outro lado, a administração de metilnaltrexona – antagonista dos receptores  $\mu$  a nível periférico –, demonstrou diminuir o crescimento de linhas tumorais *in vitro*,<sup>4</sup> inibindo a angiogénese,<sup>10</sup> entre outros efeitos benéficos<sup>15</sup> – o que parece confirmar a importância de tais recetores nos efeitos adversos sobre o crescimento celular anómalo.

Embora a morfina seja provavelmente o opioide melhor estudado neste contexto, existem vários outros de utilização comum no perioperatório. A tentação de extrapolar os dados obtidos para a morfina às restantes moléculas é grande, sobretudo porque parece lógico pensar que o potencial imunomodulador se encontrará na dependência direta da capacidade dos mesmos em ativarem os recetores  $\mu_3$ . Contudo, pouco é ainda conhecido relativamente à seletividade dos diferentes opioides para os vários subtipos de recetor  $\mu$  identificados, e diferentes estudos exibem resultados nem sempre concordantes.

Uma consulta à literatura sobre o assunto permite concluir que:

#### - Fentanil

- Em doses elevadas (20 mcg/kg) suprime a atividade das células NK durante 24-48 horas.<sup>2</sup> Contudo, doses até 3-6 mcg/Kg parecem não só não provocar esta depressão como ainda proporcionar uma melhoria do estado imune, recrutando e aumentando de modo ligeiro a atividade das células NK<sup>5,20</sup> e linfócitos T CD8+. Segundo alguns autores,<sup>4</sup> o fentanil não se ligará ao receptor  $\mu_3$ , o que explicará a sua relativa segurança em doses habituais – ainda que tal visão não seja unânime.<sup>7</sup>

#### - Remifentanil

- Foram realizados estudos em animais nos quais a administração de doses elevadas de remifentanil provocou algum grau de imunodepressão. Contudo, estudos em seres humanos demonstraram que doses baixas (0,02-0,04 mcg/Kg/min) não alteravam a atividade das células NK,<sup>5</sup> havendo por isso autores que defendem que será seguro mesmo em contexto oncológico.<sup>4</sup>

#### - Sufentanil

- Estudos realizados em animais demonstraram uma diminuição da atividade NK, o mesmo ocorrendo com os estudos em seres humanos, onde a administração de 50 mcg por via epidural provocou uma diminuição na atividade das células NK em 20-50%.<sup>5</sup>

#### - Petidina

- Os estudos realizados sugerem que a petidina não altera a função das células NK em estudos com seres humanos.<sup>5</sup>

#### - Tramadol

- A ação do tramadol é apenas parcialmente explicada pelo agonismo dos recetores  $\mu$ , com uma intervenção importante

da inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina na sua função analgésica. A sua utilização no período pós-operatório é considerada segura, parecendo mesmo minorar a imunossupressão pós-agressão anestésico-cirúrgica.<sup>5,21</sup>

Vemos assim que existem alternativas mais seguras que a morfina do ponto de vista do controle da dor perioperatória com opioides. Contudo, gostaríamos de voltar a reforçar que, pior que dar morfina, será permitir o surgimento e manutenção de um quadro algico não controlado. Tal não só não seria ético como teria um efeito imunodepressor muito superior ao da administração do fármaco (como comprovado pela extrapolação de resultados de estudos em animais).<sup>11,20</sup>

## Indutores

### - Tiopental

O tiopental diminui a quimiotaxia leucocitária<sup>2</sup> e a atividade das células NK,<sup>14,21</sup> inibindo as respostas imunes citotóxicas de modo agravado pela hipotermia concomitante.<sup>21</sup> Alguns estudos experimentais fizeram uso da administração parentérica de células tumorais a cobaias que eram posteriormente expostas a agentes anestésicos e, mais tarde, autopsiadas. Esses estudos demonstraram que os animais expostos ao tiopental apresentavam um número de células neoplásicas viáveis no pulmão duas vezes superior ao do grupo controlo.<sup>11</sup>

### - Cetamina

Quando a experiência referida no ponto anterior foi realizada com cetamina, assistiu-se a uma elevação de 5,5 vezes no número de células neoplásicas viáveis alojadas no pulmão.<sup>11</sup> Para alguns autores, a cetamina em doses elevadas poderá mesmo ser o indutor com maior atividade depressora das células NK,<sup>7</sup> em parte devido à estimulação adrenérgica associada à sua utilização.

Outros estudos demonstraram uma diminuição clara na atividade das células NK e um aumento de 2,5 vezes<sup>21</sup> na taxa de metastização em determinados tipos de neoplasia.

Pelo contrário, a utilização de doses baixas, da ordem dos 0,5 mg / kg, poderá ser vantajosa como adjuvante analgésico, permitindo um controle adequado da dor com menor iatrogenia.<sup>5,7</sup>

### - Etomidato

O etomidato é habitualmente evitado devido ao seu efeito de supressão da produção de cortisol, que se pode manter durante 24 horas após uma administração única.<sup>21</sup> Não se encontra tão bem estudado quanto os outros fármacos no contexto de recidiva oncológica.

### - Propofol

O propofol é uma exceção no capítulo dos indutores, já que:

- Não deprime a ação das células NK;
- Não predis põe a metástases;
- Parece inibir especificamente a invasividade das células tu-

morais.<sup>21</sup>

Além disso, promove a polarização  $T_{H1}$  e, do ponto de vista molecular, parece exercer alguma ação inibitória sobre a COX-2, abundante nas células tumorais e fundamental para a produção de prostaglandinas (PG) como a PGE2, reconhecida promotora da progressão tumoral<sup>4,9</sup>. Por tudo isto, parece apresentar uma ação particularmente protetora da recidiva.

### - Anestésicos voláteis

Foi demonstrado que a utilização de halogenados promove a recidiva tumoral quer por efeitos diretos quer indiretos.

Do ponto de vista dos efeitos diretos, temos a considerar um favorecimento da sobrevivência intrínseca das células tumorais, demonstrada por experiências onde se verificou que:

- Células neoplásicas do cólon pré-tratadas com isoflurano demonstram resistência aumentada à apoptose.<sup>4,15</sup>
- Linhagens celulares neoplásicas expostas *in vitro* a sevoflurano durante 2 horas evidenciaram um maior crescimento tumoral, ao passo que exposições prolongadas de seis ou mais horas se associaram a uma inibição do crescimento.<sup>21</sup>

As razões por detrás destes achados estarão relacionadas com o aumento dos níveis de HIF (*hypoxia inducible factors* – fatores induzíveis pela hipoxia), que são moléculas de sinalização celular semelhantes às responsáveis pelo pré-condicionamento isquémico miocárdico – efeito de classe dos halogenados. Do ponto de vista prático, as células neoplásicas adquirem uma maior resistência a condições hipoxicas, o que se revela uma vantagem evolutiva quando se tentam implantar numa nova localização pois favorecem a sua sobrevivência em condições adversas.<sup>12</sup>

Além destes efeitos diretos sobre o tumor, os agentes halogenados apresentam várias ações indiretas pois, ao incidirem de modo adverso sobre o sistema imunitário, acabam por favorecer o escape tumoral ao policiamento interno. Com efeito, a sua utilização favorece a polarização  $T_{H2}$ ,<sup>4,7</sup> diminui a atividade das células NK e dificulta funções linfocitárias como a proliferação e a produção de citocinas,<sup>4</sup> assim comprometendo a capacidade tumoricida do organismo.

No caso particular do isoflurano foi ainda identificado um efeito adicional: a interferência nos níveis séricos de insulina por alteração do funcionamento do canal de potássio envolvido na secreção desta hormona,<sup>4</sup> assim favorecendo a hiperglicemia que, como vimos previamente, condiciona efeitos deletérios sobre a função imune.

### N<sub>2</sub>O

O protóxido de azoto é outro agente anestésico envolto em alguma controvérsia do ponto de vista dos seus efeitos sobre o sistema imunitário e a possibilidade de recidiva tumoral. Enquanto alguns autores defendem claramente que as concentrações utilizadas clinicamente serão suficientes para deprimir a atividade das células NK,<sup>2</sup> outros apontam diferentes incongruências neste particular<sup>15</sup> ou negam mesmo um efeito clínico significativo.<sup>5,11</sup>

Analisando mais atentamente a literatura, encontramos artigos que consideram o N<sub>2</sub>O um potenciador importante no capítulo particular das metástases hepáticas e pulmonares, havendo mesmo quem o considere o agente anestésico com maior efeito potenciador sobre metástases hepáticas.<sup>11</sup> Assim, é possível que a heterogeneidade de resultados encontrada na literatura traduza tão-somente um maior efeito adverso em subtipos específicos de neoplasias malignas,<sup>7</sup> a par de ausência de efeito significativo noutros, o que confundiria os resultados globais.

### Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)

Já referimos que a ativação da COX-2 parece estar associada a favorecimento da progressão tumoral, sendo que células neoplásicas com expressão elevada desta enzima parecem apresentar um maior potencial de metastização.<sup>9</sup> Aliás, referimos mesmo que um dos mecanismos adversos da morfina e outros agonistas  $\mu_3$  poderia ser a indução da atividade da COX-2. Nestas condições, a utilização de anti-inflamatórios não esteróides aparece como uma opção teoricamente válida para reverter alguma da deterioração imune e polarização T<sub>H2</sub> que surge com a sua utilização, assim potencialmente reduzindo a taxa de recidiva tumoral.

Vários foram os estudos experimentais realizados para tentar comprovar esta teoria – e vários os resultados positivos obtidos. Por exemplo, foi possível demonstrar que a administração de celecoxib no peri-operatório parecia aumentar a sobrevivência e diminuir a incidência de metástases em pacientes oncológicos, ao mesmo tempo que contrariava a imunodepressão provocada pela administração de opioides agonistas dos recetores  $\mu_3$  como a morfina.<sup>14</sup> Um outro estudo<sup>4,11</sup> apontou para uma redução da recidiva de metástases de cancro da mama anos após a cirurgia oncológica em doentes tratados pré-operatoriamente com cetorolac, e observações adicionais mostraram que também a indometacina demonstrava um efeito positivo sobre a atividade das células NK após uma cirurgia,<sup>5</sup> o mesmo sucedendo com outros AINE's.<sup>7</sup>

Assim sendo, na ausência de contraindicações à administração do fármaco, será interessante considerar a sua utilização em doentes oncológicos, sobretudo se se planeia uma administração de opioides como a morfina para analgesia pós-operatória.

### - Anestesia Locorregional

Certamente não terá passado despercebido ao leitor que até ao momento nos debruçámos particularmente sobre a utilização de fármacos por via sistémica. Contudo, a realização de técnicas locorregionais permite evitar ou reduzir a administração de alguns dos medicamentos implicados nas recidivas. Assim sendo, surgiu como natural a questão sobre qual o seu verdadeiro impacto na cirurgia oncológica.

Embora o estudo do tema nem sempre seja fácil, nos últimos anos vêm surgindo evidências crescentes que apontam para efeitos benéficos da adoção de técnicas locorregionais neste contexto. Presentemente, considera-se que ajudam a manter a relação T<sub>H1</sub>/T<sub>H2</sub> e a preservar a imunidade celular (citotóxica) no perioperatório, fundamental no combate ao tumor.<sup>12</sup> Contudo,

há que referir que os próprios fármacos utilizados podem possuir efeitos específicos neste contexto.

### Anestésicos locais

Anestésicos locais como a lidocaína possuem efeitos pleiotrópicos, entre os quais se conta um favorecimento da apoptose sobre células de linfoma, osteossarcoma e algumas metástases pulmonares, pelo menos *in vitro*<sup>7</sup> – com resultados semelhantes para outros anestésicos locais como a ropivacaína e a bupivacaína. Relativamente à sua ação *in vivo*, a evidência disponível é consideravelmente mais fraca. Contudo, Chang *et al*<sup>22</sup> extrapolaram a partir das concentrações de lidocaína e bupivacaína capazes de induzir apoptose em linhas celulares de neoplasia maligna da mama *in vitro* que provavelmente terão ação no indivíduo em concentrações clinicamente relevantes, desde que se realize uma infiltração local adequada.<sup>18</sup>

O mecanismo subjacente começa também a ser deslindado: sabe-se hoje que as células tumorais possuem canais de sódio voltagem dependentes particularmente ativos que lhes permitem estar, em condições normais, mais despolarizadas que as células sãs. O bloqueio destes canais pelos anestésicos locais será capaz de as afetar de modo preferencial, comprometendo a sua sobrevivência e explicando o efeito benéfico em pacientes oncológicos.<sup>15</sup> Outros autores apontam ainda para a possibilidade de um efeito inibitório direto sobre determinados recetores transmembranares das células neoplásicas que, quando ativados, promovem o crescimento tumoral. É o caso do EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico), já referido previamente e que é inibido pela lidocaína.<sup>23</sup>

Outros mecanismos explicativos da vantagem aparente das técnicas locorregionais na função imune perioperatória:

### - Diminuição da administração de imunodepressores reconhecidos

Os anestésicos locais não deprimem a imunidade nas doses utilizadas clinicamente, além de apresentarem efeitos benéficos adicionais que acabam de ser abordados. Contudo, quando tratamos de anestesia locorregional, sobretudo nas técnicas de abordagem do neuroeixo, é frequente observarmos a associação de um opioide ao anestésico local. Sucede porém que, apesar de tudo quanto foi referido relativamente aos efeitos dos opioides, a quantidade dos mesmos utilizada por este meio é muito inferior à necessária por via sistémica, assim colhendo benefícios analgésicos sem produzir compromisso da função imune no perioperatório.<sup>14</sup> Na realidade, há mesmo autores que defendem que um dos mecanismos pelos quais a anestesia locorregional apresenta benefício sobre a função imune será precisamente o seu efeito de poupança sobre a administração de opioides sistémicos, nomeadamente a morfina.<sup>6</sup> Por outro lado, se a cirurgia não puder ser efetuada apenas com uma técnica locorregional, a associação desta a uma anestesia geral (obtendo-se assim uma anestesia combinada) permite diminuir as necessidades de anestésicos voláteis e novamente poupar nos opioides administrados no intraoperatório,<sup>6</sup> o que pode ser

muito relevante neste contexto.

Finalmente, é reconhecida a qualidade da analgesia proporcionada por uma técnica locorregional bem executada, frequentemente considerada superior à analgesia obtida com recurso a medicação sistémica.<sup>12</sup> Tendo em vista que um bom controlo da dor favorece a função imune, surge assim mais um elemento a defender a utilização destas técnicas também em pacientes oncológicos.

#### - Bloqueio simpático e diminuição da resposta de *stress*

Todos sabemos que uma anestesia locorregional permite diminuir a resposta de *stress* à agressão cirúrgica por desafe-renciação. Se estiver em causa uma técnica com abordagem do neuroeixo, podemos esperar ainda um bloqueio direto de eferências simpáticas (mais ou menos intenso consoante o nível obtido), o que demonstrou ser particularmente relevante neste contexto. Com efeito, se numa fase inicial a ativação do SNS promove a mobilização das células NK e CD8+ (que são ricas em recetores adrenérgicos<sup>4,5</sup>), o facto é que a estimulação persistente destes recetores leva a inibição da citotoxicidade e promove uma polarização  $T_{H2}$ .

Esta ideia é reforçada por diferentes estudos, que demonstraram que:

- A noradrenalina inibe a atividade das células NK;<sup>5,7</sup>
- A ativação adrenérgica promove o crescimento tumoral e/ou migração celular em determinados tipos de neoplasia (nomeadamente do ovário, da mama e cólon<sup>14</sup>);
- Pacientes do sexo feminino intervencionadas por neoplasia da mama e medicadas com  $\beta$ -bloqueantes no peri-operatório (por HTA) apresentam uma redução de 57% no risco de metástases e de 71% na mortalidade aos 10 anos relativamente às não medicadas.<sup>4,9</sup>

Existe por isso já quem sugira que a administração rotineira de  $\beta$ -bloqueantes no peri-operatório poderia ser um meio de reduzir a taxa de recidiva tumoral anos após a intervenção. Contudo, apesar de existirem diferentes estudos sobre o assunto, será necessária pesquisa adicional antes de se poderem elaborar recomendações claras relativamente a este ponto.

#### Diferentes tipos de tumores malignos

Embora os conceitos previamente delineados pareçam apontar para benefícios potenciais da utilização de técnicas locorregionais de modo transversal nos diferentes tipos de doença neoplásica, na era da Medicina Baseada na Evidência em que vivemos tal deve primeiro ser comprovado. Vários foram os estudos publicados nos últimos anos com o intuito de clarificar o assunto, mas alguns produziram resultados muito díspares – quando não mesmo antagónicos.

Em seguida analisaremos alguns dos tipos de tumores estudados.

#### - Neoplasia maligna da mama

Estudos retrospectivos demonstraram que as pacientes in-

tervencionadas sob anestesia combinada apresentavam uma diminuição de 79% na taxa de metástases ou recidiva aos 3-4 anos pós-cirurgia quando comparadas com as intervencionadas apenas sob anestesia geral.<sup>2,6,7,15</sup> Na realidade, as neoplasias da mama são daquelas em que o benefício da utilização das técnicas locorregionais surge como mais claro, a par do adenocarcinoma seroso do ovário.

#### - Neoplasia maligna do ovário

Diferentes estudos mostraram vantagem com a utilização de técnicas locorregionais na intervenção cirúrgica por neoplasia do ovário, mas o entusiasmo pelo seu benefício é menor para estádios avançados da doença. Nestes casos, como seria de esperar, parecem ter menos impacto na taxa de recidiva.<sup>24</sup>

#### - Neoplasia maligna da próstata

Um estudo evidenciou que a realização de prostatectomia radical sob anestesia combinada (geral + epidural) se associava a uma diminuição de 65% na evidência bioquímica (elevação do PSA) de recorrência da doença quando comparada com a dos indivíduos intervencionados apenas sob anestesia geral.<sup>2</sup> Contudo, estudos posteriores produziram resultados muito díspares,<sup>25,26</sup> rapidamente refreando o entusiasmo inicial.

#### - Neoplasia maligna intra-abdominal

Pacientes submetidos a cirurgia abdominal *major* por doença neoplásica com utilização de técnicas locorregionais apresentaram uma maior atividade das células NK<sup>5</sup> do que os intervencionados apenas sob anestesia geral. Nalguns estudos, foi identificada uma maior sobrevivência livre de recidiva no grupo em que as referidas técnicas foram utilizadas, mas esta apenas reunia significado estatístico a partir dos 5 anos pós-intervenção.<sup>8</sup> Outros estudos, porém, não conseguiram replicar estes achados. No caso particular de um deles, no entanto, embora não se identificasse diferença estatisticamente significativa, é importante realçar que esta apenas seria obtida se a redução do risco relativo de recidiva entre os dois grupos analisados fosse de pelo menos 33%. Assim sendo, a não deteção de diferença nem sempre pode ser considerada sinónimo de inexistência de uma influência mais modesta.<sup>27</sup>

Também no caso particular dos tumores colo-rectais, não há consenso na literatura, surgindo resultados marcadamente diferentes nos vários estudos.<sup>7-9,12,19,25</sup>

#### - Neoplasia do pulmão

O estudo de Cata e colaboradores debruçou-se sobre a avaliação da função imune em indivíduos intervencionados por cancro do pulmão não pequenas células sob anestesia geral com utilização de técnicas locorregionais para analgesia pós-operatória.<sup>3</sup> Neste trabalho, verificou-se a ocorrência de depressão imune mas com manutenção da relação  $T_{H1}/T_{H2}$ . Infelizmente, a ausência de um grupo controlo constituído por pacientes intervencionados apenas sob anestesia geral mas sem epidural para analgesia pós-operatória dificulta a interpretação dos dados. Podemos especular que a manutenção da

relação TH1/TH2 poderá ter sido permitida pela introdução da técnica locorregional, enquanto a depressão imune seria causada pela anestesia geral utilizada no intraoperatório. Contudo, como referido, a ausência do grupo de controlo não nos permite retirar conclusões com maior grau de certeza.

### - Melanoma

Alguns estudos evidenciam uma redução na sobrevivência de pacientes submetidos a excisão de melanoma sob anestesia geral quando comparados com indivíduos em que essa excisão foi realizada sob anestesia local.<sup>10,11</sup> Contudo, não temos dados disponíveis que clarifiquem a razão pela qual em alguns pacientes a excisão foi feita sob anestesia geral. Caso a opção tenha sido determinada por doença mais avançada, será introduzido um claro fator de enviesamento que fragiliza possíveis conclusões.

### Razões para a heterogeneidade de resultados entre os diferentes estudos

A variabilidade de resultados entre os diferentes estudos<sup>21</sup> constitui-se como o maior entrave à elaboração de *guidelines* claras sobre o assunto, não fornecendo bases sólidas nas quais sustentar recomendações para as melhores práticas anestésicas no paciente oncológico. Recentemente Conrick-Martin *et al*<sup>28</sup> efetuaram uma meta-análise para avaliar se a utilização de técnicas locorregionais efetivamente contribuiria para a preservação da função das células NK no pós-operatório. Contudo, a heterogeneidade encontrada nos estudos existentes foi tamanha que apenas puderam ser incluídos na sua análise cinco trabalhos. Sem surpresa, não foi possível comprovar um efeito claro da aplicação das técnicas locorregionais neste contexto, mas os próprios autores chamaram a atenção para a necessidade de estudos adicionais de boa qualidade, que permitissem retirar conclusões mais sólidas.

Na realidade, não é fácil planejar estudos prospetivos randomizados que tenham em conta todos os fatores passíveis de interferência nos resultados – até porque, como vimos anteriormente, esses fatores são muitos e variados. Apenas para mencionar alguns, teremos a considerar a influência de:

- Tipo de tumor<sup>25</sup> (já que existem evidências de que alguns tumores são mais sensíveis do que outros a diferentes fármacos);
- Estádio da doença no pré-operatório;
- Realização de terapêuticas adjuvantes ou neo-adjuvantes (radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia);
- Presença ou ausência de invasão das margens de ressecção tumoral – cuja existência implicará um maior potencial de disseminação cirúrgica das células malignas;
- Estado nutricional no pré-operatório;
- Medicação concomitante – beta-bloqueantes, descritos previamente; estatinas, sugeridos por alguns autores como podendo contribuir para diminuir a incidência de alguns tipos de cancro por efeito anti-angiogénico na carcinogénese – embora as evidências atuais sejam insuficientes para recomendar o seu uso<sup>14</sup>);

- Comorbilidades;
- Técnica anestésica utilizada no intraoperatório, com discriminação dos fármacos administrados e respetivas doses;
- Tipo de técnica locorregional eventualmente utilizada e tipo e concentração de fármacos administrados, bem como avaliação da eficácia da referida técnica;
- Utilização ou não de inibidores da ciclo-oxigenase;
- Presença/ausência de monitorização da temperatura e aquecimento para manter a eutermia;
- Administração de transfusões;
- Existência de períodos de hipoxia e/ou hipotensão no perioperatório;
- Períodos de suspensão da administração de medicamentos pela técnica locorregional no pós-operatório por bloqueio motor ou sensitivo, e durante quanto tempo;
- Presença ou ausência de analgesia de resgate com morfina sistémica mesmo nos pacientes com técnica locorregional;
- Eventual utilização de suplementação alimentar (imunonutrição) *versus* jejum prolongado no pós-operatório e/ou nutrição parentérica;
- Grau de controlo algico no pós-operatório (já que a própria dor tem efeito imunodepressor);
- Avaliação do estado de ansiedade no pós-operatório;
- Controle glicémico.

Todos estes dados teriam de ser obtidos numa amostra de dimensões adequadas, seguida por um período prolongado, até porque em alguns estudos só se objetivaram benefícios, cinco anos ou mais após a intervenção.<sup>8</sup>

Como vemos, as dificuldades envolvidas são numerosas, mas as investigações continuam a ser postas em curso,<sup>13</sup> sendo os seus resultados aguardados com curiosidade. Contudo, a questão essencial é: “O que fazer enquanto esses estudos não se encontram concluídos?”

Claramente, as evidências existentes até ao momento são insuficientes para elaborar recomendações com nível de evidência adequado sobre a conduta perioperatória mais correta no caso dos pacientes oncológicos. Contudo, tal não significa que devamos abandonar o tema por completo. Existem quadros conceptuais fisiopatológicos capazes de explicar os diferentes resultados da literatura, ao mesmo tempo que se parece delinear uma tendência benéfica decorrente da aplicação de algumas práticas, facto que, ao invés de ser descartado como insuficientemente esclarecido, antes deve merecer uma análise crítica individualizada. Além disso, algumas das recomendações que já poderiam ser feitas como provavelmente benéficas neste contexto correspondem afinal a simples normas de boa prática anestésica, sendo prudente e desejável aplicá-las rotineiramente.

Assim, se tivéssemos de elaborar propostas para a conduta perioperatória na cirurgia oncológica com vista à re-



dução da probabilidade de recidiva tumoral baseando-nos apenas nos dados disponíveis até ao momento, poderíamos começar por **recomendar**:

- Estado nutricional adequado no perioperatório, se necessário com otimização pré-operatória;
- Otimização pré-operatória do hematócrito;
- Monitorização da temperatura corporal e manutenção de eutermia;
- Manutenção de oxigenação e controle tensional adequados;
- Manutenção de euvolemia;
- Vigilância e controle das perdas hemáticas perioperatórias, com evicção de transfusões alogénicas; quando absolutamente necessárias, preferir sangue desleucocitado, se possível (prática comum no nosso país);
- Controle glicémico adequado;
- Controle adequado da dor;
- Controle da ansiedade.

Seguir-se-ia um grupo de medidas adicionais que **merecem consideração** embora, como já referido, a sua utilidade não se encontre completamente comprovada:

- Considerar a evicção de halogenados e protóxido de azoto, privilegiando agentes anestésicos endovenosos como o propofol (sendo boa prática a monitorização com BIS index ou outro monitor especializado neste contexto);
- Evitar a utilização de morfina endovenosa;
- Sempre que possível privilegiar anestésias locorreionais ou, na sua impossibilidade, técnicas combinadas;
- Quando se utilizam técnicas locorreionais de preferência utilizá-las também no intraoperatório e não apenas para analgesia pós-operatória (embora mesmo este último caso já pareça ser benéfico quando comparado com analgesia totalmente por via endovenosa);
- Quando possível associar anti-inflamatórios não esteroides ao regime analgésico, particularmente importante se a morfina endovenosa não for evitada.

Finalmente, no final da escala em termos de validação científica, teríamos "intervenções mais controversas", menos suportadas pela literatura disponível e algumas das quais já com algum potencial iatrogénico. Embora as apresentemos a título exemplificativo, nós mesmos não as recomendaríamos de modo rotineiro mas apenas em casos particulares, onde fatores adicionais o justificassem:

- Suplementação alimentar sistemática com arginina ou alimentos ricos em ómega 3;
- Administração de beta-bloqueantes no período perioperatório (de vantagem particularmente duvidosa se já tivermos feito uma técnica locorreional com abordagem do neuroeixo);
- Administração de estatinas.<sup>14</sup>

## Conclusão

À medida que cresce a compreensão dos mecanismos de funcionamento dos diferentes agentes anestésicos, aumenta também o conhecimento sobre o modo como a nossa ação enquanto Anestesiologistas pode interferir sobre o prognóstico do doente de formas até recentemente insuspeitas. Existe ainda um longo caminho a percorrer antes de podermos ver clarificada a verdadeira relação entre diferentes práticas perioperatórias e o risco de recidiva de neoplasias anos após a intervenção cirúrgica. Contudo, os conhecimentos atuais são já suficientes para elegermos pelo menos algumas práticas anestésicas potencialmente favoráveis. No presente artigo, elegemos as mais inócuas e que constituem normas de boa prática gerais como sugestões a seguir, mas incluímos ainda dois grupos adicionais de recomendações que, embora recebendo menor validação à luz dos conhecimentos atuais, podem e devem ser consideradas caso a caso pelo anestesiologista responsável pelo paciente.

Parece claro que a polémica sobre a introdução de técnicas locorreionais *versus* anestesia geral balanceada não se encontra totalmente resolvida, mas o conjunto de vantagens reconhecidas a estas técnicas aliado à tendência a um prognóstico favorável relatada em muitos artigos como decorrente da sua utilização obriga-nos no mínimo a pensar duas vezes antes de as descartar em pacientes adequados.

Finalmente, não podemos terminar este artigo sem eleger dois corolários que consideramos emblemáticos:

- 1-** Nos dias que correm, para além de analisar a influência de diferentes tratamentos oncológicos sobre a conduta anestésica, torna-se fundamental pensar na influência da conduta anestésica sobre a evolução da própria doença oncológica.
- 2-** Porque uma analgesia eficaz é imunoprotetora, a sua implementação deverá ser sempre a primeira medida a adotar para diminuir a imunodepressão perioperatória e logo a recidiva tumoral.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram não existir conflito de interesses em relação ao trabalho efetuado.

## REFERÊNCIAS

1. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med.* 2010;36:1327-32.
2. Arain MR, Buggy DJ. Anaesthesia for cancer patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20:247-53.
3. Cata JP, Bauer M, Sokari T, Ramirez MF, Mason D, Plautz G, et al. Effects of surgery, general anesthesia, and perioperative epidural analgesia on the immune function of patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Anesth.* 2013;25:255-62.
4. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:376-84.
5. Forget P, De Kock M. L'anesthésie, l'analgesie et la modulation sympathique augmentent-elles l'incidence des recidives neoplasiques apres chirurgie? Une revue de la litterature centree sur la modulation de l'activite des lymphocytes natural killer. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28:751-68.
6. 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.
7. Beloeil H, Nouette-Gaulain K. La periode perioperative de chirurgie carcinologique : un moment crucial! L'anesthésie locoregionale previent-elle la recidive des cancers? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31:528-36.
8. Binczak M, Tournay E, Billard V, Rey A, Jayr C. Major abdominal surgery for cancer: does epidural analgesia have a long-term effect on recurrence-free and overall survival? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32:e81-e88.
9. Ismail H, Hiller J. Cancer recurrence, peri-operative interventions and anaesthesia: Review of current evidence. *Sri Lanka J Anaesthesiol.* 2012;20:68-72.
10. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapiozova T, Mambetsariev N, Sammani S, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg.* 2011;112:558-67.
11. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105:106-15.
12. Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer.* 2012;130:1237-50.
13. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat MO, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials.* 2008;29:517-26.
14. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg.* 2010;110:1636-43.
15. Mao L, Lin S, Lin J. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2013;5:1-10.
16. Fujioka N, Nguyen J, Chen C, Li Y, Pasrija T, Niehans G, et al. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. *Anesth Analg.* 2011;113:1353-64.
17. Dietis N, Rowbotham DJ, Lambert DG. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *Br J Anaesth.* 2011;107:8-18.
18. Durieux ME. Anesthesia and cancer recurrence: improved understanding, but no reason for change. *Anesth Analg.* 2014;118:8-9.
19. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology.* 2010;113:27-34.
20. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain.* 2001;90:191-9.
21. Santamaria LB, Schiffliti D, La Torre D, Fodale V. Drugs of anaesthesia and cancer. *Surg Oncol.* 2010;19:63-81.
22. Chang YC, Liu CL, Chen MJ, Hsu YW, Chen SN, Lin CH, et al. Local anesthetics induce apoptosis in human breast tumor cells. *Anesth Analg.* 2014;118:116-24.
23. 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.
24. Lacassie HJ, Cartagena J, Branes J, Assel M, Echevarria GC. The relationship between neuraxial anesthesia and advanced ovarian cancer-related outcomes in the Chilean population. *Anesth Analg.* 2013;117:653-60.
25. 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. *Br J Anaesth.* 2011;107:164-70.
26. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth.* 2010;57:107-12.
27. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ.* 2011;342:d1491.
28. Conrick-Martin I, Kell MR, Buggy DJ. Meta-analysis of the effect of central neuraxial regional anesthesia compared with general anesthesia on postoperative natural killer T lymphocyte function. *J Clin Anesth.* 2012;24:3-7.