

La anestesia en la progresión tumoral

Anesthesia in tumor progression

FRANCISCO ARVELO^{A,B,*}, FELIPE SOJO^{A,B}, CARLOS COTTE^B

Resumen

El cáncer, que ocupa uno de los primeros lugares de morbilidad y mortalidad, sigue aumentando a pesar de los grandes avances logrados con los tratamientos existentes. La cirugía, uno de los tratamientos más importantes y fundamentales en la lucha contra el cáncer, genera estrés quirúrgico, que se suma a los efectos de la anestesia y la analgesia perioperatoria, interfiriendo con los mecanismos de defensa inmunitaria del paciente. En la progresión del cáncer, esto contribuye a las metástasis a través de una estimulación de la angiogénesis y la diseminación de las células cancerosas residuales. Aún cuando los datos de los estudios clínicos, más las investigaciones, hechos *in vitro* e *in vivo*, muestran cierta evidencia de que la anestesia regional es beneficiosa para los pacientes con cáncer, ya que puede disminuir el riesgo de la metástasis, poco se sabe acerca de los efectos de la anestesia en la recurrencia de los tumores. La mayoría de los informes clínicos se basan en estudios retrospectivos que requieren de ensayos prospectivos, los cuales, adecuadamente diseñados e incluyendo un número significativo de pacientes, permitirán entender mejor la interacción con los fármacos, los métodos anestésicos y la progresión del cáncer. Debido a la importancia que tiene en la actualidad la lucha contra el cáncer, el objetivo de este estudio es conocer la relación existente entre la anestesia y la progresión tumoral.

Palabras clave: analgesia, anestesia, angiogénesis, cáncer, metástasis, opioides, recurrencia.

Abstract

Cancer, which occupies one of the first places of morbidity and mortality, continues to grow despite the great advances made with existing treatments. Surgery, one of the most important and fundamental treatments in the fight against cancer, generates surgical stress, which adds to the effects of anesthesia and perioperative analgesia, interfering with the patient's immune defense mechanisms. In cancer progression, this contributes to metastasis through a stimulation of angiogenesis and the spread of residual cancer cells. Although the data from clinical studies, plus research done *in vitro* and *in vivo*, show some evidence that regional anesthesia is beneficial for cancer patients, since it can reduce the risk of metastasis, little is known about the effects of anesthesia on the recurrence of tumors. Most clinical reports are based on retrospective studies that require prospective, properly designed trials that include an adequate number of patients, which will allow a better understanding of the interaction with drugs, anesthetic methods and cancer progression. Due to the importance that currently exists in relation to the battle against cancer, the objective of this study is to know the relationship between anesthesia and tumor progression.

Key words: analgesia, anesthesia, angiogenesis, cancer, metastasis, opioids, recurrence.

A Centro de Biociencias, Fundación Instituto de Estudios Avanzados-IDEA, Caracas 1015-A; Venezuela, Apartado 17606.

B Laboratorio de Cultivo de Tejidos y Biología de Tumores, Instituto de Biología Experimental, Universidad Central de Venezuela, Apartado 47114, Caracas-Venezuela, 1041-A.

* Correspondencia: franarvelo@yahoo.com.

Introducción

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud pública que ha requerido, y sigue requiriendo, una considerable inversión en la búsqueda de poderlo controlar y dominar. Su incidencia continúa incrementándose debido a la recurrencia y la progresión de nuevas metástasis, que son dos de las principales causas de su malignidad que siguen actuando en una parte significativa de los pacientes ya tratados (Stewart y Wild., 2014; Arvelo y col., 2016a; 2016b). La quimioterapia, la radioterapia y la cirugía constituyen la base fundamental del tratamiento oncológico, pero el método quirúrgico es el más usado, ya que extirpar el tumor primario ofrece y representa la primera oportunidad de erradicar los tumores sólidos – que son los más frecuentes al eliminar la mayor fuente de células tumorales con posibilidad de metástasis, limitar la aparición de nuevas mutaciones y disminuir la aparición de moléculas inmunosupresoras de origen tumoral. Tras la intervención quirúrgica, el periodo peroperatorio es crucial en cuanto a la aparición de la recurrencia tumoral y las metástasis (Jiang y col., 2015), ya que este tratamiento es usualmente capaz de extirpar totalmente el tumor primario y conseguir así una reducción macroscópica completa.

No obstante, a pesar del gran desarrollo de las técnicas quirúrgicas actuales, la incidencia de la recurrencia tumoral ha variado muy poco, por lo que deben existir derivados; posiblemente del propio procedimiento quirúrgico, los cuales intervendrían en el desarrollo de la progresión tumoral y la aparición de la metástasis. Entre estos factores destacan la anestesia y sus diferentes técnicas, que pueden contribuir a la diseminación metastásica mediante la manipulación

quirúrgica (Orozco y col., 2012; Tohme y col., 2017; Hiller y col., 2018). Los criterios que hacen efectiva la calidad de la cirugía oncológica radical se basan en: **a)** la extirpación completa del tumor con márgenes libres sin enfermedad macroscópica residual; hay sin embargo el riesgo elevado de recurrencia tras la cirugía, especialmente cuando hay mucha cercanía del tumor resecado a otros órganos o estructuras de su entorno, al no poderse conseguir los márgenes quirúrgicos adecuados. En estos casos, y aquellos en los que existan afectación ganglionar, se suele administrar un tratamiento adyuvante de quimio y/o radioterapia antes de la cirugía; **b)** una linfadenectomía adecuada; **c)** una mínima manipulación tumoral posible. A pesar de la extirpación cumplir con estos objetivos, puede quedar una enfermedad residual no visible: las micrometástasis, que representan un factor de riesgo que llevan a un mal pronóstico. También debe considerarse que durante la cirugía pueden liberarse células tumorales en los compartimientos vasculares y linfáticos (Peach y col., 2010; Arvelo, 2013).

De esta forma, el estrés quirúrgico, junto a la respuesta neuroendocrina, metabólica e inflamatoria origina una supresión de la inmunidad mediada por las células, lo que facilitaría el crecimiento de micrometástasis preexistentes y la diseminación tumoral a distancia (Arvelo, 2013). Por ello, prevenir la inmunosupresión en el postoperatorio inmediato, puede tener mucha importancia a la hora de frenar el crecimiento tumoral en este periodo de alto riesgo oncológico. El desbalance entre la relación de la defensa inmune del huésped y la siembra de las células tumorales en el periodo preoperatorio crean un escenario que es propenso para la metástasis tumoral (Hiller y col., 2013;

Tohme y col., 2017). Numerosos estudios retrospectivos muestran evidencias sobre el papel de los anestésicos en la recurrencia de las neoplasias malignas, como lo son en el cáncer de mama (Forget y col., 2010a; 2010b; Retsky y col., 2010), próstata (Tsui y col., 2010; Wuethrich y col., 2010), ovario (de Oliveira y col., 2011; Lin y col., 2011) y colorrectal (Christopherson y col., 2008; Gupta y col., 2011). La importancia y significado de todo este problema particular hace que el objetivo de esta revisión sea el de actualizar el papel de la anestesia como posible y real factor causal en la progresión tumoral.

FACTORES PERIOPERATORIOS ASOCIADOS CON LA RECURRENCIA DEL CÁNCER

En el periodo perioperatorio ocurre una activación de la respuesta al estrés quirúrgico que genera una serie de reacciones, de tipo trauma, que se originan en cinco fases: **a)** manipulación quirúrgica; **b)** neuroendocrina; **c)** inflamatoria; **d)** inmunitaria y **e)** angiogénica. Esto conlleva a una inmunosupresión en el período postoperatorio que se caracteriza, a su vez, por generar una probabilidad para el crecimiento y la diseminación metastásica (Snyder y Greenberg, 2010; Tohme y col., 2017).

LA MANIPULACIÓN QUIRÚRGICA

Esta manipulación crea una dispersión inadvertida de células tumorales, como se observó al analizar la sangre periférica y el líquido peritoneal de pacientes sometidos a cirugía para el cáncer colorrectal. Después de la operación, los pacientes con células detectables en la sangre y el fluido peritoneal, mostraron un tiempo de supervivencia de 43,9 meses en comparación a los pacientes que no se les detectaron células, cuya supervivencia

fue de 80,5 meses. Esto sugiere que hubo desprendimiento de las células del tumor primario durante la cirugía (Lloyd y col., 2006). En un estudio prospectivo se detectó metástasis a distancia en 7 de 59 pacientes con cáncer de próstata sin recurrencia local después de haber sido tratados con braquiterapia y luego quirúrgicamente, con y sin tratamiento neo-adyuvante con privación androgénica. Las células tumorales circulantes fueron detectadas después de la manipulación quirúrgica intraoperatoria y no antes de la inserción de las agujas de la braquiterapia, en la etapa preoperatoria (Tsumura y col., 2017).

LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO

El estrés quirúrgico desencadena cambios fisiológicos y metabólicos a través de la activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) con la liberación de glucocorticoides, como la adrenocorticotropina (ACTH) y el cortisol, que originan inmunodepresión (Sephton y col., 2000; Snyder y Greenberg, 2010; Kim, 2017). Así mismo, el sistema nervioso simpático inerva los órganos linfoides, donde sus linfocitos expresan receptores adrenérgicos y su activación conduce a una inmunosupresión (Elenkov y col., 2000). En el peri-operatorio, la activación del eje HPA, provoca un aumento de las catecolaminas plasmáticas, que pueden considerarse como biomarcadores entre el estrés y la progresión tumoral (Kurosawa y Kato, 2008). La elevación de los niveles de catecolaminas perioperatorias son debidos a que las células tumorales expresan receptores adrenérgicos β_1 y β_2 que favorecen la migración celular y la angiogénesis, por lo que deterioran la inmunidad celular (Thaker y Sood, 2008). Por otra parte, las catecolaminas incrementan el potencial invasivo en el cáncer, así como la producción del factor

pro-angiogénico, factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) en las células del cáncer de ovario, mama y colon (Sood y col., 2006; Benish y col., 2008).

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

Una incisión quirúrgica implica localmente la liberación de una serie de sustancias que participan en el proceso inflamatorio, cuyo objetivo primario es reparar y cicatrizar los tejidos dañados. Seguidamente a este estado pro-inflamatorio, se produce una reacción anti-inflamatoria con el fin de restringir la inflamación a los tejidos dañados, considerando que el proceso inflamatorio es responsable, en parte, de la inmunosupresión (Munford y Pugin, 2001). Una respuesta inflamatoria, crónica y/o latente, puede contribuir a la iniciación, promoción y progresión tumoral (Balkwill y col., 2005). Se han descrito dos vías que sirven como base para explicar la relación entre la inflamación crónica y el proceso tumoral: **a)** la vía extrínseca, en la que inflamaciones crónicas asociadas a ciertas infecciones, enfermedades autoinmunes y agentes tóxicos, pueden derivar en mecanismos tumorales; **b)** la vía intrínseca, que lleva a la activación de diferentes clases de oncogenes, contribuyendo a la inducción y el mantenimiento del microambiente tumoral. Estas dos vías convergen en la activación de numerosas moléculas, entre las que destacan tres factores clave: **1) NFkappa B (Nuclear Factor-kappa B)**, **2) HIF-1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1- α)** y **3) STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3**, por sus siglas en inglés). Estos factores van a coordinar la producción de mediadores inflamatorios que favorecen el desarrollo y la progresión tumoral a través de diferentes mecanismos, destacando la

inducción de la inestabilidad genética, la angiogénesis y resistencia a la apoptosis (Colotta y col., 2009; Sica, 2010).

El microambiente inflamatorio parece ser un componente esencial de todos los tumores y por ello se ha descrito como una de las características distintivas del cáncer. Una vez que se ha establecido el tumor, las células tumorales "manipulan" las células del sistema inmune a su favor, ya que la célula tumoral libera factores de crecimiento, como lo son: VEGF; EGF (el factor de crecimiento epidérmico) y TGF- β (el factor de crecimiento transformante β), los cuales estimulan la angiogénesis. Además estas células liberan citocinas como la interleucinas 4 (*IL-4*) y la interleucinas 10 (*IL-10*), que inhiben la vía Th1 y favorecen una respuesta inflamatoria de tipo Th2, a lo cual se suma el *switch* del fenotipo antitumoral de los macrófagos (M1) y el fenotipo pro-angiogénico (M2). De esta forma, se inducen mecanismos de tolerancia inmune, así como de fenómenos de inmunosupresión (Grivennikov y col., 2010). En la inflamación se produce una vasodilatación mediada por el óxido nítrico (NO) y la prostaglandina *PGE2*, que facilita el aporte de mediadores solubles y células inflamatorias al área dañada. Estos mediadores, producidos por el ácido araquidónico por acción de la ciclooxigenasa (COX), presentan actividad proangiogénica que estimula la cicatrización a través de la neoformación de vasos sanguíneos, lo cual facilita el desarrollo de micrometástasis. La liberación de citocinas, quimiocinas, prostaglandinas y ciclooxigenasa, promueven la progresión del cáncer mediante inmunosupresión, resistencia a la apoptosis y promoción de la angiogénesis (Kundu y Surth, 2008; Hahn y col., 2010).

DEPRESIÓN INMUNITARIA

La capacidad de la progresión local y el desarrollo de metástasis de los tumores malignos depende del equilibrio entre el potencial de crecimiento metastásico y los factores de defensa antitumorales del huésped. El principal mecanismo de defensa antimetastásica del organismo es el sistema inmune, lo que se evidencia en la alta frecuencia de tumores malignos que se desarrollan en personas inmunodeficientes o con tratamiento inmunosupresor. Inicialmente, las células tumorales son débilmente antigénicas, ya que en ésta fase de proliferación y mutación celular hay ausencia o poca respuesta inmune (Radosavljevic y col., 2012; Zou, 2006; Schreiber y col., 2011). Las células tumorales pueden promover la expansión, activación y migración de ciertos tipos de células reguladoras capaces de suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral, tales como linfocitos *Natural Killer* (NK), linfocitos Th (*T helper*), células supresoras mieloides (MDSCs), macrófagos asociados al tumor (TAM), células dendríticas (CD) y los linfocitos T reguladores (T regs) (Arvelo y col., 2016a,b; Dang y col., 2018).

LA ANGIOGÉNESIS

Se ha observado, en pacientes con cáncer de mama, que la cirugía produce un incremento de factores estimulantes de la angiogénesis, tales como *VEGF* y *TGF β* (Looney y col., 2010). Las metaloproteinasas (MMPs), enzimas proteolíticas que degradan la membrana basal y la matriz extracelular, facilitan el proceso metastásico. En un estudio clínico se demostró que la anestesia regional, combinada con el propofol disminuye el efecto de la cirugía en relación a las metaloproteinasas (MMPs), lo cual se puede ver al compararlo con la anestesia general combinado con un

opiode (Deegan y col., 2010). La cirugía aumenta la angiogénesis al incrementar los niveles plasmáticos del factor estimulante de la angiogénesis *VEGF* (Thaker y col., 2006) o por disminución de los niveles plasmáticos de la endostastina y la angiotastina. La endostastina es un mediador endógeno anti-angiogénico formado por la fragmentación del colágeno (Wang y col., 2011). Por otro lado, después de la cirugía, el balance entre los factores pro y antiangiogénicos está desplazado a favor de la angiogénesis para facilitar la cicatrización de los tejidos dañados durante la intervención. Esto puede favorecer la recurrencia del tumor, la formación de metástasis y la activación de micrometástasis latentes. La concentración de factores proangiogénicos se correlaciona con la cantidad de tejido dañado durante la resección del tumor, siendo un potente estímulo para la proliferación de las células del cáncer (Arvelo y col., 2016a; 2016b).

AGENTES ANESTÉSICOS

ANESTÉSICOS LOCALES

Estos anestésicos inducen un bloqueo motor sensitivo reversible de los canales de sodio voltaje-dependiente (VGSC) en los axones neuronales, impidiendo el desarrollo del potencial de acción necesario para la transmisión del impulso nervioso (McLure y Rubin, 2005). Estos VGSC se encuentran constituidos por un radical lipofílico o aromático, uno hidrofílico y una zona de unión entre ambos que puede ser un aminoéster o una aminoamida (Sakaguchi y col., 2006). Adicionalmente, están compuestos por una subunidad α (Nav1.5, 260 kDa) codificada por el gen *SCN5A* y una o más subunidades β como Nav β 1.1, Nav β 1.1a, Nav β 3.1 y 33-36 kDa, codificadas

respectivamente por los genes *SCN1B*, *SCN2B* y *SCN3B* (Kruger y Isom, 2016). La subunidad α contiene el receptor para los anestésicos locales, en tanto que el extremo extracelular de la subunidad β presenta una secuencia homóloga a la súper-familia de las inmunoglobulinas IgG, lo que sugiere que podrían actuar como moléculas de adhesión celular que regularían la adhesión de los canales al sarcolema y facilitarían la interacción de los canales de Na^+ con una gran variedad de moléculas de señalización (Makita y col., 1996; Brackenbury y Isom, 2011).

Los anestésicos locales son abundantes y muy variados, destacando, dentro de ellos los de tipo amida, que producen menos efectos secundarios y una mayor duración del efecto por una menor tasa de metabolización, lo que ocurre a nivel hepático. Tenemos dos tipos de ellos:

Grupo Tipo A que comprende: la lidocaína (2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylfenil); la acetamida, comercialmente Xilocaína® y lignocaína; bupivacaína ((RS)-1-butyl-N-(2,6-dimethylfenil)piperidin-2-carboxamida) (Marcaine®, Sensorcaine®); ropivacaína ((S)-N-(2,6 dimethylfenil-1-propilpiperidina-2-carboxamida) (Naropin®); mepivacaína (N-(2,6- dimethylfenil)-1-metil-piperidina-2-carboxamida) (Carbocaine®, Polocaine®); dibucaína (2-butoxi-N-(2-(diethylamino)etil) quinolina-4-carboxamida) (Nupercainal®, Dibujan®).

Grupo Tipo B, son los ésteres, menos utilizados por su menor efecto de duración ya que sufren degradación a nivel sanguíneo mediante las colinesterasas plasmáticas, lo que origina, a priori, una rápida tasa de metabolización y produce reacciones secundarias. Entre ellos destacan la: procaína (4-aminobenzoato-2-(diethylamino) etilo) y la tetracaína (2-(dimethylamino etil 4- (butylamino) benzoato) (Harmatz, 2009).

En las células de cáncer de pulmón NCI-H838, los anestésicos locales ropivacaína (1 nM – 100 μM) y lidocaína (1– 100 μM) impidieron la secreción de *MMP-9*, disminuyendo así la migración celular *in vitro* por inhibición tanto del factor *TNF α* (*Tumour Necrosis Factor α*) y el bloqueo de la activación de *Akt* (proteína serina-treonina cinasa, llamada también proteína cinasa B), *FAK* (quinasa de adhesión focal), caveolina-1, que a su vez interfiere con la secreción de *MMP-9* (Piegeler y col., 2015). La ropivacaína inhibió *in vitro* la capacidad invasiva de la línea celular metastásica de cáncer de colon SW620, que expresa el canal *NaV1.5* (Baptista-Hon y col., 2014). A concentraciones clínicas los anestésicos locales protegen contra la invasión tumoral suprimiendo *in vitro* la proliferación en una variedad de células tumorales, mientras que en altas dosis de anestésicos locales presentan efectos citotóxicos sobre las células tumorales. Se analizó el efecto de los anestésicos ropivacaína y lidocaína en las líneas celulares de cáncer de pulmón humano (NSCLC) A549 y H520 observándose que: **1)** reducen la viabilidad; **2)** inducen el arresto de las células en la fase G0/G1 del ciclo celular; **3)** inducen la apoptosis; **4)** provoca la inhibición de la invasión y migración; **5)** alteración en el potencial de membrana mitocondrial; **6)** el aumento de especies reactivas (ROS) y **7)** la activación de *MAKP* (*Mitogen Activated Protein Kinase*, por sus siglas en inglés) (Hong-Wei y col., 2016). El efecto citotóxico de los anestésicos dibucaína, tetracaína, bupivacaína, procaína, lidocaína, mepivacaína y etil aminobenzoato fue estudiado en las líneas celulares del carcinoma oral de células escamosas (OSCC): HSC-2, HSC-3, HSC-4, NA y la Ca9-22. Se ha reportado que la permeabilidad y la citotoxicidad es máxima cuando la liposolubilidad, determinada por el coeficiente de partición octanol/agua (log

p) es cercano a 3 (Ishihara y col., 2006). Los resultados señalan que la dibucaina (log p= 3.03), tiene la máxima actividad citotóxica, seguido por la tetracaina (log p=3.65) y la bupivacaina (log p=3.64). Por otra parte, la procaína (log p=2.36), lidocaína (log p=2.36), mepivacaina (log p=2.04) y el etil aminobenzoato (log p=1.95), fueron los menos tóxicos. Estos resultados sugieren que la citotoxicidad de los anestésicos locales está relacionada con la permeabilidad de la membrana celular al producirse daño sobre ella (Kitagawa y col., 2004; Kobayashi y col., 2012). Usando la línea celular SH-SY5Y originada de un neuroblastoma, se realizó un estudio comparativo de la citotoxicidad mediante la LD₅₀ de los anestésicos: lidocaína, mepivacaina, bupivacaina, prilocaína y ropivacaina, observándose que su efecto, sobre las células, mostraba un comportamiento dosis-dependiente. Los valores de los LD₅₀, expresados en mM, fueron para la bupivacaina de (0,95 ± 0,08); la lidocaína, (3,35 ± 0,33); prilocaína (4,32 ± 0,39); mepivacaina (4,84 ± 1,28); reticaina (8,98 ± 2,07) y la ropicaina (13,43 ± 0,61). En base a estos resultados, los anestésicos se agruparon por su citotoxicidad, en: **alta** (bupivacaina); **mediana** (mepivacaina, prilocaína, lidocaína) y **baja** (ropivacaina y articaína) (Malet y col., 2015). Por otra parte, es conocido que los anestésicos locales reducen la metástasis y la recurrencia durante la cirugía, por lo que se estudió el efecto inhibitorio de la lidocaína sobre la viabilidad, invasión y migración de células malignas establecidas en cultivo y de tres orígenes diferentes: la línea celular de mama MDA-MB-231; de próstata la PC3 y de ovario la ES-2. Todas ellas expresan el canal receptor del catión de potencial transitorio, subfamilia V, miembro 6 (TRPV6), proteína presente en la membrana celular que desplaza el calcio hacia las células. La lidocaína

inhibió la invasión y la migración en concentraciones más bajas a las utilizadas en clínica sobre las células MDA-MB-231, PC3 y ES-2. Este efecto podría estar asociado a una reducción del influjo de calcio por una regulación negativa en la expresión de TRPV6 (Jiang y col., 2016). El proceso de la metilación inactiva la acción de genes supresores favoreciendo la progresión tumoral (Sebova y Fidrichova, 2010). En las células malignas de mama humana la procaína reduce, en un 40%, la 5 metilcitocina en las islas de CpG hipermetiladas, restaurando la expresión de genes supresores de tumores, que han sido silenciados epigenéticamente (Kulis y Esteller, 2010; Lirk y col., 2010). Por otra parte, la ropivacaina y la lidocaína inhibieron la (auto) fosforilación de la proteína Src inducida por estímulos inflamatorios como TNF- α , además la ropivacaina activó a la Src en ausencia de estímulos inflamatorios. Adicionalmente, la ropivacaina y la lidocaína inhibieron la fosforilación mediada por Src de la ICAM-1 en presencia de células de cáncer de pulmón NCI-H838 tratadas con TNF- α (y lipopolisacárido), reduciendo la migración y metástasis de células tumorales (Piegeler y col., 2012). Los anestésicos locales también actúan por vía independiente a VGSC, donde la lidocaína y la tetracaina inhiben las kinesinas, proteínas motoras que median el transporte intracelular sobre los microtúbulos, formando protrusiones dinámicas importantes para que las células tumorales puedan unirse a la pared de los vasos sanguíneos (Yoon y col., 2011).

ANESTÉSICOS HALOGENADOS

Estos anestésicos son inhalatorios volátiles que entran en el organismo a través de los pulmones y son distribuidos en los diferentes tejidos por la sangre, siendo su diana el

cerebro. Estos anestésicos se utilizan en combinación con drogas intravenosas, lo que se denomina una “anestesia balanceada” que puede interrumpir la transmisión sináptica mediante **1)** la interferencia con la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica del nervio; **2)** la alteración de la recaptación de neurotransmisores; **3)** el cambio en la unión de los neurotransmisores a los receptores postsinápticos y **4)** la influencia sobre los cambios de conductancia iónica, que siguen a la activación de los receptores postsinápticos por los neurotransmisores (Stachnik, 2006).

ALGUNOS TIPOS DE ANESTÉSICOS HALOGENADOS

DESFLURANO (2-DIFLUOROMETOXI-1,1,1,2-TETRAFLUROETANO)

Conocido como Suprane®, es capaz de modificar, en las células tumorales, la expresión genética de las moléculas implicadas en las distintas fases de la progresión tumoral. Se ha observado que los anestésicos volátiles modularon, de una forma dependiente del tiempo, la expresión genética en los tumores mamarios MCF-7 y neuronales SH-SY5Y de una forma dependiente del tiempo. El desflurano, sevoflurano e isoflurano, aumentaron y mantuvieron la expresión de los genes tumorales de MCF-7 a lo largo del tiempo de administración de los mismos (Huitink y col., 2010). Por otra parte; utilizando el método matrigel, se estudió el efecto de los anestésicos desflurano y sevoflurano en la migración de la línea celular maligna de colon MC-38, así como su efecto sobre los neutrófilos. Con la línea celular se observó una disminución en la migración (Müller-Edenborn y col., 2015a) mientras que los neutrófilos, al ser pre-tratados con los anestésicos, presentaron una

disminución en la secreción de MMP-9, ya que son una de las mayores fuentes de la metaloproteinasa MMP-9 (Müller-Edenborn y col., 2015b). En las células de carcinoma ovárico humano SKOV3 se estudió el efecto de desflurano (10,3%), isoflurano (2%) y sevoflurano (3,6%) en el perfil de expresión génica de los genes de la metástasis, de las proteínas *VEGF-A* (factor de crecimiento endotelial vascular A), *MMP11* (la metaloproteinasa de matriz 11), *TGF-β1* (factor de crecimiento transformante β1) y *CXCR2* del receptor 2 de la quimioquina (motivo C-X-C). Los tres anestésicos volátiles alteraron la expresión de 70 de los 81 genes relacionados con el potencial metastásico, aumentando significativamente la expresión de los genes *VEGF-A*, *MMP-11*, *CXCR2* y *TGF-β* en un orden de magnitud que va respectivamente del desflurano al sevoflurano, para pasar finalmente al isoflurano (Iwasaki y col., 2016).

HALOTANO (2-BROMO-2-CLORO-1,1,1-TRIFLUOROETANO)

La utilización, como anestésico, del *halothane*, comercialmente *Fluthane*, y la ketamina como anestésicos para la escisión tumoral de ratones portadores del carcinoma pulmonar del tumor de Lewis (3LL), disminuyen la actividad de las células NK (*Natural Killer*), lo cual acelera el desarrollo de las metástasis (Katzav y col., 1986). Igualmente, sucede con el adenocarcinoma mamario MADB106, inducido químicamente en ratas, ya que el halotano reduce también el número de sus células NK, aumentando por tanto el número de metástasis pulmonares (Melamed y col., 2003).

ENFLURANO (2-CLORO-1,1,2-TRIFLUOROETIL DIFLUOROMETIL ÉTER)

Este anestésico, conocido comercialmente como *Ethrane*, se comparó con los anestésicos enflurano, isoflurano y propofol en la secreción de los niveles de las interleucina 8 (IL-8) y la 10 (IL-10) en el suero de pacientes con cáncer. Las muestras fueron tomadas antes de la cirugía, al momento de la incisión de la piel -cada 3; 24 y 72 horas respectivamente- después de la operación. El enflurano con la menor inhibición en la secreción de IL-8 (naturaleza pro-inflamatoria) y IL-10 en comparación con isoflurano y propofol (Liu, 2014).

ISOFLURANO (1-CLONOCORO-2,2,2-TRIFLUOROETIL DIFLUOROMETIL ETÉR)

Este anestésico, comercialmente conocido como Foran®, del grupo de los anestésicos volátiles halogenados, que bajo condiciones de hipoxia, sobre regulan la expresión del factor inducible por hipoxia 1α (HIF- 1α). Este factor de transcripción regula la homeostasis en la oxigenación celular y participa en la progresión tumoral, siendo sobre-expresado en una gran variedad de carcinomas y sus metástasis (Arvelo y Cotte, 2009). En las células de cáncer de colon humano HT29, la apoptosis fue aumentada *in vitro* por el isoflurano al 1,2%. El isoflurano regula hacia arriba los niveles de HIF- 1α y HIF- 2α e intensifica la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial-A en las células del cáncer renal RCC4, las cuales mostraron una mayor capacidad de migración al producirse cambios en los filamentos de actina y α -tubulina del citoesqueleto de las células renales (Benzonana y col., 2013). El isoflurano y desflurano mostraron que activan directamente el factor inducible por hipoxia (HIF) en las células tumorales, incrementando la resistencia a la apoptosis bajo condiciones de estrés

hipóxico, así como inducir la secreción del VEGF (Hieber y col., 2009). Las células de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello, tratadas con isoflurano al 2%, incrementaron la proliferación, la invasión celular y la inhibición de la apoptosis (Jun y col., 2011).

SEVOFLURANO (FLUOROMETIL-2,2,2-TRIFLUORO-1-(TRIFLUOROMETIL) ETIL ETÉR).

Este anestésico, conocido comercialmente como *Ultane*®, aumentó la invasión y migración de las células de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231. Un aumento de la proliferación solo se observó en las células MDA-MB-231, no en las MCF-7 (Ecimovic y col., 2013). El sevoflurano, modula la expresión de genes implicados en la biología tumoral; en estudios *in vitro* demostraron que disminuye la invasión, migración y apoptosis en células tumorales de laringe, colon y pulmón (Liang y col., 2005; Kvolik y col., 2009). Por otra parte, se estudio el efecto del sevoflurano e isoflurano sobre la citotoxicidad tumoral mediada por las células NK, siendo importante para su actividad la molécula de adhesión LFA-1 (integrina y por sus ligandos ICAM-1, ICAM-2 e ICAM-3 pertenecen a la superfamilia de la inmunoglobulinas), la cual es inhibida por anestésicos volátiles. En la línea celular humana NK (NK92-M) y la línea celular tumoral K562 se observó que el sevoflurano, isoflurano y el inhibidor LFA-1 BIRT377 atenuaban la citotoxicidad mediada por las células NK mediante la inhibición *in vitro* de LFA-1 (Tazawa y col., 2017).

PROPOFOL (2,6-DIISOPROPILFENOL)

El propofol, denominado comercialmente Disoprivan® atenúa la respuesta inmune inducida por el estrés quirúrgico, posiblemente relacionada con

la inhibición de la ciclooxigenasa y por ende de la prostaglandina E2 (PGE2) (Mao y col., 2013). En estudios con animales, la actividad de las células NK no fue afectada por el propofol, mientras fue reducida por la ketamina, el tiopental y el halotano. La metástasis de la línea celular tumoral de mama MADB106 no fue afectada cuando se utilizó el propofol, mientras aumento por la ketamina, tiopental y halotano (Melamed y col., 2003). Un osteosarcoma, creciendo en ratones y tratados con propofol, disminuyó la formación del número de nódulos metastásicos pulmonares (Mammoto y col., 2002). Así mismo, en las células LoVo, línea celular obtenida de un carcinoma de colon humano, el propofol disminuyó la expresión de las metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9, atenuando así la actividad invasiva de las células tumorales (Miao y col., 2010). En las células HeLa, línea celular de un carcinoma de cérvix, tratadas con propofol, se observó una inhibición de la formación de fibras de actina y de adhesiones focales a través de Roh A, lo que puede explicar una disminución en la migración (Lindholm y col., 2011). Se ha reportado clínicamente que el propofol promueve la apoptosis e inhibe la invasión de células tumorales humanas (Lindholm y col., 2011; Huang y col., 2014). La migración de las células SW480 y HCT 116, provenientes de un cáncer de colon, fueron inhibidas por el propofol *in vitro* pero no *in vivo* (Deng y col., 2014). El propofol es el único de los anestésicos que no activa el factor inducido por la hipoxia (HIF) (Tavare y col., 2012; Esteve y col., 2014). Actualmente, el propofol es el agente intravenoso más usado en la inducción, mantenimiento de la anestesia y sedación, presentando efectos de corta duración y mínimos efectos secundarios. A partir de la molécula de propofol se han desarrollado nuevas formulaciones alternativas, tales como el AZD-3043,

Alphaxalone, HX0507, HX0969w y PF0713 (Feng y col., 2017).

KETAMINA ((RS)-2-(2-CHLOROFENIL)-2-(METILAMINO) CICLOHEXANONA)

El Ketalar, nombre comercial de este anestésico, disminuye la actividad y el número de las células NK, favorece la polarización de linfocitos hacia un perfil Th2 y disminuye la respuesta inflamatoria perioperatoria (Snyder y Greenberg, 2010). La ketamina induce una reducción en la actividad de las células NK por su efecto fuertemente inmunosupresor y un incremento en el número de metástasis (Liu, 2014). La ketamina, a fuertes dosis, parece actuar como un potente represor de la actividad de las células NK, mientras que en un estudio en ratas, después de una laparotomía a dosis débiles, este anestésico disminuyó la influencia de la cirugía en la progresión tumoral y limitó el número de metástasis (Forget y col., 2010a; 2010b).

OPIOIDES

Uno de sus derivados más conocidos es la morfina (*5 α ,6 α*)-7,8-didehidro 4,5-epoxi-17-metilmorfina-3,6-diol), que parece tener un papel destacado en la progresión tumoral, ya que el crecimiento tumoral y la metástasis parecen ser incrementados al tener efectos inmunosupresores, lo que compromete la función inmune, tanto celular como humoral, deprimiendo la defensa del huésped. También, se ha demostrado que la morfina incrementa la angiogénesis, lo cual hace que se mantenga el crecimiento tumoral. Los opioides, al activar los receptores de VEGF, no solo inducen angiogénesis sino también la permeabilidad vascular, más la activación de los mismos receptores opioides y potencia la proliferación e invasión de las células tumorales (Ecimovic

y col., 2011; Mathew y col., 2011; Wall y col., 2019). La morfina produjo la proliferación de las células de la línea celular T98G, originada de un glioblastoma humano, pero contrariamente también ha mostrado efectos antiproliferativos y proapoptóticos en otros diferentes tipos de células tumorales (Lazarczyk y col., 2010). Hasta ahora no se conoce totalmente si la morfina, en sí misma, modifica directamente el crecimiento de las células tumorales. Algunos autores piensan que la morfina puede promover el crecimiento tumoral, reduciendo la tasa de supervivencia de los animales portadores de tumores mediante la inmunosupresión (Odunayo y col., 2010). La morfina puede acelerar o inhibir el crecimiento de células *in vitro* por diferentes mecanismos y también se ha reportado que altas concentraciones de morfina reducen el crecimiento de los tumores. Tegeder y col. (2003) han reportado que la morfina inhibe la proliferación de células tumorales a concentraciones $>10 \mu\text{M}$, ya que inyecciones intermitentes de morfina disminuyeron el crecimiento de los tumores en un modelo de rata con metástasis de cáncer de colon. Sin embargo, la morfina a dosis clínicamente relevantes, promovió la neo-vascularización en un modelo de tumor de mama humano, lo que condujo a un aumento de la progresión tumoral (Gupta y col., 2002). Las discrepancias en los resultados pueden deberse, tal vez, a las diferencias en las dosis administradas y/o en el modo de administración, bien sea por vía sistémica o localizada (Gach y col., 2011a,b). Por otra parte, el receptor opioide μ (MOR) se ha localizado en las células del endotelio vascular, habiéndose encontrado una asociación entre la expresión de MOR y la progresión tumoral. En un estudio de 34 pacientes con cáncer de pulmón, se encontró un aumento significativo de la expresión de MOR en el tejido tumoral al

compararlo con el tejido adyacente usado como control, con un incremento en sus metástasis (Singleton y col., 2014). La importancia de los opioides en promover la progresión tumoral reside en su capacidad para estimular los receptores de la angiogénesis dependiente de VEGF (Afsharimani y col., 2015). En líneas celulares de pulmón (NSCLC) se estudió el efecto proliferativo de la metilnaltrexona (MNTX), un antagonista opioide, así como la expresión del receptor μ opioide (MOR). El MNTX inhibió la proliferación y la invasión *in vitro*, mientras que *in vivo*, usando un modelo animal, redujo las metástasis provocadas por las células del carcinoma de pulmón de Lewis (LLC) en comparación con los controles (Mathew y col., 2011). Un aumento de la co-expresión de MOR y EGFR a través de la activación de *Src*, *Gab-1* (familia de proteínas adaptadoras de acoplamiento, se identificó originalmente como una proteína de unión al dominio Grb2 SH3), *PI3K* (fosfatidilinositol 3-quinasa), *Akt* y *STAT3* en el cáncer de pulmón humano, sugiere que la morfina puede tener un efecto promotor del crecimiento tumoral (Fujioka y col., 2011). Las células de cáncer de pulmón NSCLC, tratadas con opioides, mostraron una sobre-expresión de MOR, que a su vez, incremento la expresión de *snail* (factor de transcripción que promueven la represión de la molécula de adhesión E-cadherina), *slug* (pertenece a la familia de genes snail que codifica los factores de transcripción de dedo de zinc), vimentina y un descenso en los niveles de ZO (proteína de la zonula ocludens), Claudina-1, todo consistente con el fenotipo de transición epitelial-mesenquima (EMT) (Lennon y col., 2014; Serrano-Gómez y col., 2016). En un modelo xenógrafo de cáncer de pulmón humano, la sobreexpresión de MOR incrementó la activación de *Akt* y *mTOR* (proteína cinasa de 289 kDa, específica

de Ser/Thr perteneciente a la clase de proteínas P13K), lo que provocó un aumento en la proliferación y el tamaño del tumor primario en aproximadamente 2,5 veces y en un incremento de 20 veces las metástasis en el pulmón en comparación con su respectivo control (Lennon y col., 2012). Por otra parte, se estudio, con las células MCF-7, el efecto de la morfina y la EM-2 (endomorfina-2) en la producción de MMP-2 y MMP-9, observándose una disminución en los niveles de mRNA de la oxido nítrico sintetasa y de la secreción de oxido nítrico por las células MCF-7, efecto que no fue revertido por el *naloxone*, un antagonista de los receptores opioides. Este resultado señala que la disminución de la secreción de MMP-2 y MMP-9 por los opioides no fue mediado por sus receptores, sino que estuvo bajo el control del sistema del oxido nítrico (Gach y col., 2011a).

ANESTESIA REGIONAL

La utilización de la anestesia-analgésia regional o sectorial proporciona un buen control del dolor, que atenúa la respuesta neuroendocrina al estrés y conlleva un menor requerimiento de anestésicos inhalatorios y de la morfina. Es bien conocido que la anestesia regional, produce una atenuación de la inmunosupresión que está relacionada con la cirugía y que ha sido evaluado mediante las citocinas, interleucinas IL12 o el número y actividad de las células NK (Bharati y col., 2016). Se ha encontrado que el uso de la anestesia y analgesia regional durante el periodo perioperatorio puede disminuir tanto el riesgo de la recurrencia como el de la metástasis. La anestesia regional bloquea la transmisión sensorial aferente, la activación simpática eferente y las respuestas endocrinas y metabólicas asociadas. Además, el uso intraoperatorio de la anestesia regional

disminuye los niveles plasmáticos de cortisol (Kehlet, 2000) y de catecolaminas (Yokoyama y col., 2011). Otros parámetros importantes son el efecto del tiempo de aplicación de la anestesia y la analgesia durante el periodo perioperatorio, siempre considerando que una única dosis, bien sea epidural o espinal, solo va a presentar efectos transitorios, mientras que si se aplica más allá de 24 horas postoperatorias, se podría esperar una mayor atenuación de la respuesta al estrés. Por otra parte, es importante el sitio de aplicación, ya que si la aplicación es continua en la región epidural-lumbar, usando anestésicos locales para procedimientos que involucren el hemiabdomen inferior y miembros inferiores, atenúan efectivamente la respuesta neuroendocrina a la cirugía, en tanto que la aplicación epidural-torácica es efectiva en la modulación de la respuesta al estímulo doloroso en la cirugías del tórax y el hemiabdomen superior (Zimmitti y col., 2016). Las pruebas sobre las bondades de los anestésicos locales y la anestesia regional, en la recurrencia tumoral en humanos, son insuficientes para ser aplicados en la práctica clínica.

Se ha planteado una pregunta importante: ¿la técnica anestésica y el fármaco anestésico puede influir en la progresión tumoral a largo plazo?. Los estudios clínicos presentan resultados contradictorios y se han realizado estudios en cáncer de mama, próstata, colon y recto, pulmón, hígado y melanoma, siendo algunos retrospectivos, los cuales muestran resultados positivos en cuanto a la asociación de la analgesia epidural y la disminución de la recurrencia oncológica, mientras otros muestran resultados parciales y algunos otros estudios no mostraron ninguna asociación. También se han realizado algunos estudios prospectivos que también muestran

resultados variables. La diferencia en los resultados clínicos se debe a múltiples factores, destacando: **a)** distintos grados histológicos; **b)** tratamientos previos de radioterapia y quimioterapia; **c)** diversos grados de dificultad y de radicalidad quirúrgica; **d)** diferencias entre las técnicas anestésicas; **e)** el uso o no de analgesia epidural en el intraoperatorio; **f)** la administración de fármacos inmunoprotectores como AINE, tramadol, β -bloqueantes y estatinas, que pueden contribuir a enmascarar los resultados; **g)** problemas metodológicos, como el tamaño de la muestra de los individuos, etc. En la actualidad y con los factores señalados, no hay evidencia que apoye una técnica anestésica sobre otra en la supervivencia oncológica (Niwa y col., 2013; Fodale y col., 2014).

Conclusión

La cirugía es un componente importante de la terapia del cáncer, específicamente, para tumores sólidos. El manejo perioperatorio efectivo puede ser desafiante para los pacientes oncológicos, que comúnmente sufren secuelas tóxicas durante la progresión del cáncer, la inmunosupresión y los efectos secundarios de la radio y la quimioterapia. Hasta el presente los ensayos clínicos y experimentales realizados con animales, más los estudios clínicos retrospectivos, muestran una asociación entre las técnicas anestésicas y la recurrencia tumoral. Estos últimos son insuficientes, poco concluyentes y sus resultados deben ser interpretados con mucha cautela, ya que no necesariamente pueden llevarse directamente a la práctica clínica humana. Los hallazgos actuales y futuros, en investigación, ayudarán a diseñar ensayos clínicos para explorar mejores anestésicos y técnicas para los pacientes con cáncer. Son necesarios

más estudios prospectivos aleatorios con pacientes estandarizados, mayor número de casos, técnicas anestésicas y quirúrgicas unificadas, fármacos y factores perioperatorios que hacen necesario estos estudios para definir los efectos de fármacos anestésicos, ya que estos podrían inducir cambios biomoleculares y/o procesos moleculares involucrados, tales como la proliferación, la migración, la angiogénesis y la apoptosis, determinantes en la progresión tumoral.

Referencias bibliográficas

- Afsharimani B, Doornebal CW, Cabot PJ, Hollmann MH, Parat MO. 2015. Comparison and analysis of the animal models used to study the effect of morphine on tumour growth and metastasis. *British Journal of Pharmacology* 172: 251–259.
- Arvelo F, Cotte C. 2009. Hypoxia in cancer malignity. *Invest Clin* 50(4): 529–546.
- Arvelo F, Sojo F, Cotte C. 2016a. Cancer and the metastatic substrate. *Ecancer Medical Science* Dec 8; 10 701. doi: 10.3332/ecancer.701. eCollection 2016.
- Arvelo F, Sojo F, Cotte C. 2016b. Tumour progression and metastasis. *Ecancer Medical Science* 29 10:617. doi: 10.3332/ecancer.2016.617. eCollection 2016.
- Arvelo F. 2013. Micrometástasis: estrategias para su detección. *Investigación Clínica* 54: 206–225.
- Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. 2005. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 7: 211–217.
- Baptista-Hon DT, Robertson FM, Robertson GB, Owen SJ, Rogers GW, Lydon EL. 2014. Potent inhibition by ropivacaine of metastatic colon cancer SW620 cell invasion and NaV1.5 channel function. *Br J Anaesth* 113 Suppl 1:i39-i48. doi: 10.1093/bja/aeu104. Epub 2014 May 22.
- Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, Bem-Eliyahu S. 2008. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor

- metastasis. *Ann Surg Oncol* 15: 2042–2052.
- Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR, Yang B, Perry IA, Coombes C, Takata M, Ma D. 2013. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway *in vitro*. *Anesthesiology* 119: 593–605.
- Bharati SJ, Chowdhury T, Bergese SD, Ghosh S. 2016. Anesthetics impact on cancer recurrence: what do we know? *J Cancer Res Ther* 12: 464–468. doi: 10.4103/0973-1482.148670.
- Brackenbury WJ, Isom LL. 2011. Na⁺ channel β subunits: overachievers of the Ion Channel Family. *Front Pharmacol* 2(53): 1–11.
- Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. 2008. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 107: 325–332.
- Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. 2009. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 30: 1073–1081.
- Dang Y, Shi X, Xu W, Zuo M. 2018. The effect of anesthesia on the immune system in colorectal cancer patients. *Can J Gastroenterol Hepatol* doi: 10.1155/2018/7940603.
- de Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. 2011. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 36: 271–277.
- Deegan CA, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, Kavanagh BP, Buggy DJ. 2010. Anesthetic technique and the cytokine 38 and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med* 35: 490–495.
- Deng F, Ouyang M, Wang X, Yao X, Chen Y, Tao T. 2014. Differential role of intravenous anesthetics in colorectal cancer progression: implications for clinical application. *Oncotarget* 7: 77087–77095.
- Ecimovic P, McHugh B, Murray D, Doran P, Buggy DJ. 2013. Effects of sevoflurane on breast cancer cell function *in vitro*. *Anticancer Res* 33: 4255–4260.
- Ecimovic P, Murray D, Doran P, McDonald J, Lambert DG, Buggy DJ. 2011. Direct effect of morphine on breast cancer cell function *in vitro*: role of the NET1 gene. *Br J Anaesth* 107: 916–923.
- Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. 2000. The sympathetic nerve an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52: 595–638.
- Esteve N, Ferrer A, Mora C, Gómez G, Ribera H, Garrido P. 2014. ¿Influye la anestesia en los resultados de la cirugía oncológica? *Rev Soc Esp Dolor* 21: 162–174.
- Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, Urman RD. 2017. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 33(1): 9–15. doi: 10.4103/0970-9185.202205.
- Fodale V, D'Arrigo MG, Triolo S, Mondello S, La Torre D. 2014. Anesthetic techniques and cancer recurrence after surgery. *Scientific World Journal* 6 2014:328513. doi: 10.1155/2014/328513. eCollection 2014.
- Forget P, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M. 2010a. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol* 27: 233–240.
- Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, De Kock. 2010b. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 110: 1630–1635.
- Fujioka N, Nguyen J, Chen C, Li Y, Pasrija T, Niehans G, Johnson KN, Gupta V, Kratzke RA, Gupta K. 2011. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. *Anesth Analg* 113: 1353–1364.
- Gach K, Szemraj J, Wyrębska A, Janecka A. 2011a. The influence of opioids on matrix

- metalloproteinase-2 and -9 secretion and mRNA levels in MCF-7 breast cancer cell line. *Mol Biol Rep* 38: 1231–1236. doi: 10.1007/s11033-010-0222-z. Epub 2010 Jun 20.
- Gach K, Wyrębska A, Fichna J, Janecka A. 2011b. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 384: 221–230. doi: 10.1007/s00210-011-0672-4.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. 2010. Immunity, inflammation and cancer. *Cell* 19(140): 883–899.
- Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. 2011. 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* 107: 164–170.
- Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. 2002. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 62: 4491–4498.
- Hahn E, Kraus S, Arber N. 2010. Role of cyclooxygenase-2 in pathogenesis and prevention of colorectal cancer. *Dig Dis* 28: 585–589.
- Harmatz A. 2009. Local anesthetics: uses and toxicities. *Surg Clin North Am* 89: 587–598.
- Hieber S, Huhn R, Hollmann MW, Weber, Preckel B. 2009. Hypoxia-inducible factor 1 and related gene products in anaesthetic-induced preconditioning. *Eur J Anaesthesiol* 26: 201–206.
- Hiller J, Brodner G, Gottschalk A. 2013. Understanding clinical strategies that may impact tumour growth and metastatic spread at the time of cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 27: 427–439. doi: 10.1016/j.bpa.2013.10.003. Epub 2013 Oct 15.
- Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK: 2018. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 205–218.
- Hong-Wei W, Le-Yi W, Li J, Su-Ming T, Tai-Di Z, Xiang-Ming F. 2016. Amide-linked local anesthetics induce apoptosis in human non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 8: 2748–2757. doi: 10.21037/jtd.2016.09.66.
- Huang H, Benzonana LL, Zhao H, Watts HR, Perry NJ, Bevan C, Brown R, Ma D. 2014. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 alpha pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer* 111: 1338–1349.
- Huitink JM, Heimerikxs M, Nieuwland M, Loer SA, Brugman W, Velds A. 2010. Volatile anesthetics modulate gene expression in breast and brain tumor cells. *Anesth Analg* 111: 1411–1415.
- Ishihara M, Yokote Y and Sakagami H. 2006. Quantitative structure cytotoxicity relationship analysis of coumarin and its derivatives by semiempirical molecular-orbital method. *Anticancer Res* 26: 2883–2886.
- Iwasaki M, Zhao H, Jaffer T, Unwith S, Benzonana L, Lian Q, Sakamoto A, Ma D. 2016. Volatile anaesthetics enhance the metastasis related cellular signalling including CXCR2 of ovarian cancer cells. *Oncotarget* 7: 26042–26056. doi: 10.18632/oncotarget.8304.
- Jiang L, Nick AM, Sood AK. 2015. Fundamental Principles of Cancer Biology: does it have relevance to the perioperative period? *Curr Anesthesiol Rep* 5: 250–256.
- Jiang Y, Gou H, Zhu J, Tian S, Yu L. 2016. Lidocaine inhibits the invasion and migration of TRPV6-expressing cancer cells by TRPV6 downregulation. *Oncol Lett*. 12: 1164–1170
- Jun R, Gui-he Z, Xing-xing S, Hui Z, Li-xian X. 2011. Isoflurane enhances malignancy of head and neck squamous cell carcinoma cell lines: a preliminary study *in vitro*. *Oral Oncol* 47: 329–333.
- Katzav S, Shapiro J, Segal S, Feldman M. 1986. General anesthesia during excision of a mouse tumor accelerates postsurgical growth of metastases by suppression of natural killer cell activity. *Isr J Med Sci* 22: 339–345.

- Kehlet H. 2000. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. *World J Surg* 24: 690–695.
- Kim R. 2017. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev.* 36 (1): 159–177. doi: 10.1007/s10555-016-9647-8.
- Kitagawa N, Oda M, Totoki T. 2004. Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption. *Anesthesiology* 100: 962–967.
- Kobayashi K, Ohno S, Uchida S, Amano O, Sakagami H, Nagasaka H. 2012. Cytotoxicity and type of cell death induced by local anesthetics in human oral normal and tumor cells. *Anticancer Research* 32: 2925–2934.
- Kruger LC, Isom LL. 2016. Voltage-Gated Na⁺ Channels: Not Just for Conduction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 8(6). pii: a029264. doi: 10.1101/cshperspect.a029264.
- Kulis M, Esteller M. 2010. DNA methylation and Cancer. *Adv Genet* 70: 27–56.
- Kundu JK, Surth YJ. 2008. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res* 659: 15–30.
- Kurosawa S, Kato M. 2008. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth* 22: 263–277.
- Kvolik S, Dobrosevic B, Marczy S, Prlic L, Glavas-Obrovac L. 2009. Different apoptosis ratios and gene expressions in two human cell lines after sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 53: 1192–1199.
- Lazarczyk M, Matyja E, Lipkowski AW. 2010. A comparative study of morphine stimulation and biphalin inhibition of humangioblastoma T98G cell proliferation *in vitro*. *Peptides* 31: 1606–1612.
- Lennon FE, Mirzapozazova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R, Moss J, Singleton PA. 2014. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One* e91577. doi: 10.1371/journal.pone.0091577. eCollection 201.
- Lennon FE, Mirzapozazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. 2012. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology* 116(4): 857–867. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824babe.
- Liang H, Gu M, Yang C, Wang H, Wen X, Zhou Q. 2005. Sevoflurane inhibits invasion and migration of lung cancer cells by inactivating the p38 MAPK signaling pathway. *J Anesth* 26: 381–392.
- Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. 2011. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth* 106: 814–822.
- Lindholm ML, Granath F, Eriksson LI, Sandin R. 2011. Malignant disease within 5 years after surgery in relation to duration of sevoflurane anesthesia and time with bispectral index under 45. *Anesth Analg* 113: 778–783.
- Lirk P, Berger R, Hollmann MW, Fiegl H. 2012. Lidocaine time- and dose dependently demethylates deoxyribonucleic acid in breast cancer cell lines *in vitro*. *Br J Anaesth* 109: 200–207.
- Liu TC. 2014. Influence of propofol, isoflurane and enflurance on levels of serum interleukin-8 and interleukin-10 in cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 15: 6703–6707.
- Lloyd JM, McIver CM, Stephenson SA, Hewett PJ, Rieger N, Hardingham JE. 2006. Identification of early-stage colorectal cancer patients at risk of relapse post-resection by immunobead reverse transcription-PCR analysis of peritoneal lavage fluid for malignant cells. *Clin Cancer Res* 12: 417–423.
- Looney M, Doran P, Buggy DJ. 2010. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor beta in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology* 113: 1118–1125

- Makita N, Bennett PB, George AL Jr. 1996. Molecular determinants of β 1 subunit-induced gating modulation in voltage-dependent Na^+ channels. *J Neurosci* 16: 7117–7127.
- Malet A, Faure MO, Deletage N, Pereira B, Haas J, Lambert G. 2015. The comparative cytotoxic effects of different local anesthetics on a human neuroblastoma cell line. *Anesth Analg* 120: 589–596.
- Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, Yamanaka Y, Hayashi Y, Mashimo T, Kishi Y, Nakamura H. 2002. Intravenous anaesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett* 184: 165–170.
- Mao L, Lin S, Lin J. 2013. The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 5: 1–10.
- Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapoziova T, Mambetsariyev N, Sammani, Sammani S, Gerhold LM, LaRiviere PJ, Chen CT, Garcia JG, Salgia R, Moss J, Singleton PA I. 2011. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg* 112: 558–567.
- McLure HA, Rubin AP. 2005. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 71(3): 59–74.
- Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. 2003. 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* 97: 1331–1339.
- Miao Y, Zhang Y, Wan H, Chen L, Wang F. 2010. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 64(9): 583–588.
- Müller-Edenborn B, Roth-Z'graggen B, Bartnicka K, Borgeat A, Hoos A, Borsig L. 2015a. Volatile anesthetics reduce invasion of colorectal cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase-9. *Anesthesiology* 117: 293–300.
- Müller-Edenborn B, Frick R, Piegeler T, Schläpfer M, Roth-Z'graggen B, Schlicker A. 2015b. Volatile anaesthetics reduce neutrophil inflammatory response by interfering with CXCR2 receptor-2 signalling. *Br J Anaesth* 114: 143–149.
- Munford RS, Pugin J. 2001. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 316–321.
- Niwa H, Rowbotham DJ, Lambert DG, Buggy DJ. 2013. Can anesthetic techniques or drugs affect cancer recurrence in patients undergoing cancer surgery? *J Anesth* 27: 731–741.
- Odunayo A, Dodam JR, Kerl ME, DeClue AE. 2010. Immunomodulatory effects of opioids. *J Vet Emerg Crit Care* 20: 376–385.
- Orozco HD, Garutti I, Moraga FJ, Sánchez-Pedrosa G. 2012. Perioperative tumour dissemination. 1. Influence of perioperative factors. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 59(5): 259–266.
- Peach G, Kim C, Zacharakis E, Purkayastha S, Ziprin P. 2010. Prognostic significance of circulating tumour cells following surgical resection of colorectal cancers: a systematic review. *Br J Cancer* 102: 1327–1334.
- Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck-Schimmer B, Minshall RD, Borg A. 2012. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology* 117: 548–559.
- Piegeler T, Schläpfer M, Dull RO, Schwartz DE, Borgeat A, Minshall RD, Beck-Schimmer B. 2015. Clinically relevant concentrations of lidocaine and ropivacaine inhibit TNF - induced invasion of lung adenocarcinoma cells *in vitro* by blocking the activation of Akt and focal adhesion kinase. *Br J Anaesth* 115: 784–791. doi: 10.1093/bja/aev341.
- Radosavljevic G, Volarevic V, Jovanovic I, Milovanovic M, Pejnovic N, Arsenijevic N, Hsu DK, Lukic ML. 2012. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression. *Immunol Res* 52: 100–110. doi: 10.1007/s12026-012-8286-6.
- Retsky M, Demicheli R, Hrushesky W, Baum M, Gukas I. 2010. Surgery triggers outgrowth of latent distant disease in breast cancer: an inconvenient truth? *Cancers (Basel)* 2: 305–337.

- Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. 2006. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg* 102: 1103–1107.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. 2011. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 25(331): 1565–1570. doi: 10.1126/science.1203486.
- Sebova K, Fidrichova I. 2010. Epigenetic tools in potential anticancer therapy. *Anticancer Drug* 21: 565–577.
- Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. 2000. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 92: 994–1000.
- Serrano-Gomez SJ, Maziveyi M, Alahari SK. 2016. Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Mol Cancer* 15: 18. doi: 10.1186/s12943-016-0502-x.
- Sica A. 2010. Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation. *Exp Oncol* 32: 153–158.
- Singleton PA, Mirzapozova T, Hasina R, Salgia R, Moss J. 2014. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth* 113(Suppl 1): i103–8. doi: 10.1093/bja/aeu165. Epub 2014 Jun 11.
- Snyder GL, Greenberg S. 2010. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 105: 106–115.
- Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, Li Y, Gershenson DM, Lutgendorf S, Cole SW. 2006. Stress hormone mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 12: 369–675.
- Stachnik J. 2006. Inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm* 63: 623–634.
- Stewart BW, Wild CP (eds). *World Cancer Report 2014*. IARC WHO Press: Lyon, France, 2014.
- Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. 2012. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer* 130(6): 1237–1250.
- Tazawa K, Koutsogiannaki S, Chamberlain M, Yuki K. 2017. The effect of different anesthetics on tumor cytotoxicity by natural killer cells. *Toxicol Lett* 15(266): 23–31.
- Tegeder I, Grosch S, Schmidtko A, Haussler A, Schmidt H, Niederberger E, Scholich K, Geisslinger G. 2003. G protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res* 63: 1846–1852.
- Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. 2006. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 12: 939–944.
- Thaker PH, Sood AK. 2008. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 18: 164–170.
- Tohme S, Simmons RL, Tsung A. 2017. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Res.* 77(7): 1548–1552. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1536. Epub 2017 Mar 22.
- Tsui BC, Rashid S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT. 2010. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth* 57: 107–112.
- Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, Tabata KI, Takenaka K, Sekiguchi A, Kitano M, Hayakawa K, Iwamura M. 2017. Perioperative search for circulating tumor cells in patients undergoing prostate brachytherapy for clinically non metastatic prostate cancer. *Int J Mol Sci* 11. 18(1). pii: E128. doi: 10.3390/ijms18010128.
- Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. 2019. Analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 123(2): 135–150. doi: 10.1016/j.bja.2019.04.062. Epub 2019 Jun 27.

- Wang HL, Ning T, Li M, Lu ZL, Yan X, Peng Q, Lei Na, Zhang H, and Luo F. 2011. Effect of endostatin on preventing postoperative progression of distant metastasis in a murine lung cancer model. *Tumori* 97: 787–793.
- Wuethrich PY, Hsu Schmitz SF, Kessler TM, Thalmann GN, Studer UE, Stueber F, Burkhard FC. 2010. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology* 113: 570–576.
- Yokoyama M, Itano Y, Mizobuchi S, Nakatsuka H, Kaku R, Takashima T. 2011. The effects of epidural block on the distribution of lymphocyte subsets and natural-killer cell activity in patients with and without pain. *Anesth Analg* 92: 463–469.
- Yoon JR, Whipple RA, Balzer EM, Cho EH, Matrone MA, Peckham M. 2011. Local anesthetics inhibit kinesin motility and microtentacle protrusions in human epithelial and breast tumor cells. *Breast Cancer Res Treat* 129: 691–701.
- Zimmitti G, Soliz J, Aloia TA, Gottumukkala V, Cata JP, Tzeng CW, Vauthey JN. 2016. Positive Impact of Epidural Analgesia on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 23: 1003–1011. doi: 10.1245/s10434-015-4933-1. Epub 2015 Oct 28. PMID:26511261.
- Zou W. 2006. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 6: 295–307.

Recibido: 07-03-2019
Aceptado: 09-09-2019