

Enni Brenner

ANESTESIAN AIKANA ANNOSTELTUIJEN LÄÄKEAINEIDEN
VAIKUTUKSET SYÖPÄKASVAIMEEN

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Syyslukukausi 2024

Enni Brenner

ANESTESIAN AIKANA ANNOSTELTUIEN LÄÄKEAINEIDEN
VAIKUTUKSET SYÖPÄKASVAIMEEN

Turun Yliopisto
Lääketieteellinen tiedekunta
Syyslukukausi 2024
Vastuhenkilö: Teijo Saari

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

BRENNER, ENNI: Anestesian aikana annosteltujen lääkeaineiden vaikutukset syöpäkasvaimeen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 22 s.

Anestesiologia ja tehohoito

Toukokuu 2024

Kirjallisuuskatsauksena tehdyssä opinnäytetyössäni on esitetty tämänhetkisten tutkimustietojen valossa, miten anestesian aikana annostellut aineet vaikuttavat syöpäkasvaimeen. Kyseisestä aiheesta löytyy jonkin verran alkuperäistutkimuksia in vivo/vitro-asetelmissa, mutta suurempia kontrolloituja kliinisiä potilastutkimuksia valmistunee vasta lähivuosina. Marraskuussa 2019 ilmestyi kattava tutkimus¹ rintasyövän uusiutumisasasteen yhteydestä anestesiatapaan sekä pienempiä tutkimuksia koskien laskimoanestesian ja inhalaatioanestesia-aineiden vaikutuksista syöpäkasvaimeen. Näiden tutkimusten perusteella voidaan päätellä, että anestesia-aineella ei ole vaikutusta syövän uusiutumisriskiin, kunnes uusia satunnaistettuja tutkimuksia ilmestyy.

Käsittelen kirjallisuuskatsauksessani anestesia-aineita, eri anestesia-ainemuotoja sekä yksittäisten lääkeaineiden vaikutuksia syöpäsoluihin ja -kasvaimeen. Tiedonhaussa olen käyttänyt anestesiologian ja tehohoidon oppikirjoja sekä erikoisalojen lehdissä ilmeistyneitä alkuperäistutkimusten raportteja. Tietokantana on käytetty PubMedia ja Web of Sciencea.

Monen tutkimuksen tavoitteena on ollut verrata propofolin ja inhaloitavien anesteettien eroja syövän ennusteeseen. Vallitsevan hypoteesin mukaan propofolilla olisi anestesiakaasuja edullisempia ominaisuuksia syövästä toipumiseen. Propofoli vahvistaa immuunipuolustusta lisäämällä NK-solujen määrää ja aktiivisuutta sekä vähentämällä VEGF:n määrää, joka on uudisverisuonten kasvutekijä. Tutkimuksissa on myös paljon tutkittu opioidien mahdollista yhteyttä syöpäsolujen kasvuun ja syövän leviämiseen, eli metastasointiin. Leikkaustoimenpiteessä käytettävät opioidit saattavat lisätä syöpäsolujen kasvua, metastasointia sekä immunosuppressiivisuutta. On kuitenkin huomattava, että edellä mainittujen tutkimusten tulokset ovat olleet hyvin ristiriitaisia ja hypoteesien tueksi on saatu todisteita niin puolesta kuin vastaan.

Kirjallisuuskatsauksen yhteenvedona voidaan todeta, ettei julkaistujen tutkimusten pohjalta voida vielä tehdä mitään hoitolinjauksia. Uudet isoilla aineistoilla tehdyt prospektiiviset tutkimukset kenties auttavat tulevaisuudessa määrittelemään hoitolinjat, joilla anestesian aikainen hoito saadaan optimoitua. Tällöin anestesiaa muokkaamalla voitaisiin osaltaan estää syöpäsolujen kasvua, syöpäkudoksen leviämistä ja mahdollisesti myös syöpien uusiutumista.

Asiasanat: anestesia, syöpäkasvain

SISÄLLYSLUETTELO

TUTKIELMAN NIMI: Anestesian aikana annosteltujen lääkeaineiden vaikutukset syöpäkasvaimeen

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	5
2 LÄÄKEAINEET	5
2.1. <i>Opiatit</i>	5
2.2. <i>Hypnootit</i>	6
2.3. <i>Puudutteet</i>	8
3 BALANSOITU ANESTESIA	8
3.1. <i>Laskimoanestesia</i>	8
3.2. <i>Inhalaatioanestesia</i>	9
4 ANESTESIAN VAIKUTUKSET	10
4.1. <i>Syöpäsolun kasvu ja metastasointi</i>	10
4.2. <i>Anestesia ja elimistö</i>	12
4.3. <i>Anestesia ja syöpäsolu</i>	13
5 ANESTEETTIEN VAIKUTUS KASVAIMEEN	14
5.1. <i>Anestesia-aineet</i>	14
5.2. <i>Puudutteiden vaikutus</i>	15
5.3. <i>Opiaattien vaikutus</i>	16
6 POHDINTA	16
7. LÄHDELUETTELO	18

1 JOHDANTO

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään anestesian aikana annosteltujen lääkeaineiden vaikutuksia syöpäkasvaimeen, sekä kyseisten lääkeaineiden yhteyttä syövästä toipumiseen. Rajaan opinnäytetyössäni tutkittavat lääkeaineet hengityksen kautta annosteltaviin inhalaatioanesteetteihin sekä laskimoanestesia-aineisiin, puudutteisiin ja opioideihin.

Vuosittain maailmassa yli 19 miljoonaa ihmistä sairastuu syöpään². Suomessa syöpään sairastuu keskimäärin yksi kolmesta³. Näin ollen uusien syöpähoitojen kehittäminen, syövän uusiutumiseen johtavien riskien löytäminen ja tehokkaan jatkohoidon kehittäminen koko ajan paremmaksi on väestölle merkittävää. Paras hoito paikalliseen syöpään on kirurginen toimenpide. Leikkauksen yhteydessä verenkiertoon saattaa vapautua kasvainsoluja, mikä yhdessä leikkausstressin ja immunosuppressiivisen tilan kanssa saattaa lisätä riskiä syövän metastasointiin ja edelleen syövän uusiutumiseen.^{4,5}

Tutkimuksia, joissa selvitetään miten anestesia-aineet vaikuttavat syöpäkasvaimeen ja näin ollen syövän uusiutumisriskiin, on hyvin vähän. Kyseiset tutkimukset ovat pääsääntöisesti tehty laboratorio-olosuhteissa tai ne ovat suppeita ja metodologialtaan ongelmallisia retrospektiivisiä tutkimuksia. Isompia prospektiivisiä satunnaistettuja ja kontrolloituja kliinisiä kohorttitutkimuksia odotetaan ilmestyväksi lähivuosina.

2 LÄÄKEAINEET

2.1. Opiaatit

Anestesian lääkeaineet voidaan karkeasti jakaa kolmeen ryhmään: analgeetit, hypnootit ja lihasrelaksantit. Lisäksi anestesian aikana voidaan käyttää erilaisia puudutteita. Analgeetteina käytetään anestesiassa yleisimmin opioideja, jotka ovat endogeenisiä semi-synteettisiä opioidipeptidejä sekä niiden synteettisiä valmisteita, joiden ominaisuudet ovat samanlaisia kuin opioidipeptideillä. Opioidit sitoutuvat opioidireseptoreihin, joita sijaitsee aivoissa esimerkiksi talamuksessa,

mantelitimakkeessa, aivosillassa sekä ydinjatkoksesta. Opioidireseptoreita on myös selkäytimen takasarven dorsaalissa laminoissa sekä perifeerisissä hermopunoksissa. ⁶

Opioidireseptorit voidaan karkeasti jakaa neljään ryhmään: myy, kappa, delta ja NOP-reseptori, jolla on muihin reseptoreihin verrattuna alhainen affiniteetti.

Opioidireseptoriin voi sitoutua opioidiagonisti tai opioidiantagonisti, jotka vastaavasti aiheuttavat vasteena joko aktivaation tai inhibition. Kipua lievittävä ominaisuus johtuu opioidien kyvystä sitoutua myy-opioidireseptoreihin (MOR), jotka sijaitsevat erityisesti keskushermostossa, mutta vaikuttavat myös ääreiskudoksessa. Myy-opioidireseptorin aktivoituminen saa aikaan K⁺-kanavien avautumisen ja Ca²⁺-kanavien sulkeutumisen, mikä ilmenee presynaptisessa hermopääteessä välittäjäaineiden vapautumisen vähenemisenä sekä postsynaptisessa hermosolussa solukalvon hyperpolarisaationa ja hermosolun ärtyvyyden vähenemisenä. ⁷

Opioidit voidaan jakaa heikkoihin, keskivahvoihin ja vahvoihin opioideihin. Vahvoja opioideja, kuten fentanyyli, sufentaniili, alfentaniili sekä remifentaniili käytetään pääasiassa anestesian yhteydessä leikkauksivun lievittämiseen. Fentanyyliä voidaan antaa lisäksi leikkauksen jälkeisessä kivun hoidossa epiduraalisesti, laskimoinfuusiona, laastarilla, kielenalustabletilla sekä nenäsuihkeena. Muita leikkauksen aikaisen ns. perioperatiivisen analgesian hoidossa käytettyjä yleisiä vahvoja opioidiagonisteja ovat morfiini, oksikodoni, metadoni. ⁸

2.2. Hypnootit

Hypnoottien eli anestesia-aineiden vaikutukset hermostoon ovat hyvin moninaisia. Anestesia-aineiden neurofysiologinen vaikutus ilmenee pääasiassa postsynaptisen potentiaalilin estymisenä. Yleisanestesia-aineet eivät kovinkaan paljoa vaikuta hermoaksonien johtumiseen. Hermovälittäjäaineisiin vaikuttaminen on hyvin yleistä anestesia-aineille, esimerkiksi asetyylikoliinin metabolian hidastuminen sekä inhibitorista järjestelmää kiihdyttävän GABA:n määrän ja vaikutuksen lisääntyminen. ^{6,8}

Hypnoottina käytetään yleisimmin inhaloitavaa tai laskimoteitse annosteltavaa anesteettia. 1970-luvulla Suomeen tullut isofluraani sekä 1990-luvulla markkinoille

ilmestyneet desfluraani ja sevofluraani ovat suosituimmat halogenoidut inhalaatioanesteesit. Kyseisillä aineilla saadaan aikaan sekä yleisanestesian induktio että sen ylläpito. Isofluraani, defluraani ja sevofluraani ovat ominaisuuksiltaan melko samanlaisia, mutta eroja löytyy; esimerkiksi induktio- ja heräämisnopeus on suurempaa kahdella jälkimmäisellä verrattuna ensimmäisen.

Muita inhalaatioanestesia-aineita ovat typpioksidiuuli ”ilokaasu” sekä ksenon.

Typpioksidiuulin anesteettinen vaikutus on heikohko, mikä liittyy NMDA-reseptoreiden salpaamiseen.⁸ Sen takia sitä käytetään usein muiden anestesia-aineiden kanssa. Sen käyttö synnytyksessä synnytyskipujen lievittämiseen on melko yleistä, koska hapen kanssa annosteltuna se ei ole haitallista sikiölle.⁹

Laskimoanestesia-aineet sekä sedaatiolääkkeet ovat lääkeaineita, joilla saadaan riittävällä pitoisuudella aikaan sedaatio tai anestesia. 1970-luvulla keksitty propofoli on yksi käytetyimmistä laskimoanesteeteista. Sitä käytetään sekä anestesian induktioon että ylläpitoon, mutta niiden ohella myös lyhyt- ja pitkäaikaiseen sedaatioon leikkaus- ja tehohoitopotilailla. Koska propofoli ärsyttää verisuonia ja voi aiheuttaa voimakasta kirvelyä sitä annosteltaessa, usein suoneen ruiskutetaan pieni määrä puudutetta ennen induktion aloittamista. Propofolin vaikutusmekanismi ei ole vielä täydellisesti selvinnyt, mutta hypnoottinen vaikutus selvinnee GABAa-reseptorikompleksin aktivaation ja kloridi-ionin sisäänvirtauksen avulla. Verisuonien kirvelyn lisäksi propofolin haittavaikutuksia on hengityslama sekä verenpainetta alentava vaikutus.⁶

Laskimoanesteettina voidaan käyttää myös ketamiinia, joka on kahden optisen stereoisomeerin S(+)- ja R(-)- ketamiinin raseeminen seos. Toisin kuin propofoli niin ketamiinin vaikutusmekanismi perustuu eksitoivien NMDA-reseptoreiden ei-kompetitiiviseen salpaukseen, minkä lisäksi ketamiini mahdollisesti vaikuttaa myös opioidireseptoreihin tai sen kaltaisiin reseptoreihin. Em. vaikutuksen vuoksi ketamiini on selvästi analgeettinen, ja eroaa tässä suhteessa propofolista. Ketamiinin (ja erityisesti sen raseemisen muodon) merkittävin haittavaikutus on heräämiseen liittyvät epämiellyttävät unet ja hallusinaatiot, jotka ovat yleisempiä aikuisilla kuin lapsilla. Haittavaikutus korostuu annoskoon kasvaessa. Muita haittavaikutuksia ovat syljenerityksen lisääntyminen sekä kallon- ja silmänsisäisen paineen nousu. Merkittävien haittojen vuoksi ketamiinia käytetään anestesiaa aiheuttavilla annoksilla

nykyään vain pääsääntöisesti hätälääketieteessä, mutta sub-anesteettisilla ketamiiniannoksilla on merkittävä rooli analgesian tukilääkkeinä (ns. adjuvanttikäyttö).

Deksmedetomidiinia käytetään kirurgisten tehohoitopotilaiden lyhytaikaiseen sedaatioon sekä intuboitumattomien potilaiden lääkerentoutukseen. Sitä ei suositella anestesian induktioon tai sen ylläpitoon. Deksmetomiidi on Alfa2-agonisti, minkä vuoksi se on sympatolyttinen, sedatiivinen, anksiolyyttinen ja analgeettinen aine. Haittavaikutuksia on syljenerityksen lisääntyminen, hypotensio ja bradykardia.⁶

2.3. Puudutteet

Puudutusaineiden vaikutusmekanismi perustuu toiminnan pysäyttämiseen natriumkanavissa, joiden tehtävä on päästää natriumioneja nopeasti soluun impulssin edetessä. Puudutemolekyylit pitävät hermosolun polarisoituneena, jolloin hermoimpulssin aiheuttamaa Na⁺-ionien sisäänvirtausta sekä depolarisaatiota ei pääse tapahtumaan. Puudutteet ovat lievästi emäksisiä amiineja, jotka ovat rasvaliukoisia, minkä takia ne pääsevät helposti solukalvon läpi.⁶

1940-luvulla keksitty lidokaiini on maailman käytetyin puudute. Sen teho ja vaikutuksen kesto ovat keskinkertaisia, mutta sen vaikutus alkaa nopeasti, minkä vuoksi sitä käytetään paljon pintapuudutuksissa sekä spinaalipuudutuksissa. Adrenaliinilla, joka supistaa verisuonia, pystytään hidastamaan lidokaiinin imeytymistä, pidentämään vaikutusaikaa, pienentämään sen pitoisuutta veressä sekä vähentämään toksisuutta.⁶ Suurina annoksina lidokaiini ja muut puudutteet voivat pysäyttää hermon toiminnan irreversiibelisti.

3 BALANSOITU ANESTESIA

3.1. Laskimoanestesia

Laskimoanestesiassa eli TIVA:ssa (total intravenous anesthesia) anestesian induktiossa ja sen ylläpidossa käytetään pelkästään laskimoanesteetteja tai niiden ja opioidien yhdistelmää. Lisäksi käytössä voi olla lihasrelaksantti. Anestesia aloitetaan suonihteyden avaamisella, jonka jälkeen valitaan jokin laskimoanesteetti induktion

aloittamiseen. Yleisimmin käytetty on propofoli, mutta kaikki muutkin laskimoanesteetit ajavat saman asian. Induktioannos annetaan hiljalleen vastetta seuraten. Samaan aikaan yleensä annetaan ensimmäinen annos opioidia turvaamaan analgesia.⁶

Tavallisin TIVA:n ylläpitoon käytetty laskimoanestesia-aine on propofoli, koska kumuloituminen on vähäistä anestesian aikana. Hemodynamiikaltaan epästabiileilla potilailla voidaan käyttää myös ketamiinia tai S-ketamiinia, mutta niitä käytettäessä tulee huomioida niiden hallusinaatiohaittavaikutukset. Koska laskimoanesteteilla ei ole juurikaan analgeettista vaikutusta lukuun ottamatta ketamiinia ja S-ketamiinia, annetaan opioidia boluksina tai tasaisena infuusiona. Jos leikkaus vaatii kirurgian luonteen tai keston vuoksi lihasrelaksaatiota, voidaan TIVA:n kanssa antaa melkein mitä tahansa lihasrelaksanttia boluksina tai infuusiona. Laskimoanestesian lopetus tapahtuu hitaasti keventäen. Ennen hengityksen avustamisen päättämistä tulee varmistaa, että potilas on toipunut lihasrelaksaatiosta tai tulee lihasrelaksaatio kumota.⁶

3.2. Inhalaatioanestesia

Inhalaatioanestesiassa höyrystettävä anesteetti tai se yhdessä typpioksiduulin kanssa saa aikaan yleisanestesian tärkeänä osana kuuluvan unen eli hypnoosin. Typpioksiduulin käyttöä vältetään, koska se on todettu olevan voimakas kasvihuonekaasu.¹⁰

Inhalaatioanestesian induktio tehdään yleisimmin sevofluraanilla, koska se ei ole pistävän hajuisen kuten desfluraani. Lasten kohdalla sevofluraani-induktiolla voidaan jopa hypätä yli suoni yhteyden laittamisen ennen anestesian aloittamista, jolloin kanyylin laitto tapahtuu vasta siinä vaiheessa, kun lapsi on jo unessa. Induktiossa voidaan käyttää lisäksi typpioksiduulia voimistamaan anesteetin vaikutusta, mutta nykyään kyseistä käytäntöä käytetään harvemmin. Sevofluraanipitoisuudesta riippuen tiedottomuus alkaa 1-5 minuutissa, jonka jälkeen potilas pystytään intuboimaan ja asettamaan hengityskoneeseen.⁶

Inhalaatioanestesian ylläpidossa tarkastellaan anestesian riittävyyden varmistamiseksi loppuhengityksen anestesia-aineen pitoisuuksia, potilaan kliinisiä merkkejä ja/tai käytetään EEG-mittaukseen pohjautuvia anestesian riittävyyttä arvioivia tarkkailulaitteita. Yleensä inhalaatioanestesian aikana potilaan oma hengitystoiminta

loppuu, minkä vuoksi hengitystä kompensoidaan hengityskoneella niin, että loppuhengityksen hiilidioksidipitoisuus on normaalialueella. Jotta anestesiasta ei tarvitse tehdä liian syvää, annetaan tavallisesti muitakin lääkkeitä, kuten opioideja kipulääkkeenä tai lihasrelaksantteja lihastoiminnan lamauttamiseksi (ns. balansoitu anestesia).⁶

Kun inhalaatioanestesian lopetus lähenee, on tavallista antaa hiilidioksidipitoisuuden hieman suurentua, jotta se stimuloi potilaan spontaanihengityksen palautumista. Samaan aikaan kevennetään anestesia-aineenpitoisuutta.⁶

4 ANESTESIAN VAIKUTUKSET

4.1. Syöpäsolun kasvu ja metastasointi

Syöpäsolulla on monia ominaisuuksia, joilla se pystyy selviytymään pidempään elimistössä verrattuna normaaliin soluun. Syöpäsolut pystyvät kasvamaan ilman kasvua sääteleviä tekijöitä, mikä yleensä johtuu kasvua lisäävän proteiinin (proto-onkogeenin) mutaation seurauksena, joka on muuttunut onkogeeniksi. Onkogeenit ovat usein kinaaseja, joiden tehtävänä on aktivoida soluissa kasvua lisääviä viestiketjuja fosforyloimalla. Solujen tuumorisuppressio toisaalta hidastaa solujen kasvua lisäävää viestintää. Syöpäsolut pystyvät väistämään näitä kasvua estäviä tekijöitä esimerkiksi p53-proteiinin mutaatiolla. Jos normaali solu ei vastaanota riittävästi kasvua kontrolloivia signaaleja käynnistyy apoptoosi eli solukuolema. Sen voi käynnistää esimerkiksi p53-proteiinin välittämä Bcl-2-perheen proteiinien aktivaatio. Syöpäsolu pystyy vastustamaan apoptoosia.¹¹

Yksi ominaisuus on kyky jakautua rajattomasti, joka selittyy sillä, että syöpäsolu pystyy yli-ilmentämään telomeraasia. Telomeraasi löytyy normaalisti sukusoluista ja kantasoluista. Koska kasvamiseen tarvitaan paljon rakennusaineita, pystyy syöpäkasvaimet muodostamaan uudisverisuonia. Syöpäsolut tuottavat ympäristöönsä verisuonikasvutekijöitä (esim. VEGF), jotka sitoutuvat verisuonten endoteelisolujen reseptoreihin.¹¹

Kyky levittäytyä ja lähettää etäpesäkkeitä on syöpäkasvaimen pelätyn ominaisuus. Syöpäsolu lähtee liikkeelle emokasvaimesta veriteitse, imusolmukkeita pitkin tai ruumiinonteloihin leviten. Epiteelilähtöinen maligni solu läpäisee ensin tyvikalvon ja sen jälkeen sidekudoksen. Kohde-elimessä solu kiinnittyy endoteeliin ja läpäisee suonirakenteen seinämän ja etsii hyvän kasvualustan. Syöpäsolun leviämistä edistää soluadheesiomolekyylien väheneminen syöpäsolun pinnalta. Soluadheesiomolekyyli on esimerkiksi E-kadheriini. Toinen leviämistä helpottava mekanismi on epiteeli-mesenkymaalinen transitio (EMT), jossa karsinoomasolu muuntuu sukkulamaiseksi fibroblastin kaltaiseksi soluksi. Syöpäsolu pystyy myös lisäämään proteolyyttisten entsyymien tuotantoa, jolloin kiinnittymiseen tarvittavat rakenteet paljastuvat helpommin. Kasvun edistämiseksi syöpäsolu muodostaa tässä vaiheessa myös verisuonikasvutekijöitä, jotta uudisverisuonet pääsevät kuljettamaan uusia rakennusaineita.¹¹

Syöpäkasvaimen kyky vastustaa immuunipuolustusta on yksi syy syöpäkasvaimen olemassaoloon. Puolustusjärjestelmä jakaantuu kahteen osaan, luontaiseen ja hankittuun puolustusjärjestelmään. Luontaisessa puolustusjärjestelmässä on luonnolliset tappajasolut eli NK-solut, dendriittisolut, makrofagit ja neutrofiilit. Hankitussa tärkeää on immunologinen muisti, josta vastuussa on T-solujen alaluokat ja B-solut. Jotta syöpäsoluja pystytään vastustamaan, pitää näiden kaikkien toimia yhdessä moitteetta. Syöpäsoluja pystyvät tappamaan pääasiassa T-solut, mutta myös NK-solut ja makrofagit pystyvät tuhoamaan syöpäsoluja. Jotta kyseiset solut pystyvät tuhoamaan syöpäsoluja, pitää syöpäsolun syöpäantigeenit muuttua mutaation seurauksena mahdollisimman paljon normaaleista proteiineista, jotta puolustussolut tunnistavat epäilyttävän solun. Syöpäsolu pystyy taistelemaan puolustusjärjestelmää monella eri tavalla. Se pystyy alentamaan MHC I -geenien ilmentymistä (jolloin antigeenin esittely tappajasolulle ei toimi), immuunisuppressorisolujen aktivaatio (estävät efektori T-solujen toimintaa), lisääntynyt mutaatioprosessi ja estävien molekyylien erityksen lisääminen (alentaa efektori T-solujen toimintaa ja syntyy uusia mutaatiotyyppisiä, joille ei ole ehtinyt syntyä immuunivastetta).¹¹

4.2. Anestesia ja elimistö

Leikkaus ja perioperatiivinen nestehoito (erityisesti verituotteiden annostelu) laukaisevat useiden tutkimusten mukaan tulehdusvälittäjäaineiden, katekoliamiinien ja angiogenesisaktivaattoreiden vapautumisen samaan aikaan immunisuppression kanssa.^{12,13} In vitro -tutkimuksissa on saatu viitteitä, että propofolilla olisi anti-inflammatorisia ja syövän uusiutumista vähentäviä ominaisuuksia.¹⁴ Prekliinisissä tutkimuksissa on saatu viitteitä, että inhalaatioanestetit ja ketamiini alentaisivat NK-solujen toimintaa.¹⁵ Toisaalta propofolilla ja dexmedetomiidilla näyttäisi tutkimusten mukaan olevan immunoprotektiivisia ominaisuuksia.^{16,17}

Puudutteita, kuten lidokaiini, käytetään anestesiassa pysäyttämään kipuimpulssin matka aivoihin. Tällöin hypnoottia voidaan vähentää tai se voidaan jättää kokonaan käyttämättä. Puudutteita käyttämällä pystytään vähentämään tarvittavan kipulääkkeen määrää niin toimenpiteen aikana kuin postoperatiivisesti. On ajateltu, että puudutteilla saattaisi olla teoreettinen mahdollisuus vastata leikkauksen aiheuttamaan stressiin katekoliamiinenergisellä vapautumisella.¹⁸ Puudutteiden immuunipuolustusta parantavina tekijöinä on tutkimuksissa osoitettu NK-solujen sytokiinien aktiivisuuden lisääntyminen niin syöpäsairailta kuin terveillä. Tutkijat arvelevat suotuisan ominaisuuden johtuvan NK-solujen aktivoivien reseptorien (NKG2D) lisääntymisenä.^{19,20}

Opiaatteja käytetään anestesiassa niiden analgeettisten vaikutusten vuoksi. Opioidi pystyy kiinnittymään solussa MOR-reseptoriin, joka on yksi monista reseptoreista, joihin kyseinen lääkeaineryhmä pystyy tarrautumaan kiinni. MOR eli myy-reseptoriin kiinnittyminen mm. lievittää kipua, alentaa verenpainetta ja laskee hengitysvoimakkuutta. MOR on hyvin merkittävä reseptori, koska sen aktivoituminen johtaa solunsisäisen adensiini monofosfaatin vähenemiseen, jolla puolestaan on vaikutusta kasvutekijöihin ja solun selviytymiseen.²¹⁻²³ Isoilla opioidiannoksilla on myös ajateltu olevan immuunipuolustusta heikentäviä ominaisuuksia vähentämällä NK-solujen aktiivisuutta.²⁴

4.3. Anestesia ja syöpäsolu

In vitro -tutkimusten mukaan inhalaatioanesteeteilla on moninainen vaikutus syöpäsolujen eloonjäämiseen, proliferaatioon ja kulkeutumiseen.^{25,26}

On osoitettu sevofluraanin vähentävän U251-glioomasolujen migraatiota ja invaasiota inhiboimalla AKT1:n ja fosfo-AKT1:n ilmentymistä. AKT1 on geeni, josta saadaan muodostettua miRNA-637, jonka suurella pitoisuudella on todettu olevan glioomasolujen proliferatiivisia, migraatiota ja invaasiota lisääviä ominaisuuksia.²⁵ Toisaalta on ehdotettu, että kaksi tuntia sevofluraanille, isofluraanille tai desfluraanille altistumisesta syöpäsolun progressiota edistävien tekijöiden noususta, kuten VEGF:n ja kemokiini-reseptori 2 lisääntyminen.²⁷ Sevofluraanin todettiin hiirikokeissa vähentävän angiogeneesiä heikentämällä VEGF-A muodostumista.²⁸ Tosin munasarjasyövän kohdalla sevofluraani on lisännyt VEGF:n muodostumista.²⁷

Propofolin vaikutuksia syövän kasvun hillitsemisessä on selvitetty in vitro - tutkimuksissa, jossa propofoli edisti apoptoosien muodostumista kolorektaalikasvaimen syöpäsoluissa.²⁹ Tuloksia on myös saatu hiirikokeissa, jossa propofolille altistuneiden hiirien kasvaimet ovat olleet verrokkiryhmään nähden pienempiä.³⁰ Kuten sevofluraanin kohdalla, on propofolinkin todettu vähentävän VEGF:n muodostusta syöpäsoluissa, jolloin syöpäsolun angiogeneesi on vähentynyt.³¹ Vaikutuksen on todettu olevan voimakkaampi inhaloitaviin anesteetteihin verrattuna.³²

α -adrenergisten reseptoreiden agonistien kuten deksmedetomidin havaittiin lisäävän syöpäsolujen kasvua sekä kiihdyttävän metastasointia esimerkiksi rintasyövässä, gliomassa ja keuhkosityövässä.^{33,34} Samanlaisia tuloksia saatiin hiirimalleissa, joissa deksmedetomidille altistuneiden hiirien kasvaimet ovat olleet verrokkeihin nähden huomattavasti suurempia.³⁴ Toisin kuin propanolilla, deksmedetomidilla vaikuttaisi olevan VEGF:n muodostumista lisäävä vaikutus, mutta ainakaan rintasyöpäsoluissa sen ei ole todettu vaikuttavan kasvutekijöihin.³⁵

Sitoutuessaan MOR-reseptoreihin opiaatit voivat saada aikaan syöpäsolussa kasvun lisääntymistä, metastasointia sekä angiogeneesin kiihtymistä.³⁶⁻³⁸ Rottakokeilla osoitettiin, että isolla fentanylilla annoksella voisi olla yhteyttä kookkaimpiin rintasyövän

etäpesäkkeisiin kuin verrokeilla.²⁴ Opioidien epäedulliset ominaisuudet syöpäsoluissa voisivat siis olla yhteydessä juuri MOR-reseptoreiden aktiivisuuteen ja opioidiannoksen suuruuteen. Tuloksia on saatu aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa.³⁹⁻⁴¹ Lapsipotilailla tehdyssä tutkimuksessa ei saatu samaa yhteyttä isoillakaan opioidiannoksilla.⁴²

5 ANESTEETTIENTEN VAIKUTUS KASVAIMEEN

5.1. Anestesia-aineet

Syöpäleikkauksen aikana annetun propofol-paravertebraalisen anestesian on näytetty lisäävän NK- ja T-auttajasolujen pitoisuuksia verrattuna inhalaatio-anesteettien avulla tehtyihin leikkauksiin.⁴³ Satunnaistetussa rintasyöpäleikkaustutkimuksessa todettiin NK-solujen aktiivisuuden lisääntyminen in vitro -ryhmässä, jossa potilaille annosteltiin propofolia ja heille asetettiin paravertebraali-puudutus. Toisessa ryhmässä potilaille annettiin sevofluraania ja opioideja.⁴⁴ Kaikki tutkimukset eivät suinkaan tue propofolin syövän uusiutumista vähentäviä ominaisuuksia. Esimerkiksi rintasyöpää sairastavilla potilailla tehty tutkimus, jossa propofoli-remifentanyyli- ja sevofluraaniryhmän välillä ei huomattu tilastollista eroa NK- ja T-solujen seerumipitoisuuksissa.

⁴⁵Retrospektiivisessä, hepatoselluraalista karsinomia sairastavilla potilailla (944 potilasta) suoritetussa kohorttitutkimuksessa vertailtiin desfluraanilla ja propofolilla annettua yleisanestesiaa maksanpoistoleikkauksen yhteydessä. Tutkimuksen päätuloksena oli propofolia saaneen potilasryhmän parempi selviytyminen (riskisuhde 1. hazard ratio 0.47) 12 vuoden seuranta-ajassa.⁴⁶ Monessa muussakin retrospektiivisessä kliinisessä tutkimuksessa on löydetty yhteys pienentyneeseen syövän uusiutumisriskiin potilailla, jotka ovat saaneet propofoli-anestesian inhalaatioanestesian sijaan.^{47,48}

Suurin tähänastisista tutkimuksista julkaistiin marraskuussa 2019. Kontrolloidussa satunnaistetussa tutkimuksessa oli 2132 rintasyöpään sairastunutta naista, joiden rintasyövän uusiutumista seurattiin 36 kuukauden ajan. Potilaat olivat alle 85-vuotiaita naisia, joiden syöpäkasvain rajoittui rintakudokseen (stage 1-3). Potilaille tehtiin toisen rinnan kokopoisto tai molempien rintojen kokopoistot ja osalle tehtiin laajempi leikkaus, jossa poistettiin samalla paikallisia imusolmukkeita. Puolelle potilasta

toimenpide tehtiin paravertebaalisen salpauksen (lidokaiini) ja propofolin avulla. Toisen ryhmän leikkaus tehtiin käyttäen potilaiden anestesiassa sevofluraania sekä opioideja. Tutkimuksen tulosten mukaan ryhmien välillä ei ollut eroavaisuuksia syövän uusiutumisten määrissä.¹ Kyseiselle tutkimukselle on esitetty kritiikkiä, kuten liian lyhyt seuranta-aika, koska kyseinen rintasyöpä uusiutu tavallisimmin 5-10 vuoden kuluttua leikkauksesta. Lisäksi tutkimus kesti pitkään vuodesta 2007 vuoteen 2018. Tuona aikana kirurgia, anestesiatekniikat, kemoterapia sekä sädehoito ovat kehittyneet merkittävästi ja potilaiden hoidossa voi tästä johtuen olla muusta hoidosta johtuvia eroavaisuuksia.⁴⁹

Isofluraanin yhteyttä munasarjasyövän kasvun ja levittäytymisen lisääntymiseen on selvitetty in vitro tutkimuksessa, jossa syöpäsoluja altistettiin kahden tunnin ajan isofluraanille.. Kyseisessä tutkimuksessa saatiin viitteitä syöpäsolujen kasvun ja jakaantumisen kiihtymisestä IGF-1- ja IGF-1R-kasvutekijöiden lisääntymisen myötä. Sen lisäksi angiogeneesin lisääntymistä ennustavien markkereiden (VEGF ja angiopoietin-1) ilmentyminen kasvoi.^{50,51} Rintasyövän in vitro tutkimuksessa löydettiin viitteitä siitä, että sevofluraania saavien potilaiden syöpäsolujen leviäminen on mahdollisesti kiihtynyt verrattuna propofolia saaneiden potilaiden soluihin. Vaikutusta ei kuitenkaan saatu migraatioon. Tutkimuksessa huomattiin että rintasyöpäsolulinja MDA-MB-231 väheni propofolin vaikutuksesta, mikä yhdistetään syövän leviämiseen.⁵¹ Retrospektiivisten kliinisten tutkimusten perusteella inhaloitavien anesteettien ja propofolin vertailussa on saatu tuloksia propofolin edullisista vaikutuksesta sekä puolesta että vastaan.⁵²⁻⁵⁴

5.2. Puudutteiden vaikutus

Lidokaiinin käyttö anestesian yhteydessä saattaa vähentää syövän uusiutumiseriskiä. 120 rintasyöpäpotilaan kattavassa prospektiivisessä tutkimuksessa i.v. lidokaiini laski postoperatiivisesti markkereiden NET sekä MMP3 esiintymistä riippumatta anestesiamuodosta. Näiden markkereiden esiintymisellä uskotaan olevan yhteyttä syövän leviämiseen ja etäpesäkkeiden lähettämiseen.⁵⁵

5.3. Opiattien vaikutus

Opioidien synnynnäistä immuniteettia heikentävä vaikutus saattaa johtua epäsuorasta vaikutuksesta hermostoon, joka vapauttaa biologisia amiineja, jotka heikentävät NK-solujen sytotoksisuutta.⁵⁶ Rotilla tehdyssä kokeessa pantiin merkille buprenorfiinin estävän NK-solujen sytotoksisuuden laskua ja metastasoinnin lisääntymistä leikkauksen jälkeen verrattuna päinvastaisiin fentanylin ja morfiinin vaikutuksiin.⁵⁷ Hiirimalleissa on todettu opioidien antagonistilla, kuten naloksonilla, kasvainta heikentäviä ominaisuuksia.^{36,58} Opiatit voivat lisätä syöpäsolujen kasvua, angiogeenisistä, syöpäsolujen vaellusta ja metastasointia⁵⁹⁻⁶¹.

Retrospektiivisissä tutkimuksissa on saatu tuloksia sekä puolesta että vastaan opioidien epäedullisista ominaisuuksista syöpäkasvaimen. Pienessä 99 potilaan tutkimuksessa löydettiin yhteys ennen leikkausta annetun opioidin ja syövän uusiutumisen välillä.⁶² Laajemmassa yli 1600 potilaan tutkimuksessa ei löydetty yhteyttä leikkauksen aikaisen fentanyliliannoksen ja uusiutumisriskin välillä.⁶³

Satunnaistetussa prospektiivisessä kliinisessä tutkimuksessa jaettiin 146 eturauhasen poistoon menevää potilasta kahteen ryhmään, joissa toisessa käytettiin opioidivapaata ja toisessa opioidipohjaista anestesiaa. PSA-arvot tutkittiin kuuden kuukauden välein kaksi vuotta. Seuranta-aikana havaittiin syövän biokemiallinen uusiutuminen 31 potilaalla, joista 17 sai opioidivapaan ja 14 opioidipohjaisen anestesian, joten tuloksissa ei ole tilastollisesti merkittävää eroa ($P=0.54$)⁶⁴ Toisessa satunnaistetussa ja kontrolloidussa tutkimuksessa selvitettiin epiduraali-analgesian ja opioidi-analgesian eroa kolorektaalisyövän leikkauksesta selviytymistä. Tutkimuksessa ei löydetty 180 potilasta kattavassa aineistossa tilastollisesti merkitsevää eroa viiden vuoden seurantajaksolla.⁶⁵

6 POHDINTA

Vaikka prekliinisissä tutkimuksissa onkin saatu viitteitä siitä, että tietyillä anestesia- ja analgesia-aineilla on edullisia ennaltaehkäiseviä ominaisuuksia syövän kasvun hidastamisessa tai uusiutumisessa, meidän on ennen johtopäätöksiä odotettava laajempia kontrolloituja tutkimuksia, joita on ilmestymässä lähivuosina. Suurin osa jo

ilmestyneistä tutkimuksista on joko laboratorioissa tehtyjä in vitro/vivo tutkimuksia tai retrospektiivisiä tutkimuksia, joiden ongelmina ovat esimerkiksi pienet potilasmäärät sekä keskittyminen yhteen tiettyyn syöpätyyppiin. Lisäksi retrospektiiviseen tutkimukseen sisältyy merkittävä mahdollisuus otanta valikoitumis- ja muistiharhaan (bias), mikä rajoittaa tämän tutkimustyypin tulosten yleistettävyyttä.

Suurella mielenkiinnolla odotetaan varsinkin laajempia prospektiivisiä monikeskustutkimuksia, joissa vertaillaan propofolin ja sevofluraanin vaikutuksia syöpäkasvaimeen (Kuva 1). Lisätutkimuksia odotetaan myös systeemisestä lidokaiini-infuusiosta sekä opioidien vaikutuksesta syövän uusiutumiseen. Vuoden sisällä odotetaan tuloksia tutkimuksesta, jossa vertaillaan propofolin ja inhaloitavien anesteettien eroa syövästä selviytymiseen.⁶⁶ Tämänhetkisten tietojen valossa syövän uusiutumiseriskiiin ei ole vaikutusta anestesia-aineilla, kunnes uusia laadukkaita satunnaistettuja tutkimuksia julkaistaan.

Table 1 Selected ongoing prospective RCTs listed on clinicaltrials.gov and updated in 2018–9, which examine anaesthetic techniques and post-surgical cancer outcomes. GA, general anaesthesia; RA, regional anaesthesia.

Study ID	Title	Design	Intervention	Cancer outcome measurements	Estimated completion
NCT00418457	Regional Anesthesia and Breast Cancer Recurrence	Multicentre prospective RCT (n=1311)	Volatile+opioids vs propofol TIVA+RA	1°: Cancer recurrence rate	March 2019
NCT03034096	General Anesthetics in Cancer Resection Surgery	Multicentre prospective RCT (n=2000)	Propofol TIVA vs volatile	1°: Overall survival 2°: Recurrence-free survival	December 2024
NCT02786329	Influence of Anesthesia on Postoperative Outcome and Complications in Colorectal Cancer Patients	Single-centre prospective 2×2 factorial RCT (n=450)	2×2: Propofol vs volatile; lidocaine vs placebo	1°: Overall survival and recurrence rate	Delayed, no new date
NCT03109990	Impact of Dexmedetomidine on Postoperative Tumor Recurrence in Patients with Breast Cancer	Multicentre prospective RCT (n=460)	Intraoperative dexmedetomidine infusion vs placebo	1°: Overall survival and recurrence rate	Delayed, no new date
NCT03172988	Dexamethasone, Flurbiprofen Axetil and Long-Term Survival After Lung Cancer Surgery	Multicentre prospective 2×2 factorial RCT (n=844)	2×2: Flurbiprofen, dexamethasone, saline, and lipid microspheres	1°: Overall survival at 3 yr 2°: Recurrence-free survival	Terminated
NCT02840227	Effect of Combined GA/RA on Cancer Recurrence in Patients Having Lung Cancer Resections	Multicentre prospective RCT (n=2000)	GA+epidural vs GA+opioids	1°: Cancer-free survival	Withdrawn

Kuva 1, muokattu British Journal of Anaesthesia⁶⁷ kuvasta clinicaltrials.gov⁶⁸ tiedoilla.

7. LÄHDELUETTELO

1. Sessler DI, Pei L, Huang Y, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10211):1807-1815. doi:10.1016/S0140-6736(19)32313-X
2. Iarc. Breast cancer overtakes lung cancer in terms of number of new cancer cases worldwide. Published online 2021. Accessed June 1, 2022. <https://gco.iarc.fr/today>,
3. Syöpäpotilaiden eloonjääminen - Syöpäjärjestöt. Accessed June 1, 2022. <https://www.syopajarjestot.fi/julkaisut/raportit/syopa-suomessa-2016/syopapotilaiden-eloonjaaminen/>
4. Immunosuppression aiheuttama syöpäriski. Accessed July 12, 2022. <https://www.duodecimlehti.fi/duo15715>
5. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-360. doi:10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.22.012703.104803
6. Olkkola KT, Kiviluoma K, Saari T, et al. *Anestesiologia, teho-, ensi- ja kivunhoito*. 4., uudist. (Olkkola KT, Kiviluoma K, Saari T, et al., eds.). Duodecim; 2021.
7. Koulu M, Mervaala E. *Farmakologia ja toksikologia / toimittajat: Markku Koulu, Eero Mervaala ; kirjoittajat: Erkki Elonon [ja 57 muuta]*. 10. uudistettu pa... (Koulu M, Mervaala E, eds.). Kustannusosakeyhtiö Medicina Oy; 2018.
8. Rosenberg P, Alahuhta S, Aaltonen P. *Anestesiologia ja tehohoito*. 3. uud. p. (Rosenberg P, Alahuhta S, Aaltonen P, eds.). Duodecim; 2014.
9. Terveysportti. Synnytyskipu. Published online 2019. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00904
10. Ryan SM, Nielsen CJ. Global warming potential of inhaled anesthetics: Application to clinical use. *Anesth Analg*. 2010;111(1):92-98. doi:10.1213/ANE.0B013E3181E058D7
11. Leppä S, Jyrkkiö S, Pasanen A, et al. *Syöpäsairaudet*. (Leppä S, Jyrkkiö S, Pasanen A, et al., eds.). Kustannus Oy Duodecim; 2023.
12. Cata JP, Bauer M, Sokari T, 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(4):255-262. doi:10.1016/J.JCLINANE.2012.12.007
13. Ramirez MF, Ai D, Bauer M, et al. Innate immune function after breast, lung, and colorectal cancer surgery. *Journal of Surgical Research*. 2015;194(1):185-193. doi:10.1016/j.jss.2014.10.030
14. Jiang S, Liu Y, Huang L, Zhang F, Kang R. Effects of propofol on cancer development and chemotherapy: Potential mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:46-51. doi:10.1016/J.EJP.2018.04.009
15. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1331-1339. doi:10.1213/01.ANE.0000082995.44040.07
16. Liu D, Sun X, Du Y, Kong M. Propofol Promotes Activity and Tumor-Killing Ability of Natural Killer Cells in Peripheral Blood of Patients with Colon Cancer. *Med Sci Monit*. 2018;24:6119-6128. doi:10.12659/MSM.911218

17. Effects of dexmedetomidine on cellular immunity of perioperative period in children with brain neoplasms - PubMed. Accessed April 28, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25932229/>
18. Somri M, Gaitini LA, Vaida SJ, et al. Effect of ilioinguinal nerve block on the catecholamine plasma levels in orchidopexy: comparison with caudal epidural block. *Paediatr Anaesth*. 2002;12(9):791-797. doi:10.1046/J.1460-9592.2002.00916.X
19. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, et al. Lidocaine Stimulates the Function of Natural Killer Cells in Different Experimental Settings. *Anticancer Res*. 2017;37(9):4727-4732. doi:10.21873/ANTICANRES.11879
20. Ramirez MF, Tran P, Cata JP. The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine on natural killer cell cytotoxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(1):43-48. doi:10.1097/AAP.000000000000191
21. Farooqui M, Geng ZH, Stephenson EJ, Zaveri N, Yee D, Gupta K. Naloxone acts as an antagonist of estrogen receptor activity in MCF-7 cells. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(3):611-620. doi:10.1158/1535-7163.MCT-05-0016
22. Friesen C, Hormann I, Roscher M, et al. Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle*. 2014;13(10):1560-1570. doi:10.4161/CC.28493
23. Belcheva MM, Clark AL, Haas PD, et al. Mu and kappa opioid receptors activate ERK/MAPK via different protein kinase C isoforms and secondary messengers in astrocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(30):27662-27669. doi:10.1074/JBC.M502593200
24. Forget P, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(3):233-240. doi:10.1097/EJA.0B013E32832D540E
25. Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X. InvaSevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. *Int J Mol Med*. 2016;38(6):1857-1863. doi:10.3892/ijmm.2016.2797
26. Ruan X, Jiang W, Cheng P, et al. Volatile anesthetics sevoflurane targets leukemia stem/progenitor cells via Wnt/ β -catenin inhibition. Published online 2018. doi:10.1016/j.biopha.2018.08.063
27. Iwasaki M, Zhao H, Jaffer T, et al. *Volatile Anaesthetics Enhance the Metastasis Related Cellular Signalling Including CXCR2 of Ovarian Cancer Cells*. Vol 7.; 2016. www.impactjournals.com/oncotarget
28. Kim HY, Baek SH, Baik SW, et al. The effect of sevoflurane on retinal angiogenesis in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *J Anesth*. 2018;32(2):204-210. doi:10.1007/S00540-018-2465-0
29. Chen X, Wu Q, Sun P, Zhao Y, Zhu M, Miao C. Cellular Physiology and Biochemistry Cellular Physiology and Biochemistry Original Paper Propofol Disrupts Aerobic Glycolysis in Colorectal Cancer Cells via Inactivation of the NMDAR-CAMKII-ERK Pathway. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46:492-504. doi:10.1159/000488617
30. Xu W, Zheng J, Bie S, et al. Propofol inhibits Wnt signaling and exerts anticancer activity in glioma cells. *Oncol Lett*. Published online May 2, 2018. doi:10.3892/ol.2018.8606
31. Propofol suppresses proliferation, invasion and angiogenesis by down-regulating ERK-VEGF/MMP-9 signaling in Eca-109 esophageal squamous cell carcinoma

- cells - PubMed. Accessed April 28, 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089228/>
32. Looney M, Doran P, Buggy DJ. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor β in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology*. 2010;113(5):1118-1125. doi:10.1097/ALN.0B013E3181F79A69
 33. Lavon H, Matzner P, Benbenishty A, et al. Dexmedetomidine promotes metastasis in rodent models of breast, lung, and colon cancers. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):188-196. doi:10.1016/J.BJA.2017.11.004
 34. Xia M, Ji NN, Duan ML, et al. Dexmedetomidine regulate the malignancy of breast cancer cells by activating α 2-adrenoceptor/ERK signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(16):3500-3506. Accessed April 28, 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27608913/>
 35. Szpunar MJ, Burke KA, Dawes RP, Brown EB, Madden KS. The antidepressant desipramine and α 2-adrenergic receptor activation promote breast tumor progression in association with altered collagen structure. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013;6(12):1262-1272. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0079
 36. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, et al. Novel Role of the Mu Opioid Receptor in Lung Cancer Progression: A Laboratory Study. *Anesth Analg*. 2011;112(3):558. doi:10.1213/ANE.0B013E31820568AF
 37. Lu J, Liu Z, Zhao L, Tian H, Liu X, Yuan C. In vivo and in vitro inhibition of human liver cancer progress by downregulation of the μ -opioid receptor and relevant mechanisms. *Oncol Rep*. 2013;30(4):1731-1738. doi:10.3892/OR.2013.2640
 38. Niu DG, Peng F, Zhang W, et al. Morphine promotes cancer stem cell properties, contributing to chemoresistance in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(6):3963-3976. doi:10.18632/ONCOTARGET.2894
 39. Patino MA, Ramirez RE, Perez CA, et al. The impact of intraoperative opioid use on survival after oral cancer surgery. *Oral Oncol*. 2017;74:1-7. doi:10.1016/J.ORALONCOLOGY.2017.09.006
 40. Shoffel-Havakuk H, Cohen O, Slavin M, Haimovich Y, Halperin D, Lahav Y. Intravenous opioid drug abuse as an independent risk factor for supraglottic squamous cell carcinoma-A case-control study. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(2):456-462. doi:10.1111/COA.12990
 41. Oh TK, Jeon JH, Lee JM, et al. Association of high-dose postoperative opioids with recurrence risk in esophageal squamous cell carcinoma: reinterpreting ERAS protocols for long-term oncologic surgery outcomes. *Dis Esophagus*. 2017;30(10):1-8. doi:10.1093/DOTE/DOX074
 42. Owusu-Agyemang P, Hayes-Jordan A, Meter A Van, et al. Assessing the survival impact of perioperative opioid consumption in children and adolescents undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Published online 2017. doi:10.1111/pan.13146
 43. Desmond F, McCormack J, Mulligan N, Stokes M, Buggy DJ. Effect of Anaesthetic Technique on Immune Cell Infiltration in Breast Cancer: A Follow-up Pilot Analysis of a Prospective, Randomised, Investigator-masked Study.
 44. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2014;113 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.1093/BJA/AEU200

45. Lim JA, Oh CS, Yoon TG, et al. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. doi:10.1186/s12885-018-4064-8
46. Lai HC, Lee MS, Lin C, et al. Propofol-based total intravenous anaesthesia is associated with better survival than desflurane anaesthesia in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):151-160. doi:10.1016/j.bja.2019.04.057
47. Jun IJ, Jo JY, Kim J il, et al. Impact of anesthetic agents on overall and recurrence-free survival in patients undergoing esophageal cancer surgery: A retrospective observational study. *Sci Rep.* 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-14147-9
48. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69(2):126-132. doi:10.4097/KJAE.2016.69.2.126
49. Ishikawa M, Sakamoto A, Ma D. Recurrence of breast cancer after anaesthesia. *The Lancet.* 2020;396(10248):375-376. doi:10.1016/S0140-6736(20)30488-8
50. Luo X, Zhao H, Hennah L, et al. Impact of isoflurane on malignant capability of ovarian cancer in vitro. *Br J Anaesth.* 2015;114(5):831-839. doi:10.1093/BJA/AEU408
51. Deegan CA, Murray D, Doran P, Ecimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):685-690. doi:10.1093/bja/aep261
52. Wu ZF, Lee MS, Wong CS, et al. Propofol-based Total Intravenous Anesthesia Is Associated with Better Survival Than Desflurane Anesthesia in Colon Cancer Surgery. *Anesthesiology.* 2018;129(5):932-941. doi:10.1097/ALN.0000000000002357
53. Kim MH, Kim DW, Kim JH, Lee KY, Park S, Yoo YC. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget.* 2017;8(52):90477-90487. doi:10.18632/ONCOTARGET.21014
54. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology.* 2016;124(1):69-79. doi:10.1097/ALN.0000000000000936
55. Galoş E V., Tat TF, Popa R, et al. Neutrophil extracellular trapping and angiogenesis biomarkers after intravenous or inhalation anaesthesia with or without intravenous lidocaine for breast cancer surgery: a prospective, randomised trial. *Br J Anaesth.* 2020;125(5):712-721. doi:10.1016/j.bja.2020.05.003
56. Boland JW, Pockley AG. Influence of opioids on immune function in patients with cancer pain: from bench to bedside. *Br J Pharmacol.* 2018;175(14):2726. doi:10.1111/BPH.13903
57. Franchi S, Panerai AE, Sacerdote P. Buprenorphine ameliorates the effect of surgery on hypothalamus-pituitary-adrenal axis, natural killer cell activity and metastatic colonization in rats in comparison with morphine or fentanyl treatment. *Brain Behav Immun.* 2007;21(6):767-774. doi:10.1016/J.BBI.2007.01.001
58. Bimonte sabrina, Barbieri antonio, cascella M, et al. OncoTargets and Therapy Dovepress The effects of naloxone on human breast cancer progression: in vitro

and in vivo studies on MDa.MB231 cells. *Onco Targets Ther.* Published online 2018;11-185. doi:10.2147/OTT.S145780

59. Giesecke K, Hamberger B, Järnberg PO, Klingstedt C. Paravertebral block during cholecystectomy: Effects on circulatory and hormonal responses. *Br J Anaesth.* 1988;61(6):652-656. doi:10.1093/BJA/61.6.652
60. Wigmore T, Farquhar-Smith P. Opioids and cancer: friend or foe? *Curr Opin Support Palliat Care.* 2016;10(2):109-118. doi:10.1097/SPC.0000000000000208
61. Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R. The Mu Opioid Receptor Promotes Opioid and Growth Factor-Induced Proliferation, Migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in Human Lung Cancer. *PLoS One.* 2014;9(3):91577. doi:10.1371/journal.pone.0091577
62. Maher DP, Wong W, White PF, et al. Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: A retrospective analysis. *Br J Anaesth.* 2014;113(SUPPL. 1). doi:10.1093/BJA/AEU192
63. Tai YH, Wu HL, Chang WK, Tsou MY, Chen HH, Chang KY. Intraoperative Fentanyl Consumption Does Not Impact Cancer Recurrence or Overall Survival after Curative Colorectal Cancer Resection. doi:10.1038/s41598-017-11460-1
64. Rangel FP, Auler JOC, Carmona MJC, et al. Opioids and premature biochemical recurrence of prostate cancer: a randomised prospective clinical trial. *Br J Anaesth.* 2021;126(5):931-939. doi:10.1016/j.bja.2021.01.031
65. Falk W, Magnuson A, Eintrei C, et al. Comparison between epidural and intravenous analgesia effects on disease-free survival after colorectal cancer surgery: a randomised multicentre controlled trial. *Br J Anaesth.* 2021;127(1):65-74. doi:10.1016/j.bja.2021.04.002
66. Study Details | General Anesthetics in CAncer REsection Surgery (GA-CARES) Trial | ClinicalTrials.gov. Accessed April 26, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03034096?id=NCT03034096&rank=1>
67. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):135-150. doi:10.1016/j.bja.2019.04.062
68. ClinicalTrials.gov. Accessed November 19, 2024. <https://clinicaltrials.gov/find-studies>