



REVISIÓN

Impacto del manejo perioperatorio en el pronóstico oncológico del cáncer de mama no metastásico. Un paradigma de futuro



Tatiana Gómez-Sánchez*, Francisco Javier Arroyo-Fernández
y Leticia Gómez-Sánchez

Hospital La Línea de la Concepción, La Línea de la Concepción, Cádiz, España

Recibido el 13 de noviembre de 2017; aceptado el 6 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 1 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Pronóstico;
Anestesia;
Perioperatorio;
Opiáceos;
Recidiva

Resumen

Introducción: La aparición de recidivas locales o metástasis a distancia suele ser la principal causa de muerte en el cáncer de mama.

Objetivos: Valorar y revisar la implicación de la técnica anestésica y/o la analgesia perioperatoria y postoperatoria en la aparición de recurrencias y el pronóstico del cáncer de mama.

Material y métodos: Se realiza una revisión de la literatura con el objetivo de obtener los estudios que relacionen la anestesia y la analgesia peri y postoperatoria con el pronóstico oncológico del cáncer de mama.

Resultados: Tras la búsqueda se obtuvo un total de 146 estudios, de los cuales se seleccionaron 9 para su análisis exhaustivo.

Discusión: La capacidad de las células tumorales para evadir la inmunidad del paciente es la clave del desarrollo de las metástasis. La inmunosupresión y la activación de mediadores de la inflamación durante el periodo perioperatorio pueden estar implicadas en la recurrencia de la enfermedad.

Conclusión: El uso de opiáceos, los anestésicos inhalatorios y la técnica anestésica parecen tener una influencia negativa en el pronóstico oncológico, aunque hoy en día solo existen estudios en animales o in vitro.

© 2018 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Prognosis;
Anaesthesia;

Impact of perioperative management on the oncologic prognosis of non-metastatic breast cancer. A future paradigm

Abstract

Introduction: Recurrent disease or metastases are the main cause of death from breast cancer.

Objectives: To assess the influence of perioperative and postoperative anaesthetic and analgesic techniques on the appearance of recurrences and breast cancer prognosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tgomezsanchez@hotmail.com (T. Gómez-Sánchez).

Perioperative;
Opioids;
Recurrence

Material and methods: A literature search was conducted for studies that assessed perioperative and postoperative anaesthetic technique and analgesia in relation to the oncological prognosis of breast cancer.

Results: We identified 146 studies and selected 9 studies for a full text reading.

Discussion: The ability of tumour cells to escape patient immunity is the key to the development of metastases. Patient immunosuppression and perioperative inflammatory mediators could be involved in recurrence.

Conclusion: The use of opioids, inhalational anaesthesia and the anaesthetic technique seem to have a negative influence on prognosis. However, there are currently only animal on in vitro studies on this topic.

© 2018 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia sólida más frecuente en la mujer¹. La elección y la planificación del tratamiento varían según el tipo, la estadificación del tumor y las características morfológicas de la paciente². La resección quirúrgica es el tratamiento curativo principal en la actualidad, complementándose con el uso de la radioterapia y la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante según las características del tumor y la paciente². A pesar de que las diferentes alternativas de tratamiento controlan con frecuencia la enfermedad local, la aparición de recidivas locales o metástasis a distancia suelen ser la principal causa de muerte^{2,3}. La progresión de la enfermedad oncológica depende principalmente de un balance entre la capacidad inmunológica de la paciente y la habilidad del tumor para proliferar, colonizar y producir angiogénesis. Existen factores, como los fármacos anestésicos o el uso de determinadas técnicas anestésicas perioperatorias, que podrían influir en el pronóstico oncológico de las pacientes a corto y a largo plazo⁴. El objetivo del presente trabajo es revisar en la literatura los estudios que relacionan la técnica anestésica y la analgesia peri y postoperatoria con la aparición de recurrencias a corto y a largo plazo, y el pronóstico oncológico del cáncer de mama en pacientes no metastásicas.

Material y métodos

Se ha realizado una revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, EMBASE, MEDLINE, the Cochrane Trials Register y Web of Science. La franja de tiempo se tuvo en cuenta hasta agosto de 2017. Las palabras clave incluidas fueron: «*breast cancer*», «*anesthetic technique*», «*anesthesia*», «*epidural anesthesia*», «*regional anesthesia*», «*intraoperative opioids*», «*disease free survival*», «*progression free survival*», «*recurrence*», «*metastasis*». Para evitar pérdidas en las búsquedas se añadieron los términos «*survival*» y «*metastasis-related*» a las búsquedas. Se añadieron filtros adicionales a la búsqueda, como «*randomized controlled trials*», «*controlled trials*», «*human*». La bibliografía encontrada fue examinada

exhaustivamente. Los criterios de inclusión de estudios fueron: ensayos clínicos y estudios observacionales publicados en lengua inglesa, estudios que incluyen pacientes adultos, estudios que incluyen pacientes operadas de cáncer de mama, estudios que analizan los efectos de la analgesia y/o la anestesia regional con el pronóstico, incluyendo marcadores de inmunidad celular y humoral, tasa de recurrencia del cáncer, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Resultados

Tras la búsqueda se obtuvo un total de 146 resultados, de los cuales se eligieron 32 para su estudio tras revisar título y resumen/*abstract*. Finalmente, fueron descartados 23 artículos y se seleccionaron 9 para su lectura exhaustiva. De los artículos seleccionados, seis investigaban los efectos de la técnica y/o fármacos anestésicos en el sistema inmunológico y el cáncer (tabla 1), y otros tres artículos relacionaban la anestesia globalmente con el pronóstico oncológico, a corto y/o a largo plazo (tabla 2).

Discusión

Una de las hipótesis más aceptadas respecto a la carcinogénesis en los tumores sólidos es la teoría «*seed and soil*» propuesta por Fidler⁵ en 2003. En ella se describe un crecimiento local del tumor durante un primer tiempo en el cual las células tumorales son capaces de nutrirse a partir de la vascularización local. El crecimiento tumoral conlleva la necesidad de un mayor aporte sanguíneo, momento en que se desencadena la neovascularización⁵ y se liberan factores angiogénicos, principalmente factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-C) y prostaglandina E2⁵. Este hecho provoca la aparición de un mayor número de mutaciones y un aumento de la proliferación celular, y, por consiguiente, del potencial metastásico del tumor^{5,6}.

El organismo responde a este mecanismo activando el sistema inmune. Las células *natural-killers* (NK) constituyen la primera defensa contra el tumor⁷, seguidas de la activación de las células dendríticas, los neutrófilos y los monocitos,

Tabla 1 Estudios que tratan los efectos de la técnica y/o fármacos anestésicos en el sistema inmunológico y el cáncer

Autor	Año	Objetivo/hipótesis	Tipo de estudio	Conclusiones
Sacerdote et al. ¹⁵	2000	Efectos de la morfina en el sistema inmunológico respecto a analgésicos no mórficos	Ensayo clínico	La morfina induce una inmunodepresión mayor respecto a los no mórficos
Exadaktylos et al. ²⁹	2006	El uso de anestesia combinada (general y paravertebral) produce menor recurrencia de la enfermedad que en pacientes con anestesia general y morfina intravenosa	Observacional retrospectivo	La anestesia paravertebral reduce el riesgo de recurrencia respecto al uso de morfina
Sessler et al. ³⁰	2008	La recurrencia local o a distancia es menor en pacientes con anestesia epidural combinada con sedación en comparación con anestesia general y opiáceos	Ensayo clínico multicéntrico	La recurrencia local y a distancia es menor en pacientes tratadas con anestesia locorregional y sedación
Sessler ¹⁷	2008	La recurrencia es inferior tras anestesia/analgesia locorregional perioperatoria respecto a anestesia general y uso de opiáceos	Ensayo clínico	La anestesia locorregional reduce la recurrencia respecto al uso de opiáceos
Snyder y Greenberg ⁸	2010	La técnica anestésica tiene implicación en la respuesta inmune y el pronóstico oncológico	Revisión sistemática	Beneficio de la anestesia paravertebral en el cáncer de mama y la epidural en el cáncer de próstata frente a la anestesia general convencional
Deegan et al. ³	2010	Los pacientes que reciben anestesia con propofol/bloqueo paravertebral tienen mayores niveles de citoquinas antitumor respecto a los tratados con sevoflurano y opiáceos	Ensayo clínico	Los pacientes con propofol y bloqueo paravertebral tienen menor alteración de citoquinas que los del grupo sevoflurano/opiáceos

Tabla 2 Estudios que relacionan la anestesia con el pronóstico oncológico

Autor	Año	Objetivo/hipótesis	Tipo estudio	Conclusiones
Tsuchiya et al. ⁴	2003	Examinar si el estrés quirúrgico se relaciona con la recurrencia o progresión	Ensayo clínico	Un mayor estrés quirúrgico aumenta la progresión de la enfermedad oncológica
Shakhar y Ben-Eliyahu ¹¹	2003	La supresión de la inmunidad celular durante la cirugía aumenta el riesgo de metástasis	Revisión sistemática	Una técnica anestésica que no altere la inmunidad celular del paciente disminuye el riesgo de progresión
Rao et al. ¹²	2006	El incremento de citoquinas como IL-6 e IL-8 en el perioperatorio aumenta el riesgo de recurrencia	Revisión sistemática	El manejo perioperatorio del paciente sin alteración de interleucinas parece disminuir el riesgo de recurrencia

también relacionados con la actividad anti-cáncer del propio organismo⁸. La actividad de estas células se ha relacionado inversamente con el tiempo operatorio, de forma que intervenciones prolongadas pueden provocar una supresión de las células NK y promover el desarrollo de enfermedad metastásica⁸. Por tanto, los pacientes con bajos niveles de células NK parecen tener peor pronóstico oncológico^{8,9}.

La capacidad de las células tumorales para evadir la inmunidad del paciente es la clave del desarrollo de las metástasis. Un estudio de García-Lora A et al.¹⁰ compara las mutaciones genéticas en las células tumorales de individuos sanos con las de individuos inmunodeprimidos, concluyendo que las células tumorales de los individuos sanos presentaban mutaciones genéticas contra la

inmunidad del huésped, mientras que estas no existían en los inmunodeprimidos¹⁰.

A lo largo de los años se han investigado las posibles causas de progresión oncológica en pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico, sugiriéndose que la inmunosupresión y la activación de mediadores de la inflamación durante el periodo perioperatorio pueden estar implicadas en la recurrencia de la enfermedad^{4,8,11,12}. Existen, al menos, cuatro factores perioperatorios implicados en este hecho⁸. El primer factor es el acto quirúrgico, capaz de inducir una intensa respuesta al estrés, inhibiendo la inmunidad celular y aumentando las concentraciones de factores angiogénicos y citoquinas proinflamatorias, como el VEGF-C, el TNF- α y la IL-1 β ^{3,4,12-14}. El segundo factor es la anestesia general *per se*, que puede alterar la función de los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas, los linfocitos T y las células NK, implicados en la inmunidad celular^{15,16}. El tercer factor lo constituye el uso de analgésicos opiáceos, que actúan inhibiendo la inmunidad humoral y celular, activando la angiogénesis¹⁷ y el crecimiento tumoral. Por último, el cuarto factor es el dolor, que también puede actuar disminuyendo la inmunidad celular, aumentando la progresión tumoral¹⁸.

Los efectos de los fármacos utilizados en la anestesia y la analgesia perioperatoria han sido principalmente estudiados *in vitro* y en modelos animales, y en la actualidad existen escasos estudios al respecto en humanos⁸.

Aunque todos los anestésicos actúan sobre la inmunidad celular provocando cierto grado de inmunosupresión, los que tienen mayor influencia negativa en el pronóstico oncológico son los opiáceos^{8,17}. Su administración, tanto en el perioperatorio como de forma crónica, suprime la inmunidad celular y humoral del huésped¹⁷. Este efecto inmunosupresor parece ser dependiente de la dosis y ser reversible con naloxona, como se demostró en un estudio realizado en roedores por Beilin et al.¹⁹. Gupta et al.²⁰ estudiaron los efectos oncológicos de la morfina en roedores con cáncer de mama y dolor postoperatorio, concluyendo que la morfina puede aumentar la angiogénesis y el crecimiento tumoral²⁰. Además, este efecto es prevenible con la administración de celecoxib, según el estudio publicado por Farooqui et al.²¹, donde se sugirió que el efecto angiogénico de la morfina desaparecía al añadir celecoxib en roedores, manteniendo un buen control del dolor. Por otro lado, los opiáceos parecen suprimir la actividad de las células NK en humanos²². En un ensayo publicado por Beilin et al.²² se establecieron dos grupos de pacientes: un primer grupo recibió dosis elevadas de fentanilo, mientras que un segundo grupo recibió dosis menores. Tras 24 h, ambos grupos tenían una supresión similar de las células NK, pero esta fue más prolongada en los individuos del primer grupo²². Otro estudio similar realizado en humanos voluntarios por Yeager et al.²³ utilizando morfina en lugar de fentanilo evidenció que aquellos a los que se les administró una bomba de infusión de morfina tuvieron una supresión de las células NK.

Dentro del grupo de los anestésicos intravenosos, la ketamina y el tiopental también se han relacionado con una supresión marcada de las células NK y un aumento de la recurrencia tumoral, en comparación con el uso de propofol y de diazepam²⁴. Un estudio experimental de Siddiqui et al.²⁵ sugiere que dos derivados del propofol, el

propofol-docosahexanoato y el propofol-eicosapentanoato, inhiben la adhesión celular, la migración e inducen apoptosis en células de cáncer de mama²⁵.

Los anestésicos inhalatorios, como el isoflurano y el halotano, también tienen influencia sobre la inmunidad celular, suprimiendo la función de las células NK en roedores²⁶. El óxido nítrico (NO) puede interferir en la síntesis de ADN, purinas y timidilasas, y suprimir la formación de células hematopoyéticas relevantes en la lucha contra el crecimiento tumoral²⁷. Los estudios en humanos están muy limitados debido a que se necesitan varios fármacos aparte de los descritos, y estos generan sesgos de confusión⁸.

Por otro lado, los anestésicos locales, y en especial la lidocaína, han demostrado *in vitro* un efecto inhibitorio sobre el receptor EGF, inhibiendo la proliferación tumoral, y la capacidad invasiva de las células tumorales humanas²⁸. A pesar de los resultados, harán falta más estudios *in vivo* para establecer una asociación clara y evaluar el efecto de otros anestésicos locales en la recurrencia tumoral.

La técnica anestésica es otro factor que se ha intentado relacionar con el pronóstico oncológico. Un estudio publicado en 2006 por Exadaktylos et al.²⁹ compara pacientes intervenidas por cáncer de mama según la técnica anestésica. Un grupo recibe una anestesia general combinada con un boqueo paravertebral y el otro grupo recibe una anestesia general y analgesia postoperatoria con morfínicos. El estudio muestra una reducción en la recurrencia de la enfermedad en las pacientes del primer grupo²⁹. Actualmente existe un ensayo clínico en desarrollo (NCT00418457) que intentará aclarar el posible beneficio oncológico de la anestesia locorregional en el cáncer de mama³⁰.

Conclusiones

Hoy en día, el conocimiento sobre la influencia de los distintos analgésicos utilizados en el perioperatorio en el pronóstico oncológico de las pacientes con cáncer de mama es muy escaso, y no existen ensayos clínicos ni estudios prospectivos que nos den información en este sentido. Existen múltiples técnicas y fármacos anestésicos útiles en cirugía de la mama, cada uno de ellos con su correspondiente implicación en el sistema inmunológico. Los estudios citados, a pesar de ser la mayoría *in vitro* o en animales, muestran una relación entre la afectación de este sistema inmunológico y el pronóstico oncológico, aunque son necesarios estudios en humanos a largo plazo para confirmar esta teoría.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
2. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-4. PubMed PMID: 20180029.

3. Deegan CA, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, et al. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35:490–5. PubMed PMID: 20975461.
4. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I, Ohashi Y, Matsuo M, Harimaya Y, et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. *Surgery.* 2003;133:547–55. PubMed PMID: 12773983.
5. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: The 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:453–8. PubMed PMID: 12778135.
6. Langley RR, Fidler IJ. Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. *Endocr Rev.* 2007;28:297–321. PubMed PMID: 17409287.
7. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation.* 2004;11:255–60. PubMed PMID: 15249732.
8. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105:106–15. PubMed PMID: 20627881.
9. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural killer cells and cancer. *Cancer.* 1996;77:1226–43. PubMed PMID: 8608497.
10. Garcia-Lora A, Algarra I, Gaforio JJ, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Immunoselection by T lymphocytes generates repeated MHC class I-deficient metastatic tumor variants. *Int J Cancer.* 2001;91:109–19. PubMed PMID: 11149409.
11. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: Could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol.* 2003;10:972–92. PubMed PMID: 14527919.
12. Rao VS, Dyer CE, Jameel JK, Drew PJ, Greenman J. Potential prognostic and therapeutic roles for cytokines in breast cancer (Review). *Oncol Rep.* 2006;15:179–85. PubMed PMID: 16328053.
13. Foekens JA, Peters HA, Grebenchtchikov N, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Geurts-Moespot A, et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer. *Cancer Res.* 2001;61:5407–14. PubMed PMID: 11454684.
14. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature.* 2004;431:461–6. PubMed PMID: 15329734.
15. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg.* 2000;90:1411–4. PubMed PMID: 10825330.
16. Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M, Segal S. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. *J Clin Invest.* 1981;68:678–85. PubMed PMID: 7276167. Pubmed Central PMCID: PMC370849.
17. Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17:269–72. PubMed PMID: 18414199.
18. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain.* 2001;90:191–9. PubMed PMID: 11166986.
19. Beilin B, Martin FC, Shavit Y, Gale RP, Liebeskind JC. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats. *Brain Behav Immun.* 1989;3:129–37. PubMed PMID: 2477090.
20. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res.* 2002;62:4491–8. PubMed PMID: 12154060.
21. Farooqui M, Li Y, Rogers T, Poonawala T, Griffin RJ, Song CW, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer.* 2007;97:1523–31. PubMed PMID: 17971769. Pubmed Central PMCID: PMC2360252.
22. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg.* 1996;82:492–7. PubMed PMID: 8623949.
23. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology.* 1995;83:500–8. PubMed PMID: 7661350.
24. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: Mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2003;97:1331–9. PubMed PMID: 14570648.
25. Siddiqui RA, Zerouga M, Wu M, Castillo A, Harvey K, Zaloga GP, et al. Anticancer properties of propofol-docosahexaenoate and propofol-eicosapentaenoate on breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2005;7:R645–54. PubMed PMID: 16168109. Pubmed Central PMCID: PMC1242121.
26. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology.* 1993;78:700–6. PubMed PMID: 8466070.
27. Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17:47–61. PubMed PMID: 12751548.
28. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg.* 2006;102:1103–7. PubMed PMID: 16551906.
29. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105:660–4. PubMed PMID: 17006061. Pubmed Central PMCID: PMC1615712.
30. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat MO, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials.* 2008;29:517–26. PubMed PMID: 18291727.