

## Anästhesie und Tumorprogression

### Fiktion oder Realität?

#### Zusammenfassung

Die Daten aus der Grundlagenforschung legen nahe, dass tumorchirurgische Operationen mit einer erhöhten Anfälligkeit für Tumordisseminierung und Metastasierung verbunden sind. Relevant dafür könnte neben der perioperativen Stressreaktion auch die Auswahl der perioperativ angewandten Medikamente oder der Einsatz bestimmter Anästhesietechniken und Anästhetika sein. Andererseits scheinen verschiedene Medikamente oder Anästhesietechniken, die die chirurgische Stressantwort effektiv unterdrücken, einen entscheidenden protektiven Effekt zu haben, um den Langzeitverlauf von Tumorerkrankungen günstig zu beeinflussen.

Diese Übersichtsarbeit soll zu diesem Thema die aktuellen Forschungsergebnisse zusammenfassend betrachten und einen Ausblick auf mögliche Ansatzpunkte geben, die im Rahmen der Anästhesie bei Tumoroperationen Bedeutung gewinnen könnten.

#### Summary

There is much evidence from basic science studies that surgical treatment of cancer disease is associated with an increased likelihood of cancer dissemination and metastasis. Relevant contributory factors might well be the use of certain anaesthetic techniques or drugs. On the other hand, drugs or anaesthetic techniques that effectively suppress surgical stress appear to have a protective effect that directly benefits the long-term course of the malignant dis-

## Anaesthesia and tumour progression – Fact or fiction?

A. Gottschalk<sup>1</sup> · E. M. Pogatzki-Zahn<sup>1</sup> · H. Van Aken<sup>1</sup> · A. Gottschalk<sup>2</sup>

ease. Anaesthetic management of such cancer patients might therefore potentially influence long-term outcome, and the choice of anaesthetic drugs might be of decisive importance. For example, regional anaesthetic techniques may be a beneficial approach. The present review summarises the results of current research into factors affecting the perioperative outcome after cancer surgery, and provides an overview of potentially useful techniques and anaesthetic drugs.

#### Einleitung

Die meisten soliden Tumorerkrankungen werden chirurgisch therapiert. Jedoch erleiden viele Patienten trotz eines initialen kurablen Behandlungsansatzes einen Tumorrückfall, der sich in einem lokoregionalen Rezidiv oder einer Fernmetastasierung äußert. Die Mehrzahl der Patienten verstirbt daran [1].

Das Immunsystem bildet die Grundlage der Tumorabwehr. Es hat einen großen Einfluss auf die Rezidiv- und Metastasierungs-wahrscheinlichkeit. Diese These wird unter anderem durch die folgenden Aspekte gestützt:

1. Organtransplantierte und damit immunsupprimierte Patienten haben ein höheres relatives Risiko, Malignome zu entwickeln als nicht organtransplantierte Menschen [2].
2. Viele Tumore sind histologisch durch infiltrierende Lymphozyten gekennzeichnet; diese Lymphozyten zählen

- 1 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
- 2 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

#### Schlüsselwörter

Anästhesie – Immunsystem – Tumorprogression – Langzeitverlauf

#### Keywords

Anaesthesia – Immune Suppression – Tumour Progression – Long-term Outcome

zu den CD8+-Zellen, für die eine starke antitumorale Aktivität gezeigt werden konnte [3].

3. Immunhistochemische Analysen der Primärtumore sowie der Metastasen deuten auf eine positive Korrelation beim Auftreten von den Tumor infiltrierenden Lymphozyten und einem verbesserten Langzeitüberleben der Patienten hin. Dieser Zusammenhang konnte bei Patienten mit Melanomen, kolorektalen Karzinomen und Ovarialkarzinomen gezeigt werden [4-6].

Während in der anästhesiologischen Forschung initial die Reduktion der anästhesiebedingten und -assoziierten Mortalität im Vordergrund stand, spielt dies in den letzten Jahren aufgrund der Entwicklung neuer Techniken, Überwachungsmöglichkeiten und einer verbesserten Ausbildung der Anästhesisten nur noch eine untergeordnete Rolle [7]. Vielmehr liegt das Augenmerk der anästhesiologischen Forschung und Versorgung nun in der Senkung der perioperativen Morbidität und der Reduktion anästhesiebedingter Nebenwirkungen. Beachtung hinsichtlich einer Morbiditätsbeeinflussung durch Anästhesieverfahren und Anästhetika finden neueste Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses von Anästhesieverfahren und Anästhetika auf das Immunsystem. Neben der Bedeutung dieser Effekte für infektiologische Komplikationen, gibt es zunehmend Befunde hinsichtlich eines signifikanten Einflusses des Immunsystems auf die Rezidiv- und Metastasierungsrate nach Tumoroperationen [1]. Im Rahmen der vorliegenden Übersichtsarbeit sollen aktuelle Aspekte der Forschung zum Einfluss des Anästhesieverfahrens bzw. der perioperativ verwendeten Medikation auf das Immunsystem bzw. auf den Langzeitverlauf von Tumorpatienten dargestellt werden.

**Das Immunsystem: Schlüsselstelle der Tumorprogression**

Eine Vielzahl von Daten weist darauf hin, dass der Organismus in der perioperativen Phase besonders anfällig für Metastasierung und Tumorwachstum

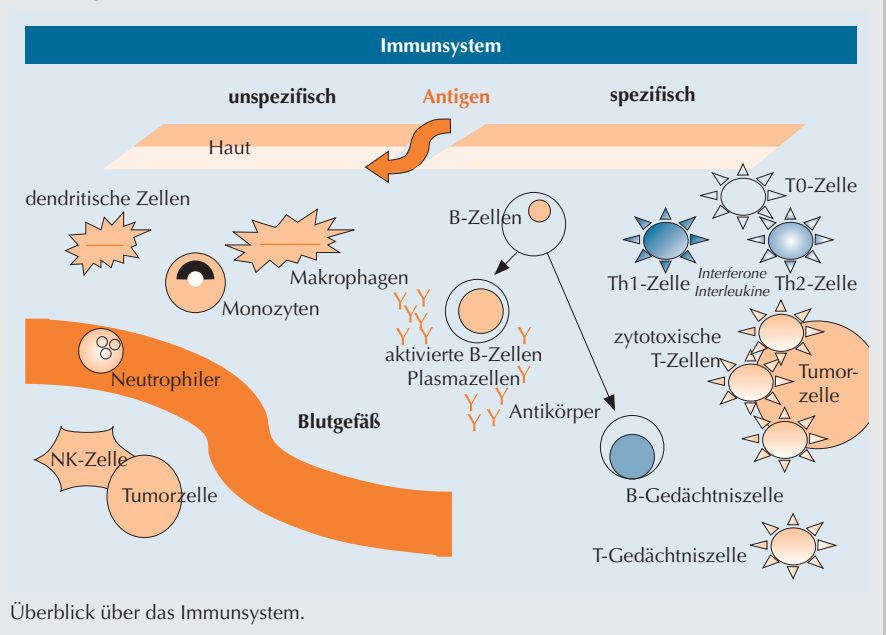
ist [1]. Die Wahrscheinlichkeit einer Tumormetastasierung hängt dabei im Wesentlichen von der Balance des Metastasierungspotentials des Tumors und den anti-tumoralen Abwehrmechanismen des Immunsystems ab. Diese Balance wird u.a. durch eine operationsbedingte Suppression der zellvermittelten Immunität beeinträchtigt, welche als erster Abwehrmechanismus gegen Tumorzellen verstanden wird und für die insbesondere zytotoxische T-Zellen und "Natürliche Killerzellen" (NK-Zellen) verantwortlich sind [1].

Das Immunsystem lässt sich in das angeborene, unspezifische und das erworbene, adaptive, spezifische Immunsystem untergliedern (Abb. 1). Zwischen den Systemen bestehen vielfältige Vernetzungen und Überschneidungen. Grundsätzlich führen körperfremde Zellen rasch zu einer Aktivierung des unspezifischen Immunsystems. Diese Immunantwort erfordert keine vorausgegangene Exposition mit dem Antigen. Die wesentlichen Komponenten des unspezifischen Immunsystems sind dabei die NK-Zellen sowie phagozytäre Zellen, wie Monozyten, Makrophagen und Granulozyten. NK-Zellen sind morphologisch den Lymphozyten ähnliche Zellen mit einer spontanen zytolytischen

Aktivität. Sie können durch  $\gamma$ -Interferon (IFN) und Interleukin (IL)-2 aktiviert werden und selbst  $\gamma$ -IFN produzieren [8]. Sie vermitteln eine unspezifische zelluläre Immunität und unterstützen die  $\gamma$ -IFN-sensible Immunantwort. Klinisch scheinen die NK-Zellen vor allem für die Tumorabwehr und die frühe Infektionsabwehr von Bedeutung zu sein [9,10]. So konnte gezeigt werden, dass – unabhängig von einer Operation – eine verminderte zytotoxische Aktivität von NK-Zellen mit einer gesteigerten Rate von Metastasen verknüpft ist [11]. Daten aus klinischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass ein niedriger perioperativer NK-Zell-Level mit einer gesteigerten tumorbedingten Morbidität und Mortalität verknüpft ist [11-13].

Die Rolle des Immunsystems wurde bereits ausführlich bei Bauer et al. [9] dargestellt und wird hier mit Bezug zur Tumorabwehr auszugsweise wiedergegeben. Das angeborene Immunsystem wird ergänzt durch das adaptive, antikörpervermittelte Immunsystem. Das wichtigste Bindeglied zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem stellt dabei die Antigenpräsentation durch Makrophagen dar [9]. Die Funktion der Makrophagen besteht in der direkten und unspezifischen

Abbildung 1



Überblick über das Immunsystem.

Abtötung von Mikroorganismen und Tumorzellen sowie in der Unterstützung des spezifischen lymphozytären Immunsystems durch Antigenpräsentation und co-stimulatorische Zytokinproduktion [9].

Antigenspezifische Killerzellen und Antikörper, deren Aktivität bei wiederholtem Kontakt mit dem Antigen aufgrund der Ausbildung eines „immunologischen Gedächtnisses“ stark zunimmt, sind in der Lage, Phagozyten zu stimulieren, bakterielle Toxine zu inaktivieren und Mikroorganismen, virusbefallene Zellen und Tumorzellen zu vernichten [9].

Die zentralen Zellen des adaptiven Immunsystems sind die Lymphozyten, hier vor allem die T- und die Immunglobulinproduzierenden B-Lymphozyten. Dabei wird nach dem initialen Kontakt mit einem Fremdanigen eine Kette von Reaktionen ausgelöst, die die Lymphozyten selbst und die Synthese von Zytokinen und Lymphozyten aktiviert. Durch die B-Lymphozyten werden dann die sogenannten Antikörper produziert. T-Zellen sind zuständig für die zellvermittelte Immunität, wobei hier die T-Helfer- und zytotoxischen T-Zellen zusammengefasst werden. Ein spezifischer Teil von T-Vorläuferzellen, sogenannte Th0-Zellen, differenzieren sich in sogenannten Th1- oder Th2-Zellen. Die Th1-Zellen produzieren im wesentlichen  $\gamma$ -IFN, dass die zellvermittelte Immunität begünstigt. Die Th2-Zellen produzieren u.a. IL-4 und/oder IL-10 und begünstigen die humorale Immunität in der Kontrolle der Antikörperproduktion. Dies führt aber ebenso zu einer Suppression der zellvermittelten Immunität und damit einer Immunsuppression. Die Kommunikation zwischen den verschiedenen Zellen des Immunsystems sowie die Dauer und Intensität einer Immunantwort wird durch die Produktion, Ausschüttung und Wirkung von Zytokinen bestimmt. Diese Zytokine (z.B. Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren, granulozytenstimulierende Faktoren) sind pluripotente Polypeptide bzw. kleine Proteine, die von immunkompetenten Zellen auf bestimmte Reize hin produziert und sezerniert werden. Sie entfalten ihre Wirkung durch Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren [9].

### Tumorabwehr

Die immunologische Tumorabwehr besteht sowohl aus dem unspezifischen als auch aus dem spezifischen Anteil des Immunsystems. Die wesentliche Frage dabei ist, inwiefern das Immunsystem in der Lage ist, diese malignen Zellen zu erkennen, eine Disseminierung zu unterbinden bzw. nach tumorchirurgischen Operationen im Körper verbliebene Tumorzellen zu eliminieren [1]. Initial haben Tumorzellen nur schwach antigene Eigenschaften und lösen daher keine Immunreaktion aus. In dieser Phase ist daher eine ungehinderte Proliferation und Mutation möglich [14]. Im Laufe der Zeit können Tumorzellen ihre Eigenschaften zunehmend verändern und ein größeres antigenes Potential entwickeln. Dadurch ist es dem Immunsystem zunehmend möglich, die Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren [8]. Studien im Tiermodell konnten zeigen, dass insbesondere zytotoxische T-Lymphozyten, NK-Zellen und Makrophagen Eckpfeiler für diesen Prozess darstellen [1]. Trotzdem entwickeln im Laufe der Zeit Tumorzellen verschiedenste Mechanismen, um den körpereigenen Abwehrmechanismen zu entgehen [8].

Perioperativ sind nicht nur immunologische Faktoren dafür verantwortlich, dass ein Metastasenwachstum unmittelbar nach der Tumoroperation begünstigt wird. Ebenso sind die folgenden Pathomechanismen von Bedeutung:

1. Malignes Gewebe ist oft nicht kohäsiv. Typisch ist, dass es oft stark vaskularisiert ist. Durch die chirurgische Manipulation wird das maligne Gewebe traumatisiert bzw. die tumornahen Blutgefäße beschädigt, so dass es zu einer „Aussaat“ von Tumorzellen in den Blutkreislauf kommen kann [15,16].
2. In Tieruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass es nach Entfernung des Primärtumors zu einer verstärkten Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie Angiostatin und Endostatin kommt. Neben einer verbesserten Wundheilung ist hierdurch mög-

licherweise die Entwicklung von Metastasen begünstigt [16].

3. Perioperativ können sich „schlafende Tumorzellen“, die trotz Tumorresektion im Organismus verbleiben, wieder in aktive, teilungsfähige Zellen umwandeln und im Langzeitverlauf zu Metastasen heranwachsen [17].

Nicht nur die chirurgische Manipulation und die Veränderung der Immunbalance durch den chirurgisch bedingten Stress scheinen sich auf den onkologischen Krankheitsverlauf auszuwirken. Auch die Anästhesie selbst hat möglicherweise profunde Effekte. Daten, die anhand von Zellkulturen oder Tierexperimenten gewonnen werden konnten, legen nahe, dass die operations-bedingte Stressantwort auf das Gewebetrauma, die Anästhesie und die Art und Qualität der Schmerztherapie für die perioperative Immunsuppression eine relevante Rolle spielen. Page et al. demonstrierten z.B. in einem Rattenmodell, dass eine suffiziente Schmerztherapie die OP-bedingte Anfälligkeit für eine Metastasierung senkt [18].

### Die perioperative Stressachse

Die derzeitigen Daten deuten darauf hin, dass das inflammatorische System, das neuroendokrine System und die Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse perioperativ einen negativen Einfluss auf das Immunsystem zu haben scheinen [1]. Schmerz und Angst – aber auch andere perioperative Faktoren wie Hypovolämie, Hypoxie, Azidose und systemisch wirksame Mediatoren aus dem OP-Gebiet – triggern eine neurohumorale perioperative Stressantwort [9, 19]. Dabei kommt es über spinale Mechanismen und durch die Stimulation der Hypophysen-Nebennierenrindenachse zum Teil zu einer erheblichen Zunahme der zirkulierenden Katecholamine und anderer Nebennierenrindenhormone [1]. Diese beeinträchtigen das spezifische und das unspezifische Immunsystem in seiner Funktion und tragen damit zur perioperativen Störung der Immunkompetenz bei [9,20,21]. In In-vitro-Studien konnten zeigen, dass Katecholamine

direkt das zelluläre Immunsystem mit seinen NK-Zellen, Makrophagen und zytotoxischen T-Zellen in ihrer Funktion beeinflussen [19]. Katecholamine können ebenso indirekt die zelluläre Immunität hemmen, indem sie die Produktion von Th1-Zytokinen (IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) und die Freisetzung von immunsuppressiven Faktoren wie IL-10 und TGF- $\beta$  stimulieren [16,22]. Im Umkehrschluss konnte gezeigt werden, dass es durch die Blockade des sympathischen Nervensystems zu einer Abmilderung des immunsuppressiven und des prokanzerogenen Effekts kommt [23].

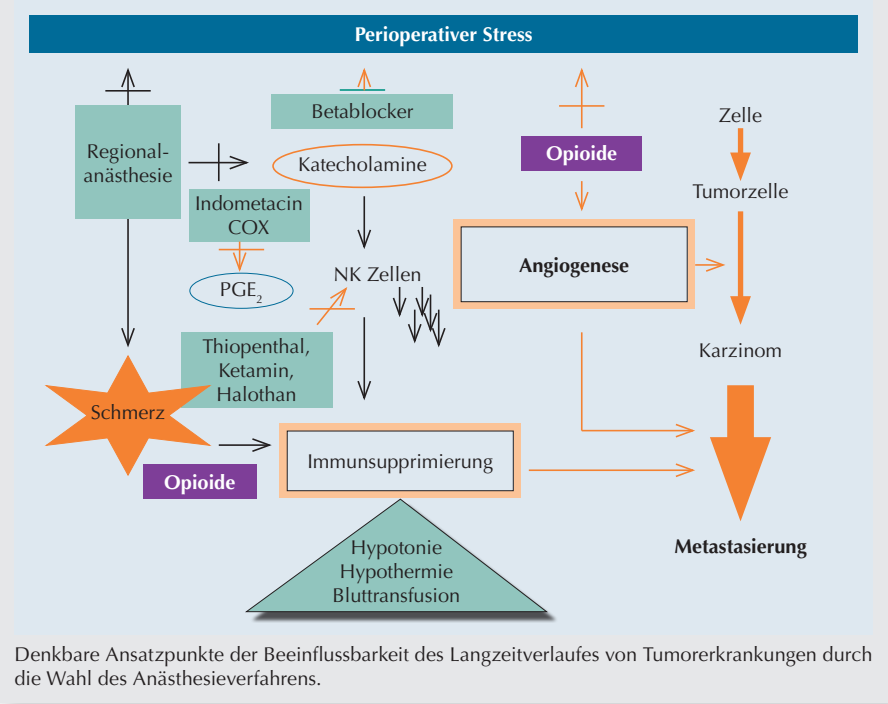
### Anästhesierelevante Medikamente und deren Einfluss auf die Immunfunktion und Abwehr von Tumorzellen

Anästhetika und Analgetika beeinflussen verschiedene molekularbiologische Kaskaden der Zellfunktion und wirken dadurch auf zelluläre Funktionen wie Zellproliferation, Angiogenese und Apoptose (s. Abb. 2). Durch diese Effekte kann es – neben den indirekten Effekten durch ihre Einflüsse auf die perioperative Stressreaktion – auch direkt zu einer Beeinflussung des Tumorwachstums und der Tumorzell dissemination kommen. Die meisten Daten hierzu stammen bislang aus Tiermodellen; Erkenntnisse hieraus erlauben deshalb noch keine Empfehlungen für die klinische Praxis. Dennoch sollen die wesentlichen Erkenntnisse aus diesen Studien hier zusammengefasst werden, um einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu geben.

#### Inhalative Anästhetika

Obgleich die Wirkung von Halothan auf das Tumorwachstum experimentell gut untersucht wurde, gibt es für die aktuell gebräuchlichen inhalativen Anästhetika wie Isofluran, Desfluran oder Sevofluran weniger Untersuchungsergebnisse. Die wenigen, bisher verfügbaren Daten, die aus In-vitro-Versuchen oder aus tierexperimentellen Arbeiten stammen, lassen jedoch einen Einfluss der inhalativen Anästhetika auf das Immunsystem erkennen [24]. So konnte in einem Mausmodell

Abbildung 2



gezeigt werden, dass Halothan und Isofluran die INF-abhängige Stimulation der NK-Zellen inhibieren [8,25]. In verschiedenen In-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Sevofluran die Freisetzung von Zytokinen (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ) aus NK-Zellen alteriert [8,26]. Diese marginalen Ergebnisse lassen jedoch vorerst noch keine klinische Implikation zu.

#### Thiopental und Ketamin

Bereits 1977 konnte gezeigt werden, dass Thiopental dosisabhängig die Immunfunktion negativ beeinflusst [27]. Ebenso konnte in einem Rattenmodell gezeigt werden, dass Ketamin und Thiopental jeweils zur Reduktion der NK-Zell-Aktivität führen; gleichzeitig kommt es zu einer verstärkten pulmonalen Retention von Tumorzellen und Metastasen [28]. Dazu wurden Ratten für eine Stunde mit Ketamin (80 mg/kg intraperitoneal), Thiopental (50mg/kg/h intravenös), Halothan (2%-3%) oder Propofol (10 mg/kg/h i.v.) anästhesiert. Anschließend wurden den Tieren Mamma-Adenokarzinomzellen injiziert. 24 Stunden später

wurde die Metastasenretention beurteilt und in einem dreiwöchigen Abstand die Anzahl der Lungenmetastasen erhoben. Ausgenommen Propofol reduzierten alle verwendeten Anästhetika die NK-Aktivität signifikant und führten zu einer vermehrten Anzahl von Lungenmetastasen. Dieser Effekt war am deutlichsten in der Gruppe der Tiere, die mit Ketamin behandelt worden waren. Ursächlich dafür scheint zu sein, dass Ketamin durch seine adrenergen Eigenschaften eine Schwächung der Funktion der NK-Zellen hervorruft. Durch die Gabe des nichtselektiven  $\beta$ -Blockers Nadolol konnte dieser Effekt verhindert werden. Allerdings fehlen bisher klinische Daten, die diesen Effekt als klinisch relevant bei Patienten bestätigen.

#### Propofol

Propofol hat sich in experimentellen Studien als Apoptose-induzierend erwiesen [29]. Dies wird zum einen über Oberflächenproteine und zum anderen über mitochondriale Mechanismen vermittelt. Durch die Apoptose-induzierenden Eigenschaften liegt es nahe, dass

Propofol einen anti-tumoralen Effekt haben könnte. Darüber hinaus konnte in einer Untersuchung am Mausmodell gezeigt werden, dass Propofol das Metastasenwachstum auf Grund einer verstärkten Aktivität von zytotoxischen T-Lymphozyten gegenüber Tumorzellen hemmt [30]. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Propofol die invasiv-wachsenden Eigenschaften von verschiedenen Tumor-Zelllinien reduzieren kann [31]. In einer tierexperimentellen In-vivo-Untersuchung verminderte Propofol in klinisch relevanten Konzentrationen von 3 bis 8 µg/ml die Invasionsfähigkeit von Tumorzellen. Ebenso kam es in diesen Untersuchungen, in der ein Lungenmetastasenmodell mit Osteosarkomzellen verwendet wurde, durch Propofol in einer Dosierung von 40 mg kg<sup>-1</sup>d<sup>-1</sup> zu einer signifikanten Reduktion des Metastasenwachstums. Wird Propofol mit Omega-3-Fettsäuren gekoppelt ((Propofol-Docosahexaenoate (Propofol-DHA) sowie Propofol-Eicosapentaenoate (Propofol-EPA)), gezeigt in einem anderen Modell, verstärken sich die antitumoralen Eigenschaften nochmal [29]. Propofol-DHA und Propofol-EPA scheinen beide das Wachstum von Tumorzellen zu reduzieren und ihnen die Fähigkeit zu nehmen, sich weiter im Körper auszubreiten und Sekundärtumore zu bilden. Diese experimentellen Daten weisen darauf hin, dass Propofol ein ideales Anästhetikum für Tumorpatienten darstellen könnte; dies muss jedoch durch klinische Studien bestätigt werden.

## Opioide

Bei onkologischen Operationen werden regelmässig Opioide zur Analgesie eingesetzt, sei es zur intraoperativen Supplementierung der Anästhesie als auch im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie. Ein potentieller Einfluss von Opioiden auf den Langzeitverlauf von Patienten mit Tumorerkrankungen wäre deshalb von weitreichendem Interesse. Wichtige Fragen in diesem Zusammenhang betreffen den generellen Einfluss von Opioiden auf das Tumorwachstum, worauf diese Effekte zurückzuführen

sind, ob dieser Einfluss ein substanz- oder ein gruppenspezifischer Effekt ist und wie dieser Einfluss möglicherweise moduliert werden kann. Vorweggenommen werden soll, dass der Einfluss der Opioide auf die Tumorprogression sowohl konzentrations- als auch wirkstoffabhängig ist. Daher werden im Folgenden wesentliche, in der Anästhesie eingesetzte Opioide einzeln dargestellt.

### Morphin

Für Morphin ist aus In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen seit längerem bekannt, dass es immunmodulatorische und immunsuppressive Eigenschaften aufweist und das Tumorwachstum beeinflusst [32,33]. Allerdings sind die Ergebnisse hierzu nicht einheitlich bzw. teilweise widersprüchlich. Bei Ratten kam es z.B. zu einem signifikant gesteigerten Wachstum von pulmonalen Metastasen nach einmaliger Morphingabe (5mg/kg intraperitoneal). Dieser Effekt war durch Naloxon reversibel [34]. Ergebnisse anderer Untersuchungen mit Morphin weisen dagegen auf einen hemmenden Effekt auf das Tumorwachstum sowie eine Hemmung der Metastasierung von Tumoren nach (Kurzzeit-) Morphingabe hin [18,35]. Komplexer und bisher noch völlig unklar ist der Effekt von chronischer Morphinapplikation auf das Tumorwachstum [36].

Die Effekte auf das Tumorwachstum lassen sich zum Teil durch molekulare Einflüsse des Morphins auf das Immunsystem erklären. Für Morphin konnte z.B. eine dosisabhängige Supprimierung der Zytotoxizität der NK-Zellen gezeigt werden [37]. Nachgewiesen werden konnte auch eine Stimulation der Endothelproliferation und der Angiogenese [38]. Die Angiogenese ist dabei für die Tumorphiliferation ein wichtiger Prozess, da Tumore nicht über eine Größe von 1-3 mm<sup>3</sup> hinauswachsen können, wenn nicht Blutgefäße für ihre konstante Versorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff gebildet werden, die ebenso einen Abtransport der metabolischen Abbauprodukte gewährleisten [39]. In-vivo-Untersuchungen konnten für Morphin zeigen, dass es in entsprechenden Dosierungen zu einer gesteigerten Neovaskularisation

von Brustkrebstumoren kommt. Nur in hohen Konzentrationen zeigte Morphin auf Endothelzellen einen zytotoxischen Effekt [38]. Spätere Studien konnten diesen konzentrationsabhängigen Effekt von Morphin auf Angiogenese und Apoptose im Allgemeinen und Tumorwachstum im Speziellen bestätigen [40,41]. Diese Studien legen die Vermutung nahe, dass Morphin in klinisch relevanten Dosierungen zu proangiogenetischen Effekten und damit zum Wachstum von Tumorzellen einschließlich Mikro-Metastasen führt. Dies könnte insbesondere für stärker vaskularisierte Tumore zutreffen und damit deren Wachstum verstärken. Mögliche Mechanismen sind die Aktivierung vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktoren (VEGF) und Veränderungen der endothelialen Barrierefunktion [42,43]. Es gibt jedoch auch Daten, die den protektiven Effekt von Morphin auf das Tumorwachstum erklären können. Morphin scheint darüber hinaus die adhäsiven und invasiven Eigenschaften von Tumorzellen zu hemmen; die adhäsiven Eigenschaften sind dabei µ-Opioid-rezeptorabhängig, die invasiven nicht [44]. Außerdem induziert Morphin die Apoptose von Tumorzellen, z.B. via p53-Phosphorylierung [45]. Neben Morphin scheinen auch dessen Abbauprodukte Effekte auf das Tumorwachstum zu vermitteln. Humorale und zelluläre Immunveränderungen (im Sinne eines Tumor-progressiven Effektes) durch Morphin werden u.a. über die Abbauprodukte Morphin-3-Glukuronid und Morphin-6-Glukuronid vermittelt [46]. Insgesamt zeigen diese vor allem tierexperimentellen Daten neben dem tumorwachstumsfördernden Effekt von Morphin durch Angiogenesestimulation auch einen tumorprotektiven Effekt durch Einfluss auf Adhäsivität, Invasivität von Tumorzellen sowie Apoptose. Postuliert werden könnte deshalb, dass abhängig von der Relevanz dieser Faktoren Morphin eher einen protektiven oder einen negativen Effekt aufweist. Ein genereller Effekt von Morphin und eine klinische Empfehlung für oder gegen Einsatz kann deshalb zur Zeit nicht gesehen bzw. gegeben werden.

### Fentanyl

Aus derzeitiger Studienlage ebenfalls uneinheitlich zu bewerten ist der Effekt von Fentanyl auf das Immunsystem und den onkologischen Langzeitverlauf. Zwar konnte in einer Studie an gesunden Probanden [n=7] nach der Applikation von intravenösem Fentanyl (verwendete Dosierung: Bolus 3 µg/kg gefolgt von einer zweistündigen Fentanylinfusion mit 1,2 µg/kg/h) eine Zunahme der NK-Zellen gemessen werden [47]. Unter operativen Bedingungen zeigte sich jedoch das Gegenteil: In einer klinischen Studie (hier wurden sowohl Patienten mit benignen als auch malignen Grunderkrankungen eingeschlossen) wurde für eine Fentanylmedikation bei operativem Stimulus gezeigt, dass es sowohl bei der Applikation von kleineren Fentanyl-dosierungen (bis 6 µg/kg intraoperativ) als auch in hohen Dosierungen (75-100 µg/kg intraoperativ) zu einer Supprimierung der NK-Zell-Zytotoxizität kommt. Dieser Effekt war initial in beiden Gruppen vergleichbar; in der Patientengruppe, die perioperativ die hohe Fentanyl-dosierung bekommen hatte, jedoch prolongiert und am 2. postoperativen Tag immer noch vorhanden. Der postoperative Analgetikabedarf war in beiden Gruppen vergleichbar und erklärt diesen Effekt nicht. Tierexperimentelle Daten spiegeln diese widersprüchlichen Ergebnisse wider und lassen ebenso wie beim Morphin derzeit keine Empfehlung zu.

### Andere Opioide

Für Tramadol, das neben seinen Eigenschaften als µ-Rezeptor-Agonist auch noradrenerge und serotonerge Eigenschaften besitzt, konnte sowohl im Tiermodell als auch unter klinischen Untersuchungsbedingungen eine Stimulation der NK-Zellaktivität nachgewiesen werden [48,49]. Im Tiermodell konnte hier ebenso gezeigt werden, dass es nach der Gabe von Tramadol zu einem geringeren Heranwachsen von pulmonalen Metastasen kommt [48]. Die wenigen Daten zu Tramadol weisen deshalb auf einen eher protektiven Effekt hin.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirkung der Opioide im Rahmen eines Tumorgeschehens nicht end-

gültig bewertet werden kann. Es scheint so, dass Opioide einen Einfluss auf Faktoren haben, die das Tumorstadium und den Langzeitverlauf von Tumorerkrankungen beeinflussen. Inwiefern dies relevant für den Langzeitverlauf der onkologischen Grunderkrankung ist, bedarf kontrollierter klinischer Studien. Erst dann können Empfehlungen zum Gebrauch der Opioide bei Patienten mit Tumorerkrankungen gegeben werden. Unzweifelhaft ist jedoch, dass einer adäquaten Schmerztherapie nicht nur allein wegen ethischer Grundsätze der Vermeidung von Opioiden der absolute Vorrang zu geben ist. Studien zeigen übereinstimmend, dass Schmerzen selbst immunsuppressiv und mit einer erhöhten Anfälligkeit für ein Metastasenwachstum verbunden sind [1,8,18].

### Nichtopioidanalgetika

In verschiedenen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass verschiedene Tumore zu einer Überexpression von Cyclooxygenasen (COX), insbesondere der COX-2-Isoform, neigen. Die Folge ist eine vermehrte Prostaglandin-Bildung, die verschiedene tumorwachstumsfördernde Prozesse wie z.B. eine Hemmung der zytotoxischen Wirksamkeit von NK-Zellen an den Tumorzellen und angiogenetische Prozesse initiiert. Diese Zusammenhänge führten zu dem Therapieansatz, Tumorpatienten, z.B. Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, mit COX-2-Hemmern zu behandeln [50]. Mittlerweile bestätigen eine Vielzahl epidemiologischer, klinischer und tierexperimenteller Daten die Wirksamkeit von COX-2-Hemmern auf das Tumorstadium, vor allem von kolorektalen Tumoren. COX-2-Hemmer scheinen, wahrscheinlich u.a. über eine Apoptoseinduktion, Verminderung der angiogenetischen Faktoren [51-53] und eine verminderte Dichte der Mikrovaskularisation [54,55], sowohl das Wachstum als auch die Metastasierung von Tumoren zu vermindern [54,56,57]. Tierexperimentell konnte ebenfalls demonstriert werden, dass es unter der chronischen Einnahme von Morphin zu einer gesteigerten Expression der COX-2 in Tumorzellen kommt [58]. Dies legt

nahe, dass bei einer Kombination von COX-2-Inhibitoren mit Morphin die Effekte von Morphin auf das Tumorstadium zumindest ausgeglichen werden. Die Gabe von COX-2-Hemmern bei Patienten mit einem Tumorstadium könnte – auch wenn kein Morphin verabreicht wird – das Tumorstadium bzw. die Rezidivrate vermindern und die Prognose der Patienten verbessern. Die genaue Applikationsweise, d.h. ob hier eine einmalige perioperative Gabe ausreichend ist oder ob dieser Effekt nur bei der Langzeitgabe zu verzeichnen ist, muss allerdings in klinischen Studien noch evaluiert werden.

### α-Blocker

2005 konnte erstmals die Präsenz von α<sub>2</sub>-Adrenorezeptoren in menschlichen Mammakarzinom-Zelllinien gezeigt werden [59]. 2008 wurde in einem Mausmodell ein signifikant verstärktes Wachstum von Mammatumorzellen durch die Gabe eines α-Agonisten demonstriert [60]. In-vitro-Untersuchungen konnten parallel dazu zeigen, dass eine zweitägige Inkubation der Mammakarzinomzellen mit Clonidin (0,1 mg/kg/d) oder Dexmedetomidin (0,05mg/kg/d) die Proliferation der Karzinomzellen steigert. Die α<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten Yohimbine (0,5mg/kg/d) und Rauwolschine (0,5mg/kg/d) hoben komplett die Effekte von Clonidin auf. Rauwolschine alleine war sogar in der Lage, das Tumorstadium zu verringern. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Clonidin eine tumorwachstumssteigernde, α-Blocker dagegen eine möglicherweise hemmende (und damit protektive) Wirkung bei Patientinnen mit Mammakarzinom haben könnten. Ob diese erhobenen Daten sich in weiteren Studien bestätigen und ob sie klinische Relevanz haben, muss allerdings noch untersucht werden.

### β-Blocker

Hasegawa et al. zeigten in einem Mausmodell einen Zusammenhang zwischen Stress, Tumorstadium und Aktivierung von β-Rezeptoren [61]. Die kombinierte Gabe eines β-Blockers und eines COX-Inhibitors verbessert dagegen die Immunkompetenz und reduziert das

Risiko einer Metastasierung [55]. Palm et al. demonstrierten in einem tierexperimentellen Prostata-Karzinommodell, dass die Gabe von  $\beta$ -Blockern eine lumbale Lymphknotenmetastasierung inhibiert [62]. Klinische Studien hierzu finden gerade statt, Ergebnisse stehen allerdings noch aus.

### Einfluss des Anästhesieverfahrens auf eine Tumorprogression

Die Wahl der Anästhetika hat – wie zuvor beschrieben – möglicherweise einen direkten Einfluss auf das Immunsystem, der in vielen Fällen negativ im Sinne eines ungünstigen Langzeitverlaufes von Tumorerkrankungen sein kann. Regionalanästhesieverfahren scheinen dagegen in vielfacher Weise in der Lage zu sein, sowohl direkt als auch indirekt das Tumorwachstum günstig zu beeinflussen. Bekanntermaßen kann durch die Anwendung von Regionalanästhesieverfahren der Bedarf an volatilen Anästhetika und Opioiden wesentlich reduziert und damit deren potentiell tumorfördernder Effekt zumindest abgeschwächt werden. Ein weiterer Vorteil der Regionalanästhesie ist die direkte Reduktion der neuroendokrinen, operationsbedingten Stressantwort. Ebenso wird die Aktivierung einer peripheren Stressantwort durch die Blockade der efferenten Nerven und des sympathischen Nervensystems unterbunden [1]. Diese Reduktion der Stressantwort wirkt dem operationsbedingten Einfluss auf das Immunsystem entgegen, der ein wesentlicher Aspekt der operationsbedingten Anfälligkeit für Tumorwachstum und -dissemination ist. Tierexperimentell wird die Hypothese des protektiven Effektes von Regionalanästhesieverfahren auf perioperative tumor“fördernde“ Immunveränderungen durch gute Daten gestützt. Wada et al. konnten in einer 2007 veröffentlichten Arbeit mit Hilfe eines tierexperimentellen Lebertumor-Modells zeigen, dass die Supplementierung einer Sevofluran-Narkose mit einer Spinalanästhesie die operationsbedingte Veränderung mononuklealer Zellen in der Leber positiv beeinflusst [63]. Durch die Spinalanästhesie konnte ebenfalls die

Tumor-Metastasierungsrate signifikant reduziert werden [63]. Dieser protektive Effekt einer Regionalanästhesie auf die perioperative Immunantwort und das Tumorwachstum bzw. die Metastasierungsrate wird durch weitere tierexperimentelle Daten unterstützt [18,64].

Kontrolliert-randomisierte, prospektive Studien zum Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die Immunantwort als potentieller Promotor für eine Tumorprogression und den Einfluss auf den Langzeitverlauf von onkologischen Erkrankungen liegen bisher nicht vor. In den letzten Jahren wurden jedoch vermehrt retrospektive Studien publiziert, die eine klinische Relevanz der tierexperimentellen Daten zum protektiven Effekt einer Regionalanästhesie auf den Langzeitverlauf von Tumorerkrankungen vermuten lassen.

Eine retrospektive Studie an 4.329 Patienten konnte z.B. positive Effekte einer Lokalanästhesie zur Durchführung einer primären Exzision eines malignen Melanoms zeigen [65]. Dabei hatten die Patienten, bei denen die Exzision in einer Lokalanästhesie durchgeführt wurde, einen deutlichen Vorteil mit Bezug auf die Tumorprogression, während die Patienten, die eine Vollnarkose erhielten, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hatten, an ihrer Tumorerkrankung zu versterben (Relatives Risiko 1,46,  $p < 0,0001$ ). Die Autoren schlussfolgerten, dass für die Exzision eines malignen Melanoms eine Allgemeinanästhesie, wenn möglich, vermieden werden sollte.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden 129 konsekutive Mammakarzinom-Patientinnen untersucht, die sich einer Mastektomie mit gleichzeitiger axillärer Lymphknotenausräumung unterziehen mussten. Bei allen Patientinnen war dazu eine Allgemeinanästhesie durchgeführt worden, die aber bei 50 Patientinnen mit einem Paravertebralblock kombiniert worden war. Über einen in Höhe von Th2-3 eingeführten Paravertebralkatheter wurde präoperativ beginnend bis 48 Stunden postoperativ Levobupivacain 0,25% appliziert. Die restlichen 79 Patientinnen erhielten eine alleinige Allgemeinanästhesie und wurden postoperativ mit einer opioidbasierten Analgesie versorgt. Das metastasenfreie

Überleben nach 24 Monaten betrug in der Paravertebral-Gruppe 94% (95% Konfidenzintervall, 87-100%) vs. 82% (74-91%) in der Allgemeinanästhesie-Gruppe mit postoperativen Opioiden sowie 94% (87-100%) vs. 77% (68-87%) nach 36 Monaten ( $p=0,012$ ) [66]. Die Patientinnen in der Paravertebral-Gruppe hatten damit ein ungefähr vierfach reduziertes Risiko für ein Tumorrezidiv. Die Schwere der Tumorerkrankung, der Östrogenrezeptorstatus, sich anschließende Therapieschemata (Radio-, Chemo- bzw. Hormontherapie) sowie die Prognosefaktoren in beiden Gruppen waren vergleichbar.

Ebenso retrospektiv wurden Patienten mit einem Prostatakarzinom, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten und entweder eine Kombinationsanästhesie aus Allgemeinanästhesie plus Epiduralanästhesie [ $n=102$ ] oder einer Allgemeinanästhesie plus Opioidanalgesie [ $n=123$ ] bekommen hatten, hinsichtlich einer rezidivfreien Überlebensrate untersucht [67]. Definiert war der primäre Endpunkt „Rezidiv“ als detektierbarer Anstieg des prostataspezifischen Antigens. Dabei zeigten die Patienten in der Gruppe mit der Kombinationsanästhesie eine um 57% geringere Rezidivrate (95% Konfidenzintervall 17-78%) verglichen mit der Gruppe der Patienten mit alleiniger Allgemeinanästhesie. Die Hazard ratio wurde mit 0,43 (95% Konfidenzintervall 0,22-0,83  $p < 0,012$ ) berechnet. Mit dieser Studie konnten Hinweise dafür gegeben werden, dass der Einsatz einer perioperativen Epiduralanästhesie zur offenen Prostatektomie mit einer signifikant niedrigeren Rezidivrate assoziiert ist und sich deshalb positiv auf den Langzeitverlauf der Tumorerkrankung auswirken könnte. Eine andere Studie mit gleichem Ansatz (Patienten nach Prostatektomie unter Allgemeinanästhesie oder PDA) konnte keinen Unterschied mit Hinblick auf Tumorrezidive zwischen den Therapiegruppen zeigen; allerdings war das Studienkollektiv kleiner bei zusätzlich ungleicher Verteilung der Patienten in den Gruppen [68].

Am Kollektiv kolonchirurgischer Tumoroperationen [ $n=177$ ] konnte gezeigt werden, dass die perioperative Anwen-

dung einer supplementierenden Epiduralanästhesie im Vergleich zu einer alleinigen Allgemeinanästhesie mit einem besseren Langzeitverlauf der Tumorerkrankung verbunden war [69]. Dabei konnte gezeigt werden, dass bis zum Zeitpunkt 1,46 Jahre nach stattgehabter Operation in der Patientengruppe ohne Epiduralanalgesie das Risiko zu versterben 4,65 mal größer war als in der Gruppe mit Epiduralanalgesie ( $p=0,012$ , 95% Konfidenzintervall [1,40-15,42]). Im weiteren Verlauf konnte dieser zunächst signifikante Vorteil der Epiduralgruppe nicht mehr nachgewiesen werden.

In einer anderen, ebenfalls retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von Patienten mit kolorektalen Tumoren, die sich der Tumoroperation entweder in alleiniger Allgemeinanästhesie [ $n=253$ ] oder in einer Allgemeinanästhesie mit Epiduralanalgesie [ $n=256$ ] unterzogen hatten, analysiert. In der Post-hoc-Analyse konnte hier gezeigt werden, dass Patienten mit einem Alter über 64 Jahre eine geringere Inzidenz eines Tumorrezidivs hatten und damit von der Anwendung einer supplementierenden Epiduralanalgesie zu profitieren scheinen. Für jüngere Patienten konnte dieser Zusammenhang nicht gezeigt werden ( $p=0,01$ ). Betrachtet man die gesamte untersuchte Studienpopulation, so konnte kein Zusammenhang mit dem Auftreten eines Tumorrezidivs und der Wahl des Analgesieverfahrens gefunden werden (Hazard ratio 0,82 (95% Konfidenzintervall 0,49-1,35,  $p=0,43$ ) [70]. Die zugrundeliegende Erklärung für den Vorteil der Anwendung der Epiduralanalgesie bei älteren Patienten bleibt aufgrund des retrospektiven Studienansatzes spekulativ. Sie kann möglicherweise in einer Veränderung des Immunsystems beim alternden Patienten liegen. Ebenso werden von älteren Menschen aufgrund des geänderten kardiovaskulären Risikoprofils oft  $\beta$ -Blocker eingenommen, für die eine Verbesserung der Immunkompetenz gezeigt werden konnte [55]. Die Ergebnisse aus diesen retrospektiven Studien benötigen unbedingt prospektive klinische Untersuchungen, um Empfehlungen für den klinischen Alltag ableiten zu können.

### Wärmehaushalt

Bekannterweise ist eine perioperative Hypothermie mit einer erhöhten Rate von Wundinfektionen verbunden [71]. Ebenso ist eine perioperative Hypothermie mit einem erhöhten Blutverlust assoziiert und prädisponierend für perioperative Bluttransfusion [72]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Hypothermie in Kombination mit einer Operation und einer Allgemeinanästhesie zu einer Reduktion der zellvermittelten Immunität führt. Dies zeigt sich insbesondere in der verminderten Funktionalität der NK-Zellen. In einem Lungenkarzinom-Modell an der Ratte führte eine Hypothermie zu einer signifikant höheren Metastasierungsrate [73]. In einer retrospektiven klinischen Untersuchung konnte dieser negative Effekt jedoch nicht bestätigt werden [74]. Trotzdem scheint es aufgrund anderer Parameter klinisch wichtig, eine Normothermie aufrechtzuerhalten. Durch einen perioperativen Temperaturerhalt vermindert sich die Infektionsrate, der Blutverlust und der Bedarf an Blutprodukten, so dass dadurch indirekt ein positiver Effekt auf den Verlauf der Tumorerkrankung möglich wäre.

### Bluttransfusion

Onkologische Erkrankungen sind oft von einer Tumoranämie begleitet. Die Arbeitsgruppe Caro et al. konnte zeigen, dass bei Patienten mit den unterschiedlichsten Tumorerkrankungen die Anämie ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität ist [75]. Aber nicht nur die Anämie, sondern auch die Transfusion von Blutprodukten scheint einen ungünstigen Einfluss auf das onkologische Outcome dieser Patientengruppe zu haben. Schon 1973 postulierte die Arbeitsgruppe um Opelz et al. die Theorie einer "transfusion-related immunomodulation (TRIM)". Die Arbeitsgruppe hatte festgestellt, dass Patienten nach einer Nierentransplantation, die mehr als 10 Erythrozytenkonzentrate bekamen, ein besseres Transplantatergebnis hatten [76]. Dies legt die Hypothese nahe, dass auch Tumorpatienten durch eine

TRIM-bedingte Immunsuppression unter einem erhöhten Risiko stehen, wenn sie perioperativ Fremdblut erhalten.

Nach einer aktuellen Metaanalyse von Amato et al. konnte diese Hypothese bei Patienten mit kolorektalen Tumoren bestätigt werden. In dieser Untersuchung analysierten die Autoren die Ergebnisse von 36 Studien mit einer Patientenzahl von insgesamt 12.000 Patienten. Sie fanden dabei eine moderate Assoziation zwischen einer perioperativen Bluttransfusion und einem Tumorrezidiv bei einer Odds ratio von 1,42 (95% Konfidenzintervall 1,20-1,67) [77]. Nach diesen Ergebnissen sollte sich eine restriktive Gabe von Fremdblut positiv auf das Langzeit-Überleben von Patienten mit dieser Tumorentität auswirken. Andererseits zeigen Untersuchungsergebnisse bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas, die perioperativ bzw. in einem Zeitfenster bis zu 30 Tagen postoperativ eine Transfusion erhalten haben, keinen signifikanten Einfluss auf deren Tumorerkrankung [78].

Betrachtet man die aktuelle Literatur, die sich mit einem eventuellen Zusammenhang von Transfusionen und dem Outcome beschäftigt, zusammenfassend, so kommen die insgesamt etwa 200 Veröffentlichungen zu diesem Thema zu keinem klaren Konsens. Die primäre Frage muss daher lauten, ob eine Anämie an sich als schlechtere Ausgangsprognose gelten muss oder eine Transfusion zum Ausgleich der Anämie entscheidend ist. Diese Frage scheint bisher nicht eindeutig beantwortet zu sein. Es scheint sich jedoch zu bestätigen, dass Patienten mit einer Tumoranämie und nachfolgender Transfusion zu einem schlechteren Outcome „tendieren“ als Patienten ohne Transfusion. Diese vage Aussage muss jedoch durch randomisierte prospektive Studien geprüft werden.

### Ausblick

Die Ergebnisse der Grundlagenforschung und erste klinische Daten aus retrospektiven Untersuchungen legen nahe, dass im Rahmen der Anästhesie durch die Wahl der Medikation und des Anästhesieverfahrens der Langzeitverlauf



von onkologischen Erkrankungen beeinflussbar sein könnte. Regionalanästhesien könnten, das zeigen retrospektive Daten, günstig sein. Eine klare Aussage zu einzelnen Substanzen, insbesondere den Opioiden, ist dagegen bisher nicht möglich; dies liegt wahrscheinlich an ihrem Einfluss auf multiple, immunologische und tumorzellbeeinflussende andere Effekte (wie Invasivität der Tumorzellen und Apoptose), dessen Nettoeffekt wahrscheinlich von vielen Faktoren abhängt. Aufgrund der hohen Relevanz der geschilderten Fragestellung besteht aber unbedingt weiterer Bedarf an der Durchführung experimenteller als auch klinischer prospektiver Studien mit entsprechend großen Fallzahlen.

## Literatur

1. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 2010;110:1636-43.
2. Sheil AG. Organ transplantation and malignancy: inevitable linkage. *Transplant Proc* 2002;34:2436-7.
3. Whiteside TL, Parmiani G. Tumor-infiltrating lymphocytes: their phenotype, functions and clinical use. *Cancer Immunol Immunother* 1994;39:15-21.
4. Clemente CG, Mihm MC, Jr., Bufalino R, Zurrida S, Collini P, Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996;77:1303-10.
5. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:203-13.
6. Naito Y, Saito K, Shiiba K, et al. CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:3491-4.
7. Gottschalk A, Van Aken H, Zenz M, Standl T. Ist Anästhesie gefährlich? *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:469-74.
8. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105:106-15.
9. Bauer M, Rensing H, Ziegenfuss T. [Anesthesia and perioperative immune function]. *Anaesthesist* 1998;47:538-56.
10. Moretta A, Bottino C, Mingari MC, Biassoni R, Moretta L. What are natural killer cell? *Nature Immunology* 2002;3:6-8.

11. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural killer cells and cancer. *Cancer* 1996;77:1226-43.
12. Takeuchi H, Maehara Y, Tokunaga E, Koga T, Kakeji Y, Sugimachi K. Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:574-8.
13. Koda K, Saito N, Takiguchi N, Oda K, Nunomura M, Nakajima N. Preoperative natural killer cell activity: correlation with distant metastases in curatively resected colorectal carcinomas. *Int Surg* 1997;82:190-3.
14. 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.
15. Yamashita JI, Kurusu Y, Fujino N, Saisyoji T, Ogawa M. Detection of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer undergoing lobectomy by video-assisted thoracic surgery: a potential hazard for intraoperative hematogenous tumor cell dissemination. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:899-905.
16. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003;17 Suppl 1:S27-36.
17. Demicheli R, Miceli R, Moliterni A, et al. Breast cancer recurrence dynamics following adjuvant CMF is consistent with tumor dormancy and mastectomy-driven acceleration of the metastatic process. *Ann Oncol* 2005;16:1449-57.
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.
19. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595-638.
20. van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, Braxton CC, Lowry SF. Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996;97:713-9.
21. Kutteh WH, Rainey WE, Carr BR. Glucocorticoids inhibit lipopolysaccharide-induced production of tumor necrosis factor-alpha by human fetal Kupffer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:296-301.
22. Platzer C, Docke W, Volk H, Prosch S. Catecholamines trigger IL-10 release in acute systemic stress reaction by direct stimulation of its promoter/enhancer activity in monocytic cells. *J Neuroimmunol* 2000;105:31-8.
23. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Page GG, Stefanski V, Shakhar K. Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation* 2000;8:154-64.
24. Santamaria LB, Schifilliti D, La Torre D, Fodale V. Drugs of anaesthesia and cancer. *Surgical Oncology* 2009;1-19.
25. 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.
26. Mitsuhashi H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:529-34.

27. Duncan PG, Cullen BF, Ray-Keil L. Thiopental inhibition of tumor immunity. *Anesthesiology* 1977;46:97-101.
28. Melamed R, Rosenne E, Shakhar K, Schwartz Y, Abudarham N, Ben-Eliyahu S. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a beta-adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun* 2005;19:114-26.
29. Siddiqui RA, Zerouga M, Wu M, Castillo A, Harvey K, Zaloga GP. Anticancer properties of propofol-docosahexaenoate and propofol-eicosapentaenoate on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2005;7:645-54.
30. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007;29:477-86.
31. Mammoto T, Mukai M, Mammoto A, Yamanaka Y, Hayashi Y, Mashimo T. Intravenous anaesthetic, propofol inhibits invasion of cancer cells. *Cancer Lett* 2002;184:165-70.
32. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995;83:500-8.
33. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997;121:834-40.
34. Simon RH, Arbo TE. Morphine increases metastatic tumor growth. *Brain Res Bull* 1986;16:363-7.
35. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain* 1993;54:21-8.
36. Koodie L, Ramakrishnan S, Roy S. Morphine suppresses tumor angiogenesis through a HIF-1alpha/p38MAPK pathway. *Am J Pathol* 2010;177:984-97.
37. 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.
38. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002;62:4491-8.
39. Sooriakumaran P, Kaba R. Angiogenesis and the tumour hypoxia response in prostate cancer: a review. *Int J Surg* 2005;3:61-7.
40. Lam CF, Chang PJ, Huang YS, et al. Prolonged use of high-dose morphine impairs angiogenesis and mobilization of endothelial progenitor cells in mice. *Anesth Analg* 2008;107:686-92.
41. Ustun F, Durmus-Altun G, Altaner S, Tuncbilek N, Uzal C, Berkarda S. Evaluation of morphine effect on tumour angiogenesis in mouse breast tumour model, EATC. *Med Oncol*.
42. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JG, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvasc Res* 2006;72:3-11.
43. Singleton PA, Moreno-Vinasco L, Sammani S, Wanderling SL, Moss J, Garcia JG. Attenuation of vascular permeability by methylnaltrexone: role of mOP-R and S1P3 transactivation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37:222-31.
44. Harimaya Y, Koizumi K, Andoh T, Nojima H, Kuraishi Y, Saiki I. Potential ability of morphine to inhibit the adhesion, invasion and metastasis of metastatic colon 26-L5 carcinoma cells. *Cancer Lett* 2002;187:121-7.
45. Tegeder I, Grosch S, Schmidtko A, et al. G protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res* 2003;63:1846-52.
46. Hashiguchi S, Morisaki H, Kotake Y, Takeda J. Effects of morphine and its metabolites on immune function in advanced cancer patients. *J Clin Anesth* 2005;17:575-80.
47. Yeager MP, Procopio MA, DeLeo JA, Arruda JL, Hildebrandt L, Howell AL. Intravenous fentanyl increases natural killer cell cytotoxicity and circulating CD16(+) lymphocytes in humans. *Anesth Analg* 2002;94:94-9, table of contents.
48. Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol* 2002;129:18-24.
49. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90:1411-4.
50. Ghosh N, Chaki R, Mandal V, Mandal SC. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. *Pharmacol Rep* 62:233-44.
51. Wei D, Wang L, He Y, Xiong HQ, Abbruzzese JL, Xie K. Celecoxib inhibits vascular endothelial growth factor expression in and reduces angiogenesis and metastasis of human pancreatic cancer via suppression of Sp1 transcription factor activity. *Cancer Res* 2004;64:2030-8.
52. Jones MK, Wang H, Peskar BM, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 1999;5:1418-23.
53. Rozic JG, Chakraborty C, Lala PK. Cyclooxygenase inhibitors retard murine mammary tumor progression by reducing tumor cell migration, invasiveness and angiogenesis. *Int J Cancer* 2001;93:497-506.
54. Roche-Nagle G, Connolly EM, Eng M, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Antimetastatic activity of a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Br J Cancer* 2004;91:359-65.
55. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, et al. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2042-52.
56. Sinicrope FA, Gill S. Role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23:63-75.
57. Kern MA, Haugg AM, Koch AF, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition induces apoptosis signaling via death receptors and mitochondria in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2006;66:7059-66.
58. Farooqui M, Li Y, Rogers T, 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.
59. Vazquez SM, Mladovan AG, Perez C, Bruzzone A, Baldi A, Luthy IA. Human breast cell lines exhibit functional alpha2-adrenoceptors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:50-61.
60. Bruzzone A, Pinero CP, Castillo LF, et al. Alpha2-adrenoceptor action on cell proliferation and mammary tumour growth in mice. *Br J Pharmacol* 2008;155:494-504.
61. Hasegawa H, Saiki I. Psychosocial stress augments tumor development through beta-adrenergic activation in mice. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:729-35.
62. Palm D, Lang K, Niggemann B, et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006;118:2744-9.
63. Wada H, Seki S, Takahashi T, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007;106:499-506.
64. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94:1066-73.

65. Schlagenhauß B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2000;10:165-9.
66. 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.
67. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180-7.
68. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth* 2010;57:107-12.
69. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008;107:325-32.
70. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010;113:27-34.
71. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
72. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008;108:71-7.
73. Ben-Eliahu S, Shakhar G, Rosenne E, Levinson Y, Beilin B. Hypothermia in barbiturate-anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis: a role for adrenergic mechanisms. *Anesthesiology* 1999;91:732-40.
74. Yucel Y, Barlan M, Lenhardt R, Kurz A, Sessler DI. Perioperative hypothermia does not enhance the risk of cancer dissemination. *Am J Surg* 2005;189:651-5.
75. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21.
76. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973;5:253-9.
77. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005033.
78. Clark E, Connor S, Taylor MA, et al. Perioperative transfusion for pancreaticoduodenectomy and its impact on prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2007;9:472-7.

### Korrespondenz- adresse



**Dr. med.**  
**Antje Gottschalk**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A1  
48129 Münster, Deutschland

E-Mail:  
antjegottschalk@gmx.net