

เทคนิคการดมยาสลบกับผลต่อการเกิดมะเร็งซ้ำ

ศศิมา ดุสิตเกษม*, ลลิตทิพย์ วาริสุนทร*

*ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 10400 ประเทศไทย

Anesthetic Techniques and Cancer Recurrence

Sasima Dusitkasem*, Lalinthip Vareesunthorn*

*Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, 10400 Thailand

กลไกการแพร่กระจาย (metastasis) ของเซลล์มะเร็งค่อนข้างซับซ้อน เมื่อมีเซลล์มะเร็งเกิดขึ้น ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะตรวจพบและพยายามกำจัดเซลล์เหล่านั้น อย่างไรก็ตาม ในระหว่างการรักษาโดยการผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกมะเร็งออก กลับพบว่า การผ่าตัดและการดมยาสลบมีผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันโดยตรง เช่น ภาวะ stress response ทำให้เกิดการกดการทำงานของระบบ cell-mediated immunity (CMI) โดยเฉพาะ innate immunity โดยทำให้ NK cell ทำงานได้ลดลง (stress-induced attenuation of NK cell activity) ส่วนยาและเทคนิคการให้ยาระงับความรู้สึก ที่ใช้จะมีผล กดการทำงานของภูมิคุ้มกัน ซึ่งอาจนำไปสู่การเติบโตและอัตราการเป็นมะเร็งซ้ำได้ นอกจากนี้ ในปัจจุบันมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับผลของ regional anesthesia เทียบกับ general anesthesia ในด้านการเกิดมะเร็งซ้ำและการแพร่กระจายของมะเร็ง (cancer recurrence and metastasis) เนื่องจาก regional anesthesia สามารถลด surgical stress response ได้มากกว่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงอาจต้องใช้ความระมัดระวังในการแปลผล บทความนี้จะรวบรวมการศึกษาในปัจจุบัน เพื่อให้บุคลากรวิสัญญีนำไปสู่การพัฒนาเพื่อการดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นต่อไป

คำสำคัญ การดมยาสลบ การให้ยาระงับความรู้สึก, การเป็นมะเร็งซ้ำ, ระบบภูมิคุ้มกัน

Cancer is a major cause of morbidity and mortality around the world. Surgical resection is the mainstay of treatment of solid tumor. Perioperative factors affect cancer cells and host's immunity, which contribute to promote the development of metastasis such as suppression of cell-mediated immunity especially NK cell activity. Data from laboratory and animal experiments suggests that anesthesia and anesthetics may significantly contribute immunosuppression and raises a valid concern regarding the potential role of anesthetic and analgesic techniques in causing cancer recurrence and metastases. Regional anesthesia attenuates the neuroendocrine stress response, reducing opioid, and intraoperative volatile anesthetic agent requirements. Recent observational studies have found a strong association between the use of regional anesthesia for cancer surgery and reductions in late recurrence of cancer. However, these findings must be interpreted cautiously as the majority of studies are in vitro, animal models and retrospective studies. Anesthesiologists should choose anesthetic techniques that minimize the impact of perioperative deleterious immune cell changes, reduce the inflammatory and adrenergic surgical stress response and focus on rapid return of functional recovery.

Keywords: general anesthesia, cancer recurrence, immune system

วิสัญญีสาร 2561; 44(4): 192-9. • Thai J Anesthesiol 2018; 44(4): 192-9.

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของโลก เนื่องจากมีอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตสูงเป็นอันดับต้นๆ

การผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกยังเป็นหนึ่งในวิธีการรักษาที่สำคัญ ร่วมไปกับการดูแลของวิสัญญีแพทย์ในระหว่างการผ่าตัด ทั้งนี้การผ่าตัดอาจกระตุ้นปฏิกิริยาในร่างกาย (stress

Correspondence to: Sasima Dusitkasem, e-mail: sasima1308@gmail.com

Received 2 Feb 2016, Accepted 2 Jul 2018

response) และกดระบบภูมิคุ้มกันได้ ส่วนยาที่ใช้ในการดมสลบ ก็มีรายงานจากข้อมูลการศึกษาในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองพบว่ามีผลกดระบบภูมิคุ้มกันและอาจมีผลต่อการเกิดมะเร็งซ้ำ รวมถึงผลต่ออัตราการรอดชีวิต การรวบรวมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้เพื่อส่งเสริมให้เกิดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับผลของยาและเทคนิคการดมยาสลบต่อโรคมะเร็งและปัจจัยที่มีผลต่อการกลับมาเป็นโรคมะเร็งซ้ำ อันจะนำไปสู่การดูแลผู้ป่วยมะเร็งอย่างมีประสิทธิภาพ

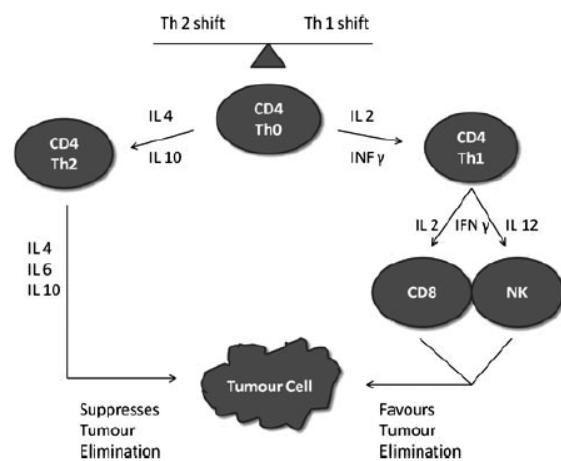
มะเร็งกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายจะแบ่งเป็น 2 ระบบหลักๆ ได้แก่ ภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (nonspecific immunity) และ ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (specific immunity) โดยระบบภูมิคุ้มกันแบบไม่จำเพาะ (nonspecific immunity) จะประกอบด้วย epithelial barriers, granulocytes, macrophages, natural killer (NK) cells และ dendritic cells ซึ่งจะเป็นด่านแรกในการต่อต้านเชื้อโรคและเซลล์มะเร็ง ส่วนภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (specific immunity) มีหน้าที่กำจัดเชื้อโรคและเซลล์มะเร็งที่หลุดรอดมาจากกระบวนแรก โดยแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ ภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์ (cell-mediated immunity) เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวพวกทีลิมโฟไซต์ หรือทีเซลล์ (T lymphocyte or T cell) และ ภูมิคุ้มกันแบบพึ่งแอนติบอดี (antibody or humoral immunity) เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาวพวกบีลิมโฟไซต์หรือบีเซลล์ (B lymphocyte or B cell)

ทั้งนี้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีผลทั้งช่วยต่อต้านและยับยั้งการเกิดมะเร็ง เมื่อมีเซลล์มะเร็งในร่างกาย จะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ เม็ดเลือดขาว leucocytes และ lymphocytes (T cells, B cells, and NK cells) จะมีการหลั่งสารที่ช่วยส่งเสริมการเติบโตของมะเร็ง ได้แก่ vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinases (MMPs), TNF- α และ transforming growth factor- β (TGF- β) โดย endothelial growth factor (VEGF) และ prostaglandin E2 จะมีบทบาทสำคัญต่อเกิดเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) ที่มาเลี้ยงเซลล์มะเร็ง ทำให้มีการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเพิ่มมากขึ้น

ในขณะเดียวกันระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะทำหน้าที่ต่อต้านการลุกลามของเซลล์มะเร็ง ส่วนประกอบสำคัญได้แก่ natural killer (NK) cells, cytotoxic T cells, mononuclear cells และ dendritic cells โดย NK cell เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด granular cytotoxic ขนาดใหญ่ที่สามารถรับรู้ถึงเซลล์มะเร็งได้ด้วยตัวเองและทำงานโดยการกระตุ้นให้เซลล์

มะเร็งสลายตัวเอง (apoptosis) ส่วน helper CD4 T lymphocyte ชนิด Th1 cell จะทำลายเซลล์มะเร็งผ่านทางภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์ (cell-mediated immunity) ขณะที่ Th2 cell จะทำงานผ่านกลไกภูมิคุ้มกันแบบพึ่งแอนติบอดี (antibody or humoral immunity) โดยสัดส่วนระหว่าง Th1:Th2 จะบ่งบอกถึงการตอบสนองของระบบ CMI ต่อเซลล์มะเร็ง โดยในสภาวะปกติ Th cell ทั้งสองกลุ่มนี้จะอยู่ในภาวะสมดุลต่อกัน เพื่อให้การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเป็นไปตามปกติ (รูปที่ 1)¹



รูปที่ 1 การตอบสนองของระบบ CMI ต่อเซลล์มะเร็ง

ผลของการผ่าตัดต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

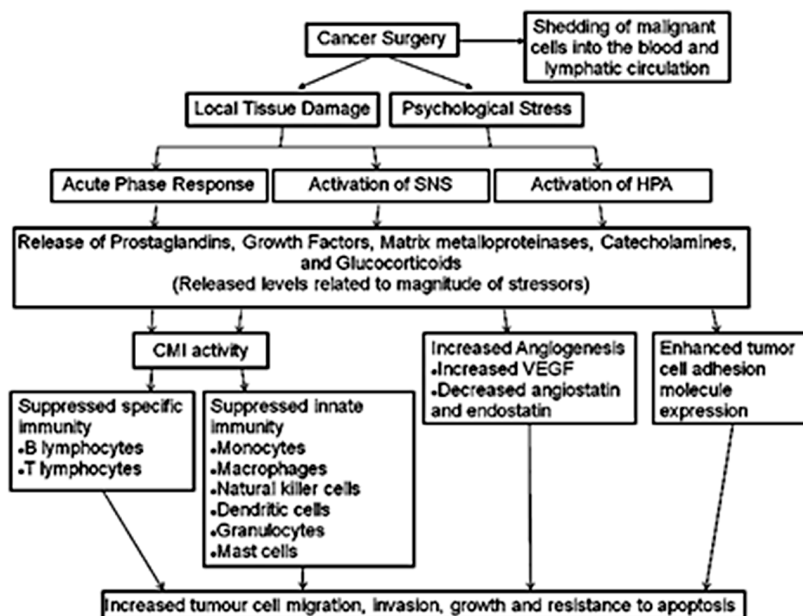
แนวทางหลักในการรักษามะเร็งชนิด solid tumor ในปัจจุบันคือการรักษาโดยการผ่าตัดเอาก่อนเนื้อมะเร็งออก อย่างไรก็ตามการผ่าตัดมีส่วนส่งเสริมให้เกิดกลไกการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ ถึงแม้ว่าการผ่าตัดก่อนเนื้อมะเร็งนั้นจะได้ผลทางจุลพยาธิวิทยาที่ครอบคลุม (histologically free margins) ก็ตาม สาเหตุเกิดจากการที่มีเซลล์มะเร็งปริมาณหนึ่งหลงเหลืออยู่ในร่างกาย ซึ่งอาจมาจากการแพร่กระจายของ tumor emboli ระหว่างการผ่าตัด หรือมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งอยู่ก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการผ่าตัด (micrometastasis) นอกจากนี้การผ่าตัดจะส่งผลต่อระบบการทำงานของระบบneuroendocrineในร่างกาย และก่อให้เกิดการหลั่ง cytokines จากภาวะเครียด (stress response) ซึ่งกลไกเหล่านี้จะกดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันชั่วคราว จึงมีผลต่อการกำจัดภาวะ micrometastasis ของเซลล์มะเร็ง โดยความรุนแรงของการกดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันจะขึ้นกับการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อจากการผ่าตัด (surgical trauma) ซึ่งสารสื่อประสาทที่หลั่งออกมาเหล่านี้จะมีผลต่อการดำเนิน

โรคของมะเร็งและอาจตรวจพบได้นานถึง 3-5 วัน หลังการผ่าตัด ปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าการผ่าตัดมีผลต่อการเติบโตและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง เช่น การทดลองในหนูที่ได้รับการฉีดเซลล์มะเร็งเข้าไปในกระแสเลือดแล้วทำการผ่าตัด พบว่าการผ่าตัดเปิดหน้าท้องเพิ่มจำนวนการเกิดการแพร่กระจายเซลล์มะเร็งที่ตับมากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด²

การผ่าตัดและภาวะเครียดจะมีผลกดภูมิคุ้มกันทั้งแบบไม่จำเพาะ (nonspecific immunity) และ แบบจำเพาะ (specific immunity) (รูปที่ 2) NK Cell activity จะถูกกดการทำงานในทันที และจะกลับคืนสู่ภาวะปกติ ที่เวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด ส่วนภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (specific immunity) จะมีการกดระบบ cell-mediated immunity (CMI) ทั้ง cytotoxic CD8 T lymphocyte และ helper CD4 T lymphocyte นอกจากนี้ prostaglandin E₂ ซึ่งสร้างจาก

cyclooxygenase pathway จะออกฤทธิ์กดการทำงานของ macrophage, neutrophil, Th1 และ NK cell รวมถึงสนับสนุนการทำงานของ Th2 cell³ ยับยั้งขบวนการ apoptosis กระตุ้นให้เกิด angiogenesis และเกิดการลุกลามของเซลล์มะเร็งได้

สมดุลของกลไกในการควบคุม angiogenesis จะเสียไปเมื่อมีการผ่าตัด โดยพบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นของสารที่กระตุ้นให้เกิดกลไก angiogenesis ได้แก่ VEGF, Transforming growth factor β (TGF- β) และ Matrix metalloproteinases (MMPs) และมีการลดปริมาณของ anti-angiogenic factors ได้แก่ endostatin และ angiostatin จากการศึกษาการผ่าตัด mastectomy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบว่า ภายหลังการผ่าตัดระดับของ VEGF ในเลือดเพิ่มขึ้น (1385 pg ml^{-1}) เมื่อเทียบกับก่อนผ่าตัด (806 pg ml^{-1}) อย่างมีนัยสำคัญ⁴



รูปที่ 2 ผลของการผ่าตัดต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

ผลของการดมยาสลบต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

1. ยาดมสลบ (Volatile anesthetic agents)

ยาดมสลบชนิด isoflurane และ halothane มีผลลดการทำงานของ NK-cell รบกวนการทำงานของ เม็ดเลือดขาว (lymphocyte antigen activity) sevoflurane ยังมีผลลดการหลั่ง cytokines (ชนิด IL-1 β และ TNF- α) จาก NK cells ในหลอดทดลอง⁵ จากการศึกษาพบว่า ยาดมสลบส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ hypoxia-inducible factor1 α (HIF-1 α) ซึ่ง

มีหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งการตรวจพบระดับสาร HIF-1 α นี้ในปริมาณที่สูง เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁶ อย่างไรก็ตาม ยาดมสลบยังมีผลในด้านดีด้วย เช่น ลดการเคลื่อนตัว (migration) ของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ ที่ได้รับยาดมสลบชนิด sevoflurane และ desflurane⁷

ไนตรัสออกไซด์ (N₂O) มีผลรบกวนการสร้าง DNA, Purine และ Thymidylate และกดการสร้าง neutrophil

chemotaxis ต่างๆ จึงกีดการสร้าง hematopoietic cells ซึ่งอาจมีผลต่อการอยู่รอดของเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ตามในการศึกษาแบบ randomized, controlled trial ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ N_2O 65% และออกซิเจน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ nitrogen 65% และออกซิเจน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ cancer recurrence หลังจากติดตามต่อเนื่องหลังผ่าตัด 8 ปี⁸

สำหรับในปัจจุบัน การศึกษาเกี่ยวกับผลของยาดมสลบต่อการเกิด cancer recurrence ยาที่จะแปลผลเนื่องจากมีหลายตัวแปรที่ไม่สามารถควบคุมได้และผู้ป่วยแต่ละคนมักจะได้รับการระงับความรู้สึกร่วมกันหลายชนิด และเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง

2. ยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (Intravenous anesthetic agents)

Thiopental มีผลกดระบบภูมิคุ้มกัน พบว่าลดการแบ่งตัวของ T-lymphocyte และกีดการทำงานของกลไก monocyte cytolysis⁹ ในสัตว์ทดลอง พบการเพิ่มขนาดของมะเร็ง และลดจำนวนของ NK cell เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁰

Propofol มีฤทธิ์ antineoplastic effects โดยทำงานผ่านหลายกลไก ทั้งส่งเสริมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาพบว่า propofol ไม่ทำให้เกิดการเพิ่มการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง และไม่มีผลกีดการทำงานของ NK cell cytotoxicity¹⁰ ในหนูทดลองที่ได้รับเซลล์มะเร็งเต้านม ภายใต้การระงับความรู้สึกด้วยยา propofol ทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ propofol ยังมีผลปริมาณและ activity ของ cytotoxic T Cell และลดการสร้าง Prostaglandin E2 จากเซลล์ monocyte ผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase^{11,12}

Ketamine มีผลรบกวนระบบ immunomodulatory effects ของ macrophage, lymphocytes และ mast cell พบว่า ketamine รบกวนการทำงานของ TH1 cell¹³ และยับยั้งการทำงานของ NK cell cytotoxicity¹⁴ ผลของการให้ ketamine ในขนาด 0.15 mg.kg^{-1} ทางหลอดเลือดดำ ก่อนดมยาสลบในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด elective abdominal surgery พบว่า ketamine มีผลลดการสร้าง pro-inflammatory cytokine จำพวก IL-6 และ TNF- α และกีดการทำงานของ NK cell cytotoxicity ภายหลังการผ่าตัด¹⁵ โดยที่ไม่มีผลรบกวนการสร้าง IL-2 ซึ่ง IL-2 เป็น cytokine สำคัญในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

Benzodiazepine มีการศึกษาไม่มากนัก อย่างไรก็ตามภาวะคลายกังวลจากยาในกลุ่มนี้ น่าจะทำให้เกิดผลดีต่อระบบ

ภูมิคุ้มกันโดยผ่านทางกลไกการลดภาวะเครียด (stress response) ของร่างกาย⁹

Opioids มะเร็งหลายชนิด มีการแสดงของ mu-opioid receptor (MOR) ที่มากเกินไป เช่น มะเร็งปอด และมะเร็งเต้านม¹⁶ การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า หากระงับการทำงานของ MOR จะสามารถลดการเกิด opioid-induced tumour growth ได้ร้อยละ 35-50 และลดการแพร่กระจายของมะเร็งได้ถึงร้อยละ 45-70¹⁷ ยากลุ่ม opioids จะกระตุ้น MOR บนเซลล์มะเร็ง ส่งเสริมให้ เซลล์มะเร็งแบ่งตัว และส่งเสริมการเกิด angiogenesis¹⁸ นอกจากนี้ opioids ยังมีผลยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันทั้งชนิด cell-mediated immune response และ humoral immune response¹⁹ อย่างไรก็ตาม การได้รับ opioids ที่ความเข้มข้นสูงสามารถกีดการเติบโตของมะเร็งได้ และมีบางการศึกษา ที่สนับสนุนการใช้ opioids โดย opioids จะกระตุ้น nuclear factor (NF)-KB ซึ่งเป็น transcription factor หลักในการควบคุมกลไกการอักเสบและการทำลายเซลล์ตนเองของเซลล์มะเร็ง²⁰

หลักฐานจากการศึกษาต่างๆ กำลังเป็นที่ถกเถียงกันเนื่องจากผลของ opioids มีทั้งส่งเสริมและยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน อีกทั้งยังมีอีกหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ทำให้ในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปผลของยากลุ่ม opioids ต่อเซลล์มะเร็งได้อย่างชัดเจน²¹

3. ยาชา (Local anesthetics)

ยาชาเฉพาะที่มีผล cytotoxic effect ต่อเซลล์มะเร็งโดยตรงโดยการลดการแบ่งตัวของ mesenchymal stem cell (MSC) จากการทดลอง โดยเพาะเลี้ยงเซลล์ MSC ของหนูทดลองร่วมกับยาชาชนิด ropivacaine ที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน พบว่า ในกลุ่มเซลล์ทดลอง ยาชาเฉพาะที่มีผลลดการแบ่งตัวของ MSC จึงลดการเติบโตของการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้²² นอกจากนี้การศึกษาเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งปอดชนิด adenocarcinoma ของคนกับยาชา ropivacaine และ lidocaine พบว่า ยาชาเฉพาะที่มีผลลดการเคลื่อนตัวของเซลล์มะเร็ง (reduced tumor cell migration) และ ลดการสร้าง inflammatory cytokines ที่มีผลต่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง และยังมีผลรบกวนกลไก DNA Methylation ของเซลล์มะเร็งบางชนิด และมีผลต่อการกระตุ้น tumor suppressor genes²³

4. ยากลุ่ม NSAIDs

เซลล์มะเร็งจะสร้างสาร pro-inflammatory prostaglandins โดยเฉพาะ PGE2 และ leukotrienes ออกมา เพื่อส่งเสริมการเจริญเติบโต (proliferation, survival, migration และ invasion) และการเกิด metastasis ของเซลล์

มะเร็ง ทำให้เกิดสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment) นอกจากนี้ prostaglandins มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยยับยั้งการทำงานของ NK Cell, cytotoxic T cells, dendritic cells และกระตุ้นการทำงานของ T regulatory cell ทำให้ macrophage หลั่งสาร M2-type molecules จำพวก arginase I ที่ทำหน้าที่ยับยั้ง T-cell activation อีกทั้ง การทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase มีผลเปลี่ยนสารกลุ่ม pro-carcinogen เป็น carcinogen ซึ่งส่งเสริมการเกิด mutation และ ก่อให้เกิดการสร้างเซลล์ที่ผิดปกติ²⁴ จากการศึกษาพบว่าเซลล์มะเร็งชนิด epithelial origins เช่น colorectal, breast, bladder, cervical และ ovarian มีการแสดงออกของเอนไซม์ COX-2 มากเกินไป และเพิ่มการสร้าง PGE2

จากที่กล่าวมาข้างต้น การอักเสบ จึงเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง²⁵ การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs อาจช่วยลดการเกิดกลไกนี้ได้ อีกทั้ง ยาในกลุ่ม NSAIDs ยังมีฤทธิ์ anti-angiogenic effect ด้วย จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม²⁶ พบว่า recurrence-free survival time นานขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา NSAIDs ระหว่างการผ่าตัด และในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ได้รับยา NSAIDs พบว่า metastasis-free survival time และอัตราการรอดชีวิต ดีกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ส่วนผู้ป่วยมะเร็งชนิดเต้านม เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก จะเกิดภาวะอักเสบน้อยกว่า ดังนั้นการให้ยาในกลุ่ม NSAIDs อาจมีผลดีน้อยกว่า ดังเช่น การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่เข้ารับการผ่าตัด retropubic prostatectomy ไม่พบความแตกต่างของการเกิดมะเร็งซ้ำในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา NSAIDs ในระหว่างผ่าตัด²⁷

อย่างไรก็ตาม บทบาทของยาในกลุ่ม NSAIDs ต่อการรักษาโรคมะเร็ง ยังคงไม่ชัดเจน ทั้งในเรื่องชนิดของยาที่ใช้ ขนาดของยา และระยะเวลาของการใช้ยาที่เหมาะสม เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ ยังมีข้อจำกัดด้านภาวะแทรกซ้อนของยา ดังนั้นจึงจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาใหม่ๆ ต่อไปในการสรุปผลของยาในกลุ่มนี้

ผลของ Regional anesthesia ต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย

Regional anesthesia มีผลลด surgical stress response โดยการสกัดกั้นการส่งกระแสประสาทจาก afferent neural transmission ซึ่งจะป้องกันไม่ให้ noxious afferent input เข้าถึงระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ regional anesthesia มีผลลด surgical stress response ได้มากกว่า

general anesthesia จากการตรวจระดับสารที่บ่งชี้ถึง stress response ในร่างกาย อันได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด, cortisol และ C-reactive protein พบว่าในผู้ป่วยที่ผ่าตัดและใช้เทคนิค regional anesthesia มีระดับของสารเหล่านี้ ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม general anesthesia^{28,29}

นอกจากนี้ ในกลุ่มที่ใช้เทคนิค regional anesthesia จะมีการใช้ยาในกลุ่ม opioids และยาในกลุ่ม volatile anesthetics น้อยกว่าเทคนิค general anesthesia และยาชาเฉพาะที่ ยังมีผลต้านเซลล์มะเร็ง รวมด้วย ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสามารถทำงานได้เป็นปกติ จึงอาจมีผลลดการเกิดมะเร็งซ้ำ

ปัจจุบันมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับผลของ regional anesthesia เทียบกับ general anesthesia ในด้านการเกิดมะเร็งซ้ำและการแพร่กระจายของมะเร็ง โดยการศึกษาส่วนใหญ่ทำให้ความสนใจในช่วงเวลาระหว่างการผ่าตัด เช่น การศึกษาแบบ systemic review ขนาดใหญ่ของ Sun Y. และคณะ ซึ่งรวบรวมกว่า 20 การศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยมากกว่า 54,000 คน พบว่า การใช้เทคนิค Regional anesthesia ในช่วงระหว่างการผ่าตัด มีอัตราลดโดยรวมที่ดีขึ้น (Hazard ratio [HR] = 0.84, 95% CI, 0.75 - 0.94; I = 41%) แต่ไม่ลดอัตราการเกิดมะเร็งซ้ำ (HR=0.91, 95% CI, 0.70 - 1.18; I=83%)³⁰ ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Chen และคณะ โดยการศึกษาเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ที่ประกอบด้วยผู้ป่วย 46,000 คน เปรียบเทียบผลของ combined general anesthesia กับ epidural anesthesia เทียบกับ general anesthesia ก็ให้ผลไปในเชิงเดียวกัน และให้ผลอย่างชัดเจน ในผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งลำไส้

อย่างไรก็ดี เนื่องจากการศึกษาเหล่านี้ มักจำเป็นต้องมีการใช้เทคนิค general anesthesia ร่วมด้วย ซึ่งอาจส่งผลกดภูมิคุ้มกันและส่งเสริมการเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งได้อีกทั้งวิธีการศึกษาส่วนมาก จะเป็นแบบ retrospective ซึ่งอาจมีผลต่อความน่าเชื่อถือของข้อมูลจาก selection และ information bias รวมถึง อาจมีปัจจัยด้านชนิดของมะเร็งเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย ทำให้ไม่สามารถแสดงถึงผลของ regional anesthesia เทียบกับ general anesthesia ได้อย่างเต็มที่ เมื่อพิจารณาการศึกษาในปัจจุบัน สามารถจำแนกตามชนิดของมะเร็งได้ดังนี้

มะเร็งเต้านม (Breast Cancer)

จากการศึกษาของ Exadaktylos และคณะ ซึ่งทำในผู้ป่วย 129 คน ที่มาผ่าตัดก้อนที่มะเร็งเต้านม (Mastectomy) และเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสอง

กลุ่ม คือ กลุ่มแรก 50 คน ใช้เทคนิคระงับความรู้สึกแบบ paravertebral block ร่วมกับ general anesthesia และควบคุมอาการปวดด้วยการทำ paravertebral infusion เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ส่วนอีกกลุ่ม ประกอบด้วย 79 คน ที่ได้รับการระงับความรู้สึกแบบ general anesthesia และควบคุมอาการปวดหลังผ่าตัด ด้วย patient-controlled analgesia พบว่ามีความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญในด้าน recurrence และ metastasis free survival rate เมื่อเวลาผ่านไป 24 และ 36 เดือนหลังการผ่าตัด³¹

ขณะที่ การศึกษาในหลอดทดลอง โดยการเปรียบเทียบระดับของสาร pro-inflammatory cytokines ก่อนและหลังผ่าตัด จาก serum ของผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดด้วยเทคนิค regional anesthesia เทียบกับ general anesthesia พบว่าในกลุ่ม regional anesthesia มีการลดลงของ IL-1 β การเพิ่มขึ้นของ IL-10 และการลดลงของ MMPs และเมื่อนำ serum เหล่านี้ มาเพาะเลี้ยงเซลล์มะเร็งในหลอดทดลอง พบว่า serum จากกลุ่ม regional anesthesia สามารถลดการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม อีกทั้งเมื่อนำมาวัด NK cell cytotoxicity พบว่า NK Cell จากกลุ่มที่ใช้เทคนิค regional anesthesia สามารถทำงานได้ดีกว่ากลุ่ม general anesthesia อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁰

มะเร็งต่อมลูกหมาก

การศึกษาถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ภายหลังได้รับการผ่าตัด สามารถทำได้ลำบาก เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากสามารถมีชีวิตอยู่ได้นานหลังจากได้รับการ

วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากการศึกษาเกี่ยวกับผลของ regional anesthesia ใน prostate cancer ในปัจจุบันส่วนมากจึงเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง เช่น การศึกษาของ Biki และคณะ โดยประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะรุกราน จำนวน 225 คน ที่มาเข้ารับการผ่าตัด open radical prostatectomy พบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเทคนิคระงับความรู้สึกแบบ combined general และ epidural anesthesia มีอัตราการเกิด biochemical recurrence ต่ำกว่ากลุ่ม general anesthesia ถึง 57% (95% CI 17-78%)³³ แต่ก็มีบางการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า เทคนิค regional anesthesia ไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับการเกิด cancer recurrence และ overall survival ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากที่เข้ารับการผ่าตัด³⁰

มะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colorectal cancer)

การศึกษาของ Myles และคณะ³³ ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่แบบ randomized trial ที่ทำในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดมะเร็งในช่องท้องรวมถึงมะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยเปรียบเทียบการระงับความรู้สึกด้วยเทคนิค general anesthesia เทียบกับ epidural anesthesia ไม่พบความแตกต่างกันของทั้งสองกลุ่ม ทั้งในด้าน 5 years mortality และ recurrence rate อย่างไรก็ดี พบว่าในการศึกษาแบบย้อนหลังที่สนใจเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่เท่านั้น มีหลายการศึกษาที่พบว่าเทคนิค epidural anesthesia มีความเกี่ยวข้องกับการรอดชีวิตที่ดีกว่า เมื่อเทียบกับ general anesthesia เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงผลของ epidural anesthesia ในด้านการเกิดมะเร็งซ้ำ การแพร่กระจายของมะเร็งและอัตราการรอดชีวิต³⁴⁻³⁷

Authors	Year	Number of patients	Outcomes
Christopherson et al.	2008	177	Improved survival with Epidural anesthesia before 1.46 years (P=0.012)
Cummings et al.	2012	42,151	Improved 5-yr survival (61% vs. 55% P=0.001) with Epidural anesthesia but no difference in cancer recurrence rate
Gupta et al.	2011	655	Reduced rectal cancer mortality with Epidural anesthesia vs. GA (P=0.049)
Holler et al.	2013	749	Improved 5-year survival (62% vs. 54% P<0.02).

สรุป

ปัจจุบันมีการศึกษาถึง anesthetic technique ที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งซ้ำมากมาย ซึ่งมีทั้งการศึกษาแบบการทดลองทั้งในคน สัตว์ และในหลอดทดลอง ยังไม่มีหลักฐานใดสนับสนุน anesthetic technique ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่เข้ารับการผ่าตัด นอกจากนี้การแปลผลศึกษาและการนำมาใช้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบ retrospective ซึ่งอาจไม่สามารถบอกความเป็นเหตุและผล

ได้อย่างชัดเจน การศึกษาแบบ prospective, randomized, clinical trials ที่ศึกษา anti-cancer anesthetic techniques ยังดำเนินการอยู่และคาดว่า จะใช้เวลาในการรวบรวมผู้ป่วยและตรวจติดตามอีก 3-7 ปี อย่างไรก็ดี ในฐานะวิสัญญีแพทย์ จึงควรเลือกการให้ยาระงับความรู้สึกที่ให้ผลดีที่สุด ตามการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน และติดตามการศึกษานี้ใหม่ ๆ ในอนาคตอันใกล้ เพื่อหวังผลลดการเกิดมะเร็งซ้ำในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดรักษาโรคมะเร็ง

References

- Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009;9(6):418-28.
- Wada H, Seki S, Takahashi T, Kawarabayashi N, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. *Anesthesiology* 2007;106(3):499-506.
- Thaker PH, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006;12(8):939-44.
- Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth* 2012;109 Suppl 1:i17-i28.
- Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010;105(2):106-15.
- Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR, et al. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology* 2013;119(3):593-605.
- Muller-Edenborn B, Roth-Z'graggen B, Bartnicka K, et al. Volatile anesthetics reduce invasion of colorectal cancer cells through down-regulation of matrix metalloproteinase-9. *Anesthesiology* 2012;117(2):293-301.
- Fleischmann E, Marschalek C, Schlemitz K, et al. Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2009;9:1.
- Green JS, Tsui BC. Impact of anesthesia for cancer surgery: Continuing professional development. *Can J Anaesth* 2013;60(12):1248-69.
- 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):1331-9.
- Inada T, Kubo K, Shingu K. Possible link between cyclooxygenase-inhibiting and antitumor properties of propofol. *J Anesth* 2011;25(4):569-75.
- Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007;29(3-4):477-86.
- Ohta N, Ohashi Y, Fujino Y. Ketamine inhibits maturation of bone marrow-derived dendritic cells and priming of the Th1-type immune response. *Anesth Analg* 2009;109(3):793-800.
- 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):233-40.
- Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth* 2007;99(4):522-7.
- Singleton PA, Moss J, Karp DD, Atkins JT, Janku F. The mu opioid receptor: A new target for cancer therapy? *Cancer* 2015;121(16):2681-8.
- Mathew B, Lennon FE, Siegler J, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg* 2011;112(3):558-67.
- Kraus J. Regulation of mu-opioid receptors by cytokines. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)* 2009;1:164-70.
- Franchi S, Moretti S, Castelli M, et al. Mu opioid receptor activation modulates Toll like receptor 4 in murine macrophages. *Brain Behav Immun* 2012;26(3):480-8.
- Hatsukari I, Hitosugi N, Ohno R, et al. Induction of apoptosis by morphine in human tumor cell lines in vitro. *Anticancer Res* 2007;27(2):857-64.
- Byrne K, Levins KJ, Buggy DJ. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anaesth* 2016;63(2):184-92.
- Lucchinetti E, Awad AE, Rahman M, et al. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing. *Anesthesiology* 2012;116(4):841-56.
- Lirk P, Berger R, Hollmann MW, Fiegl H. Lidocaine time- and dose-dependently demethylates deoxyribonucleic acid in breast cancer cell lines in vitro. *Br J Anaesth* 2012;109(2):200-7.
- Harris RE. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology* 2009;17(2):55-67.
- Forget P, De Kock M. Perspectives in anaesthesia for cancer surgery *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(3):353-9.
- Retsky M, Rogers R, Demicheli R, et al. NSAID analgesic ketorolac used perioperatively may suppress early breast cancer relapse: particular relevance to triple negative subgroup. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(2):881-8.
- Forget P, Vandenhende J, Berliere M, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2010;110(6):1630-5.
- Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30(2):225-38.

29. Meserve JR, Kaye AD, Prabhakar A, Urman RD. The role of analgesics in cancer propagation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28(2):139-51.
30. 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(4):660-4.
31. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth* 2015;115 Suppl 2:ii34-ii45.
32. 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(2):180-7.
33. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342:d1491.
34. 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(1):325-32.
35. Cummings KC 3rd, Xu F, Cummings LC, Cooper GS. A comparison of epidural analgesia and traditional pain management effects on survival and cancer recurrence after colectomy: a population-based study. *Anesthesiology* 2012;116(4):797-806.
36. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth* 2011;107(2):164-70.
37. Holler JP, Ahlbrandt J, Burkhardt E, et al. Peridural analgesia may affect long-term survival in patients with colorectal cancer after surgery (PACO-RAS-Study): an analysis of a cancer registry. *Ann Surg* 2013;258(6):989-93.