

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Contribuții la elucidarea mecanismelor și
efectelor prin care anumite intervenții
perianestezice modifică evoluția pe termen
lung a pacienților cu cancere digestive
supuși intervențiilor chirurgicale

Doctorand **Alexandru-Leonard Alexa**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Daniela Ionescu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CLUJ-NAPOCA 2023

CUPRINS

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	17
1. Anestezia totală intravenoasă versus inhalatorie pentru pacienții cu cancer digestiv. Impactul asupra outcome-ului	19
1.1. Propofolul și celula canceroasă în cancerele digestive	20
1.1.1. Proprietăți farmacologice ale propofolului	20
1.1.2. Propofolul și biologia celulei neoplazice	21
1.1.3. MicroARN-urile, noi biomarkeri diagnostici în patologia oncologică?	24
1.2. Studii clinice în cancerele digestive	26
1.2.1. Efecte indirecte ale agenților anestezici la pacienții cu cancer	29
2. Anestezice locale și efectele lor asupra celulelor neoplazice	31
2.1. Anestezicele locale: aspecte ale utilizării anestezicelor locale în anestezie și onco-anestezie	31
2.2. Mecanisme responsabile de efectele antitumorale ale anestezicelor locale	32
2.3. Impactul anesteziei regionale asupra outcome-ului oncologic	36
2.4. Lidocaina intravenoasă în perioada perioperatorie. Efecte clinice	37
2.5. Dependența efectelor lidocainei de concentrațiile plasmatice	38
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	41
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Metodologie generală	45
3. Studiu 1. Efectul diferitelor tehnici anestezice asupra proliferării, apoptozei și expresiei genelor în celulele de cancer de colon: un studiu pilot in vitro	47
3.1. Introducere	47
3.2. Obiective	48
3.3. Material și metodă	49
3.4. Rezultate	53

3.4.1. Viabilitatea celulară	55
3.4.2. Apoptoza celulară	55
3.4.3. Evaluarea ciclului celular	61
3.4.4. Testul de vindecare a rănilor	64
3.4.5. Extracția ARN	66
3.5. Discuții	68
3.6. Concluzii	72
4. Studiu 2. Influența lidocainei în perfuzie intravenoasă asupra outcome-ului postoperator și a raportului neutrofile-limfocite la pacienții cu cancer colorectal. Un studiu pilot	73
4.1. Introducere	73
4.2. Obiective	74
4.3. Material și metodă	74
4.3.1. Tehnica anestezică și managementul perioperator	75
4.4. Rezultate	76
4.5. Discuții	78
4.6. Concluzii	80
5. Studiu 3. Influența TIVA sau a anesteziei inhalatorii cu sau fără lidocaină intravenoasă asupra rezultatului postoperator în chirurgia cancerului colorectal: un protocol de studiu pentru un studiu clinic prospectiv	81
5.1. Introducere	81
5.2. Obiective	82
5.2.1. Obiectivele principale	82
5.2.2. Obiectivele secundare ale studiului au inclus:	82
5.3. Material și metodă	83
5.3.1. Generarea secvenței și alocarea grupurilor	83
5.3.2. Managementul perioperator	83
5.3.3. Colectarea de date	84
5.4. Rezultate	84
5.5. Discuții	86
5.6. Concluzii	87
6. Studiu 4. Rezultate preliminare asupra supraviețuirii la 1 an postoperator după TIVA sau Sevofluran la pacienții operați de cancer colorectal	89
6.1. Introducere	89

6.2. Obiective	90
6.3. Material și metodă	90
6.4. Rezultate	92
6.5. Discuții	96
6.6. Concluzii	97
7. Concluzii generale	99
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	101
REFERINȚE	103

Cuvinte cheie: propofol, sevofluran, lidocaină, cancer colorectal, supraviețuire, metastaze

INTRODUCERE

Noile date ale Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului au arătat că, în 2020, au fost diagnosticate aproximativ 2 milioane de cazuri noi de cancer colorectal și aproximativ 1 milion de decese datorită acestei patologii la nivelul întregii populații mondiale^{1,2}. Cu programe implementate de screening și abordare multimodală de tratament, intervenția chirurgicală primează că și tratament pentru acești pacienți, iar intervenția chirurgicală presupune implicarea anesteziei în mod direct și indirect^{1,2}.

Există dovezi că anumite substanțe anestezice pot diminua răspunsul inflamator postoperator putând conduce la reducerea incidenței metastazelor și prelungirea intervalului liber de recidivă (DFS) și a supraviețuirii^{2,3}. Cercetările din ultimii ani au arătat că tipul de anestezie și medicamentele adjuvante folosite perioperator pot modifica evoluția pe termen lung a pacienților^{3,4}.

Propofolul poate avea efecte imunomodulatoare asupra biologiei cancerului prin mecanisme directe și indirecte asupra sistemului neuroendocrin și inflamator. Rolul imunoreglator din inflamației al propofolului presupune și o expresie scăzută a IL-6 și IL-1 β , sugerând un rol protector și, deși inhibă celulele imune înnăscute, cum ar fi macrofagele și neutrofilele, propofolul îmbunătățește imunitatea împotriva dezvoltării neoplaziei prin activarea funcției limfocitelor precum celulele NK și celulele T citotoxice (TCLs)¹⁴.

Cunoașterea în detaliu a biologiei celulei tumorale, ar putea ameliora principala cauza a morbidității și mortalității în cancerul de colorectal, care este apariția și evoluția bolii metastatice. Spre deosebire de unele studii care nu raportează efecte favorabile ale propofolului^{7,29,30}, Wigmore și colaboratorii au arătat ca pacienții care au beneficiat de TIVA au avut supraviețuire mai bună decât cei cu anestezie inhalatorie⁴. Acest studiu a

fost punctul de pornire pentru o serie de studii care au comparat efectele TIVA cu cele ale anesteziei inhalatorii la pacienții cu diverse tipuri de cancer supuși intervențiilor chirurgicale.

Pe de altă parte, anestezicele locale administrate intravenos au arătat atât în studii *in vitro*, dar și *in vivo* mai mult decât efecte analgezice. Anestezicele locale pot acționa asupra celulei tumorale fie prin mecanisme sinergice, fie prin mecanisme independente. Există astfel dovezi că lidocaina are cel puțin *in vitro* efecte antiproliferative și de inhibare a biologiei celulelor tumorale pentru diverse cancere.

Inflamația perioperatorie și răspunsul la stres produs de intervenția chirurgicală pot fi reduse de anestezicele locale și prin tehnici de anestezie regională^{89,96}, cu păstrarea activității NK, cu rol major în detectarea și eliminarea CTC (celule tumorale circulante)^{97,98}. Diminuarea CTC, anestezicele locale administrate perioperator scad șansa de apariție a micro-metastazelor, generând o supraviețuire mai bună⁸⁹.

Lidocaina este astăzi singurul anestezic local care poate fi administrat în siguranță intravenos în perioada perioperatorie pentru a reduce durerea cauzată de actul chirurgical, cu posibilitatea de a îmbunătăți astfel recuperarea pacientului și posibil de a crește rata de supraviețuire după patologia oncologică¹²³.

Printre efectele favorabile perioperatorii ale lidocainei intravenoase se numără diminuarea răspunsului hemodinamic la manipularea căii aeriene, împiedicarea unui răspuns reactiv al căilor respiratorii la trezirea din anestezie la pacienții cu tabagism cronic, reducerea intensității durerii, scăderea incidenței grețurilor și vărsăturilor, scăderea duratei ileusului postoperator, a consumului de opioide și a duratei de spitalizare a bolnavului¹²³.

În aceea ce privește chirurgia abdominală, administrarea intravenoasă continuă de lidocaină cu doze cuprinse de la 1.5-3 mg/kg/oră după un bolus de până la 1.5mg/kg a redus scorurile de durere postoperatorii¹²³.

S-a emis în literatură așa cum au arătat mai sus, ipoteza că lidocaina ar putea reduce incidența recidivelor în cazul unor anumite tipuri de cancer. În studiile *in vitro* concentrațiile de lidocaină folosite au fost în general mari peste cele folosite în clinică. În cazul studiilor *in vivo* sau al celor clinice, din păcate, nu s-a determinat concentrația la care aceste efecte ar putea avea loc.

Evidențele din literatură arată că sunt necesare doze mari de anestezic local pentru a putea beneficia de efectele și/sau mecanismele descoperite din studiile *in vitro*, care să crească supraviețuirea pacientului oncologic cu cancer colorectal.

Această teză și-a propus să evalueze efectul a două tehnici de anestezie generală, TIVA (anestezia totală intravenoasă), respectiv anestezie inhalatorie cu sevofluran asupra prognosticului pacienților cu cancer colorectal supuși intervenției chirurgicale curative pe de o parte, iar pe de altă parte efectele anestezicelor locale (lidocainei), în perfuzie intravenoasă, atât la nivel celular (culturi de celule canceroase de colon) cât și în studii clinice, prin administrarea lor la pacienți operați pentru cancer colorectal.

Această lucrare este suma colaborărilor dintre echipe multidisciplinare, la care au participat medici anesteziști, chirurghi, medici de laborator, anatomopatologi, cercetători și biologi.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiu 1. Efectul diferitelor tehnici anestezice asupra proliferării, apoptozei și expresiei genelor în celulele de cancer de colon: un studiu pilot *in vitro*

Introducere

Cancerul colorectal a devenit foarte frecvent și a ajuns la rate mari de mortalitate, cu aproape 1 milion de decese anuale atribuite cancerului colorectal în populația adultă, în condițiile unei speranțe de viață în creștere în țările dezvoltate, rămânând astfel o provocare clinică pentru acest secol. Tratamentul pentru cancerul colorectal este multidisciplinar, dar în majoritatea cazurilor principala opțiune rămâne intervenția chirurgicală, mai precis rezecția tumorală. Surprinzător, în ultimii ani, o serie de studii au arătat că rezultatul postoperator al pacientului poate fi influențat de anumite medicamente anestezice. Obiectivul nostru principal a fost să comparăm efectul anesteziei intravenoase totale (TIVA) bazată pe propofol cu anestezia cu sevofluran și să investigăm rolul potențial al lidocainei iv asupra funcțiilor celulelor de cancer de colon. Am testat efectele serului recoltat de la pacienții operați cu cancer colorectal supuși anesteziei TIVA vs sevofluran cu sau fără lidocaină pe liniile celulare HCT-116 privind proliferarea, apoptoza, migrarea, ciclul celular, dar și asupra expresiei genelor legate de cancer.

Material și metodă

Un număr de 60 pacienți care au fost programați pentru o intervenție chirurgicală de cancer colorectal au fost randomizați în patru grupuri diferite (două grupuri cu TIVA și două grupuri cu anestezie cu sevofluran cu sau fără lidocaină intravenoasă). Au fost recoltate probe de sânge la începutul și la sfârșitul intervenției chirurgicale. Celulele HCT-116 au fost expuse la serului pacienților.

Rezultate

15 pacienți au fost incluși în fiecare dintre grupurile de studiu. Nu am găsit nicio diferență semnificativă privind viabilitatea celulară sau apoptoza între grupurile de studiu. Cu toate acestea, a existat o creștere a apoptozei în grupurile cu propofol, dar acest rezultat nu a fost semnificativ statistic. S-a înregistrat o creștere semnificativă a profilului de expresie al genei *TP53* în grupul cu propofol ($p=0,029$), în timp ce în

celelalte loturi de studiu nu au fost raportate diferențe semnificative. Expresiile *BCL2* și *CASP3* au crescut în grupul sevofluran-lidocaină, dar fără semnificație statistică.

Concluzii

În studiul nostru, serul de la pacienții care au primit diferite tehnici anestezice nu a influențat semnificativ apoptoza, migrarea și ciclul celular al celulelor de cancer colorectal HCT-116. Viabilitatea nu a fost, de asemenea, influențată semnificativ de tehnica anestezică, cu excepția grupului sevofluran-lidocaină, unde a fost crescută. Expresia genei *TP53* a fost crescută semnificativ în grupul cu propofol, ceea ce este în concordanță cu rezultatele unor studii similare *in vitro* și poate fi unul dintre mecanismele prin care agenții anestezici pot influența biologia celulelor de cancer. Sunt imperios necesare studii suplimentare care să investigheze efectele propofolului și lidocainei în diferite concentrații plasmatice asupra diferitelor linii celulare de cancer de colon și să evalueze impactul acestor constatări asupra rezultatului clinic.

Studiu 2. Influența lidocainei în perfuzie intravenoasă asupra outcome-ului postoperator și a raportului neutrofile-limfocite la pacienții cu cancer colorectal. Un studiu pilot

Introducere

În ultimii ani, dovezile științifice din ce în ce mai ample, au atras atenția asupra potențialelor efecte ale substanțelor anestezice în privința rezultatului postoperator la pacienții cu cancer. Anestezicele locale, în special lidocaina, au fost studiate intens în relație cu outcome-ul postoperator la pacienții cu cancer colorectal. Obiectivele studiului nostru au fost de a investiga efectele perfuziei intravenoase de lidocaină în perioada perioperatorie asupra raportului neutrofile-limfocite și a recuperării postoperatorii pe termen scurt. În plus, am analizat rezultatul pe termen lung la pacienții cu cancer colorectal supuși unei intervenții chirurgicale curative.

Material și metodă

Un număr de 150 pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală pentru cancer colorectal au fost randomizați pentru a primi anestezie cu sevofluran cu sau fără perfuzie intravenoasă de lidocaină timp de 48 de ore.

Rezultate

Pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri. 73 de pacienți au fost incluși în grupul A (sevofluran) și 77 în grupul B (sevofluran cu lidocaină). Perfuzia intravenoasă de lidocaină nu a modificat raportul neutrofile-limfocite la 24 de ore după intervenția chirurgicală. Pacienții care au primit lidocaină intravenoasă au avut un consum

semnificativ mai mic de morfină la 24 ore postoperator, un timp până la prima mobilizare mai rapid și mai puține zile petrecute în spital (LOS). În mod surprinzător, la 1 an de urmărire, pacienții din grupul B au avut o rată semnificativ mai scăzută de recidive. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea la 1 an.

Concluzii

În studiul nostru, lidocaina a ameliorat semnificativ recuperarea postoperatorie și a redus rata de recurență la 1 an. Sunt necesare studii suplimentare pe grupuri mai mari de pacienți.

Studiu 3. Influența TIVA sau a anesteziei inhalatorii cu sau fără lidocaină intravenoasă asupra rezultatului postoperator în chirurgia cancerului colorectal: un protocol de studiu pentru un studiu clinic prospectiv

Introducere

Agenții anestezici sunt folosiți în anestezia generală la pacienții cu cancer colorectal supuși intervențiilor chirurgicale. Studiile publicate până acum au arătat că medicamentele anestezice și unele intervenții perioperatorii pot avea diferite rezultate asupra prognosticului pacientului. Printre aceste medicamente, propofolul și, mai recent, anestezicele locale au fost vizate în principal.

Material și metodă

Acest studiu prospectiv randomizat vizează includerea a 400 de pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală colorectală curativă. Pacienții vor fi randomizați pentru a avea anestezie generală cu propofol sau cu sevofluran. Fiecare grup de studiu va fi împărțit în continuare în 2 subgrupuri de pacienți, dintre care unul va primi lidocaină intravenoasă perioperator. Obiectivul principal este compararea incidenței recidivei cancerului și a supraviețuirii după propofol față de anestezia cu sevofluran la care s-a adăugat sau nu lidocaină iv. Obiectivele secundare includ evaluarea durerii postoperatorii, reluarea funcției intestinale, consumul de morfină, durata spitalizării, apariția durerii cronice postoperatorii și rata complicațiilor postoperatorii.

Rezultate

Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu controlat randomizat înregistrat pe ClinicalTrials.gov conceput pentru a compara efectele a două tehnici anestezice diferite, la care s-a adăugat perfuzie intravenoasă de lidocaină perioperatorie

pentru urmărirea evoluției pe termen lung la pacienții cu cancer colorectal supuși intervenției chirurgicale.

Concluzii

Acest studiu prospectiv controlat randomizat va investiga efectele a două tipuri de anestezie generală, la care se adaugă sau nu perfuzie intravenoasă cu lidocaină la pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală curativă pentru cancer colorectal. Studiul va putea oferi informații despre efectele comparative ale propofolului (TIVA) față de sevofluran asupra ratei de recurență și a rezultatelor pe termen lung la pacienții cu cancer colorectal supuși intervenției chirurgicale și asupra efectelor perfuziei de lidocaină adăugate la anestezia cu propofol sau sevofluran.

Studiu 4. Rezultate preliminare asupra supraviețuirii la 1 an postoperator după TIVA sau Sevofluran la pacienții operați de cancer colorectal

Introducere

Tehnica anestezică de care bolnavii oncologici beneficiază poate să influențeze atât evoluția postoperatorie cât și supraviețuirea la distanță în chirurgia cancerului. Rezecția chirurgicală rămâne tratamentul standard pentru majoritatea cancerelor solide. Actul chirurgical determină un răspuns de fază acută în perioada perioperatorie, descris ca stres chirurgical. Această perioadă este însoțită de imunosupresie, de un răspuns inflamator postoperator, de niveluri crescute ale catecolaminelor endogene ceea ce poate favoriza apariția metastazelor și a recidivei tumorale.

Material și metodă

Un număr total de 300 pacienți programați pentru o intervenție chirurgicală de cancer colorectal au fost înrolați și randomizați pentru a primi anestezie cu sevofluran sau TIVA cu propofol, cu sau fără perfuzie intravenoasă de lidocaină timp de 48 de ore.

Rezultate

Pacienții au fost împărțiți în 4 grupuri. 73 de pacienți au fost incluși în grupul A (sevofluran) și grupul B (TIVA), respectiv 77 de pacienți au fost incluși în grupul C (TIVA cu lidocaină) și grupul D (sevofluran cu lidocaină). Perfuzia intravenoasă de lidocaină nu a modificat rata de apariție a recidivelor, numărul deceselor și nici supraviețuirea globală a pacienților la un an postoperator.

Concluzii

Nu au existat diferențe semnificative statistice în supraviețuirea la un an postoperator și nici în incidența metastazelor la pacienții care au beneficiat de o anestezie pe bază de propofol (TIVA) față de sevofluran la care s-a adăugat sau nu o

infuzie cu lidocaină timp de 48 de ore postoperator pentru o intervenție chirurgicală curativă a cancerului colorectal. Extinderea intervalului de urmărire până la 5 ani ar putea modifica semnificația acestor rezultate și este absolut necesară.

Concluzii generale

Teza de față este o colaborare între echipe multidisciplinare și are la bază o cercetare translațională. Concluziile generale ale tezei sunt următoarele:

1. Tehnică anestezică (TIVA sau anestezie cu sevofluran) nu a influențat biologia celulelor neoplazice evaluată prin apoptoză, migrare și ciclul celular.
2. Serul pacienților cu TIVA a avut un nivel de expresie mai crescut al genei *TP53*, o proteină cu funcții de supresor tumoral, care reglează diviziunea celulară.
3. Perfuzia iv cu lidocaină 1% pe o perioadă de 48 ore a redus consumul de morfină la 24 ore, timpul până la prima mobilizare și a grăbit reluarea tranzitului intestinal la pacienții operați pentru cancer colorectal cu viză curativă.
4. În studiul nostru tehnica anestezică și lidocaina nu a redus NLR la 24 ore postoperator comparativ cu valoarea baseline, dar avem rezerva unui lot mic și a unor potențiale concentrații plasmatiche reduse de lidocaină.
5. Lidocaina administrată intravenos a redus semnificativ incidența recurențelor la 1 an postoperator, dar avem rezerva unui lot redus de pacienți. Sunt necesare studii largi pentru confirmare.
6. Tehnica anestezică folosită (TIVA sau sevofluran) și lidocaina nu au redus mortalitatea la un an a pacienților operați pentru cancer colorectal. Datele noastre viitoare până la 5 ani postoperator ar putea fi diferite.

UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY "IULIU HATEGANU" CLUJ-NAPOCA
DOCTORAL SCHOOL
MEDICINE FIELD
ANESTHESIA AND INTENSIVE CARE

PhD THESIS-SUMMARY

Contributions to understanding the
mechanisms and effects by which certain
perianesthetic interventions may modify the
long-term outcome of patients with
digestive cancers undergoing surgery

PhD Student **Alexandru-Leonard Alexa**

PhD Scientific Coordinator **Prof. Dr. Daniela Ionescu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENT

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	17
1. Total intravenous anesthesia versus inhalation for patients with digestive cancers. The impact on the outcome	19
1.1. Propofol and the cancer cell in digestive cancers	20
1.1.1. Pharmacology of propofol	20
1.1.2. Propofol and the biology of the neoplastic cell	21
1.1.3. MicroRNAs, new diagnostic biomarkers in oncological pathology?	24
1.2. Clinical trials in digestive cancers	26
1.2.1. Indirect effects of anesthetic agents in cancer patients	29
2. Local anesthetics and their effects on neoplastic cells	31
2.1. Local anesthetics: aspects of the use of local anesthetics in anesthesia and onco-anesthesia	31
2.2. Mechanisms responsible for the antitumor effects of local anesthetics	32
2.3. The impact of regional anesthesia on the oncological outcome	36
2.4. Intravenous lidocaine in the perioperative period. Clinical effects	37
2.5. Relationship between lidocaine effects and plasma concentrations	38
PERSONAL CONTRIBUTION	41
1. Working hypothesis/objectives	43
2. General methodology	45
3. Study 1. Effect of different anesthetic techniques on proliferation, apoptosis and gene expression in colon cancer cells: a pilot in vitro study	47
3.1. Introduction	47
3.2. Objectives	48
3.3. Material and method	49
3.4. Results	53
3.4.1. Cell viability	55
3.4.2. Cell apoptosis	55

3.4.3. Cell cycle assessment	61
3.4.4. Wound healing test	64
3.4.5. RNA extraction	66
3.5. Discussions	68
3.6. Conclusions	72
4. Study 2. Influence of iv lidocaine on postoperative outcome and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. A pilot study	73
4.1. Introduction	73
4.2. Objectives	74
4.3. Material and method	74
4.3.1. Anesthetic technique and perioperative management	75
4.4. Results	76
4.5. Discussions	78
4.6. Conclusions	80
5. Study 3. Influence of TIVA or inhalation anesthesia with or without iv lidocaine on postoperative outcome in colorectal cancer surgery: a study protocol for a prospective clinical trial	81
5.1. Introduction	81
5.2. Objectives	82
5.2.1. The main objectives	82
5.2.2 Secondary objectives	82
5.3. Material and method	83
5.3.1. Sequence generation and group assignment	83
5.3.2. Perioperative management	83
5.3.3. Data collection	84
5.4. Results	84
5.5. Discussions	86
5.6. Conclusions	87
6. Study 4. Preliminary results on 1-year postoperative survival after TIVA or Sevoflurane in patients operated on for colorectal cancer	89
6.1. Introduction	89
6.2. Objectives	90
6.3. Material and method	90
6.4. Results	92
6.5. Discussions	96

6.6. Conclusions	97
7. General conclusions	99
8. The originality and innovative contributions of the thesis	101
REFERENCE	103

Key words: propofol, sevoflurane, lidocaine, colorectal cancer, survival, metastases

INTRODUCTION

New data from the International Agency for Research on Cancer showed that in 2020, approximately 2 million new cases of colorectal cancer were diagnosed and approximately 1 million deaths due to this pathology in the entire world population^{1,2}. With implemented screening programs and a multimodal approach to treatment, surgical intervention is preferred as a treatment for these patients, and surgical intervention involves the involvement of anesthesia directly and indirectly^{1,2}.

There is evidence that certain anesthetic substances can decrease the postoperative inflammatory response, leading to a reduction in the incidence of metastases and prolongation of disease free survival interval (DFS) and survival^{2,3}. Research in recent years has shown that the type of anesthesia and adjuvant drugs used perioperatively can change the long-term evolution of patients^{3,4}.

Propofol may have immunomodulatory effects on cancer biology through direct and indirect mechanisms on the neuroendocrine and inflammatory system. The inflammatory immunoregulatory role of propofol also involves a decreased expression of IL-6 and IL-1 β , suggesting a protective role, and although it inhibits innate immune cells such as macrophages and neutrophils, propofol enhances immunity against the development of neoplasia by activating the function of lymphocytes such as NK cells and cytotoxic T cells (TCLs)¹⁴.

By understanding the biology of the tumor cell in detail, we are trying to ameliorate the main cause of morbidity and mortality in colorectal cancer, which is the occurrence and progression of metastatic disease. Contrary to some studies not reporting favorable effects of propofol^{7,29,30}, Wigmore et al showed that patients undergoing TIVA had better survival than those with inhalation anesthesia⁴. This study was the starting point for a series of studies comparing the effects of TIVA with those of inhalation anesthesia in patients with various types of cancer undergoing surgery.

Intravenously administered local anesthetics have shown both *in vitro* and *in vivo* more than analgesic effects. Local anesthetics can act on the tumor cell either through synergistic or independent mechanisms. There is thus evidence that lidocaine has at

least *in vitro* antiproliferative and tumor cell biology inhibiting effects for various cancers.

Perioperative inflammation and the stress response produced by surgery can be reduced by local anesthetics and by regional anesthesia techniques^{89,96}, with the preservation of NK activity, having a major role in the detection and elimination of CTCs (circulating tumor cells)^{97,98}. Due to the effect of decreasing CTCs, local anesthetics administered perioperatively may decrease the incidence of micrometastases, generating a better survival⁸⁹.

Lidocaine is the only local anesthetic that can be safely administered intravenously during the perioperative period, to reduce the pain caused by surgery act and to improve patient's recovery¹²³.

Among the favorable perioperative effects of intravenous lidocaine are the reduction of the hemodynamic response to airway manipulation, the prevention of a reactive response of the airways during recovery from anesthesia in patients with chronic smoking, reduces the intensity of pain, the incidence of postoperative nausea and vomiting, duration of postoperative ileus, the consumption of opioids and the duration of the patient's hospitalization¹²³.

For abdominal surgery, it has been reported that continuous intravenous administration of lidocaine with doses ranging from 1.5-3 mg/kg/hour after a bolus of up to 1.5 mg/kg reduced postoperative pain scores¹²³.

Evidence from the literature shows that high doses of local anesthetic are needed to be able to benefit from the effects and/or mechanisms discovered in *in vitro* studies, which increase the survival of the oncology patient with colorectal cancer.

This thesis aimed to evaluate the effect of two general anesthesia techniques, TIVA (total intravenous anesthesia), respectively inhalation anesthesia with sevoflurane on the prognosis of colorectal cancer patients undergoing curative surgery in one hand, and on the other hand the effects of anesthetics local (lidocaine), in intravenous infusion, both at the cellular level (cultures of colon cancer cells) and in clinical trials, by administering them to patients operated for colorectal cancer.

The thesis aims to continue the research started in another doctoral thesis, by analyzing two anesthesia techniques, TIVA (total intravenous anesthesia), respectively inhalation anesthesia with sevoflurane on the recurrence rate in patients with colorectal cancer undergoing elective surgery.

This work is the sum of multidisciplinary team collaborations involving anesthesiologists, surgeons, laboratory physicians, pathologists, researchers, and biologists.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1. Effect of different anesthetic techniques on proliferation, apoptosis and gene expression in colon cancer cells: a pilot in vitro study

Introduction

Colorectal cancer has become very common and has reached high mortality rates, with nearly 1 million annual deaths attributable to colorectal cancer in the adult population, under the conditions of increasing life expectancy in developed countries, thus remaining a clinical challenge for this century. Treatment for colorectal cancer is multidisciplinary, but in most cases the main option remains surgical intervention, more precisely tumor resection. Intriguingly, in recent years, a number of studies have shown that a patient's postoperative outcome can be influenced by certain anesthetic drugs. Our primary objective was to compare the effect of propofol-based total intravenous anesthesia (TIVA) with sevoflurane anesthesia and to investigate the potential role of intravenous lidocaine on colon cancer cell functions. We tested the effects of serum from colorectal cancer patients undergoing TIVA vs sevoflurane anesthesia with or without lidocaine on HCT-116 cell lines regarding proliferation, apoptosis, migration, cell cycle, but also on the expression of cancer-related genes.

Material and method

A total number of 60 patients who were scheduled for colorectal cancer surgery were randomized into four different groups (two groups with TIVA and two groups with sevoflurane anesthesia with or without intravenous lidocaine). Blood samples were collected at the beginning and end of surgery. HCT-116 cells were exposed to patient serum.

Results

15 patients were included in each of the study groups. We found no significant difference in cell viability or apoptosis between study groups. However, there was an increase in apoptosis in the propofol groups, but this result was not statistically significant. There was a significant increase in the expression profile of the *TP53* gene in the propofol group ($p=0.029$), while no significant differences were reported in the other study groups. The expressions of *BCL2* and *CASP3* increased in the sevoflurane-lidocaine group, but without statistical significance.

Conclusion

In our study, serum from patients who received different anesthetic techniques did not significantly influence the apoptosis, migration and cell cycle of HCT-116 colorectal cancer cells. Viability was also not significantly influenced by anesthetic technique, except in the sevoflurane-lidocaine group, where it was increased. *TP53* gene expression was significantly increased in the propofol group, which is consistent with the results of similar *in vitro* studies and may be one of the mechanisms by which anesthetic agents may influence cancer cell biology. Further studies investigating the effects of propofol and lidocaine at different plasma concentrations on different colon cancer cell lines and evaluating the impact of these findings on clinical outcome are urgently needed.

Study 2. Influence of iv lidocaine on postoperative outcome and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. A pilot study

Introduction

In recent years, increasing scientific evidence has drawn attention to the potential effects of anesthetic drugs on postoperative outcome in cancer patients. Local anesthetics, particularly lidocaine, have been extensively studied in relation to postoperative outcome in patients with colorectal cancer. The objectives of our study were to investigate the effects of perioperative intravenous lidocaine infusion on neutrophil-lymphocyte ratio and short-term postoperative outcome. In addition, we analyzed the long term outcome in colorectal cancer patients undergoing curative surgery.

Material and method

A total of 150 patients scheduled for surgery for colorectal cancer were randomized to receive sevoflurane anesthesia with or without intravenous lidocaine infusion for 48 hours.

Results

Patients were divided into 2 groups. 73 patients were included in group A (sevoflurane) and 77 in group B (sevoflurane with lidocaine). Intravenous infusion of lidocaine did not change the neutrophil-to-lymphocyte ratio 24 hours after surgery. Patients who received intravenous lidocaine had significantly lower morphine consumption, faster time to first mobilization, and fewer days spent in hospital (LOS). Surprisingly, at 1-year follow-up, patients in group B had a significantly lower relapse rate. There was no significant difference in 1-year survival.

Conclusion

In our study, lidocaine significantly improved postoperative recovery and reduced the recurrence rate at 1 year. Further studies on larger groups of patients are needed.

Study 3. Influence of TIVA or inhalation anesthesia with or without iv lidocaine on postoperative outcome in colorectal cancer surgery: a study protocol for a prospective clinical trial

Introduction

Anesthetic agents are used in general anesthesia in colorectal cancer patients undergoing surgery. Studies published so far have shown that anesthetic drugs and some perioperative interventions can have different outcomes on patient prognosis. Among these drugs, propofol and, more recently, some local anesthetics have been mainly targeted.

Material and method

This study is a prospective randomized controlled trial aimed at enrolling 400 patients scheduled for curative colorectal surgery. Patients will be randomized to have general anesthesia with propofol or sevoflurane. Each study group will be further divided into 2 patient subgroups, one of which will receive perioperative intravenous lidocaine. The primary objective is to compare the incidence of cancer recurrence and survival after propofol versus sevoflurane anesthesia with or without intravenous lidocaine. Secondary endpoints include assessment of postoperative pain intensity, recovery of bowel function, morphine consumption, length of hospital stay, occurrence of chronic postoperative pain, and rate of postoperative complications.

Result

To our knowledge, this is the first randomized controlled trial registered on ClinicalTrials.gov designed to compare the effects of two different anesthetic techniques added to perioperative intravenous lidocaine infusion for long-term follow-up in colorectal cancer patients undergoing surgery.

Conclusion

This prospective randomized controlled trial will investigate the effects of two types of general anesthesia with or without intravenous lidocaine infusion in patients scheduled for curative surgery for colorectal cancer. The study will be able to provide information on the comparative effects of propofol (TIVA) versus sevoflurane on recurrence rate and long-term outcomes in colorectal cancer patients undergoing

surgery and on the effects of lidocaine infusion added to propofol or sevoflurane anaesthesia.

Study 4. Preliminary results on 1-year postoperative survival after TIVA or Sevoflurane in patients operated on for colorectal cancer

Introduction

The anesthetic technique that oncological patients benefit from can influence both postoperative evolution and long-term survival in cancer surgery. Surgical resection remains the standard treatment for most solid cancers. The surgical act causes an acute phase response in the perioperative period, described as surgical stress. This period is accompanied by immunosuppression, a postoperative inflammatory response, increased levels of endogenous catecholamines, which can favor the occurrence of metastases and tumor recurrence.

Material and method

A total of 300 patients scheduled for colorectal cancer surgery were enrolled and randomized to receive anesthesia with sevoflurane or TIVA with propofol, with or without intravenous infusion of lidocaine for 48 hours.

Result

Patients were divided into 4 groups. 73 patients were included in group A (sevoflurane) and group B (TIVA), respectively 77 patients were included in group C (TIVA with lidocaine) and group D (sevoflurane with lidocaine). Intravenous infusion of lidocaine did not change the rate of recurrence, the number of deaths, or the overall survival of the patients at one year postoperatively.

Conclusion

There were no statistically significant differences in one-year postoperative survival or in the incidence of metastases in patients who received propofol-based anesthesia (TIVA) versus sevoflurane with or without a 48-hour lidocaine infusion postoperatively for curative colorectal cancer surgery. Extending the follow-up interval to 5 years could change the significance of these results and is absolutely necessary.

General conclusions

The present thesis is a collaboration between multidisciplinary teams and is based on a translational research. The general conclusions of the thesis are as follows:

1. Anesthetic technique (TIVA or sevoflurane anesthesia) did not influence the biology of neoplastic cells assessed by apoptosis, migration and cell cycle.

2. Serum from TIVA patients had a higher expression level of the *TP53* gene, which is a protein with tumor suppressor functions, regulating cell division.

3. Infusion of 1% lidocaine over a 48-hour period reduced morphine consumption, time to first mobilization, and accelerated resumption of bowel transit in patients operated for curative colorectal cancer.

4. In our study, the anesthetic technique and lidocaine did not reduce the NLR at 24 hours postoperatively compared to the baseline value, but we have the reserve of a small batch and potential reduced plasma concentrations of lidocaine.

5. Lidocaine administered intravenously significantly reduced the incidence of recurrences at 1 year postoperatively, but we have the reserve of a small group of patients. Larger studies are needed for confirmation.

6. The anesthetic technique used (TIVA or sevoflurane) and lidocaine did not reduce the one-year mortality of patients operated on for colorectal cancer. Our future data up to 5 years postoperatively may be different.