УДК 616-006-089.5
DOI: 10.55359/2782-3296.2022.88.93.007

ПРО- И АНТИОНКОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ И ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Лазуренко Е.Ю.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк

Резюме. В обзоре литературы рассмотрены механизмы действия опиоидов и их влияние на онкогенез у больных различными видами рака. Отмечена разница во влиянии различных методов анестезии на рецидив и выживаемость онкологических больных.

Ключевые слова: *опиоиды, МАПК, лидокаин, фентанил, μ-опиоидные рецепторы, СКФ, рак яичников, антагонизм, общая анестезия, эпидуральная анестезия*

PRO- AND ANTI-ONCOGENIC ACTIVITY OF METHODS AND TYPES OF ANESTHESIA IN CANCER PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

Lazurenko E.U.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky» DPR, Donetsk

Summary. The review of the literature examines the mechanisms of action of opioids and their effect on oncogenesis in patients with various types of cancer. The difference in the effect of different anesthesia methods on the recurrence and survival of cancer patients was noted.

Keywords: *opioids, MAPK, lidocaine, fentanyl, μ-opioid receptor, EGFR, ovarian cancer, antagonism, general anaesthesia, epidural anaesthesia*

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным международного агентства по изучению рака (МАИР), ежегодно в мире регистрируется более 12 миллионов. новых случаев заболевания, большая часть из которых не обходится без хирургического вмешательства. Понимание влияния анестезиологического пособия на развитие и исход болезни требует изучения и подтверждения в проспективных рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях, а также постоянного анализа результатов этих исследований.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать опубликованные материалы исследований в области применения опиоидов в периоперационном периоде у онкологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опубликованные результаты исследований множества центров, специализирующихся на оказании помощи онкологическим больным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Существуют доказательства того, что периоперационное обезболивание онкологических больных может влиять на метастазирование и отдалённые рецидивы [1], например, раннее сообщалось что севофлуран проявляет противораковую активность при раке шейки матки [2], однако наиболее часто используемым лекарством для купирования периоперационной боли и болевого синдрома у онкологических больных являются опиоиды [3]. Необходимо понимать влияние данной группы лекарств на различные процессы онкогенеза, учитывая противоречивость имеющихся выводов. В исследовании влиянии эффектов опиоидов на ангиогенез, от которого в значительной степени зависит прогрессирование рака, был проведен сравнительный анализ [4], показавший, что три из четырех опиоидов оказывают стимулирующее действие на ангиогенез, и, кроме того, что опиоиды стимулируют ангиогенез с помощью различных

механизмов. В исследовании было продемонстрировано, что морфин в дозах от 0,1 мкг до 100 мкг стимулировал образование эндотелиальных клеточных трубок, пролиферацию и выживание в условиях снижения фактора роста. Среди опубликованных исследований, касающихся влияния морфина на неоваскуляризацию, стимулирующий эффект наблюдался в одной половине [5, 6], а ингибирующий эффект – в другой [7, 8]. Авторы исследования утверждают, что причина такого несоответствия может быть в результате различий в модельных системах, типе эндотелия, концентрациях лекарств и условиях эксперимента. Так же в эксперименте было показано, что оксикодон в том же диапазоне концентраций также проявлял проангиогенную активность, но был менее мощным, чем морфин. Фентанил в дозах от 0,1 мкг до 10 мкг стимулирует ангиогенез, что подтверждается недавними исследованиями [9], а в более высоких концентрациях (например, 100 мкг и 1000 мкг) фентанил постепенно терял свою стимулирующую активность. Резкое снижение ангиогенеза наблюдалось у морфина, фентанила и оксикодона при концентрации 1000 мкг, это позволило предположить, что опиоиды в этой концентрации, вероятно, токсичны для эндотелиальных клеток. Кодеин по-разному воздействует на эндотелиальные клетки, в дозе до 1000 мкг он вообще не влияет на биологическую активность эндотелиальных клеток. Напротив, морфин и фентанил демонстрируют мощную проангиогенную активность, а оксикодон демонстрирует умеренную проангиогенную активность [4].

Хотя опубликованные исследования показали, что проангиогенная и антиангиогенная активность опиоидов основана на опиоидных рецепторах [10], исследование T. Feng и др. демонстрирует, что морфин действует на эндотелиальные клетки через μ-независимую от опиоидных рецепторов активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК), что согласуется с предыдущим исследованием [1]. Напротив, фентанил и оксикодон действуют на эндотелиальные клетки через другие механизмы, не зависящие от μ-опиоидных рецепторов. Налоксон не противодействует ангиогенезу, индуцированному опиоидами, и не индуцирует ангиогенез сам по себе, то же самое наблюдается в микрососудистых эндотелиальных клетках человека, подвергшихся воздействию морфина и налоксона [1, 4]. Морфин, фентанил и оксикодон, но не кодеин, увеличивают фосфорилирование p44/42 МАПК. Специфический ингибитор МАПК обращает вспять действие морфина, но не фентанила или оксикодона, что указывает на то, что только морфин действует на эндотелиальные клетки через активацию МАПК, но и так же на то, что фентанил и оксикодон действуют через другие механизмы. Морфин активирует МАПК независимым от опиоидных рецепторов образом. МАПК активируется рецепторными тирозинкиназами, рецепторами, связанными с G–белком, и ионными каналами [33], которые могут быть основной мишенью морфина. Недавняя работа показывает, что фентанил имитирует ангиогенез путем стимулирования VEGFR2/FAK/PI3K/Akt и увеличения активности малых GTPases и передачи сигналов, а опосредованный VEGFR2, может быть вовлечен в действие фентанила [4, 9]. Оксикодон стимулирует биологическую активность раковых клеток посредством регуляции пути рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR). Учитывая важность EGFR в эндотелиальных клетках, оксикодон, возможно, усиливает ангиогенез путем стимулирования передачи сигналов, опосредованных EGFR [4, 12]. В исследовании K. Xiao и др. показано, что фентанил усиливает биологические функции раковых клеток яичников и обращает вспять вызванный химиотерапией апоптоз за счет активации EGFR. Молекулярный механизм действия фентанила на раковые клетки яичников заключается в активации EGFR. Фентанил усиливает фосфорилирование EGFR и активирует его последующую передачу сигналов, MEK/ERK и PI3K/Akt [12, 13, 20]. Аберрантная активация PI3K/Akt играет важную роль в онкогенезе и прогрессировании рака яичников посредством регулирующих молекул, участвующих в пролиферации, выживании, транскрипции и ангиогенезе [21]. Способность фентанила активировать PI3K/Akt хорошо коррелирует с его пролиферативным

и способствующим выживанию действием на раковые клетки яичников. Истощение EGFR устраняет эффекты фентанила при раке яичников, подтверждающие, что EGFR является мишенью фентанила. Известно, что EGFR сверхэкспрессируется в раковых клетках, но не в нормальных клетках [22]. Фентанил индуцирует EGFR, воздействуя на эндогенный μ-опиоидный рецептор [13]. Рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), и рецепторные тирозинкиназы (RTK) образуют гетерокомплексы и запускают внутриклеточную передачу сигналов и клеточные реакции. Трансактивация RTK с помощью GPCR была продемонстрирована для EGFR, PDGFR и рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR) [23]. Хотя было показано, что фентанил увеличивает фосфорилирование передачи сигналов PDGFR-β на модели диабета [24], фентанил не влияет на фосфорилирование PDGFR в клетках рака яичников.

Три линии клеток рака яичников человека: SK-OV-3, TOV-21G и SW626, были выбраны для демонстрации биологических эффектов фентанила в модели рака яичников с различным гистологическим и генетическим профилем. В исследовании использовался фентанил при 100-400 мкг, что эквивалентно 0,033–0,13 мкг/мл. Используя множественные клеточные анализы, было показано что фентанил в клинических концентрациях способствует росту и миграции рака яичников, не влияя на выживаемость [13]. Фентанил проявляет противораковую активность при лейкемии и раке поджелудочной железы [14, 15, 16], но прораковую активность при раке молочной железы и легких [17, 18].

Комбинация фентанила с цисплатином и паклитакселом является антагонистической. Это предполагает, что фентанил может снизить эффективность химиотерапии у больных раком яичников, если оба препарата назначаются одновременно [13]. Однако исследование Dai S и др. показало, что фентанил повышает эффективность ингибитора тирозинкиназы при лейкемии [16] и в исследовании Nomura Y и др. обнаружено, что фентанил не влияет на эффективность 5-фторурацила в отношении клеток рака толстой кишки [19].

На данный момент существует не так уж много исследований, в которых описано влияние фентанила на клинический исход у больных раком яичников. Lin и др. провели ретроспективное исследование потенциального влияния эпидуральной и общей анестезии (ОА) с применением опиоидов на прогноз рака яичников. Результаты исследования показали, что у больных раком яичников, получавших ОА и внутривенную анальгезию смертность была выше, чем у тех, кто получал эпидуральную анестезию [25].

Ряд ретроспективных исследований показал, что хирургическое вмешательство и воспаление могут влиять на нейроэндокринную реакцию, что может негативно сказаться на функции Т-клеток [26, 27]. Кроме того, методы анестезии могут подавлять клеточный иммунитет, воздействуя на нервную и эндокринную системы [28-30]. О пользе эпидуральной анестезии для Т-клеточного иммунитета сообщалось в исследовании резекции рака желудка. В этом клиническом исследовании CD3+ Т-клетки снижались больше в группе общей анестезии, чем в группе, где была использована комбинация общей и эпидуральной анестезии [31]. Исследование общей анестезии показало, что цитотоксичность естественных киллеров (NK), которые играют решающую роль в противоопухолевом иммунитете, подавляется летучими анестетиками, включая изофлуран и севофлуран [32]. После лапароскопической радикальной гистерэктомии по поводу рака шейки матки количество циркулирующих лимфоцитов (CD3+ клетки, CD4+ клетки и NK-клетки), а также соотношение клеток CD4+ к клеткам CD8+ было значительно ниже в группе севофлурана, чем в группе пропофола, и по сравнению с исходным уровнем, отмечалось другое количество циркулирующих лимфоцитов, кроме клеток CD8+, которые значительно уменьшились в обеих группах [33]. Исследование, посвященное влиянию различных методов анестезии на функцию иммунитета пациентов, перенесших первичную резекцию рака печени, показало, что послеоперационные уровни CD4+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток были ниже после общей анестезии в сочетании с эпидуральной ане-

стезией, чем после только общей анестезии [34]. CD4+ и CD8+ Т-клетки обладают важными противоопухолевыми иммунными функциями [35], таким образом, комбинированная анестезия оказала негативное влияние на клеточный иммунитет.

Результаты многих клинических испытаний не показали существенного преимущества эпидуральной анестезии по сравнению с общей анестезией с точки зрения прогноза выживаемости. Исследование у пациентов с раком желчного пузыря показало, что, хотя общая и эпидуральная комбинированная анестезия могут улучшить клеточный иммунитет после лапароскопической холецистэктомии, показатели 1, 2 и 3-х летней выживаемости существенно не отличались по сравнению с общей анестезией [36]. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование показало, что эпидуральная комбинированная анестезия не оказывает влияния на выживаемость больных раком толстой кишки с отдаленными метастазами [37]. Не наблюдалось различий между эпидуральной анестезией и общей группой в безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии [38]. Многие клинические рандомизированные исследования регионарной или общей анестезии при раке молочной железы подтвердили результат, что регионарная анестезия, включая эпидуральные методы не влияли на иммунологический процесс, связанный с рецидивом, метастазированием или смертностью, что указывает на то, что регионарная анестезия не превосходила общую анестезию в условиях выживания после операции по удалению рака молочной железы [39-42]. Результаты крупного многоцентрового рандомизированного клинического исследования 2011-го года, проведенного в 23 больницах Австралии, Новой Зеландии и Азии по эпидуральной анестезии и безрецидивной выживаемости после операции на опухоли брюшной полости показали, что использование эпидуральной блокады в абдоминальной хирургии при раке не было связано с улучшением выживаемости без рака [43].

Вывод о том, что эпидуральная анестезия не оказывает влияния на прогноз опухоли, также был подтвержден в исследовании, где изучалось, может ли общая анестезия по сравнению с эпидуральной анестезией повлиять на прогноз трансуретральной резекции (ТУР) опухоли мочевого пузыря у пациентов с первичным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Окончательные результаты показали, что ни частота рецидивов, ни время безрецидивной выживаемости существенно не различались между двумя группами, и методы анестезии не оказали никакого влияния на рецидив. Кроме того, среди пациентов с рецидивом не было различий в скорости прогрессирования между двумя группами, но время выживания без прогрессирования в группе Е было больше. Среди рассмотренных факторов только степень была связана со временем выживания без прогрессирования. Следовательно, это исследование показало, что общая анестезия и эпидуральная анестезия не влияли на рецидив и прогрессирование пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после ТУР [44]. Как сообщалось ранее, пропофол, изофлуран и севофлуран, которые обычно используются при общей анестезии, негативно влияют на иммунную функцию пациентов, перенесших операцию по удалению опухоли. Казалось, что эпидуральная анестезия без применения препаратов для общей анестезии может улучшить исходы у пациентов с опухолями, но по данным проведенного исследования – оба метода анестезии привели к сходным результатам [44].

Использование местных анестетиков так же упоминается как способность влиять на эволюцию рака посредством управления анестезией [45]. В экспериментах in vivo было показано, что лидокаин подавляет развитие опухоли [46, 47], а прямое и непрямое противоопухолевое действие лидокаина было продемонстрировано in vitro [48]. Лидокаин увеличивал экспрессию рецепторов лектиноподобного рецептора D (NKG2D) клеток-киллеров и стимулировал функцию естественных клеток-киллеров (NK) против клеточных линий рака яичников и поджелудочной железы. Он также повышал цитолитическую активность NK-клеток у пациентов, перенесших онкологическую операцию [49]. В клинически значимых концентрациях лидокаин деметилирует ДНК в линиях

клеток рака молочной железы, делая их более чувствительными к генам-супрессорам опухоли и, следовательно, ингибируя рост опухоли in vitro [50]. Дополнительные механизмы включают ингибирование фосфорилирования тирозинкиназы, Src и ICAM-1 в клинически значимых концентрациях (зависимые от Src воспалительные сигнальные события), что способствует ингибированию адгезии, миграции и эндотелиальной проницаемости, тем самым предотвращая развитие метастазов в клинически значимых концентрации [51, 52]. Этот эффект, по-видимому, не зависит от ингибирования потенциалзависимых натриевых каналов. Было показано, что при гепатоцеллюлярной карциноме лидокаин увеличивает белок Bax и активирует каспазу-3, которые ингибируют рост опухолевых клеток, блокируя репликацию и индуцируя возможный апоптоз в зависимости от времени и дозы [46]. Кроме того, лидокаин значительно снижает уровни мРНК ключевых регуляторов опухолевых клеток, что приводит к прямым цитостатическим эффектам и апоптозу в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [53]. В клинически значимых концентрациях внутрибрюшинный лидокаин улучшал выживаемость мышей с перитонеальным карциноматозом. Кроме того, противоопухолевые свойства лидокаина, по-видимому, способны заметно усиливать эффекты цитотоксических агентов, таких как цисплатин [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Про- или противоонкогенная активность зависит в большей степени от вида основной патологии, чем от вида используемого препарата, так, например, фентанил проявляет противораковую активность при лейкемии и раке поджелудочной железы, но пораковую активность при раке молочной железы и легких, а в работе Xiao K и др. впервые было продемонстрировано, что фентанил в клинически достижимых концентрациях, действует антагонистично химиотерапии. Лидокаин, в отличии от фентанила, в клинически достижимых концентрациях показал свою противораковую активность и способность усиливать эффективность химиотерапии. Так же, не решенным остаётся вопрос о выборе метода анестезии у онкологических больных, т.к. у пациентов, которым проводилась эпидуральная анестезия не было более низкой частоты рецидивов и прогрессирования заболевания.

Для пациента прежде всего важен комфорт и качество анестезии, исходя из этого, более предпочтительной является общая анестезия, так как обладает эффектом «отсутствия» больного на операции. Для хирургов общая анестезия обеспечивает более подходящую глубину седации и обезболивания, а также снижает количество отвлекающих факторов во время операции. Механизмы действия отдельных препаратов, использующихся в анестезиологических пособиях у онкологических больных, заслуживают дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survivalpromoting signaling and promotes breast tumor growth. Cancer Res. 2002;62(15):4491–8.
2. Ding J, Zhang L, Zeng S, Feng T. Клинически значимая концентрация севофлурана подавляет рост и миграцию рака шейки матки путем нацеливания на несколько онкогенных путей. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Июл 5;514(4):1179-1184. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.082. Epub 2019 Май 16. PMID: 31103261.
3. Bugada D, Lorini LF, Fumagalli R, Allegri M. Genetics and Opioids: Towards More Appropriate Prescription in Cancer Pain. Cancers (Basel). 2020 Jul 18;12(7):1951. doi: 10.3390/cancers12071951. PMID: 32708424; PMCID: PMC7409018.
4. Feng, T., Zeng, S., Ding, J. et al. Comparative analysis of the effects of opioids in angiogenesis. BMC Anesthesiol 21, 257 (2021). https://doi.org/10.1186/s12871-021-01475-7
5. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, Palma G, Luciano A, Cuomo A, Arra C, Izzo F. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. Biomed Res Int. 2015;2015:161508. doi: 10.1155/2015/161508. Epub 2015 May 3.

PMID: 26064880; PMCID: PMC4433634.
6. Gupta K, Chen C, Lutty GA, Hebbel RP. Morphine promotes neovascularizing retinopathy in sickle transgeneic mice. Blood Adv. 2019 Apr 9;3(7):1073-1083. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026898. PMID: 30944099; PMCID: PMC6457224.
7. Koodie L, Yuan H, Pumper JA, Yu H, Charboneau R, Ramkrishnan S, Roy S. Morphine inhibits migration of tumor-infiltrating leukocytes and suppresses angiogenesis associated with tumor growth in mice. Am J Pathol. 2014 Apr;184(4):1073-1084. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.019. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24495739; PMCID: PMC3969995.
8. Karaman H, Tufek A, Karaman E, Tokgoz O. Opioids Inhibit Angiogenesis in a Chorioallantoic Membrane Model. Pain Physician. 2017 Feb;20(2S):SE11-SE21. PMID: 28226338.
9. Liu W, Chen Y, Xu W, Wang W, Tang L, Xia R, Zhu Q. Fentanyl stimulates tumor angiogenesis via activating multiple pro-angiogenic signaling pathways. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Nov 5;532(2):225-230. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.038. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861420.
10. Mahbuba W, Lambert DG. Opioids and neovascularization; pro or anti? Br J Anaesth. 2015 Dec;115(6):821-4. doi: 10.1093/bja/aev357. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537630.
11. Wortzel I, Seger R. The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles. Genes Cancer. 2011 Mar;2(3):195-209. doi: 10.1177/1947601911407328. PMID: 21779493; PMCID: PMC3128630.
12. Yu Y, Li D, Duan J, Xu H, Li L, Tan D, Yan H. The pro- and anti-cancer effects of oxycodone are associated with epithelial growth factor receptor level in cancer cells. Biosci Rep. 2020 Feb 28;40(2):BSR20193524. doi: 10.1042/BSR20193524. PMID: 31967294; PMCID: PMC7007405.
13. Xiao K, Zheng Q, Bao L. Fentanyl activates ovarian cancer and alleviates chemotherapy-induced toxicity via opioid receptor-dependent activation of EGFR. BMC Anesthesiol. 2022 Aug 23;22(1):268. doi: 10.1186/s12871-022-01812-4. PMID: 35999506; PMCID: PMC9396929.
14. Zhang XL, Chen ML, Zhou SL. Fentanyl inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer via β-catenin. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jan 1;8(1):227-35. PMID: 25755709; PMCID: PMC4348846.
15. Celik F, Duran T. Effects of Fentanyl on pancreatic cancer cell proliferation and cancer stem cell differentiation. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2019 Sep 30;65(7):21-25. PMID: 31880513.
16. Dai S, Zhang X, Zhang P, Zheng X, Pang Q. Fentanyl inhibits acute myeloid leukemia differentiated cells and committed progenitors via opioid receptor-independent suppression of Ras and STAT5 pathways. Fundam Clin Pharmacol. 2021 Feb;35(1):174-183. doi: 10.1111/fcp.12581. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32564393.
17. Yang HF, Yu M, Jin HD, Yao JQ, Lu ZL, Yabasin IB, Yan Q, Wen QP. Fentanyl Promotes Breast Cancer Cell Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition by Upregulating α1, 6-Fucosylation via Wnt/β-Catenin Signaling Pathway. Front Physiol. 2017 Jul 26;8:510. doi: 10.3389/fphys.2017.00510. PMID: 28798691; PMCID: PMC5526971.
18. Lennon FE, Mirzapoiazova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. PLoS One. 2014 Mar 24;9(3):e91577. doi: 10.1371/journal.pone.0091577. PMID: 24662916; PMCID: PMC3963855.
19. Nomura Y, Kawaraguchi Y, Sugimoto H, Furuya H, Kawaguchi M. Effects of morphine and fentanyl on 5-fluorouracil sensitivity in human colon cancer HCT116 cells. J Anesth. 2014 Apr;28(2):298-301. doi: 10.1007/s00540-013-1717-2. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24097124.
20. Fujioka N, Nguyen J, Chen C, Li Y, Pasrija T, Niehans G, Johnson KN, Gupta V, Kratzke RA, Gupta K. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. Anesth Analg. 2011 Dec;113(6):1353-64. doi: 10.1213/ANE.0b013e318232b35a. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22003224; PMCID: PMC3725599.
21. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological

and therapeutic significance. Semin Cancer Biol. 2019 Dec;59:147-160. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.012. Epub 2019 May 22. PMID: 31128298.
22. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. Cancers (Basel). 2017 May 17;9(5):52. doi: 10.3390/cancers9050052. PMID: 28513565; PMCID: PMC5447962.
23. Di Liberto V, Mudò G, Belluardo N. Crosstalk between receptor tyrosine kinases (RTKs) and G protein-coupled receptors (GPCR) in the brain: Focus on heteroreceptor complexes and related functional neurotrophic effects. Neuropharmacology. 2019 Jul 1;152:67-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.018. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445101.
24. Gupta M, Poonawala T, Farooqui M, Ericson ME, Gupta K. Topical fentanyl stimulates healing of ischemic wounds in diabetic rats. J Diabetes. 2015 Jul;7(4):573-583. doi: 10.1111/1753-0407.12223. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25266258; PMCID: PMC4844062.
25. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. Br J Anaesth. 2011 Jun;106(6):814-22. doi: 10.1093/bja/aer055. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21436156.
26. Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, Molinaro C, Lubahn C, Lorton D. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. Cell Immunol. 2008 Mar-Apr;252(1-2):27-56. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.09.005. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18308299; PMCID: PMC3551630.
27. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. Brain Behav Immun. 2013 Mar;30 Suppl(Suppl):S32-40. doi: 10.1016/j.bbi.2012.03.006. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22504092; PMCID: PMC3423506.
28. Sun HZ, Song YL, Wang XY. Effects of Different Anesthetic Methods on Cellular Immune and Neuroendocrine Functions in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before and After Surgery. J Clin Lab Anal. 2016 Nov;30(6):1175-1182. doi: 10.1002/jcla.22000. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27291965; PMCID: PMC6807224.
29. Pazaitou-Panayiotou K, Chemonidou C, Poupi A, Koureta M, Kaprara A, Lambropoulou M, Constantinidis TC, Galaktidou G, Koffa M, Kiziridou A, Kakolyris S, Kolios G, Kortsaris A, Chatzaki E. Gonadotropin-releasing hormone neuropeptides and receptor in human breast cancer: correlation to poor prognosis parameters. Peptides. 2013 Apr;42:15-24. doi: 10.1016/j.peptides.2012.12.016. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23287110.
30. Li JM, Shao JL, Zeng WJ, Liang RB. General/epidural anesthesia in combination preserves NK cell activity and affects cytokine response in cervical carcinoma patients undergoing radical resection: a cohort prospective study. Eur J Gynaecol Oncol. 2015;36(6):703-7. PMID: 26775356.
31. Wang L, Liang S, Chen H, Xu Y, Wang Y. The effects of epidural anaesthesia and analgesia on T lymphocytes differentiation markers and cytokines in patients after gastric cancer resection. BMC Anesthesiol. 2019 Jun 12;19(1):102. doi: 10.1186/s12871-019-0778-7. PMID: 31185917; PMCID: PMC6560762.
32. Tazawa K, Koutsogiannaki S, Chamberlain M, Yuki K. The effect of different anesthetics on tumor cytotoxicity by natural killer cells. Toxicol Lett. 2017 Jan 15;266:23-31. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.12.007. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27940100; PMCID: PMC5209272.
33. Liu S, Gu X, Zhu L, Wu G, Zhou H, Song Y, Wu C. Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. Medicine (Baltimore). 2016 Dec;95(49):e5479. doi: 10.1097/MD.0000000000005479. PMID: 27930529; PMCID: PMC5266001.
34. Xu Y, Sun Y, Chen H, Wang Y, Wang GN. Effects of two different anesthetic methods on cellular immunity of patients after liver cancer resection. J Biol Regul Homeost Agents. 2016 Oct-Dec;30(4):1099-1106. PMID: 28078860.
35. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established

tumors to be curative. Eur J Immunol. 2004 Feb;34(2):336-44. doi: 10.1002/eji.200324181. PMID: 14768038.
36. Zhu J, Zhang XR, Yang H. Effects of combined epidural and general anesthesia on intraoperative hemodynamic responses, postoperative cellular immunity, and prognosis in patients with gallbladder cancer: A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2017 Mar;96(10):e6137. doi: 10.1097/MD.0000000000006137. PMID: 28272202; PMCID: PMC5348150.
37. 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 Jul;107(1):325-32. doi: 10.1213/ane.0b013e3181770f55. PMID: 18635504.
38. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. Can J Anaesth. 2010 Feb;57(2):107-12. doi: 10.1007/s12630-009-9214-7. PMID: 19911247.
39. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, Mayers DB, Meyer-Treschan TA, Grady M, Tan EY, Ayad S, Mascha EJ, Buggy DJ; Breast Cancer Recurrence Collaboration. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. Lancet. 2019 Nov 16;394(10211):1807-1815. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32313-X. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31645288.
40. Aghamelu O, Buggy P, Smith G, Inzitari R, Wall T, Buggy DJ. Serum NETosis expression and recurrence risk after regional or volatile anaesthesia during breast cancer surgery: A pilot, prospective, randomised single-blind clinical trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Mar;65(3):313-319. doi: 10.1111/aas.13745. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33187020.
41. Karmakar MK, Samy W, Lee A, Li JW, Chan WC, Chen PP, Tsui BCH. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Undergoing a Modified Radical Mastectomy With or Without a Thoracic Paravertebral Block: a 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. Anticancer Res. 2017 Oct;37(10):5813-5820. doi: 10.21873/anticanres.12024. PMID: 28982906.
42. Li M, Zhang Y, Pei L, Zhang Z, Tan G, Huang Y. Potential Influence of Anesthetic Interventions on Breast Cancer Early Recurrence According to Estrogen Receptor Expression: A Sub-Study of a Randomized Trial. Front Oncol. 2022 Feb 10;12:837959. doi: 10.3389/fonc.2022.837959. PMID: 35223519; PMCID: PMC8869606.
43. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. BMJ. 2011 Mar 29;342:d1491. doi: 10.1136/bmj.d1491. PMID: 21447587.
44. Xue R, Zhao C, Chen D, Wang P, Xing W, Zeng W, Li Q. Potential influence of anaesthesia techniques on the recurrence and progression after resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a propensity score-matched analysis. BMC Anesthesiol. 2022 Aug 18;22(1):263. doi: 10.1186/s12871-022-01802-6. PMID: 35982423; PMCID: PMC9386928.
45. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S, Strichartz GR. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? J Clin Anesth. 2015 May;27(3):262-72. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.02.007. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25769963.
46. Xing W, Chen DT, Pan JH, Chen YH, Yan Y, Li Q, Xue RF, Yuan YF, Zeng WA. Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells In Vitro and in a Xenograft Model In Vivo. Anesthesiology. 2017 May;126(5):868-881. doi: 10.1097/ALN.0000000000001528. PMID: 28121635.
47. Chamaraux-Tran TN, Mathelin C, Aprahamian M, Joshi GP, Tomasetto C, Diemunsch P, Akladios C. Antitumor Effects of Lidocaine on Human Breast Cancer Cells: An In Vitro and In Vivo Experimental Trial. Anticancer Res. 2018 Jan;38(1):95-105. doi: 10.21873/anticanres.12196. PMID: 29277761.
48. Chamaraux-Tran TN, Piegeler T. The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. Front Med (Lausanne). 2017 Dec 20;4:235. doi: 10.3389/fmed.2017.00235. PMID: 29326939; PMCID: PMC5742360.
49. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V, Black DM,

Lewis VO, Vauthey JN. Lidocaine Stimulates the Function of Natural Killer Cells in Different Experimental Settings. Anticancer Res. 2017 Sep;37(9):4727-4732. doi: 10.21873/anticanres.11879. PMID: 28870891.
50. Lirk P, Hollmann MW, Fleischer M, Weber NC, Fiegl H. Lidocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, demethylate deoxyribonucleic acid in breast cancer cells in vitro. Br J Anaesth. 2014 Jul;113 Suppl 1:i32-8. doi: 10.1093/bja/aeu201. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946779.
51. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck-Schimmer B, Minshall RD, Borgeat A. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. Anesthesiology. 2012 Sep;117(3):548-59. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182661977. PMID: 22846676; PMCID: PMC3482823.
52. Piegeler T, Votta-Velis EG, Bakhshi FR, Mao M, Carnegie G, Bonini MG, Schwartz DE, Borgeat A, Beck-Schimmer B, Minshall RD. Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor-α-induced endothelial cell Src activation. Anesthesiology. 2014 Jun;120(6):1414-28. doi: 10.1097/ALN.0000000000000174. PMID: 24525631; PMCID: PMC4284094.
53. Le Gac G, Angenard G, Clément B, Laviolle B, Coulouarn C, Beloeil H. Local Anesthetics Inhibit the Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. Anesth Analg. 2017 Nov;125(5):1600-1609. doi: 10.1213/ANE.0000000000002429. PMID: 28857796.

REFERENCES

1. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survivalpromoting signaling and promotes breast tumor growth. Cancer Res. 2002;62(15):4491–8.
2. Ding J, Zhang L, Zeng S, Feng T. Клинически значимая концентрация севофлурана подавляет рост и миграцию рака шейки матки путем нацеливания на несколько онкогенных путей. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Июл 5;514(4):1179-1184. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.05.082. Epub 2019 Май 16. PMID: 31103261.
3. Bugada D, Lorini LF, Fumagalli R, Allegri M. Genetics and Opioids: Towards More Appropriate Prescription in Cancer Pain. Cancers (Basel). 2020 Jul 18;12(7):1951. doi: 10.3390/cancers12071951. PMID: 32708424; PMCID: PMC7409018.
4. Feng, T., Zeng, S., Ding, J. et al. Comparative analysis of the effects of opioids in angiogenesis. BMC Anesthesiol 21, 257 (2021). https://doi.org/10.1186/s12871-021-01475-7
5. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, Palma G, Luciano A, Cuomo A, Arra C, Izzo F. Morphine Promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. Biomed Res Int. 2015;2015:161508. doi: 10.1155/2015/161508. Epub 2015 May 3. PMID: 26064880; PMCID: PMC4433634.
6. Gupta K, Chen C, Lutty GA, Hebbel RP. Morphine promotes neovascularizing retinopathy in sickle transgeneic mice. Blood Adv. 2019 Apr 9;3(7):1073-1083. doi: 10.1182/bloodadvances.2018026898. PMID: 30944099; PMCID: PMC6457224.
7. Koodie L, Yuan H, Pumper JA, Yu H, Charboneau R, Ramkrishnan S, Roy S. Morphine inhibits migration of tumor-infiltrating leukocytes and suppresses angiogenesis associated with tumor growth in mice. Am J Pathol. 2014 Apr;184(4):1073-1084. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.019. Epub 2014 Feb 1. PMID: 24495739; PMCID: PMC3969995.
8. Karaman H, Tufek A, Karaman E, Tokgoz O. Opioids Inhibit Angiogenesis in a Chorioallantoic Membrane Model. Pain Physician. 2017 Feb;20(2S):SE11-SE21. PMID: 28226338.
9. Liu W, Chen Y, Xu W, Wang W, Tang L, Xia R, Zhu Q. Fentanyl stimulates tumor angiogenesis via activating multiple pro-angiogenic signaling pathways. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Nov 5;532(2):225-230. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.038. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861420.
10. Mahbuba W, Lambert DG. Opioids and neovascularization; pro or anti? Br J Anaesth. 2015 Dec;115(6):821-4. doi: 10.1093/bja/

aev357. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26537630.
11. Wortzel I, Seger R. The ERK Cascade: Distinct Functions within Various Subcellular Organelles. Genes Cancer. 2011 Mar;2(3):195-209. doi: 10.1177/1947601911407328. PMID: 21779493; PMCID: PMC3128630.
12. Yu Y, Li D, Duan J, Xu H, Li L, Tan D, Yan H. The pro- and anti-cancer effects of oxycodone are associated with epithelial growth factor receptor level in cancer cells. Biosci Rep. 2020 Feb 28;40(2):BSR20193524. doi: 10.1042/BSR20193524. PMID: 31967294; PMCID: PMC7007405.
13. Xiao K, Zheng Q, Bao L. Fentanyl activates ovarian cancer and alleviates chemotherapy-induced toxicity via opioid receptor-dependent activation of EGFR. BMC Anesthesiol. 2022 Aug 23;22(1):268. doi: 10.1186/s12871-022-01812-4. PMID: 35999506; PMCID: PMC9396929.
14. Zhang XL, Chen ML, Zhou SL. Fentanyl inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer via β-catenin. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Jan 1;8(1):227-35. PMID: 25755709; PMCID: PMC4348846.
15. Celik F, Duran T. Effects of Fentanyl on pancreatic cancer cell proliferation and cancer stem cell differentiation. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2019 Sep 30;65(7):21-25. PMID: 31880513.
16. Dai S, Zhang X, Zhang P, Zheng X, Pang Q. Fentanyl inhibits acute myeloid leukemia differentiated cells and committed progenitors via opioid receptor-independent suppression of Ras and STAT5 pathways. Fundam Clin Pharmacol. 2021 Feb;35(1):174-183. doi: 10.1111/fcp.12581. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32564393.
17. Yang HF, Yu M, Jin HD, Yao JQ, Lu ZL, Yabasin IB, Yan Q, Wen QP. Fentanyl Promotes Breast Cancer Cell Stemness and Epithelial-Mesenchymal Transition by Upregulating α1, 6-Fucosylation via Wnt/β-Catenin Signaling Pathway. Front Physiol. 2017 Jul 26;8:510. doi: 10.3389/fphys.2017.00510. PMID: 28798691; PMCID: PMC5526971.
18. Lennon FE, Mirzapoiazova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. PLoS One. 2014 Mar 24;9(3):e91577. doi: 10.1371/journal.pone.0091577. PMID: 24662916; PMCID: PMC3963855.
19. Nomura Y, Kawaraguchi Y, Sugimoto H, Furuya H, Kawaguchi M. Effects of morphine and fentanyl on 5-fluorouracil sensitivity in human colon cancer HCT116 cells. J Anesth. 2014 Apr;28(2):298-301. doi: 10.1007/s00540-013-1717-2. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24097124.
20. Fujioka N, Nguyen J, Chen C, Li Y, Pasrija T, Niehans G, Johnson KN, Gupta V, Kratzke RA, Gupta K. Morphine-induced epidermal growth factor pathway activation in non-small cell lung cancer. Anesth Analg. 2011 Dec;113(6):1353-64. doi: 10.1213/ANE.0b013e318232b35a. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22003224; PMCID: PMC3725599.
21. Ediriweera MK, Tennekoon KH, Samarakoon SR. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance. Semin Cancer Biol. 2019 Dec;59:147-160. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.05.012. Epub 2019 May 22. PMID: 31128298.
22. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. Cancers (Basel). 2017 May 17;9(5):52. doi: 10.3390/cancers9050052. PMID: 28513565; PMCID: PMC5447962.
23. Di Liberto V, Mudò G, Belluardo N. Crosstalk between receptor tyrosine kinases (RTKs) and G protein-coupled receptors (GPCR) in the brain: Focus on heteroreceptor complexes and related functional neurotrophic effects. Neuropharmacology. 2019 Jul 1;152:67-77. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.018. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445101.
24. Gupta M, Poonawala T, Farooqui M, Ericson ME, Gupta K. Topical fentanyl stimulates healing of ischemic wounds in diabetic rats. J Diabetes. 2015 Jul;7(4):573-583. doi: 10.1111/1753-0407.12223. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25266258; PMCID: PMC4844062.
25. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. Br J Anaesth. 2011 Jun;106(6):814-22. doi: 10.1093/bja/aer055. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21436156.

26. Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, Molinaro C, Lubahn C, Lorton D. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. Cell Immunol. 2008 Mar-Apr;252(1-2):27-56. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.09.005. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18308299; PMCID: PMC3551630.
27. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. Brain Behav Immun. 2013 Mar;30 Suppl(Suppl):S32-40. doi: 10.1016/j.bbi.2012.03.006. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22504092; PMCID: PMC3423506.
28. Sun HZ, Song YL, Wang XY. Effects of Different Anesthetic Methods on Cellular Immune and Neuroendocrine Functions in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before and After Surgery. J Clin Lab Anal. 2016 Nov;30(6):1175-1182. doi: 10.1002/jcla.22000. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27291965; PMCID: PMC6807224.
29. Pazaitou-Panayiotou K, Chemonidou C, Poupi A, Koureta M, Kaprara A, Lambropoulou M, Constantinidis TC, Galaktidou G, Koffa M, Kiziridou A, Kakolyris S, Kolios G, Kortsaris A, Chatzaki E. Gonadotropin-releasing hormone neuropeptides and receptor in human breast cancer: correlation to poor prognosis parameters. Peptides. 2013 Apr;42:15-24. doi: 10.1016/j.peptides.2012.12.016. Epub 2012 Dec 31. PMID: 23287110.
30. Li JM, Shao JL, Zeng WJ, Liang RB. General/epidural anesthesia in combination preserves NK cell activity and affects cytokine response in cervical carcinoma patients undergoing radical resection: a cohort prospective study. Eur J Gynaecol Oncol. 2015;36(6):703-7. PMID: 26775356.
31. Wang L, Liang S, Chen H, Xu Y, Wang Y. The effects of epidural anaesthesia and analgesia on T lymphocytes differentiation markers and cytokines in patients after gastric cancer resection. BMC Anesthesiol. 2019 Jun 12;19(1):102. doi: 10.1186/s12871-019-0778-7. PMID: 31185917; PMCID: PMC6560762.
32. Tazawa K, Koutsogiannaki S, Chamberlain M, Yuki K. The effect of different anesthetics on tumor cytotoxicity by natural killer cells. Toxicol Lett. 2017 Jan 15;266:23-31. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.12.007. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27940100; PMCID: PMC5209272.
33. Liu S, Gu X, Zhu L, Wu G, Zhou H, Song Y, Wu C. Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. Medicine (Baltimore). 2016 Dec;95(49):e5479. doi: 10.1097/MD.0000000000005479. PMID: 27930529; PMCID: PMC5266001.
34. Xu Y, Sun Y, Chen H, Wang Y, Wang GN. Effects of two different anesthetic methods on cellular immunity of patients after liver cancer resection. J Biol Regul Homeost Agents. 2016 Oct-Dec;30(4):1099-1106. PMID: 28078860.
35. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, Chauffert B, Solary E, Bonnotte B, Martin F. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. Eur J Immunol. 2004 Feb;34(2):336-44. doi: 10.1002/eji.200324181. PMID: 14768038.
36. Zhu J, Zhang XR, Yang H. Effects of combined epidural and general anesthesia on intraoperative hemodynamic responses, postoperative cellular immunity, and prognosis in patients with gallbladder cancer: A randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2017 Mar;96(10):e6137. doi: 10.1097/MD.0000000000006137. PMID: 28272202; PMCID: PMC5348150.
37. 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 Jul;107(1):325-32. doi: 10.1213/ane.0b013e3181770f55. PMID: 18635504.
38. Tsui BC, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. Can J Anaesth. 2010 Feb;57(2):107-12. doi: 10.1007/s12630-009-9214-7. PMID: 19911247.
39. Sessler DI, Pei L, Huang Y, Fleischmann E, Marhofer P, Kurz A, Mayers DB, Meyer-Treschan TA, Grady M, Tan EY, Ayad S, Mascha EJ, Buggy DJ; Breast Cancer Recurrence Collaboration. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. Lancet. 2019

Nov 16;394(10211):1807-1815. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32313-X. Epub 2019 Oct 20. PMID: 31645288.
40. Aghamelu O, Buggy P, Smith G, Inzitari R, Wall T, Buggy DJ. Serum NETosis expression and recurrence risk after regional or volatile anaesthesia during breast cancer surgery: A pilot, prospective, randomised single-blind clinical trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2021 Mar;65(3):313-319. doi: 10.1111/aas.13745. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33187020.
41. Karmakar MK, Samy W, Lee A, Li JW, Chan WC, Chen PP, Tsui BCH. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Undergoing a Modified Radical Mastectomy With or Without a Thoracic Paravertebral Block: a 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. Anticancer Res. 2017 Oct;37(10):5813-5820. doi: 10.21873/anticanres.12024. PMID: 28982906.
42. Li M, Zhang Y, Pei L, Zhang Z, Tan G, Huang Y. Potential Influence of Anesthetic Interventions on Breast Cancer Early Recurrence According to Estrogen Receptor Expression: A Sub-Study of a Randomized Trial. Front Oncol. 2022 Feb 10;12:837959. doi: 10.3389/fonc.2022.837959. PMID: 35223519; PMCID: PMC8869606.
43. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JR, Sessler DI; ANZCA Trials Group Investigators. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. BMJ. 2011 Mar 29;342:d1491. doi: 10.1136/bmj.d1491. PMID: 21447587.
44. Xue R, Zhao C, Chen D, Wang P, Xing W, Zeng W, Li Q. Potential influence of anaesthesia techniques on the recurrence and progression after resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a propensity score-matched analysis. BMC Anesthesiol. 2022 Aug 18;22(1):263. doi: 10.1186/s12871-022-01802-6. PMID: 35982423; PMCID: PMC9386928.
45. Cassinello F, Prieto I, del Olmo M, Rivas S, Strichartz GR. Cancer surgery: how may anesthesia influence outcome? J Clin Anesth. 2015 May;27(3):262-72. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.02.007. Epub 2015 Mar 11. PMID: 25769963.
46. Xing W, Chen DT, Pan JH, Chen YH, Yan Y, Li Q, Xue RF, Yuan YF, Zeng WA. Lidocaine Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Human Hepatocellular Carcinoma Cells In Vitro and in a Xenograft Model In Vivo. Anesthesiology. 2017 May;126(5):868-881. doi: 10.1097/ALN.0000000000001528. PMID: 28121635.
47. Chamaraux-Tran TN, Mathelin C, Aprahamian M, Joshi GP, Tomasetto C, Diemunsch P, Akladios C. Antitumor Effects of Lidocaine on Human Breast Cancer Cells: An In Vitro and In Vivo Experimental Trial. Anticancer Res. 2018 Jan;38(1):95-105. doi: 10.21873/anticanres.12196. PMID: 29277761.
48. Chamaraux-Tran TN, Piegeler T. The Amide Local Anesthetic Lidocaine in Cancer Surgery-Potential Antimetastatic Effects and Preservation of Immune Cell Function? A Narrative Review. Front Med (Lausanne). 2017 Dec 20;4:235. doi: 10.3389/fmed.2017.00235. PMID: 29326939; PMCID: PMC5742360.
49. Cata JP, Ramirez MF, Velasquez JF, Di AI, Popat KU, Gottumukkala V, Black DM, Lewis VO, Vauthey JN. Lidocaine Stimulates the Function of Natural Killer Cells in Different Experimental Settings. Anticancer Res. 2017 Sep;37(9):4727-4732. doi: 10.21873/anticanres.11879. PMID: 28870891.
50. Lirk P, Hollmann MW, Fleischer M, Weber NC, Fiegl H. Lidocaine and ropivacaine, but not bupivacaine, demethylate deoxyribonucleic acid in breast cancer cells in vitro. Br J Anaesth. 2014 Jul;113 Suppl 1:i32-8. doi: 10.1093/bja/aeu201. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24946779.
51. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck-Schimmer B, Minshall RD, Borgeat A. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. Anesthesiology. 2012 Sep;117(3):548-59. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182661977. PMID: 22846676; PMCID: PMC3482823.
52. Piegeler T, Votta-Velis EG, Bakhshi FR, Mao M, Carnegie G, Bonini MG, Schwartz DE, Borgeat A, Beck-Schimmer B, Minshall RD. Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor-α-induced endothelial cell Src activation. Anesthesiology. 2014 Jun;120(6):1414-28. doi: 10.1097/ALN.0000000000000174. PMID: 24525631;

PMCID: PMC4284094.
53. Le Gac G, Angenard G, Clément B, Laviolle B, Coulouarn C, Beloeil H. Local Anesthetics Inhibit the Growth of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. Anesth Analg. 2017 Nov;125(5):1600-1609. doi: 10.1213/ANE.0000000000002429. PMID: 28857796.

Сведения об авторах:

Лазуренко Евгений Юрьевич
- ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького»; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
- Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.
- E-mail - lazurenko.e.u@mail.ru
- Телефон: +7-949-346-48-58