

Effets à long terme de l'anesthésie : effets sur la prolifération cancéreuse

Isabelle Macquer, Yann Hamonic, Karine Nouette-Gaulain *

Service d'anesthésie-réanimation 3, Centre Hospitalier Universitaire Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

*Auteur correspondant : karine.nouette-gaulain@chu-bordeaux.fr

Points essentiels

- Certaines études cliniques rétrospectives soulignent l'association d'une anesthésie régionale péropératoire lors d'une chirurgie carcinologique et l'amélioration du pronostic du patient à long terme. Des études prospectives devront confirmer ces résultats.
- Les techniques de péridurales, de rachianesthésies, de blocs paravertébraux sont les principaux blocs utilisés dans les études rétrospectives cliniques soulignant l'intérêt de l'anesthésie régionale lors de la chirurgie carcinologique.
- La physiopathologie des métastases associe de multiples phénomènes liés à la prolifération locale des cellules tumorales, à la néo-angiogenèse, à l'environnement inflammatoire tumoral, à la migration cellulaire après effraction vasculaire et aux défenses immunitaires de l'hôte.
- La chirurgie carcinologique est à l'origine d'un chaos immunologique périopératoire, favorable à la prolifération de cellules cancéreuses.
- Les agents hypnotiques de l'anesthésie ont un effet sur l'activité des cellules NK.
- Les opioïdes ont un effet direct et un effet indirect sur la prolifération de cellules cancéreuses, in vitro. L'effet résultant serait en faveur d'une immunosuppression des défenses de l'hôte.
- Les anesthésiques locaux ont également un effet direct et indirect sur la prolifération des cellules cancéreuses, in vitro. L'effet résultant serait en faveur d'une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses.
- Les agents pharmacologiques ont un effet dose dépendant sur les cellules cancéreuses. Cet effet paraît différent selon la signature métabolique et le profil génétique de la cellule cancéreuse.
- D'autres facteurs comme l'hypothermie, la transfusion...sont impliqués dans cette immunomodulation périopératoire
- En absence de preuve robuste, l'anesthésie régionale peut être recommandée en période périopératoire pour améliorer la réhabilitation des patients. De plus, l'optimisation de l'ensemble des paramètres impliqués dans la prise en charge en anesthésie des patients pour chirurgie carcinologique est probablement à recommander. Cette approche multimodale contribuera probablement à améliorer le pronostic des patients.

INTRODUCTION

Depuis quelques mois, l'anesthésie locorégionale (ALR) apparaît associée dans la littérature à une diminution de l'incidence des récurrences de métastases après chirurgie, parfois même à une amélioration du taux de survie des patients après chirurgie néoplasique en l'absence de localisation secondaire [1-3]. Ces études aux résultats surprenants sont des études rétrospectives et de fait, la méthodologie utilisée doit nous inciter à interpréter ces résultats avec prudence. En respectant donc ces limites, nous sommes tout de même amenés à nous interroger sur les mécanismes qui pourraient expliquer de tels résultats. En effet, les auteurs suggèrent que le pronostic carcinologique de ces patients pourrait être directement lié à notre stratégie de prise en charge. Tandis que nous connaissons l'intérêt d'une ALR dans la réhabilitation précoce des patients [4], cet effet à long terme (1 à 10 ans selon les études) est nouveau. Cependant, gardons en tête que la chirurgie carcinologique est une chirurgie aux conséquences complexes. Dans un premier temps, elle a pour objectif l'exérèse d'un processus solide local qui, dans la plupart des cas, est associé précocement à des réactions immunitaires systémiques. De plus, cette chirurgie va exposer le patient à différents phénomènes, dont l'effet des agents anesthésiques et de la douleur sur le métabolisme cellulaire et donc l'immunité, mais également à l'effet du stress chirurgical sur les défenses immunitaires. L'objectif de cette revue va donc être de résumer : a) dans un premier temps les principaux résultats cliniques décrits récemment dans le domaine l'ALR et de la chirurgie carcinologique ; b) de décrire brièvement la pathogenèse des métastases ; c) puis les effets connus de la chirurgie associée à une anesthésie dans ce contexte ; d) pour finalement rechercher des hypothèses sur les différentes interactions possibles entre ces facteurs, dans le cadre de la chirurgie carcinologique.

PRINCIPAUX RÉSULTATS CLINIQUES

Des études récentes soulignent l'association des ALR avec une diminution de l'incidence des récurrences secondaires des tumeurs solides. Une première étude a été réalisée chez 4329 patients devant bénéficier d'une exérèse chirurgicale de mélanome sous anesthésie locale ou anesthésie générale [5]. Dans cette étude rétrospective, les patients bénéficiant d'une anesthésie générale avaient un risque légèrement plus élevé, mais significatif de décès au cours de la période d'observation.

L'étude d'Exadaktylos est une étude rétrospective incluant 129 patientes avec cancer du sein devant subir une mastectomie associée ou non à un curage axillaire sous anesthésie générale [2], réparties en deux groupes : un groupe de patientes a bénéficié d'un bloc paravertébral (niveau T2-T3) avec mise en place d'un cathéter (bolus initial de 0,2 ml/kg de lévobupivacaïne 0,25% suivi d'une perfusion durant 48h) tandis que le second groupe de patientes bénéficiait d'une pompe PCA avec administration de morphine. Durant la période postopératoire (24 premières heures), les scores de douleurs étaient significativement plus faibles dans le groupe ALR. Après 36 mois de suivi, les patientes ne présentaient pas de

récurrence de leur tumeur dans 94% et 77% ($p= 0,007$ test z) des cas chez les femmes avec ou sans bloc paravertébral respectivement. La localisation secondaire était le plus souvent locale ou au niveau du creux axillaire (1 patient dans le groupe ALR vs 11 cas), mais était également observée au niveau systémique (2 patients dans le groupe ALR versus 8 cas).

Une troisième étude, publiée par Biki et al. [1], était réalisée rétrospectivement chez des patients ayant bénéficié d'une prostatectomie par laparotomie sous anesthésie générale pour cancer de la prostate. Les 225 patients ont été répartis en deux groupes : un groupe de patients a bénéficié d'une péridurale thoracique (niveau T11-T12) avec un bolus initial suivi d'une perfusion continue par cathéter durant 48 à 72 heures. En période périopératoire, peu de différences sont décrites entre les deux groupes, mais aucune information concernant les scores de douleurs n'est donnée. A la fin du suivi (au-delà de 9 ans), le taux de PSA (critère principal de l'étude) n'était pas significativement élevé chez 76% et 49% des cas chez les hommes avec et sans ALR respectivement. Ces résultats ne sont pas retrouvés par l'équipe de Tsui dont le critère de jugement été identique, mais les limites sont nombreuses : la méthodologie n'est pas prospective, randomisée, et les résultats ne sont pas analysés en aveugle [6].

En chirurgie digestive, l'association anesthésie régionale et ALR reste confuse : elle permettrait une amélioration de la survie ou une diminution des récidives secondaires chez des patients ne présentant pas de métastase au moment de la chirurgie [7-9], résultats non retrouvés par Myles et al. [10]. La diversité des types de cancers inclus dans ces études rend probablement difficile l'interprétation. Ces résultats très controversés pourraient également être retrouvés en chirurgie carcinologique en gynécologie (ovaires) [11, 12], en ORL pour lesquels des résultats préliminaires ont été présentés [13].

Les principaux travaux sont résumés sur les **tableaux 1 et 2** [1, 2, 6, 7, 9-12, 14, 15]. Ces tableaux révèlent des terrains différents selon les études, des périodes d'inclusion parfois très anciennes, une globale dysharmonie et des critères de jugement très différents allant de paramètres biologiques à des taux de survie.

Des essais prospectifs randomisés sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats. Deux essais prospectifs randomisés sont en cours, dont par exemple, un dans la chirurgie carcinologique du sein (bloc paravertébral ou analgésie péridurale thoracique versus morphine, NCT00418457) et le second en chirurgie carcinologique colorectale (analgésie péridurale ou bloc paravertébral à la bupivacaine versus morphine postopératoire NCT 00684229). L'ensemble de cette littérature et ses perspectives va probablement contribuer à placer l'ALR au centre de nos points d'intérêts pour les années à venir [16].

PATHOGENÈSE DES MÉTASTASES TUMORALES

L'apparition des métastases tumorales est étroitement liée à l'équilibre reliant le potentiel métastatique de la tumeur primitive et le système de défense antimétastatique de l'hôte. Une description très schématique consisterait à résumer les différentes étapes de la formation des

métastases de la manière suivante [17]. Dans un premier temps, la transformation génotypique et phénotypique d'une partie des cellules d'un organe de l'hôte va être rapidement suivie d'une prolifération de ces cellules puis, d'une néoangiogenèse locale permettant de répondre à l'augmentation des besoins nutritionnels. Cette néovascularisation est classiquement stimulée par la sécrétion de facteurs proangiogéniques. Puis une phase de dissémination systémique de ces cellules néoplasiques va survenir, notamment par voie lymphatique. Ces cellules sont dans un premier temps détruites par les moyens de défense du système immunitaire de l'hôte. Certaines cellules vont finir par développer des mécanismes de résistance immunitaire, avec de multiples modifications métaboliques, dont celle de leur métabolisme énergétique. Ainsi, elles vont pouvoir migrer au sein des organes solides à distance de la tumeur primitive, elles vont y proliférer, en développant une angiogenèse propre (médiée notamment par VEGF et les prostanglandines E2).

La réponse du système immunitaire à la présence de cellules tumorales dans la circulation générale repose initialement sur l'activité des cellules natural killer (NK), lymphocytes reconnaissant spontanément et lysant les cellules tumorales [18]. Des études expérimentales et cliniques ont révélé une relation inverse entre l'activité des cellules NK au moment de la chirurgie et le développement des métastases à distance. À titre d'exemple, il est classique de citer l'interleukine 2 et l'interféron γ comme facteurs stimulant l'activité des cellules NK tandis que la noradrénaline a plutôt une activité inhibitrice.

Par ailleurs, ces mécanismes de défense immunitaires font également intervenir les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules mononucléaires et les cellules dendritiques. L'intégrité de ce système immunitaire cellulaire est essentielle pour la défense de l'hôte contre la dissémination de cellules cancéreuses. L'augmentation de l'incidence des métastases de certains cancers (sarcome, mélanome, vessie, rein) chez les patients bénéficiant d'une immunothérapie dans les suites d'une transplantation illustre bien cela.

CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE ET CONSÉQUENCES IMMUNITAIRES

L'objectif d'une chirurgie en pathologie cancéreuse est idéalement de pratiquer l'exérèse complète des cellules de la tumeur primitive, permettant la guérison du patient. En revanche en pratique, cela paraît beaucoup plus complexe. En effet, des études expérimentales et cliniques préalables suggèrent que la chirurgie contribuerait à favoriser le développement de micrométastases préexistantes et à faciliter l'apparition de nouvelles métastases. Les revues récentes de la littérature identifient grossièrement différents type de facteurs [1, 3, 19] :

- la manipulation et l'exérèse tumorale vont être responsables d'effractions vasculaires multiples, favorisant la migration de cellules tumorales résiduelles vers la circulation systémique ;
- ;'exérèse de la tumeur primitive va modifier l'environnement cellulaire, inflammatoire et immunitaire local. Par exemple, la chirurgie peut avoir comme conséquence une diminution des taux circulants de facteurs antiangiogénèse (i.e angiostatine, endostatine) ou une augmentation de la production de VEGF ;

l'angiogenèse va alors être favorisée, se compliquant secondairement de la formation de métastases ;

- la chirurgie va s'accompagner d'une libération locale et systémique de facteurs de croissance cellulaire au niveau du site opératoire et systémique, favorisant le développement de micrométastases.

La période périopératoire est donc à l'origine d'une immunosuppression chez le patient dont les facteurs sont multiples, contribuant globalement à une diminution de l'activité des cellules NK, mais perturbant également l'activité des neutrophiles, des cellules dendritiques, des lymphocytes T, des macrophages. Parmi ces facteurs, la chirurgie va induire une situation de stress impliquant le système neuroendocrine et le système inflammatoire. Par exemple, dans le cas d'une inflammation aiguë, une augmentation de cytokines (IL-6, IL-8) et de PGE2 associée à une diminution de IL-2 et interféron gamma, s'accompagnent d'une diminution importante de l'activité des cellules NK. Par ailleurs, la douleur, mais également les agents de l'anesthésie, les transfusions, l'hypothermie vont également contribuer à altérer les défenses immunitaires cellulaires de l'hôte.

L'ensemble de ces phénomènes rend compte de la complexité du système. Ceci permet également de mieux comprendre les différentes stratégies thérapeutiques choisies au cours des réunions pluridisciplinaires, en fonction du patient, du type de tumeur, de sa localisation, de sa taille, de son stade et de son risque métastatique : alors que certains patients vont bénéficier d'une chirurgie première, d'autres bénéficient d'une thérapie adjuvante préalable afin de diminuer les risques liés à la chirurgie [20].

ANESTHÉSIE, ANALGÉSIE ET FONCTION IMMUNITAIRE

Les effets des agents de l'anesthésie sur la réponse au stress induit par une chirurgie ont largement été étudiés chez l'animal et en clinique. Globalement, tous nos produits interagissent avec le système immunitaire.

Agents de l'anesthésie intraveineux et inhalés

L'équipe de Melamed [21] a démontré chez des rats que la kétamine, le thiopental et l'halothane administrés durant une heure ont induit une diminution de l'activité des cellules NK, une augmentation de la rétention pulmonaire des cellules cancéreuses à h24 et de l'incidence des métastases pulmonaires à j21. En revanche, à faible dose et à dose antihyperalgique, la kétamine n'entraînerait pas une altération de l'activité des lymphocytes NK [22, 23]. Ces résultats ne sont pas retrouvés avec le propofol. L'action de la kétamine pourrait être liée à une interaction avec les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques induisant une inhibition des cellules NK. En revanche, pour le thiopental et l'halothane, les mécanismes impliqués ne sont pas clairement décrits. Le propofol pourrait avoir une action protectrice en inhibant les COX-2, le PGE2, mais également en potentialisant l'immunité antitumorale. Le taux IL-10 (activité antitumorale) est significativement augmenté chez des patients bénéficiant d'une cholécystectomie à ciel ouvert avec une anesthésie associant propofol-

rémifentanyl, le groupe contrôle bénéficiant d'une anesthésie avec isoflurane [24]. Par ailleurs, le peu de données concernant les halogénés de dernière génération dans ce domaine ne permet pas de conclure. De même, les quelques résultats controversés obtenus avec le protoxyde d'azote suggèrent la nécessité d'études complémentaires.

Morphiniques et la douleur

La douleur est fréquente dans le cas de l'évolution d'une maladie cancéreuse. Cette douleur est directement liée à l'apparition d'une immunosuppression. Par exemple, la douleur aiguë est associée à une diminution de l'activité des cellules NK et favorise la croissance tumorale chez l'animal [25-27]. De ce fait, la prévention de la douleur a été décrite associée à une diminution de la susceptibilité à développer des métastases chez le rat [28].

Pour calmer ces douleurs, les opioïdes sont parmi les agents les plus utilisés au cours de la maladie cancéreuse. Mais les morphiniques (notamment la morphine) interagissent avec le système immunitaire en inhibant le système immunitaire cellulaire et humoral chez l'homme [29-31]. Ainsi, chez les rongeurs, la morphine favorise l'angiogenèse et la croissance des tumeurs du sein [32]. Les opioïdes diminuent également la cytotoxicité des cellules NK (environ 20%), l'effet étant d'autant plus prolongé que la dose administrée est élevée [29]. Mais cet effet aggravant n'est pas systématiquement retrouvé et dépend du type d'étude et du modèle [33, 34]. Dans un modèle de souris, l'administration répétée de morphine est associée à une diminution du volume de la destruction du tissu primitif, induite par une diminution de la prolifération des cellules néoplasiques [35].

Pour le sufentanyl et le fentanyl, une dépression de l'activité des lymphocytes NK est globalement rapportée [18]. En revanche, le tramadol présenterait un profil très différent des opioïdes caractérisé par la préservation de l'activité des lymphocytes NK.

En clinique, les études rétrospectives publiées révèlent une différence significative en consommation de morphine entre les groupes traités (ALR) et les groupes contrôle (Tableau 1 et 2). Cette différence complexifie l'interprétation des résultats. L'effet observé est il secondaire à une diminution de morphine/et ou au recours de l'anesthésie régionale en analgésie ?

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'inflammation, et plus particulièrement les prostaglandines favorisent l'immunosuppression et donc la croissance tumorale. Ainsi, les AINS et les inhibiteurs de COX-2 ont un effet bénéfique, car ils augmentent l'activité des cellules NK et ralentissent la croissance tumorale. Une étude rétrospective clinique a illustré récemment ces données expérimentales [36]. Parmi les 327 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse de tumeur mammaire, le risque de récurrence était significativement moindre chez les patientes ayant bénéficié de kétorolac en période peropératoire.

Anesthésiques locaux

L'utilisation des anesthésiques locaux (AL) au cours de la période périopératoire est donc au centre de nos débats. Au cours d'une anesthésie, l'association d'une anesthésie générale à une anesthésie régionale permet de diminuer les doses d'agents de l'anesthésie générale (agents inhalés, morphiniques), permet une meilleure prise en charge de la douleur postopératoire, et donc devrait théoriquement permettre de protéger le système immunitaire.

Ces anesthésiques locaux pourraient agir à différents niveaux. Sur le plan local, la lidocaïne inhibe la prolifération de cellules tumorales humaines d'origine linguale en inhibant l'activité d'un récepteur de facteur de croissance épithélial [37]. La ropivacaïne induit une inhibition de la prolifération des cellules d'adénocarcinome colique humain associée à une dépolarisation de la membrane cellulaire [38]. De même, la lévobupivacaïne, la bupivacaïne et la ropivacaïne diminuent la viabilité cellulaire des cellules cancéreuses humaines, et ont un effet différents selon les lignées cellulaires évaluées [39]. Ces effets locaux rapportés par ces premières études suggèreraient l'intérêt d'une application locale des AL au cours d'une chirurgie en cancérologie, telle de celle de Schlagenhauff [5]. Ces processus ne sont probablement pas directement impliqués dans les études cliniques citées au début de ce manuscrit, car les doses utilisées sont compatibles avec des doses locales (0,5 à 1 milli molaire) et non systémiques. En revanche, cette hypothèse d'application locale reste à confirmer, selon les différents types de cancers et les contextes cliniques.

Au niveau systémique, les interactions AL et lymphocytes NK dans le contexte carcinologique restent à confirmer. En dehors de la pathologie cancéreuse, les AL à fortes concentrations diminueraient *in vitro* l'activité des lymphocytes NK [40]. De plus, la lidocaïne intraveineuse a des propriétés anti-inflammatoires et pourrait donc modifier la réponse immunitaire. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux connaître les voies de signalisation impliquées dans les premières études cliniques.

En clinique, une anesthésie péridurale seule chez des patients opérés d'une chirurgie pour cancer abdominal permet une protection de l'activité des lymphocytes NK de ces patients, non observée en cas d'anesthésie générale seule [41]. Pour une chirurgie abdominale dont certains patients présentaient une pathologie néoplasique, les patients bénéficiant d'une analgésie par péridurale avaient des scores de douleur significativement plus faibles que les patients bénéficiant uniquement d'opioïdes en postopératoire. Ces résultats étaient associés à une réduction de la prolifération des lymphocytes et à une diminution de l'intensité de la réponse pro-inflammatoire [42].

AUTRES FACTEURS PÉRIOPÉRATOIRES ET DÉFENSES IMMUNITAIRES

L'anémie et la transfusion sanguine jouent également un rôle clé. D'un côté, l'anémie est un facteur pronostic péjoratif indépendant de survie des patients atteints d'un cancer [43]. D'autre part, la transfusion sanguine allogénique périopératoire pourrait être associée à une augmentation du risque de récurrence tumorale, comme cela a été décrit en chirurgie de

tumeurs colorectales [44, 45]. La qualité de l'hémostase chirurgicale paraît donc essentielle. Dans les études cliniques rétrospectives récemment publiées, ce paramètre est régulièrement relevé, mais peu de différences sont observées entre groupes traités (ALR) et groupes contrôle.

De plus, l'hypothermie modifie également les défenses immunitaires. Voisine de 35,5°C, elle exacerbe également l'effet immunosuppresseur de la chirurgie abdominale chez l'homme. Finalement, l'anxiété préopératoire contribue également à l'immunosuppression périopératoire chez l'homme. Le niveau de stress des patients cancéreux serait étroitement lié à l'activité cytotoxique des cellules NK et à la réponse des lymphocytes T. Dans ce contexte, l'optimisation de la relation médecin-malade au moment de la consultation d'anesthésie et au moment de la visite préopératoire serait probablement un bénéfice pour le patient.

CONCLUSION

L'intégrité des défenses immunitaires cellulaires est essentielle pour le pronostic à long terme des patients qui vont bénéficier d'une chirurgie d'exérèse tumorale. Au cours de la période périopératoire, l'anesthésiste peut intervenir par son choix de stratégie de prise en charge sur la modulation de l'activité de ces défenses. Les bénéfices cliniques seraient probablement une augmentation de la survie ou une diminution des récurrences secondaires tumorales, obtenues en optimisant à chaque étape la prise en charge du patient. Bien que les premières études soient à prendre en compte avec prudence, des études cliniques prospectives sont en cours pour suggérer les meilleures stratégies. Mais les résultats ne seront disponibles que dans quelques mois et l'optimisation globale de la qualité de prise en charge de nos patients paraît être un minimum en attendant le verdict de ces essais. Dans l'attente des résultats, nous devons garder en tête que l'ALR a un bénéfice à court terme pour la réhabilitation périopératoire et joue rôle important dans la prévention des douleurs chroniques. Pour ces premières raisons, nous devons élargir les indications en période périopératoire.

RÉFÉRENCES

1. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008; 109:180-7.
2. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006; 105:660-4.
3. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105:106-15.
4. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999; 91:8-15.

5. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10:165-9.
6. 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; 57:107-12.
7. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008; 107:325-32.
8. Gottschalk A, Ford JG, Regelin CC, You J, Mascha EJ, Sessler DI, Durieux ME, Nemergut EC. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. *Anesthesiology* 2010; 113:27-34.
9. Gupta A, Bjornsson A, Fredriksson M, Hallbook 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; 107:164-70.
10. 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* 2011; 342:d1491.
11. de Oliveira GS, Jr., Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36:271-7.
12. 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; 106:814-22.
13. Montélimard A MF, Nourissat A, Zufferey P, Molliex S. . Can cervical epidural anesthesia improve survival in head and neck cancer surgery? *asa abstract* 2010; A017.
14. Ismail H, Ho KM, Narayan K, Kondalsamy-Chennakesavan S. Effect of neuraxial anaesthesia on tumour progression in cervical cancer patients treated with brachytherapy: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 2010; 105:145-9.
15. Wuethrich PY, Hsu Schmitz SF, Kessler TM, Thalmann GN, Studer UE, Stueber F, Burkhard FC. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology* 2010; 113:570-6.
16. Sessler DI. Long-term consequences of anesthetic management. *Anesthesiology* 2009; 111:1-4.
17. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:453-8.
18. Forget P, De Kock M. L'anesthésie, l'analgésie et la modulation sympathique augmentent-elle l'incidence des récidives néoplasiques après chirurgie? Une revue de la littérature centrée sur la modulation de l'activité des lymphocytes natural killer. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28:751-68.
19. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiourine M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 2010; 110:1636-43.
20. Ben-Eliyahu S. The price of anticancer intervention. Does surgery promote metastasis? *Lancet Oncol* 2002; 3:578-9.
21. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg* 2003; 97:1331-9.

22. 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; 27:233-40.
23. Bentley MW, Stas JM, Johnson JM, Viet BC, Garrett N. Effects of preincisional ketamine treatment on natural killer cell activity and postoperative pain management after oral maxillofacial surgery. *AANA J* 2005; 73:427-36.
24. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36:74-8.
25. Lewis JW, Shavit Y, Terman GW, Nelson LR, Gale RP, Liebeskind JC. Apparent involvement of opioid peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides* 1983; 4:635-8.
26. Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Terman GW, Weiner H, Gale RP, Liebeskind JC. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun* 1987; 1:318-28.
27. Sacerdote P, Manfredi B, Bianchi M, Panerai AE. Intermittent but not continuous inescapable footshock stress affects immune responses and immunocyte beta-endorphin concentrations in the rat. *Brain Behav Immun* 1994; 8:251-60.
28. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain* 2001; 90:191-9.
29. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996; 82:492-7.
30. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000; 90:1411-4.
31. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, Guyre PM. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 1995; 83:500-8.
32. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002; 62:4491-8.
33. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW, Gale RP, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. *Science* 1984; 223:188-90.
34. Gaveriaux-Ruff C, Matthes HW, Peluso J, Kieffer BL. Abolition of morphine-immunosuppression in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:6326-30.
35. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain* 1993; 54:21-8.
36. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, De Kock M. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2010; 110:1630-5.
37. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. *Anesth Analg* 2006; 102:1103-7.

38. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:660-4.
39. Jose C, Bellance N, Chatelain EH, Benard G, Nouette-Gaulain K, Rossignol R. Antiproliferative activity of levobupivacaine and aminoimidazole carboxamide ribonucleotide on human cancer cells of variable bioenergetic profile. *Mitochondrion* 2011.
40. Krog J, Hokland M, Ahlburg P, Parner E, Tonnesen E. Lipid solubility- and concentration-dependent attenuation of in vitro natural killer cell cytotoxicity by local anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:875-81.
41. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, Seaton JF, Ilahi O, Rung G, Gifford RM, Kauffman GL, Jr. Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. *Am J Surg* 1996; 171:68-72.
42. Beilin B, Shavit Y, Trabek E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, Bessler H. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:822-7.
43. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91:2214-21.
44. Weber RS, Jabbour N, Martin RC, 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:34-45.
45. Ydy LR, Shesharenko N, de Aguilar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg* 2007; 31:2044-51.

Tableau 1. ALR et Chirurgie digestive

Références	Chirurgie	Technique anesthésie	Patients	Survie	Critères de jugement
Gupta A. et al Br J Anaesth 2011 [1] Analyse Rétrospective Période d'inclusion 2004-2008	Inclusion : Chirurgie colo-rectale stade 1-3 Critères d'exclusion : Cancer stade 4, coelioscopie, chirurgie urgente	655/750 patients candidats : 562 P. AG+Péridurale (AL+/-Fentanyl) vs 92 P. AG+PCA morphine Durée 2-5 jours	Age (ans) Colon : 73,3 [21-96] Rectum :68,6[25-92] ASA 3-4 : Colon : 68/360 Rectum : 37/295	Survie à 5 ans : Décès Colon 72/360 Rectum 77/295	Mortalité : Régression multivariée facteurs de risque : Colon : Age >72 ans, Cancer stade 3 vs 1 Rectum Age >72 ans, PCA vs Péridurale Cancer stade 2-3 vs 1 Kaplan Meier (5 ans) : Rectum Décès PCA>Péridurale(P=0,02)
Myles et al. BMJ 2011 [2] Etude rétrospective, sur base prospective randomisée Période d'inclusion 1995-2001	Critères d'inclusion Chirurgie abdominale carcinologique (œsophage, pancréas, foie, estomac, colon, rein, vessie, utérus...) Critères d'exclusion Chirurgie abdominale non carcinologique Chirurgie macroscopiquement incomplète	446/506 patients candidats : 230 P.AG+ Péridurale thoracique, analgésie T4 216 P. AG+PCA morphine Durée 72H	Âge (ans) Péridurale : 71 (9,5) PCA : 70 (11) scoreTNM T3-T4 Péridurale :73/230 PCA :60/216 N1-N2 Péridurale :45/230 PCA :38/216	Taux de récurrence ou décès à 1,5 ans, 5 ans Péridurale vs AG, ns P>0,05 Facteurs prédictifs de récurrences ou décès Âge, sexe féminin, transfusion	Récidives ou Décès Péridurale 2,6 ans (IQR : 0,7-8,7) PCA Morphine 2,8 ans (IQR : 0,7-8,7)
Christopherson et al Anesthesia Analgesia 2008 [3] Etude rétrospective sur base de recueil prospective randomisée Période d'inclusion1992- 1994	Critères d'inclusion : Chirurgie carcinologique digestive du colon Critères d'exclusion : IDM<6 mois Chirurgie abdominale< 3 mois Chimiothérapie et immunothérapie préalable	177/247 Patients candidats 92 P. AG+ Péridurale bupivacaïne, analgésie T6+ 85 P. AG +PCA morphine	Âge (ans) Péridurale : 68,6 (77) PCA :69,1(7,8) ASA III-IV Non précisé Stade de la pathologie III-IV Péridurale :24/92 Anesthésie Générale :41/85		Survie avec ou sans métastase préalable Kaplan Meier (120 mois), survie Sans métastase initiale Péridurale>Anesthésie Générale seule durant 2,5 à 4 ans, bénéfice de survie 1,5-2 ans <i>Avec Métastase initiale</i> Anesthésie Générale >Péridurale au-delà de 1 an
Cummings et al Anesthesiology 2012 Etude rétrospective sur base de recueil	Critères d'inclusion : Chirurgie carcinologique colorectale Age>66 ans Critères d'exclusion :	42 151 patients 22.9% P ALR+AG	Âge (ans) Péridurale : 77.1 PCA :78.1 ASA III-IV	Taux de récurrence défini par radiothérapie ou chimiothérapie ou nouvelle chirurgie 1 an après	Survie <i>Avec péridurale</i> Survie augmentée Récidives <i>Avec péridurale</i>

prospective randomisée Période d'inclusion 1996- 2005	Chirurgie par coelioscopie		Non précisé		Pas d'association mise en évidence Transfusion <i>Avec transfusion :</i> Diminution de la survie
---	----------------------------	--	-------------	--	--

(P. : Patient, AG : anesthésie générale)

Tableau 2. ALR et Chirurgie non digestive

Références	Chirurgie	Technique anesthésie	Patients	Survie	Critères de jugement
<p>Lin A et al Br J Anaesth 2011 [4]</p> <p>Analyse Rétrospective</p> <p>Cancer : Adénocarcinome séreux de l'ovaire</p> <p>Période d'inclusion 1994-2006</p>	<p>Inclusion : non précisé</p> <p>Critères d'exclusion : perdu de vue et perte des documents</p>	<p>143/234 patients candidats :</p> <p>106 P. Péridurale (AL)</p> <p>vs</p> <p>37 P. PCA morphine</p> <p>Durée : 48 h</p>	<p>Age</p> <p>Péridurale:45,7 [30-65]</p> <p>PCA :48,1 [32-68]</p> <p>ASA 3-4 :</p> <p>Péridurale :2</p> <p>PCA :1</p> <p>Score FIGO III-IV</p> <p>Péridurale :57/106</p> <p>PCA : 26/37</p>	<p>Durée de vie en 2008</p> <p>(suivi 2-14,5 ans)</p> <p>Survie à 3ans</p> <p>Péridurale : 78%[IC 95 : 70-86%]</p> <p>PCA :58% [IC 95 42-74%]</p> <p>Survie à 5 ans</p> <p>Péridurale :61 % [IC 95 52-71%]</p> <p>PCA :49% [IC 95 32-65%]</p>	<p>Mortalité à 3 ans et 5 ans</p> <p>Moyens utilisés :</p> <p>Régression multivariée</p> <p>Score de propensité</p> <p>Kaplan Meier</p>
<p>De Oliveira et al.RAPM 2011 [5]</p> <p>Analyse rétrospective</p> <p>Cancer : Ovaire dont 50% séreux</p> <p>Période d'inclusion : 2000-2006</p>	<p>Inclusion</p> <p>Hystérectomie avec réduction néoplasique</p> <p>Critères d'exclusion</p> <p>Tumeurs bénignes et réduction optimale non possible</p>	<p>182 /232 patients candidats :</p> <p>29 P. AG+ Péridurale Postopopérateur(Pp)</p> <p>26 P. AG+ Péridurale per et postopérateur (Ppp)</p> <p>127 P. AG+PCA morphine</p>	<p>Age (ans)</p> <p>Pp : 55(12)</p> <p>Ppp : 55 (12)</p> <p>PCA : 57(12)</p> <p>ASA 3-4</p> <p>Pp : 7/29</p> <p>Ppp : 3/26</p>	<p>-</p>	<p>Période de surveillance de 3 à 9 ans</p> <p>Récidive au scanner ou CA 125>21U/ml</p> <p>Kaplan Meier (120 mois)</p> <p><i>Absence de Récidive :</i></p> <p>Ppp>Pp>PCA (P=0,001-0,002)</p> <p><i>Absence de Récidive FIGO III : Ppp></i></p>

		Durée : 48-72H	PCA : 36/127 Score de FIGO III-IV Pp : 23/29 Ppp : 16/26 PCA : 87/127 Total opioïde IV (mg) Pp: 30 [15-42] Ppp: 45 [28-65] PCA: 78 [54-120]		PCA (P=0,02)
Ismail et al. Br J Anaesth 2010 [6] Etude Rétrospective Cancer : col de l'utérus Période d'inclusion 1996-2003	Critère d'inclusion Cancer du col avec	132 Patients candidats 63 P. Péridurale ou Rachianesthésie 69 P. AG	Âge ALR tronculaire : 61 [22-93] AG : 56 [27-85] ASA III-IV ALR tronculaire : 22/63 AG : 17/69 Opioides périopératoires ALR tronculaire : 20/63 AG : 69/69	-	Kaplan Meier probabilité de survie en absence de récurrences (120 mois) AG vs ALR tronculaire, P=0,863 (ns) Analyse multivariée Facteur de risque de récurrence : Type de cellule tumorale, score FIGO, volume tumoral

			Score de FIGO III-IV ALR tronculaire : 14/63 AG : 22/69		
Exadactylos A Anesthesiology 2006 [7] Analyse Rétrospective Cancer : Cancer du sein Période d'inclusion : 2001-2002	Critères d'inclusion Mastectomie +/- curage Critères d'exclusion Tumeur localisée Ganglion sentinelle	129/194 patients candidats 50 P. AG+ Blocs Paravertébral (ParaV) T2- T3, lévobupivacaine Vs 79 P. AG+PCA morphine Durée 48 h	Age (ans) Bloc ParaV:57 [51-64] PCA :56[50-64] Douleur A 4 heures Bloc ParaV 1 [0-3] PCA 3[2-5] A 24 heures Bloc ParaV : 1 [0-2] PCA 2[0-4] Histologie Grade III ParaV : 21/50 PCA : 42/79	1 patient est décédé dans le groupe PCA	Envahissement métastatique Ou récidives en Mai 2005 (suivi 2,5-4 ans), ParaV : 3/50 patients PCA : 19/79 patients Kaplan Meier (36 mois) Absence de Récidives ParaV > PCA (P=0,01 3)

<p>Biki et al.</p> <p>Anesthesiology 2008</p> <p>[8]</p> <p>Etude rétrospective</p> <p>Cancer Prostate</p> <p>Période d'inclusion : 1994-2003</p>	<p>Critère Inclusion : prostatectomie radicale</p> <p>Critères d'exclusion : ?</p>	<p>123 P. AG+ Péridurale T11-12</p> <p>102 P. AG+ PCA morphine</p> <p>Durée : 48-72H</p>	<p>Âge (ans)</p> <p>Péridurale :62(6)</p> <p>PCA : 63(5)</p> <p>ASA3-4</p> <p>Péridurale :3/123</p> <p>PCA :8/102</p> <p>PSA</p> <p>Péridurale : 8[6-13,6]</p> <p>AG : 8,7 6,4-12,2]</p>	-	<p>Récidive biochimique :PSA +</p> <p>Kaplan Meier :absence de récidence</p> <p>Péridurale>PCA</p> <p>P<0,001</p> <p>Analyse multivariée</p> <p>Moins de récidentes si</p> <p>Péridurale vs Générale</p> <p>Score de Gleason</p> <p>Chirurgie marge saine</p> <p>PSA préopératoire</p> <p>Score de propensité</p>
<p>Tsui BHC</p> <p>Can J anaesth</p> <p>2010</p> <p>[9]</p> <p>Etude retrospective sur base prospective</p> <p>Cancer :Prostate</p>	<p>Critère d'inclusion</p> <p>Prostatectomie radicale pour adénocarcinome</p> <p>Critère d'exclusion?</p>	<p>99/102 Patients candidats</p> <p>49 P. AG+ péridurale</p> <p>50 P. AG+ PCA morphine</p>	<p>Age (ans)</p> <p>Péridurale : 63 (5,5)</p> <p>AG : 63,9(6,1)</p> <p>PSA</p> <p>Péridurale : 10,5 (8,2)</p> <p>AG : 63,9 (6,1)</p>	<p>1 décès lié au cancer</p> <p>4 décès non liés au cancer dans le groupe Péridurale</p> <p>Et 4 dans le groupe contrôle</p>	<p>PCA>0,2 ng/ml et récidentes cliniques</p> <p>Aucune différence</p> <p>Récidentes</p> <p>Péridurale 11/49</p> <p>AG17 :50</p>

Période d'inclusion: 2000-2001					
Wuethrich et al Anesthesiology 2010 [10] Etude retrospective Cancer Prostate Période d'inclusion 1994-2000	Critères d'inclusion Critères d'exclusion	261/307 patients candidats 103 P. AG+péridurale thoracique T10-T12 158P. AG+ PCA morphine Durée 48H	Âge (ans) Péridurale : 63 [57-67] AG : 64[59-68] ASA III Péridurale : 19/103 AG : 17/158 PSA Péridurale : 12,3 [7,5-21,9] AG : 11[7-17,1] Fentanyl peropératoire (mg) Péridurale 0,30 [0,2-0,50] AG : 0,70 [0,55-0,80]	-	PSA>0,2 ng/ml Score de propensité AG+ péridurale améliore le taux de survie (HR :0,45 ; IQR : 0 ,27-0,75) Pas d'effet sur les récurrences ni mortalité liée au cancer

(P. : Patient, AG : anesthésie générale)

- Gupta A, Bjornsson A, Fredriksson M, Hallbook 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; 107:164-70.
- 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 2011; 342:d1491.

3. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008; 107:325-32.
4. 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; 106:814-22.
5. de Oliveira GS, Jr., Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36:271-7.
6. Ismail H, Ho KM, Narayan K, Kondalsamy-Chennakesavan S. Effect of neuraxial anaesthesia on tumour progression in cervical cancer patients treated with brachytherapy: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* 2010; 105:145-9.
7. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006; 105:660-4.
8. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008; 109:180-7.
9. Tsui BC, Rashid S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, et al. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. *Can J Anaesth* 2010; 57:107-12.
10. Wuethrich PY, Hsu Schmitz SF, Kessler TM, Thalmann GN, Studer UE, Stueber F, et al. Potential influence of the anesthetic technique used during open radical prostatectomy on prostate cancer-related outcome: a retrospective study. *Anesthesiology* 2010; 113:570-6.

