

ALR et Cancer : Quelles nouveautés en 2014



Hugues de Courson
Antoine Giraudon

DESAR, CHU de Bordeaux

Articles de l'année en anesthésie-réanimation

Bénéfices de l'ALR

- Ce que l'on sait déjà : (court et moyen terme)
 - Qualité de la prise en charge de la DPO
 - Satisfaction des patients
 - Réhabilitation en orthopédie, chirurgie digestive
- Chirurgie carcinologique : ALR > AG ?
 - A long terme ?
 - Immunomodulation
 - Cancer et agents anesthésiques

■ CORRESPONDENCE

Anesthesiology 2007; 107:354

Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Regional Block and Cancer Recurrence: Too Early to Tell

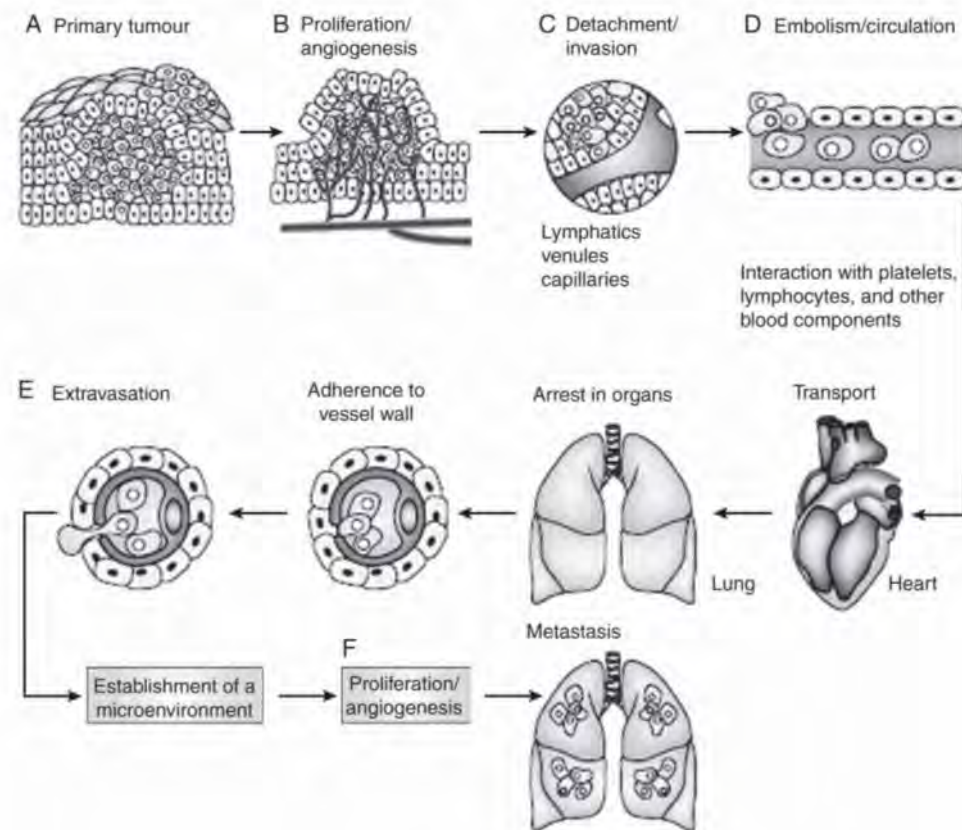
Nouveautés en 2014



Cancer et Immunomodulation périopératoire

- **Voies de signalisation perturbées**
au décours de la chirurgie carcinologique
- **Effets des agents de l'anesthésie**
 - Anesthésiques locaux, morphiniques
 - Autres molécules
- **Facteurs perturbateurs surajoutés**
 - Anémie/transfusion
 - Hypotension
 - Hypothermie
 - Hyperglycémie

Déséquilibre entre :
potentiel métastatique et système de défense anti-métastatique



- Immunité innée : **NK**, macrophages, granulocytes



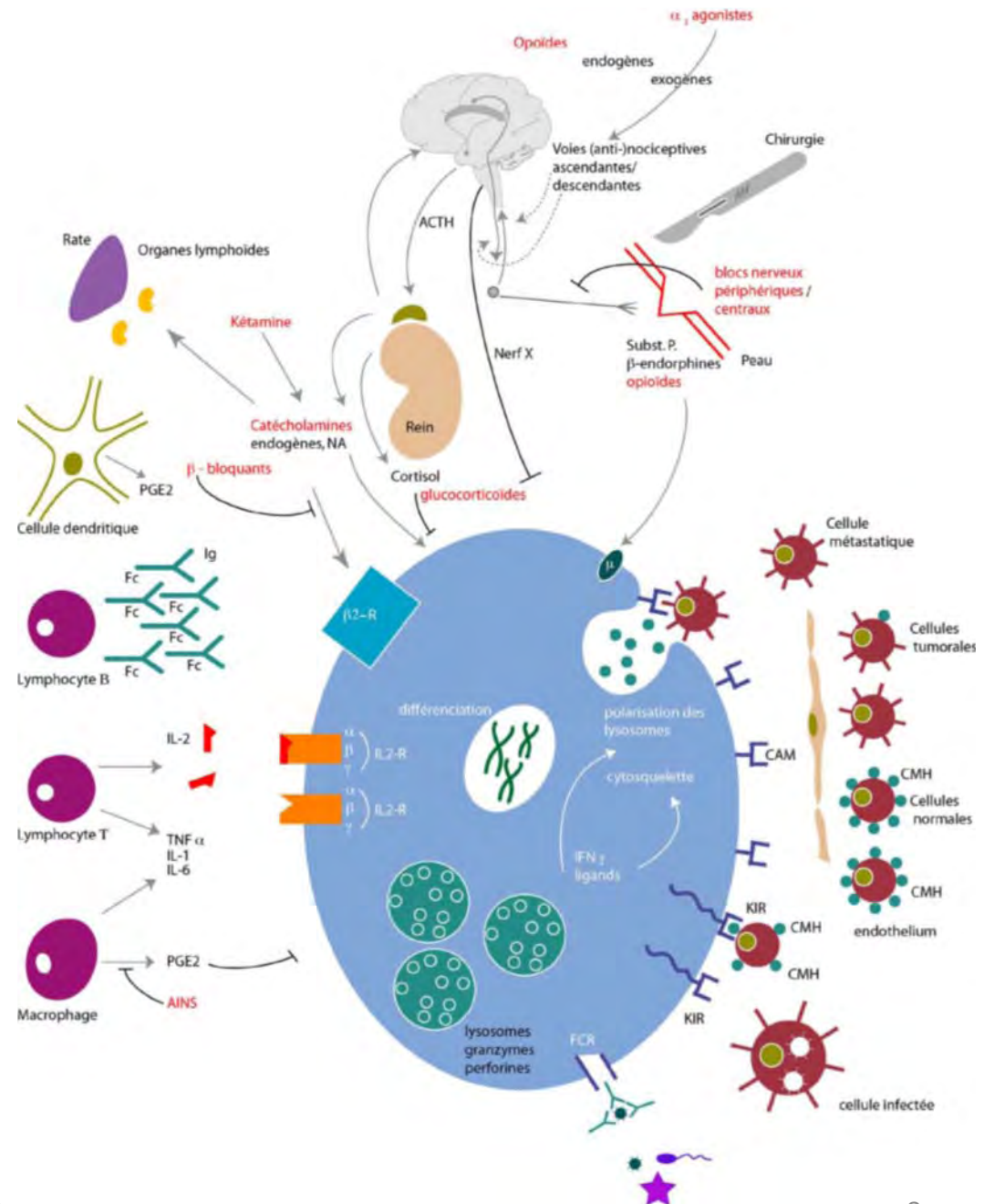
- 7

Modulation des lymphocytes NK

Interactions multiples

Système d'équilibre

- Activateurs
- Inhibiteurs



Effet de la chirurgie

- Effractions vasculaires et migration des cellules tumorales
- Modification de l'environnement cellulaire inflammatoire et immunitaire local
- Libération locale/systémique de facteurs de croissance cellulaire
 - ↓ Facteurs anti-angiogénèse (angiostatine, endostatine)
 - ↑ VGEF

>> Favorise micrométastases



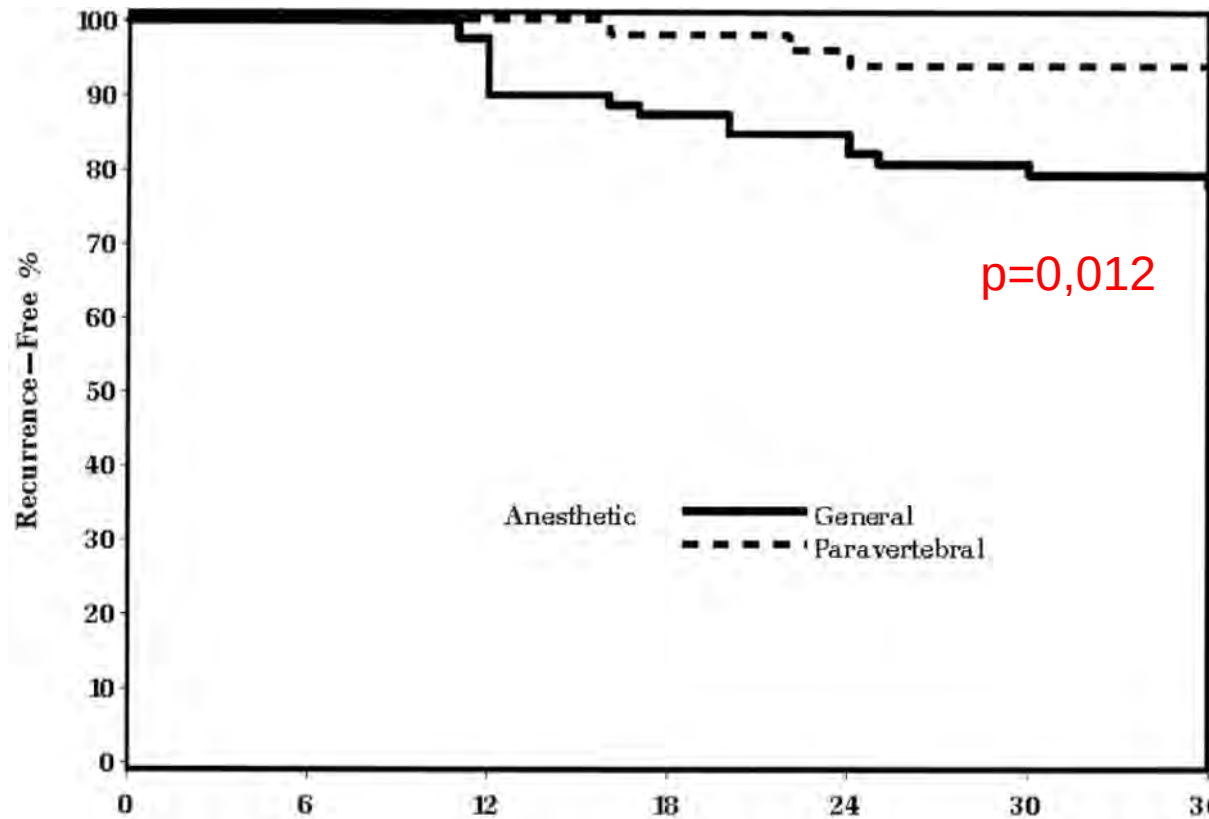
Rôle de l'ALR...?



Can Anesthetic Technique for Primary Breast Cancer Surgery Affect Recurrence or Metastasis?

Aristomenis K. Exadaktylos, M.D.,* Donal J. Buggy, M.D., M.Sc., D.M.E., F.R.C.P.I., F.C.A.R.C.S.I., F.R.C.A.,†
 Denis C. Moriarty, F.C.A.R.C.S.I.,‡ Edward Mascha, Ph.D.,§ Daniel I. Sessler, M.D., Ph.D.||

Récidives et métastases du cancer du sein



Rétrospective,
129 patientes :
 - AG + KT paravertébral
 - AG seule

Analyse multivariée
 ajustée pour le grade et
 l'envahissement
 ganglionnaire

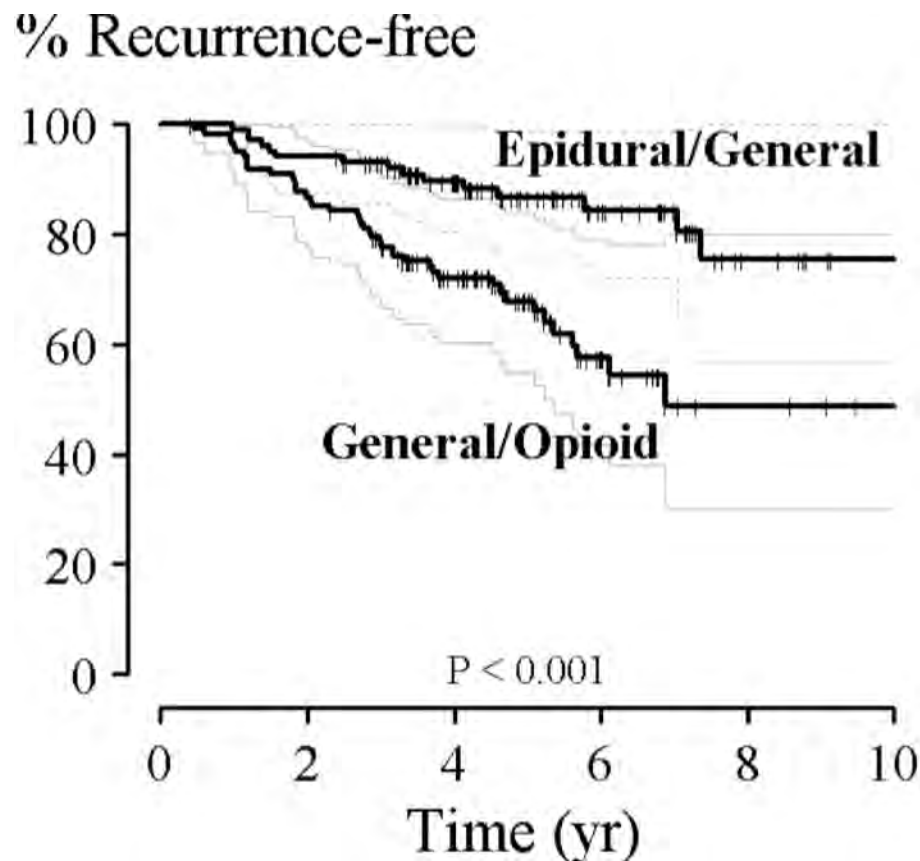
Survie sans récidence

Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence

A Retrospective Analysis

Barbara Biki, M.D.,* Edward Mascha, Ph.D.,† Denis C. Moriarty, M.D.,‡ John M. Fitzpatrick, M.D.,§
Daniel I. Sessler, M.D.,|| Donal J. Buggy, M.D., M.Sc., F.R.C.P.I., F.C.A.R.C.S.I., F.R.C.A.¶

Récidives après prostatectomie totale pour cancer



Rétrospective,
226 patients

- AG /opioïdes
- AG + APD

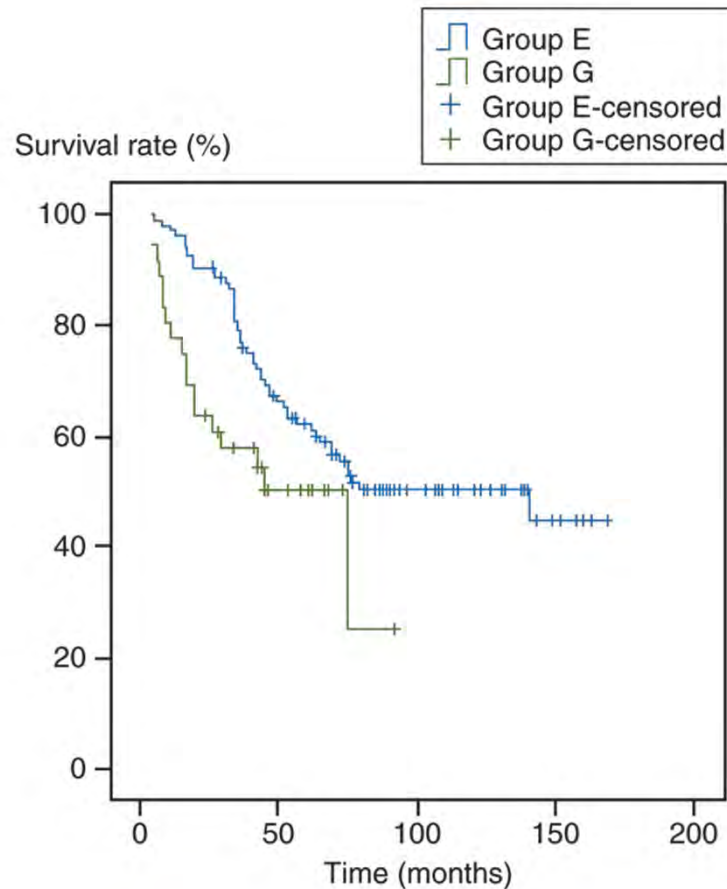
Récidive définie par
une élévation des PSA

AG + APD
> OR 0,43 [0,22-0,83]
> p=0,012

Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis

L. Lin^{1,2}, C. Liu^{1,4}, H. Tan¹, H. Ouyang¹, Y. Zhang³ and W. Zeng^{1*}

Survie après chirurgie pour Adénocarcinome ovarien



143 patientes

- AG + APD
- AG seule

FDR de mortalité postopératoire

- > Stade FIGO
- > Ag Ca 125
- > Grade histologique
- > Taille de la tumeur résiduelle
- > Métastases
- > + **Anesthésie générale**

Fig 2 Survival curves of Group E and Group G.

Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial

Paul S Myles, professor,¹ director,² Philip Peyton, consultant,³ Brendan Silbert, consultant,⁴ Jennifer Hunt, research coordinator,¹ John R A Rigg, retired consultant,⁵ Daniel I Sessler, professor and chair⁶ for the ANZCA Trials Group Investigators

Récidive et chirurgie abdominale carcinologique

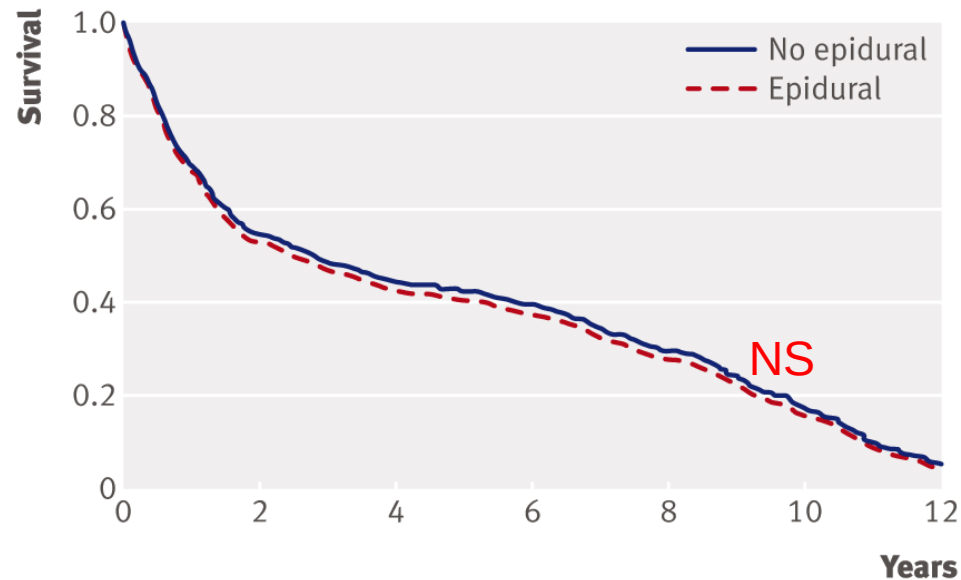


Fig 2 | Recurrence-free survival after cancer surgery by group (log rank P=0.61)

Prospective, randomisée
446 patients

- AG + APD 72h
- AG seule

Toute chirurgie abdominale
carcinologique confondue

Pas de tendance dans les
sous-groupes.

Auteurs	Etude	n	Chirurgie/ Cancer	Comparaison	Critère de jugement	Résultats
Schlagenhauff , Melanoma Res 2000	Rétrospec- tive	4329	Excision primaire Mélanome cutané	AG vs AL	Survie	AL > AG
Christopherson, Anesth Analg 2008	Analyse secondaire de patients d'une autre étude	177	Colectomie	AG vs AG + APD	Survie à 10 ans	NS Sous groupe : Patients sans métastases et avant 1,5 années : AG + APD > AG
Tsui, Can J Anesth 2010	Analyse secondaire de patients d'une autre étude	99	Prostatecto- mie	AG vs AG + APD	Survie à 4,5 ans	NS
Gottschalk, Anesthesiolog y 2010	Rétrospec- tive	669	Colectomie	AG vs AG + APD	Récidive à 5 ans	NS Sous groupe : Patients > 64 ans: AG + APD > AG
Wuethrich, Anesthesiolog y 2010	Rétrospec- tive	261	Prostatecto- mie	AG vs AG + APD	Récidive clinique	AG + APD > AG NS sur PSA et mortalité globale
Lin, BJA 2011	Rétrospec- tive	143	Cancer de l'ovaire	AG vs APD	mortalité	APD > AG



British Journal of Anaesthesia 113 (S1): i95–i102 (2014)
Advance Access publication 16 December 2013 · doi:10.1093/bja/aet467

BJA

Association between neuraxial analgesia, cancer progression, and mortality after radical prostatectomy: a large, retrospective matched cohort study

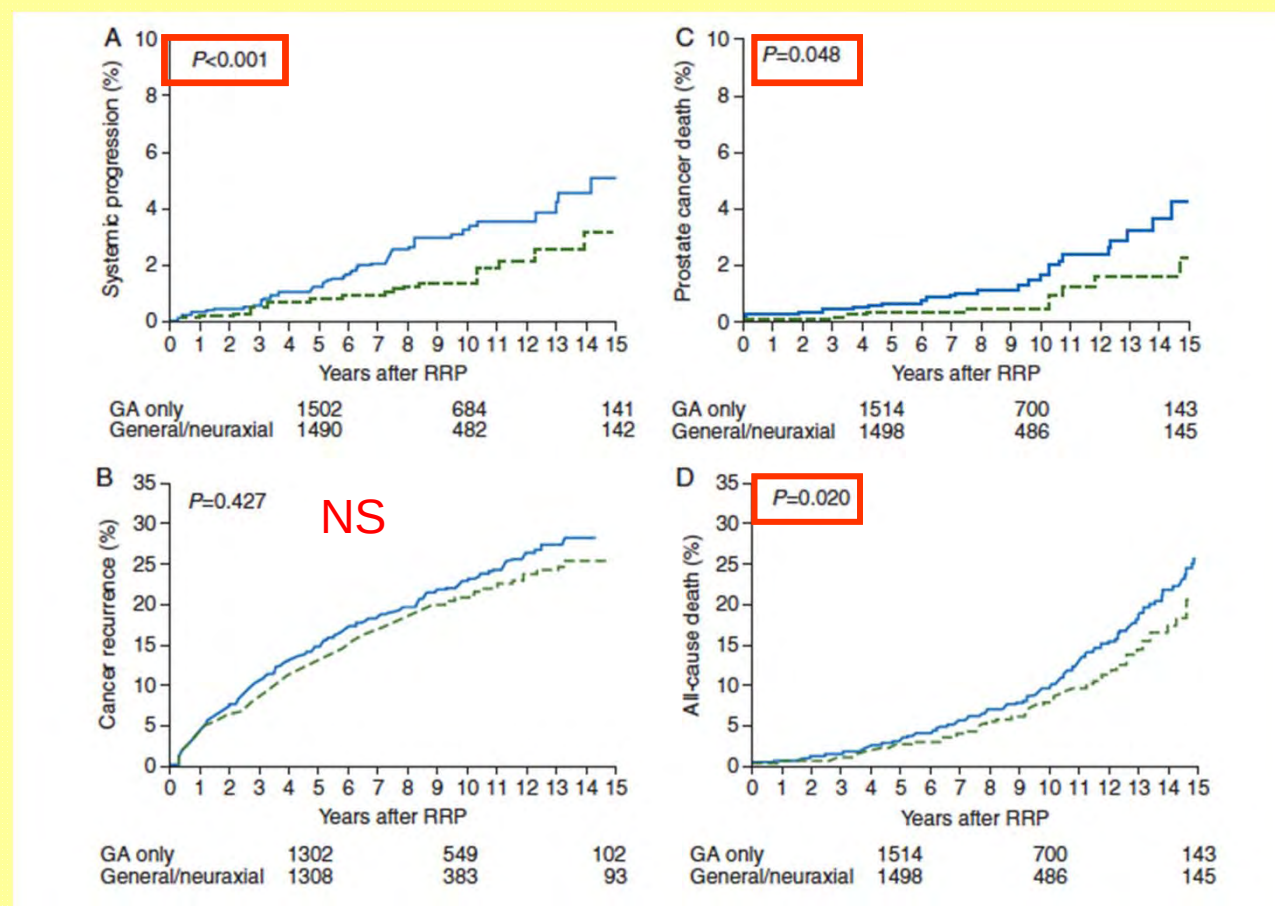
F. Scavonetto^{1†}, T. Y. Yeoh^{1,4†}, E. C. Umbreit², T. N. Weingarten¹, M. T. Gettman², I. Frank², S. A. Boorjian², R. J. Karnes², D. R. Schroeder³, L. J. Rangel³, A. C. Hanson³, R. E. Hofer¹, D. I. Sessler⁵ and J. Sprung^{1*}

Prostatectomie pour cancer prostatique

Rétrospective
1642 patients,
Appariés sur
selon stade,
démographie et
année de chir

Réduction :
-Progression
-Mort par cancer
-Mortalité toute
cause

NS sur la récive





Interactions entre anesthésie et cancer en périopératoire...

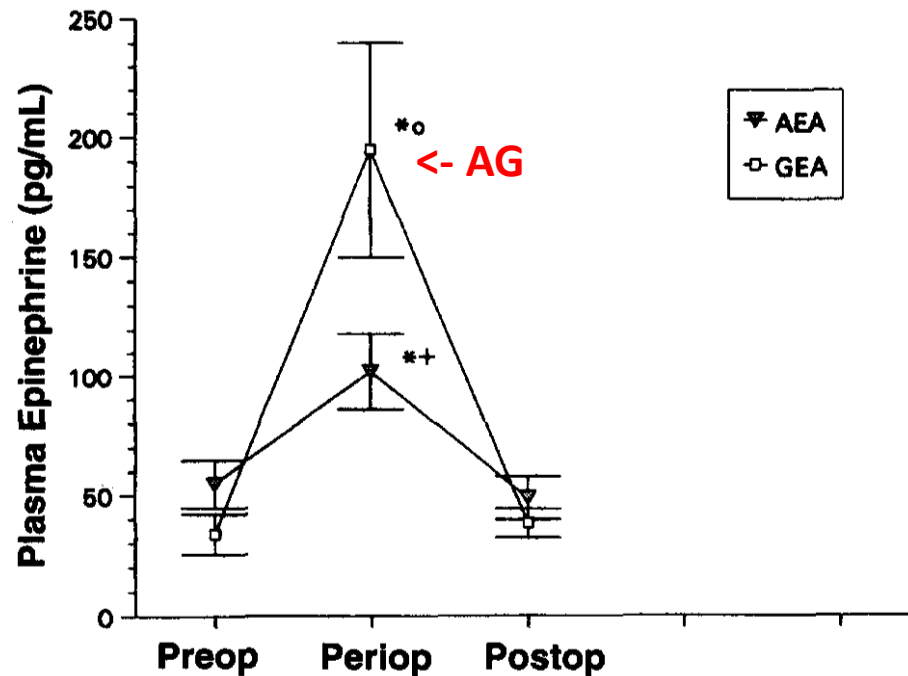


Awake Epidural Anesthesia Is Associated With Improved Natural Killer Cell Cytotoxicity and a Reduced Stress Response

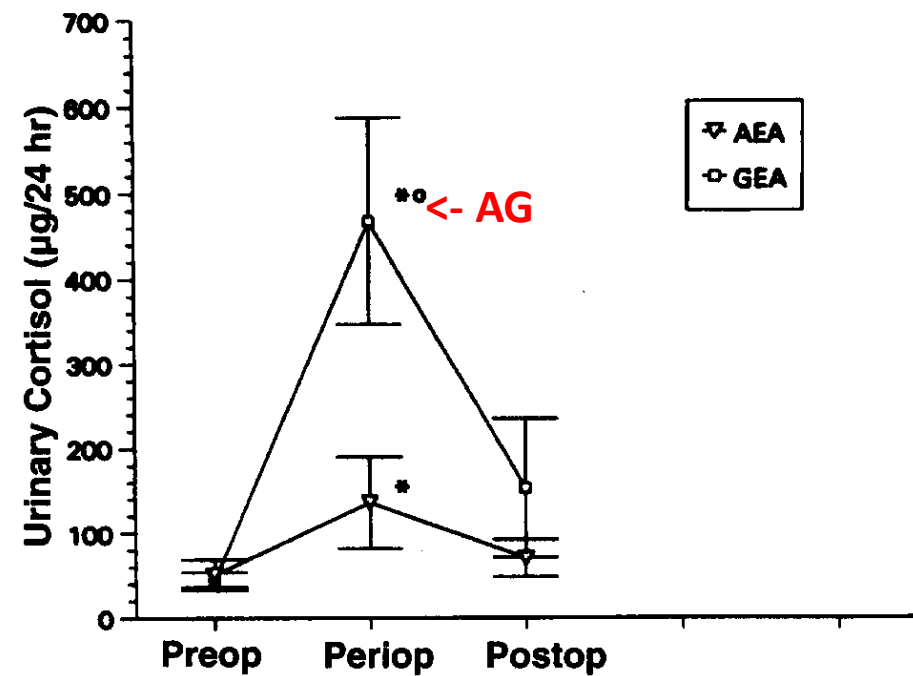
Walter A. Koltun, MD, Michele M. Bloomer, BS, Anna F. Tilberg, MS, John F. Seaton, MS, Obeid Ilahi, MD, George Rung, MD, Robert M. Gifford, MD, Gordon L. Kauffman, Jr., MD, *Hershey, Pennsylvania*

Colectomie par laparotomie sous AG ou APD

Élévation peropératoire des catécholamines AG >> APD

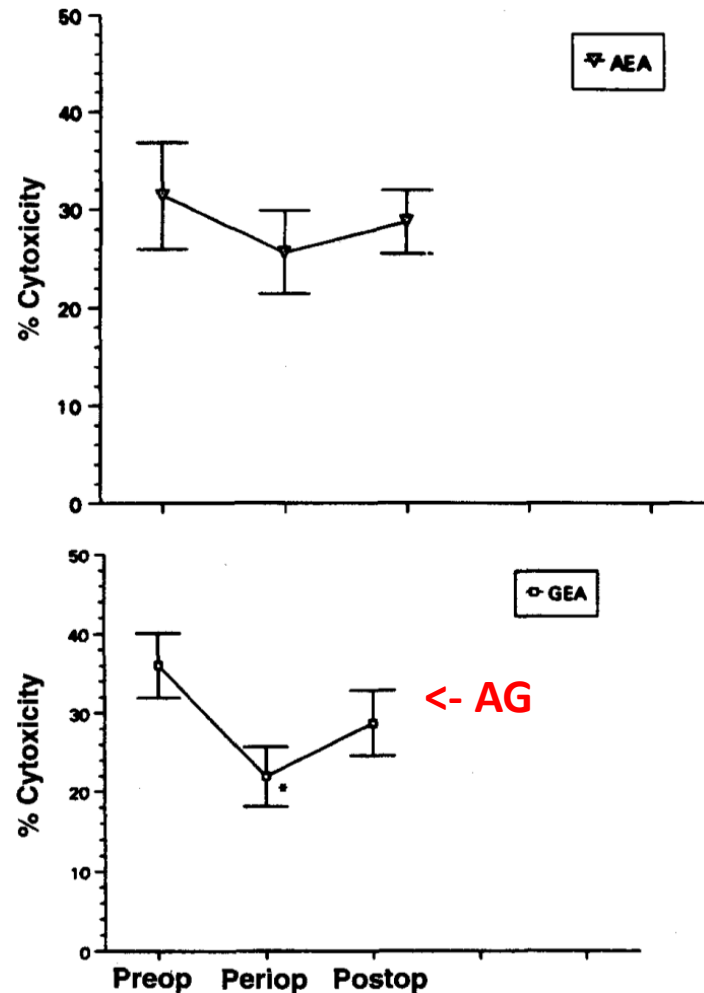


Élévation peropératoire du cortisol urinaire AG >> APD



Awake Epidural Anesthesia Is Associated With Improved Natural Killer Cell Cytotoxicity and a Reduced Stress Response

Walter A. Koltun, MD, Michele M. Bloomer, BS, Anna F. Tilberg, MS, John F. Seaton, MS, Obeid Ilahi, MD, George Rung, MD, Robert M. Gifford, MD, Gordon L. Kauffman, Jr., MD, *Hershey, Pennsylvania*



Colectomie, 20 patients :

- 10 AG + PCA morphine

- 10 Sédation + APD pdt 3 jours

Activité des NK : APD >> AG
en pré, per et post-opératoire (J3)



British Journal of Anaesthesia 113 (S1): i56–i62 (2014)
Advance Access publication 9 July 2014 · doi:10.1093/bja/aeu200

BJA

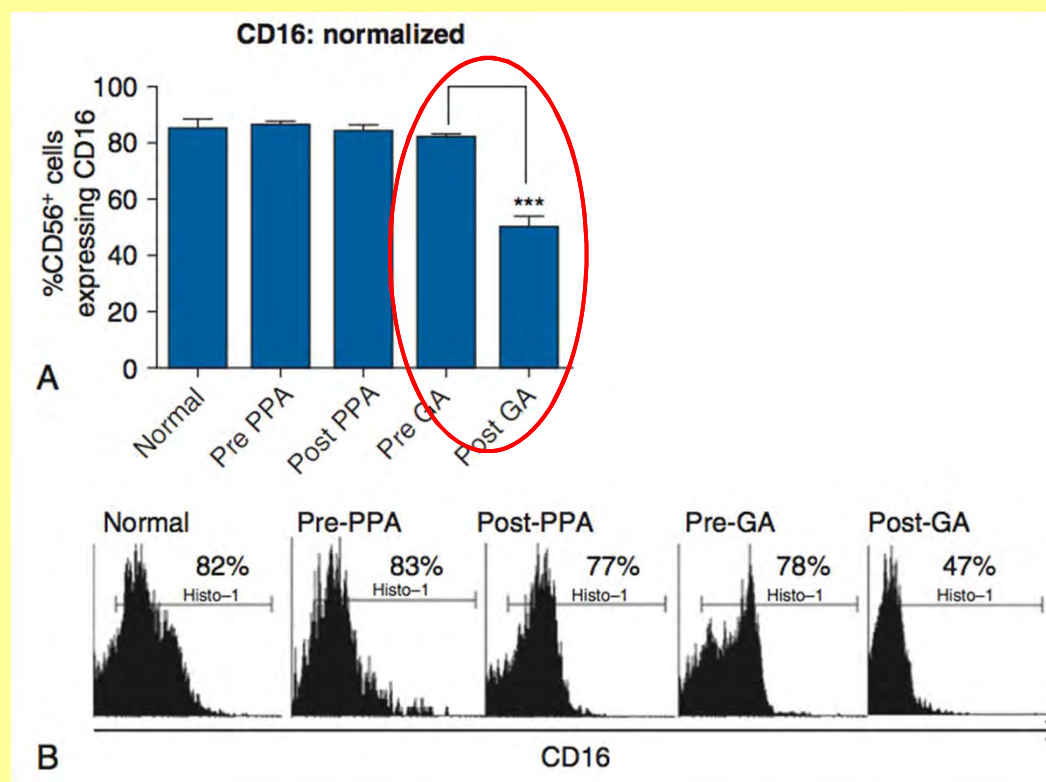
Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study

A. Buckley^{1*}, S. McQuaid², P. Johnson² and D. J. Buggy^{1,3,4}

Prospective, randomisée
Etude in vitro à partir de
sérum de 10 femmes
-5 AG + APD
-5 AG seules

Mise en co-culture de
cellules NK saines et
cellules cancéreuses

Expression des récepteurs
activateurs, activité anti-
tumorale, production de
cytokines



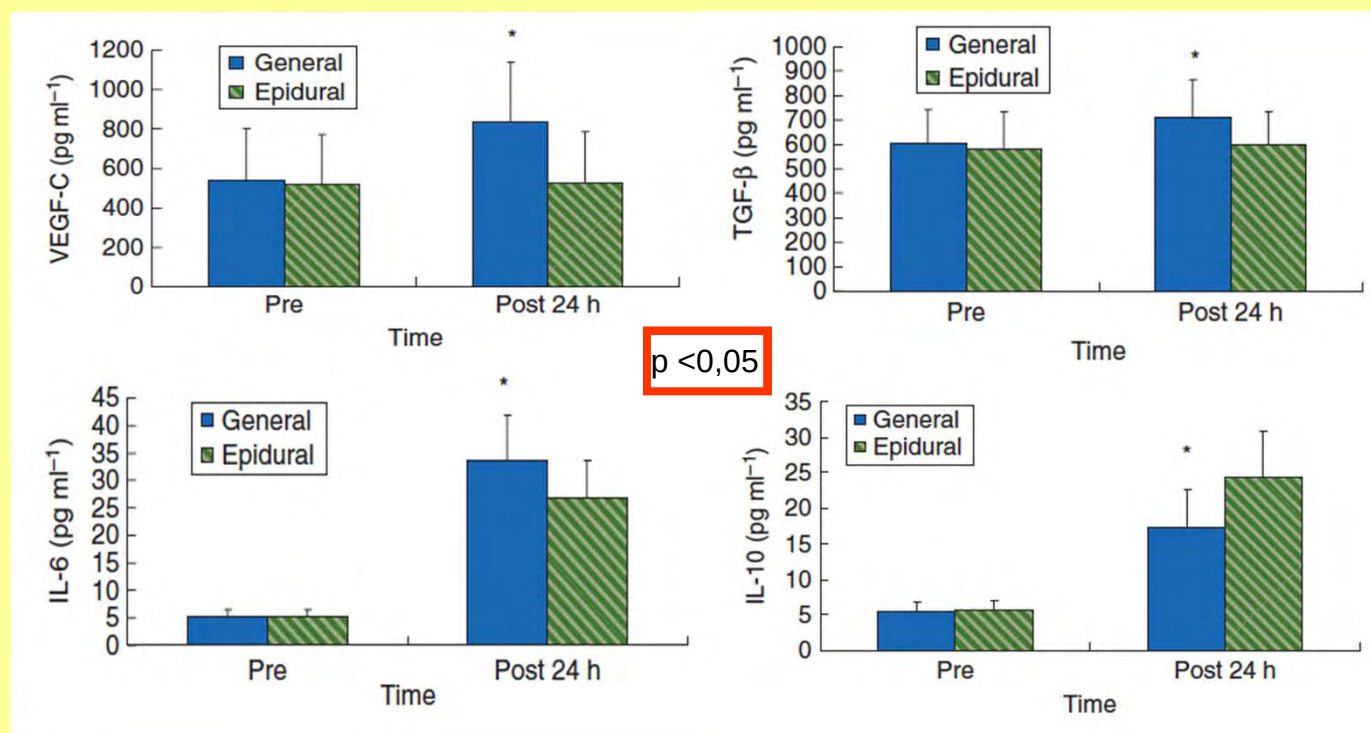


Effect of thoracic epidural anaesthesia on serum vascular endothelial growth factor C and cytokines in patients undergoing anaesthesia and surgery for colon cancer

Y. J. Xu^{1,2†}, W. K. Chen^{1,2†}, Y. Zhu^{1,2}, S. L. Wang^{1,2} and C. H. Miao^{1,2*}

Prospective,
40 patients pour
chirurgie du colon
Randomisée :
- 20 groupe APD
- 20 groupe AG

Dosage marqueurs
angiogénèse à 24h



Diminution > VEGF, TGF-B et IL6
Augmentation > IL10

PRUDENCE !



Il existe de nombreux facteurs en rapport avec l'anesthésie !

Effet des AL

- L'effet direct dépend de :
 - Cellule cancéreuse ou non
 - Profil métabolique de la cellule
- Cellule cancéreuse + AL :
 - Blocage du cycle cellulaire
 - Mécanisme ?

En réalité, Effet indirect?

- Ambiguïté du mécanisme d'action
 - Scores EVA péri-opératoires plus faibles
 - Consommation de morphiniques diminuée
- Questions
 - Effet direct de l'AL ?
 - Effet (in)direct des morphiniques ?
 - Effet via les moindres niveaux d'EVA ?

Morphine et immunité

- Elle diminue:
 - Activité des cellules NK
 - Production des cytokines inflammatoires
 - Prolifération induite des lymphocytes
- Elle favorise :
 - Néoangiogénèse
- Effet dose dépendant

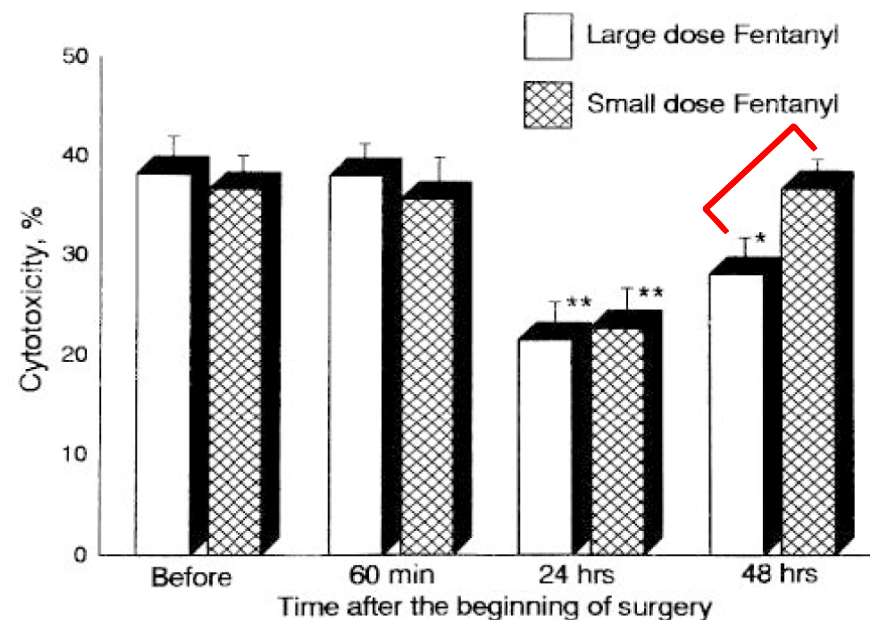
Effects of Anesthesia Based on Large Versus Small Doses of Fentanyl on Natural Killer Cell Cytotoxicity in the Perioperative Period

Benzion Beilin, MD*, Yehuda Shavit, PhD†, Jacob Hart, MD†, Boris Mordashov, MD*, Sergiu Cohn, MD*, Ida Notti, BSc†, and Hanna Bessler, PhD†

Activité NK et morphiniques

Dose faible de fentanyl
1µg/kg et bolus jusqu'à 5µg/kg

Dose forte de fentanyl
75-100 µg/kg



Anesthesia/ condition	No. of patients	Sex (F/M)	Age ^a (yr)	Body weight ^b (kg)	Treatment/diagnosis ^c (n)	Duration of surgery (min)
Large-dose fentanyl Benign	10	8/2	45-60 (47)	61-92 (73)	Cholecystectomy (4) Myomectomy (6)	96
Malignant	10	5/5	41-67 (58)	50-98 (71)	Colon cancer (8) Uterine cancer (1) Ovarian cancer (1)	135
Small-dose fentanyl Benign	10	9/1	40-66 (52)	58-96 (74)	Cholecystectomy (7) Myomectomy (3)	111
Malignant	10	6/4	55-66 (61)	54-82 (64)	Colon cancer (9) Stomach cancer (1)	122

Anesth Analg 1996;82:492



British Journal of Anaesthesia 113 (S1): i88–i94 (2014)
Advance Access publication 9 July 2014 · doi:10.1093/bja/aeu192

BJA

Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis

D. P. Maher^{1*}, W. Wong¹, P. F. White^{1,2}, R. McKenna Jr¹, H. Rosner¹, B. Shamloo¹, C. Louy¹, R. Wender¹, R. Yumul^{1,3} and V. Zhang¹

Rétrospective, chirurgie thoracique
99 patients

- 26 récidives 5 ans
- 73 sans récidives

Régression logistique multivariée

<96h post-opératoire

124mg éq. Morphine vs. 232 mg
pour le groupe récidive (p=0,02)

Table 4 Multivariable logistic regression analysis to test for predictors of non-small-cell lung cancer recurrence at 5 yr after operation. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Reference level for clinical pathology stages is Stage Ia*

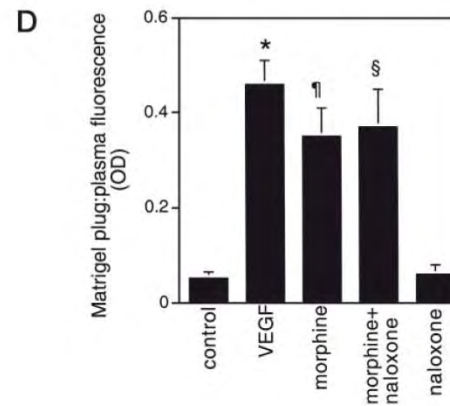
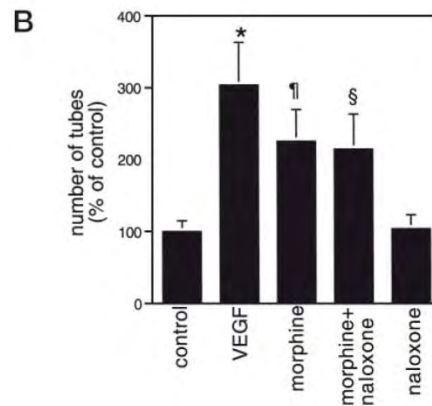
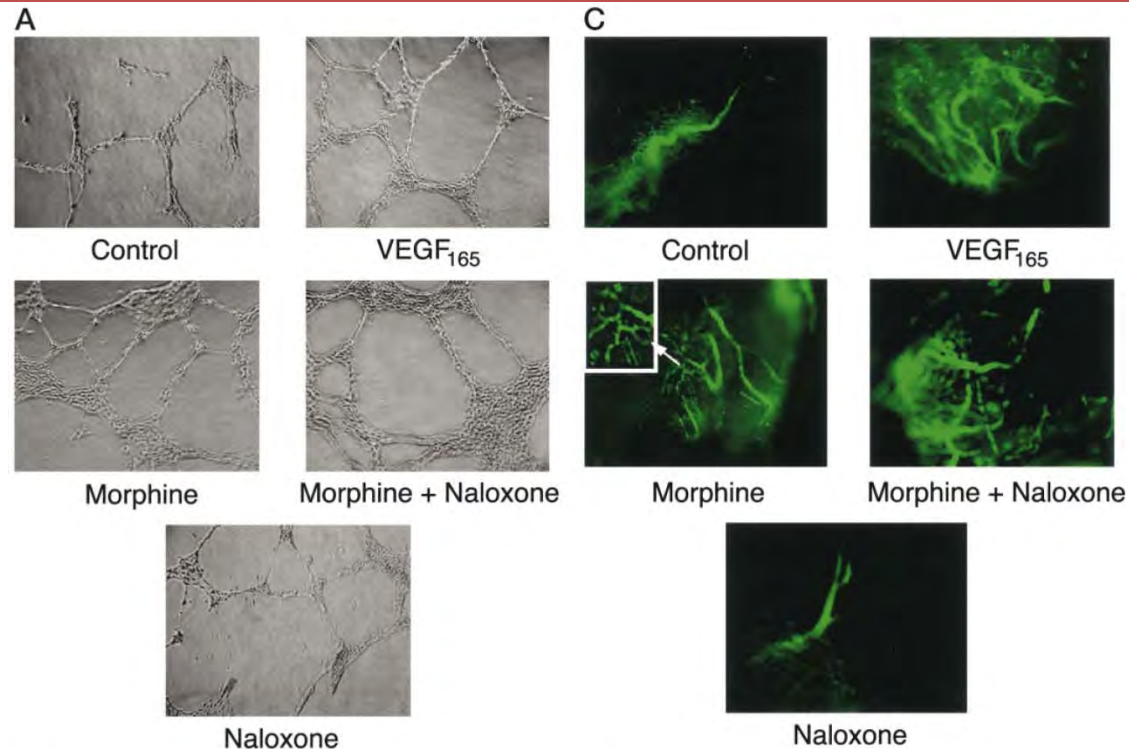
	Odds ratio	95% confidence interval		P-value
		Lower	Upper	
Total postoperative opioid administration	1.003	1.000	1.006	0.04
Number of pack-years smoked	1.027	1.000	1.056	0.05
Clinical Stage Ia*	0.117	0.014	0.941	0.04
Clinical Stage Ib	0.086	0.009	0.780	0.03
Clinical Stage IIa	0.387	0.032	4.74	0.46

Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth¹

Kalpna Gupta,² Smita Kshirsagar, Liming Chang, Robert Schwartz, Ping-Y. Law, Doug Yee, and Robert P. Hebbel

Culture
cellulaire
18h

Modèle souris
10 jours





British Journal of Anaesthesia **113** (S1): i4–i13 (2014)
Advance Access publication 26 May 2014 · doi:10.1093/bja/aeu090

BJA

Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer

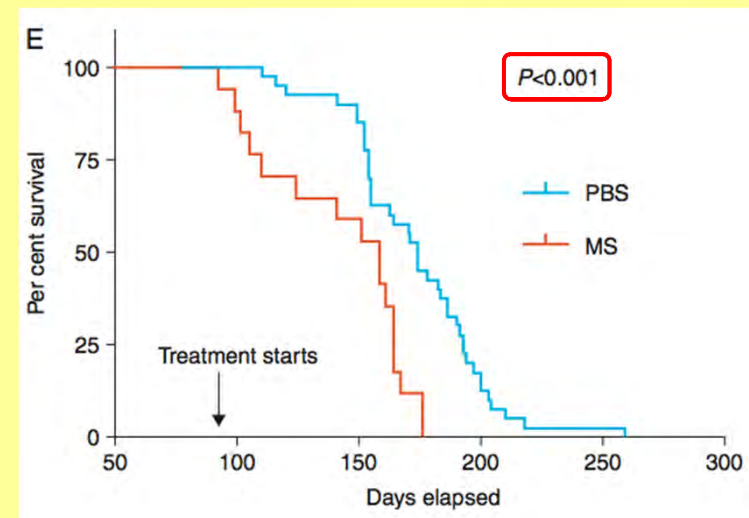
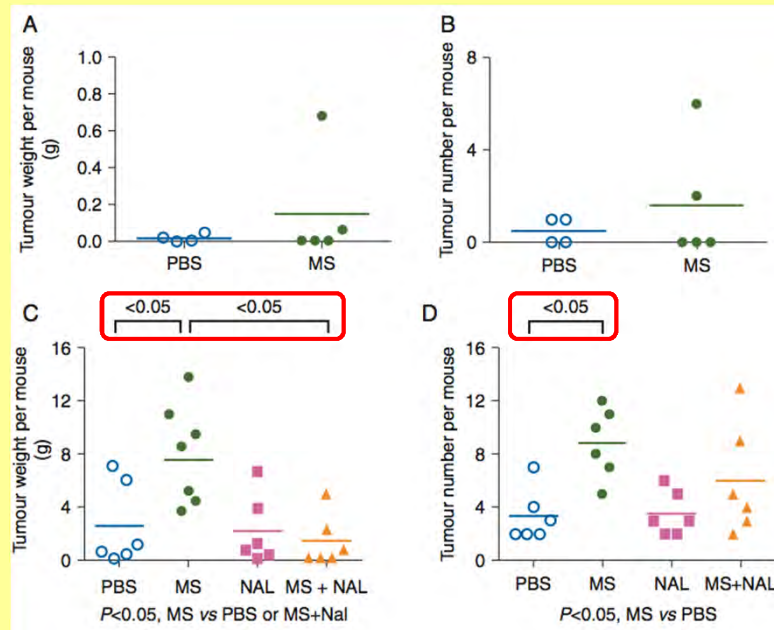
J. Nguyen¹, K. Luk¹, D. Vang¹, W. Soto¹, L. Vincent¹, S. Robiner¹, R. Saavedra¹, Y. Li¹, P. Gupta^{1,2} and K. Gupta^{1*}

Etude in vitro, tumeurs du sein à différents stade
Effet de la morphine, naloxone et témoin

Morphine > augmente la prolifération d'une tumeur pré-existante

Souris jeunes,
sans tumeurs
>>

Souris adultes,
avec tumeurs
>>



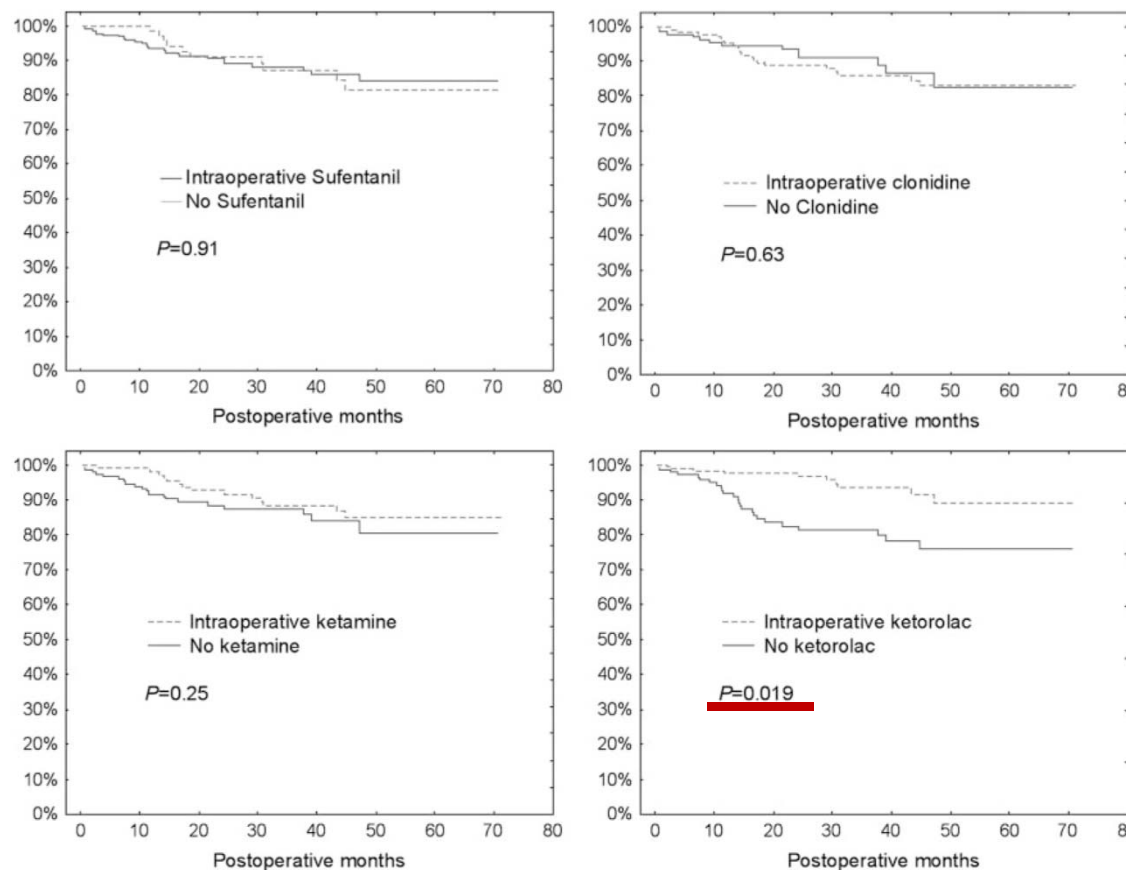
Do Intraoperative Analgesics Influence Breast Cancer Recurrence After Mastectomy? A Retrospective Analysis

Patrice Forget, MD,* Julie Vandenhende, MD,* Martine Berliere, MD, PhD,†
Jean-Pascal Machiels, MD, PhD,‡ Benoît Nussbaum, MD,* Catherine Legrand, PhD,§
and Marc De Kock, MD, PhD*

Récidives après
Mastectomie + Curage

Rétrospective,
327 patientes

Caractéristiques
comparables quelque
soit l'analgésique utilisé



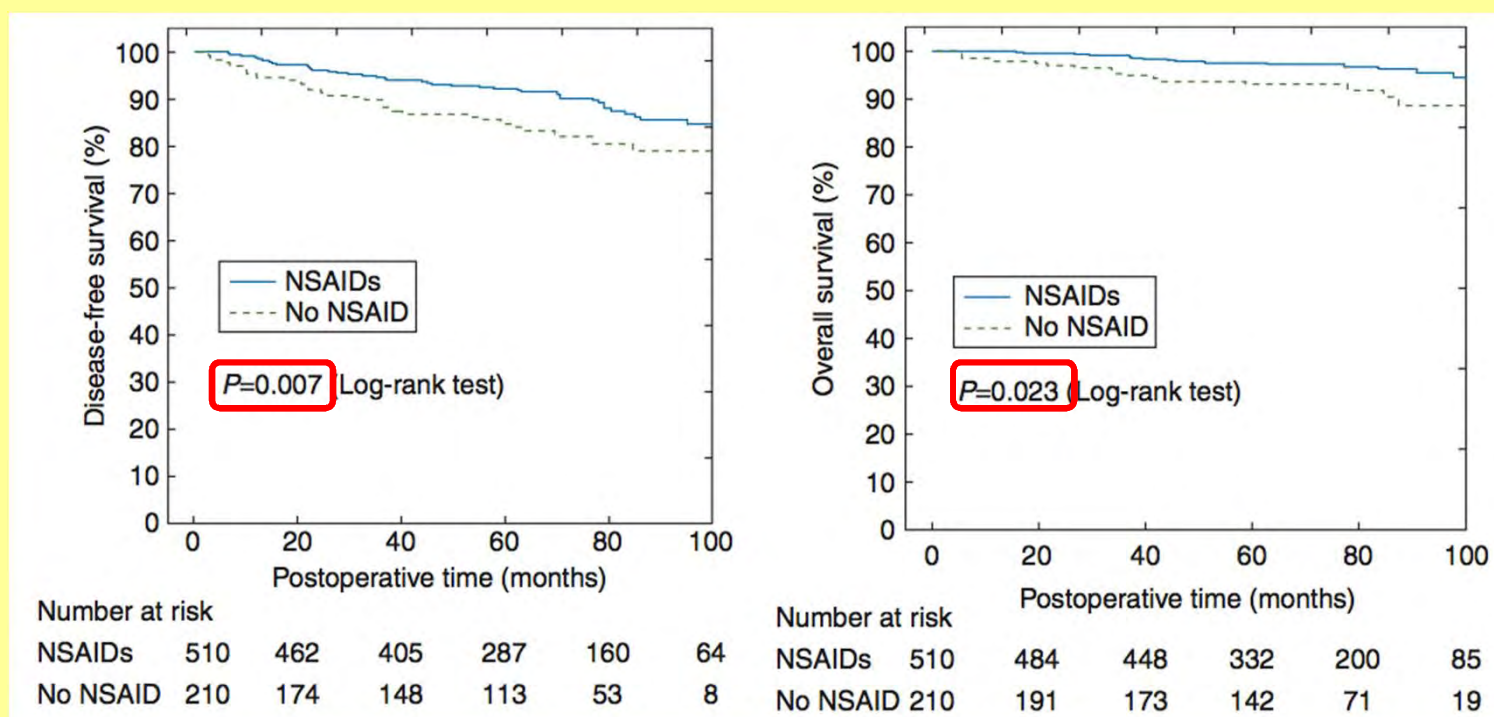
L. Kaplan-Meier recurrence-free survival estimated for 319 patients receiving (or not receiving) intraoperative analgesics



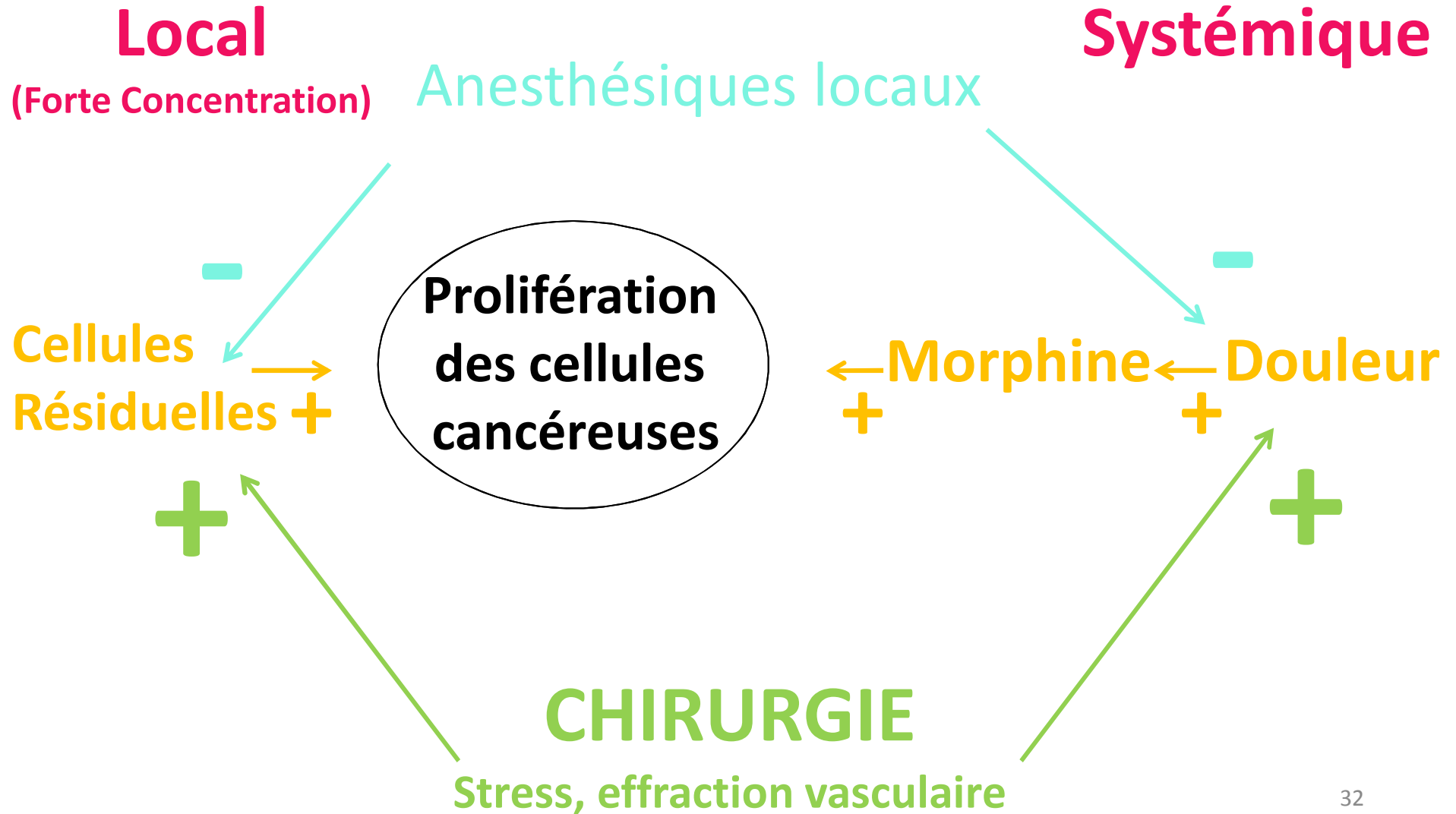
Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery

P. Forget^{1*}, C. Bentin², J.-P. Machiels³, M. Berliere², P. G. Coulie⁴ and M. De Kock¹

Rétrospective, analyse uni et multivariée
720 patientes
Survie sans récurrence/globale et utilisation d'AINS



Interactions : quels niveaux?



Les bénéfices de l'ALR et cancer

- **Good**

- Propofol ?
- Inhibiteur de la cyclooxygénase
- Tout ce qui diminue
 - Les besoins en morphine
 - Le stress
 - Les besoins en agents halogénés

(= **ALR**)

- **Bad**

- Chirurgie... ?
- Agents halogénés?
- Hypothermie
- Hypotension
- Anémie
- Polytransfusion

■ CORRESPONDENCE

2014

Anesthesiology ~~2007~~; 107:354

Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Regional Block and Cancer Recurrence: Too Early to Tell **Too**

Les bénéfices de l'ALR

- Postopératoire immédiat= Confort patient
 - Prise en charge de la douleur
 - Satisfaction du patient
- Moyen terme : Réhabilitation= Confort patient
 - Fonction respiratoire
 - Reprise du transit
 - Réhabilitation plus rapide
- A long terme....= Pronostic patient?
 - Immuno-protection
 - Diminution de consommation de morphine
 - Diminution du stress péri-opératoire