52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Evaluation et traitement de la douleur
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Immunité et douleur (ALR, morphiniques…)

K. Nouette-Gaulain[1], R. Rossignol[2], X. Capdevila[3]

[1]*Service d'anesthésie-réanimation 3, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux, Unité Inserm U688, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex*
[2]*Université Bordeaux 2, Inserm U688, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex*
[3]*Service d'anesthésie-réanimation A, Centre Hospitalier Montpellier, ERI 25*

POINTS ESSENTIELS

- La propagation des cellules néoplasiques et l'apparition de métastases sont des facteurs de risque de décès chez les patients après chirurgie d'exérèse tumorale.
- Les agents d'anesthésie et les techniques utilisées en période périopératoire pourraient modifier le pronostic carcinologique et vital du patient.
- In vitro et sur les modèles animaux, la douleur ainsi que la morphine interagissent avec le système de défenses immunitaires. Il en est de même de la plupart des agents de l'anesthésie, mais également de l'anémie, l'hypothermie, du stress préopératoire du patient.
- Peu d'études cliniques sont disponibles, mais l'ensemble des résultats, issus d'études rétrospectives, suggère que le recours aux techniques d'anesthésie régionale permettrait d'améliorer le pronostic du patient.
- Des études prospectives, randomisées sont en cours, elles permettront probablement de confirmer ou non ces résultats préliminaires.

INTRODUCTION

Depuis quelques mois, l'anesthésie locorégionale (ALR) est décrite comme un facteur associé 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 ces résultats. En effet, ces études suggèrent que le pronostic carcinologique de ces patients pourrait être directement lié à notre stratégie de prise en charge. Tandis que nous connaissions 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 i) dans un premier temps les principaux résultats cliniques décrits récemment dans le domaine l' ALR et de la chirurgie carcinologique, ii) de décrire brièvement la pathogenèse des métastases, iii) puis les effets connus de la chirurgie associée à une anesthésie dans ce contexte, iv) pour finalement rechercher des hypothèses sur les différentes interactions possibles entre ces facteurs, dans le cadre de la chirurgie carcinologique.

PRINCIPAUX RESULTATS CLINIQUES

Des études récentes soulignent l'intérêt des ALR dans la 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 levobupivacaine 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 sont 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], est 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 [6], dont le critère de jugement était identique mais les limites nombreuses : la méthodologie n'est pas prospective, randomisée, et les résultats ne sont pas analysés en aveugle.

En chirurgie digestive, l'association anesthésie générale et régionale permettrait une amélioration de la survie ou une diminution des récurrences secondaires chez des patients ne présentant pas de métastase au moment de la chirurgie, ou étant plus âgés que 64 ans [7,8]. Ces résultats pourraient également être retrouvés en chirurgie carcinologique en ORL, en gynécologie (ovaires), pour lesquels des résultats préliminaires ont été présentés.

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 bupivacaïne 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 [9].

PATHOGENESE DES METASTASES 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 [10]. 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 néo-vascularisation est classiquement stimulée par la sécrétion de facteurs proangiogénique. 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 [11]. 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. A titre d'exemple, il est classique de citer l'interleukine 2 et l'interféron Y comme facteurs stimulant l'activité des cellules NK tandis que la noradrénaline a plutôt une activité inhibitrice.

Par ailleurs, ces mécanismes de défenses 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 CONSEQUENCES 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 types de facteurs [1,3,12] :

- la manipulation et l'exérèse tumorale vont être responsables d'effractions vasculaires multiples, favorisant la migration de cellules tumorales résiduelles vers la circulation systémique ;
- l'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 antiangiogenèse (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 des 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'accompagne 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 [13].

ANESTHESIE, 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 [14] 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 [15, 16]. 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 béta-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-rémifentanil, le groupe contrôle bénéficiant d'une anesthésie avec isoflurane [17]. 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 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 [18, 19, 20]. 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 [21].

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 [22, 23, 24]. Ainsi, chez les rongeurs, la morphine favorise l'angiogenèse et la croissance des tumeurs du sein [25]. Les opioïdes diminuent également la cytotoxicité des cellules NK (environ 20%), l'effet étant d'autant plus prolongé que la dose administrée est élevée [22]. Mais cet effet aggravant n'est pas systématiquement retrouvé et dépend du type

d'étude et du modèle [26, 27]. 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 [28].

Pour le sufentanil et le fentanyl, une dépression de l'activité des lymphocytes NK est globalement rapportée [11]. En revanche, le tramadol présenterait un profil très différent des opioïdes caractérisé par la préservation de l'activité des lymphocytes NK.

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 [29]. 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 [30]. La ropivacaïne induit une inhibition de la prolifération des cellules d'adénocarcinome colique humain associée à une dépolarisation de la membrane cellulaire [31]. De même, la lévobupivacaïne, la bupivacaïne et la ropivacaïne diminuent la viabilité cellulaire des cellules cancéreuses humaines [32]. Ces effets locaux rapportés par ces premières études suggèreraient l'intérêt d'une application locale des AL au cours d'une chirurgie en cancérologie. 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 mM) 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 [33]. De plus, la lidocaïne intraveineuse a des propriétés anti-inflammatoires et pourrait donc modifier la réponse immunitaire. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux connaitre 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 [34]. 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 [35].

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 [36]. 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 colo-rectales [37, 38]. La qualité de l'hémostase chirurgicale parait donc essentielle.

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 affiner 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.

REFERENCES

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, Calvet Y, Biboulet P, Biron C, Rubenovitch J, d'Athis F. Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery. Anesthesiology. 1998;88:50-7.
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, et al. 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, et al. Association between epidural analgesia and cancer recurrence after colorectal cancer surgery. Anesthesiology. 2010;113:27-34.
9. Sessler DI. Long-term consequences of anesthetic management. Anesthesiology. 2009;111:1-4.
10. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. Nat Rev Cancer. 2003;3:453-8.
11. 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 Réanim. 2009;28:751-68.
12. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. Anesth Analg. 2010;110:1636-43.
13. Ben-Eliyahu S. The price of anticancer intervention. Does surgery promote metastasis? Lancet Oncol. 2002;3:578-9.
14. 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.
15. 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.

16. 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.
17. Ke JJ, Zhan J, Feng XB, Wu Y, Rao Y, Wang YL. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil 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.
18. 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.
19. Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Terman GW, Weiner H, et al. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. Brain Behav Immun. 1987;1:318-28.
20. 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.
21. 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.
22. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. 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.
23. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesth Analg. 2000;90:1411-4.
24. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. Anesthesiology. 1995;83:500-8.
25. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. Cancer Res. 2002;62:4491-8.
26. 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.
27. 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.
28. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. Pain. 1993;54:21-8.
29. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. Anesth Analg. 2010;110:1630-5.
30. 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.

31. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. J Pharmacol Exp Ther. 1999;288:660-4.
32. Jose C, Bellance N, Capdevila X, Rossignol R, Nouette-Gaulain K. Effet cytotoxique accru des anesthésiques locaux sur les cellules cancéreuses humaines: importance de la signature bioénergétique du cancer. Ann Fr Anesth Réanim 2010;29: R120.
33. 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.
34. Koltun WA, Bloomer MM, Tilberg AF, Seaton JF, Ilahi O, Rung G, et al. Awake epidural anesthesia is associated with improved natural killer cell cytotoxicity and a reduced stress response. Am J Surg. 1996;171:68-72.
35. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. Anesth Analg. 2003;97:822-7.
36. 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.
37. Weber RS, Jabbour N, Martin RC, 2nd. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. Ann Surg Oncol. 2008;15:34-45.
38. Ydy LR, Slhessarenko 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.