



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Récidive carcinologique et mortalité après chirurgie pour cancer de l'œsophage : Existe-t-il des facteurs de risques per opératoire ?

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2019 à 18h
au Pôle Formation
par **Vincent ETIENNE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI

Avertissement

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Liste des abréviations

ALR : Anesthésie Loco Régionale

AOMI : Artériopathie oblitérante membres inférieurs

ASA : American Society of Anesthesiology

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

CAE : Chirurgie Aile Est

CGR : Culot Globule Rouge

DFS : Disease Free Survival

EBO : Endobrachyoesophage

HTA : Hypertension Arterielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

LS : Lewis Santy

NK : Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OS : Overall Survival

RGO : Reflux gastro-oesophagien

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

SIPO : Soins Intensifs Post Opératoire

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TRIM : Transfusion Related Immunomodulation

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Résumé

Introduction :

Le pronostic du cancer de l'œsophage reste sombre avec une survie estimée à 46,7% à 1 an et 13,9% à 5 ans. La période péri-opératoire est une période complexe où de nombreux facteurs, y compris l'anesthésie, peuvent impacter le pronostic à long terme. Le but de cette étude était d'identifier les facteurs de risque per-opératoire liés à la récurrence/mortalité tumorale à distance après chirurgie carcinologique œsophagienne.

Matériel et méthode :

Étude d'une cohorte rétrospective monocentrique de janvier 2009 à décembre 2017 concernant les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale de type curative pour cancer de l'œsophage avec thoracotomie au CHU de Lille. Les déterminants à la récurrence/mortalité à distance de la chirurgie ont été étudiés par régression de Cox uni et multivariée, les observations étant censurées à la date du décès ou des dernières nouvelles.

Résultats :

656 patients ont été analysés, 311 sont décédés (47,4%) et 301 ont récidivé (45,9%). La médiane de suivi était de 30 mois [15,75-60]. En analyse multivariée, le risque de récurrence/mortalité était fortement associé aux critères néoplasiques mais également à la transfusion per-opératoire ($HR = 1,49 [1,03; 2,14] p = 0,031$). Il n'existait pas d'association avec la consommation per-opératoire de sufentanil.

Conclusion :

En per-opératoire, la transfusion semble impacter le risque de récurrence et de mortalité tumorale. Des études complémentaires apparaissent désormais nécessaires pour évaluer l'impact de la détection de l'anémie pré opératoire et de sa prise en charge sur l'émergence tumorale après chirurgie pour cancer de l'œsophage.

Mots clés : Cancer, Œsophage, Anesthésie, Facteur de risque, Récurrence, immunosuppression.

INTRODUCTION

1) Généralités

Il existe environ 4251 de nouveaux cas de cancer de l'œsophage en France en 2018 soit 6,8% de l'ensemble des cancers diagnostiqués avec une nette prédominance masculine (sex-ratio 2,4) (1,2).

Les deux principaux types histologiques sont l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde.

Les facteurs de risque sont différents et bien identifiés : principalement le tabac et l'alcool pour le carcinome épidermoïde, le reflux gastro-œsophagien (RGO), l'endobrachyoesophage et l'obésité pour l'adénocarcinome. Dans les pays occidentaux, l'incidence des carcinomes épidermoïdes est en diminution contrairement aux adénocarcinomes. Ceci est probablement dû à la prévalence croissante de certains facteurs de risque, notamment l'obésité favorisant le RGO.

Le traitement de référence est chirurgical associé ou non à la radio-chimiothérapie.

Parmi les patients nouvellement diagnostiqués, 20% d'entre eux bénéficieront d'une prise en charge chirurgicale. Il existe principalement deux types de chirurgie en fonction de la localisation tumorale : l'intervention de Lewis-Santý pour les tumeurs du tiers moyen et inférieur ainsi que l'intervention de MacKeown (ou Akiyama) pour les tumeurs du tiers médian et supérieur. Elles ont en commun un temps abdominal (laparotomie ou cœlioscopie) et un temps thoracique (thoracotomie ou thoracoscopie) voire cervical afin de réaliser une exérèse de la tumeur par œsophagectomie, une anastomose œso-gastrique ainsi qu'un curage ganglionnaire.

L'expertise des équipes chirurgicales et anesthésiques est importante dans le cadre de la chirurgie de l'œsophage. En effet, la mortalité est réduite de façon linéaire avec le volume

d'activité par chirurgien (3), tout comme la durée de séjour, cette dernière étant diminuée avec l'augmentation du volume de patients opérés par année (4) .

Le traitement chirurgical est le plus souvent indispensable à la guérison, mais, paradoxalement, il est associé à une augmentation du risque de dissémination et de récurrence de la tumeur primitive.

Malgré l'amélioration des techniques onco-chirurgicales, son pronostic reste sombre avec une survie estimée à 46,7% à 1 an et 13,9% à 5 ans (5). Il représente la 4^e cause de décès par cancer en France (1).

2) Physiopathologie

La période péri-opératoire est une période très complexe où de nombreux facteurs, y compris liés à l'anesthésie, peuvent impacter le pronostic à long terme (6–8) : la chirurgie en elle-même, le stress, l'inflammation, la douleur, les médicaments utilisés lors de l'anesthésie, la transfusion etc.

La pathogénèse tumorale est le résultat de la balance entre le potentiel métastatique et prolifératif de la tumeur primitive, notamment via la néo angiogenèse et la dissémination systémique des cellules tumorales, et les mécanismes de défense de l'hôte inhibant ces phénomènes. Parmi ces mécanismes de défense anti tumorale, les cellules Natural Killer et les lymphocytes T cytotoxiques sont en première ligne. L'intégrité de ce système immunitaire est essentielle pour la défense de l'hôte contre la dissémination des cellules cancéreuses. Des études ont mis en évidence le rôle du stress chirurgical via le système bêta adrénérgique et la libération de nombreux médiateurs pro inflammatoires (cytokines, prostaglandines, ...)

entraînant une altération de la fonction immunitaire, en diminuant l'activité des cellules Natural Killer (9).

Ces voies pro-inflammatoires peuvent donc être modulées par l'adaptation des techniques chirurgicales, notamment avec la chirurgie mini invasive (10), mais aussi par l'adaptation des techniques anesthésiques.

Parmi elles, la transfusion sanguine. On appelle, dans la littérature anglo-saxonne, ce phénomène TRIM pour Transfusion-Relative Immune Modulation (11). En effet, on retrouve, parmi le plasma transfusé, la présence de leucocytes du donneur, de cellules apoptotiques, de médiateurs pro-inflammatoires et de microparticules aboutissant à un phénomène transitoire d'immunosuppression chez le receveur. Le mécanisme physiopathologique implique l'inhibition des cellules NK, la diminution de l'activité de phagocytose des macrophages ainsi que la diminution de la production lymphocytaire.

Ce phénomène est bien connu des équipes de greffe. En effet, en 1978, Opelz et al. (12) montraient que les patients transfusés de manière répétée (plus de 20 fois), en péri opératoire d'une greffe de rein, présentaient une viabilité du greffon et donc une absence de rejet, à 1 an de 71% versus 42% chez les patients non transfusés et de 65% versus 30 % à 4 ans.

Cet état d'immunosuppression péri-opératoire favoriserait la diffusion des cellules tumorales et donc potentiellement la récurrence à distance.

Les opioïdes sont également impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire et dans le pronostic tumoral (13). Des études rétrospectives ont permis de montrer une diminution du risque de récurrence tumoral avec amélioration de la survie dans la chirurgie carcinologique mammaire, prostatique mais également cutanée via le développement de l'analgésie multimodale et une diminution de l'utilisation des opioïdes (14–16).

La littérature est partagée sur le sujet et la compréhension de ces mécanismes est loin d'être complète (17).

Plusieurs hypothèses ont été avancées (13) : inhibition directe du système immunitaire cellulaire et humorale, altération de la perméabilité de la barrière endothéliale via le récepteur mu favorisant l'essaimage à distance des cellules tumorales circulantes (18), activation du VEGF et d'autres facteurs proangiogéniques

En 1996, Koltun et al. ont démontré qu'une analgésie péridurale, en plus d'une anesthésie générale, permettait de préserver l'activité des cellules NK dans le cadre d'une chirurgie carcinologique abdominale et de diminuer l'impact du stress chirurgical (19). À contrario, dans le cadre d'une chirurgie non tumorale, en l'occurrence orthopédique avec une chirurgie de prothèse de hanche, l'anesthésie générale ne semblait pas impacter l'activité des cellules NK en comparaison avec la rachianesthésie (20).

Récemment, Machado et al. ont montré dans un modèle animal, que l'ajout de Naltrexone, un antagoniste morphinique, à une chimiothérapie par Carboplatine, permettait d'améliorer la survie chez le chien opéré d'une mastectomie pour cancer du sein par rapport au groupe chimiothérapie par Carboplatine seule (21).

De plus, Shao et al. ont montré, chez des patients douloureux chroniques et atteints d'une pathologie tumorale, que la consommation quotidienne d'analgésiques équivalents morphiniques entraînait un sur-risque de développer une pathologie infectieuse (22) ; l'explication résidant, pour les auteurs, dans l'impact direct des opioïdes sur notre système immunitaire et leur effet immunosuppresseur.

3) But de l'étude

Néanmoins, le rôle des opioïdes dans le pronostic tumoral est controversé et les études restent discordantes. Le choix du type d'anesthésie du patient cancéreux pourrait alors être déterminant et influencer l'évolution de la maladie cancéreuse.

Le but de cette étude conduite au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, était de rechercher les facteurs de risque anesthésiques de la période per-opératoire associés à la récurrence et à la mortalité d'origine tumorale à distance d'une chirurgie carcinologique œsophagienne.

MATERIEL ET METHODE

1) Présentation de l'étude

Étude d'une cohorte rétrospective monocentrique dans le service de Chirurgie Viscérale Adulte Est (CAE) de l'Hôpital Claude Huriez du Centre Universitaire de Lille concernant les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale de type curative pour cancer de l'œsophage avec thoracotomie de janvier 2009 à décembre 2017.

2) Patients

De janvier 2009 à décembre 2017, nous avons inclus l'ensemble des patients bénéficiant d'une première chirurgie programmée pour cancer de l'œsophage soit par la technique de Lewis-Santy, dite double voie, pour les tumeurs du tiers moyen et inférieur de l'œsophage, avec un temps abdominal par cœlioscopie ou laparotomie et un temps thoracique par thoracotomie droite, soit par la technique de Mac Keown ou Akiyama : pour les tumeurs du tiers moyen et supérieur de l'œsophage, technique dite triple voie avec un temps cervical supplémentaire. Nous avons exclu de l'étude les patients ayant bénéficié dans le même temps d'une chirurgie de cancer oro-pharyngé synchrones ou d'une chimiothérapie intra-péritonéale, ainsi que les patients dont la chirurgie a été incomplète (découverte de carcinose péritonéale, cirrhose, énucléation tumorale seule, arrêt cardiaque per-opératoire).

3) Données recueillies

- Données socio-démographiques :

- Sexe
- Âge et date de naissance
- Année de chirurgie
- Taille, poids et Index de Masse Corporelle (IMC)

- Comorbidités :

- Score ASA (annexe 1) mesuré sur les comorbidités et score OMS (annexe 2)
- Consommation tabagique (active et/ou sevrée depuis au moins 6 mois)
- Éthylisme chronique défini par une consommation de plus de 40g d'alcool par jour selon l'OMS)
- Obésité (défini par un IMC $>30 \text{ kg/m}^2$), dénutrition pré-opératoire (définie par $> 10\%$ perte de poids en 6 mois)
- Antécédents cardiovasculaires (hypertension artérielle (HTA), cardiopathie ischémique, artériopathie)
- Diabète et type
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et pathologies broncho-pulmonaires
- la consommation chronique au moment de la consultation d'anesthésie de morphiniques ou médicaments dérivés ou comprenant de la morphine

- Données relatives à la pathologie tumorale :
 - Score pTNM (annexe 3) et grade tumoral selon la 7^e édition de la classification AJCC (2010) (annexe 4)
 - Radiothérapie et/ou chimiothérapie néo-adjuvante
 - Radiothérapie et/ou chimiothérapie adjuvante
 - Marges de résection chirurgicale envahies ou non
 - Type anatomopathologique de tumeur

- Données per-opératoire :
 - Type d'intervention chirurgicale (Lewis-Santý, Mac Keown) et voie d'abord chirurgical : laparotomie ou laparoscopie
 - Conversion per-opératoire en laparotomie
 - Durée intervention et durée des différents temps opératoires

- Données anesthésiques per-opératoires
 - Réalisation d'une ALR ou non et type d'ALR
 - Quantité de sufentanil intraveineuse administrée, utilisation de la péridurale per-opératoire ou non
 - transfusion per-opératoire et nombre de culots globule rouge

- Données post-opératoires
 - Durée d'hospitalisation en soins intensifs post opératoire (SIPO) et durée d'hospitalisation globale
 - Transfusion dans les 28 jours post chirurgie et la quantité le cas échéant

- La présence éventuelle d'une récurrence locale ou à distance de ce cancer, le décès, le délai avant apparition de chaque évènement et en l'absence d'évènements le délai jusqu'aux dernières nouvelles.

Les données per-opératoires anesthésiques et chirurgicales ont été analysées par le logiciel d'anesthésie (Dossier Informatisé ANesthésie DIANE, BowMedical). Cette analyse a utilisé l'entrepôt de données informatisées développé au CHU de Lille. Cette base de données collige les informations enregistrées par plusieurs systèmes opérationnels, dont le logiciel DIANE. Elle permet d'interroger un grand volume de données, en particulier concernant la période de prise en charge interventionnelle. La fiabilité des interrogations repose sur des procédures qualité incluant, dès le chargement des données, plusieurs opérations de nettoyage visant à éliminer les doublons et les valeurs incohérentes. Les données sont ensuite regroupées afin de répondre à des interrogations spécifiques dans le cadre d'études scientifiques, de rapports d'activités ou des tableaux de bord pour l'évaluation de la qualité des soins. L'interrogation de la base a donc fourni les données administratives et d'anesthésie pour les patients ayant bénéficié d'une œsophagectomie entre 2009 et 2017. Cette procédure est réalisée avec l'aide d'un ingénieur informatique en charge du projet.

Les données épidémiologiques étaient recueillies manuellement à partir de la base de données du service de Chirurgie Adulte Est et du dossier d'anesthésie informatisée. Les données post-opératoires étaient recueillies manuellement à partir de la base de données du service de CAE, à partir du dossier du patient et des lettres de liaison ainsi qu'à partir du système d'information patient du CHU de Lille (Sillage, groupement d'intérêt public SIB, Rennes, France). Les dernières nouvelles étaient également prises par appel téléphonique pour les patients dont le suivi était inférieur à 5 ans.

4) Suivi et critère de jugement

Le suivi des patients après chirurgie était assuré par le médecin traitant et l'équipe onco-chirurgicale. Le schéma standard de suivi comportait un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Après chirurgie, une tomодensitométrie (TDM) thoraco-abdominale était réalisée à 6 mois puis en fonction des symptômes. De même, en cas de doute sur une éventuelle récurrence, une TEP TDM pouvait être réalisée. Le suivi était assuré au maximum jusqu'à 5 ans, délai défini comme étant la guérison en l'absence de récurrence.

En cas d'absence ou de manque de données concernant le suivi du patient, un appel téléphonique était effectué pour se procurer les dernières informations que ce soit auprès de l'oncologue, du gastro-entérologue ou du médecin traitant du patient.

Le critère de jugement principal de notre étude était la récurrence tumorale définie comme la récurrence locale, ou l'apparition de métastases métachrones, de la même tumeur après confirmation anatomopathologique. La survenue d'un autre type de cancer n'était pas considérée comme une récurrence tumorale à distance mais l'apparition d'une nouvelle tumeur, tout comme la survenue d'une tumeur de même type histologique dans un organe laissant penser à une localisation primitive. Dans les critères de jugements secondaires, on analysait la mortalité toutes causes confondues.

La consommation de morphiniques per-opératoire était définie comme la quantité totale de sufentanil administrée en intraveineux au patient durant l'intervention chirurgicale. La transfusion per-opératoire était définie par la transfusion de culots globulaires durant l'intervention chirurgicale. La transfusion post-opératoire était définie par la transfusion de culots globulaires durant les 28 jours post-opératoire.

5) Prise en charge anesthésique

La prise en charge anesthésique au bloc opératoire était standardisée.

L'induction anesthésique était assurée par un hypnotique, un morphinique en l'occurrence le sufentanil et un curare. La sécurité des voies aériennes et la ventilation mécanique étaient assurées par une sonde d'intubation double lumière gauche (type Carlens) permettant d'exclure le poumon droit pour réaliser une ventilation uni-pulmonaire nécessaire à la réalisation du geste chirurgical, notamment du curage ganglionnaire lors du temps thoracique.

Afin d'optimiser la prise en charge hémodynamique per et post-opératoire, en particulier l'apport liquidien et un éventuel recours à un support vaso-actif, un cathéter artériel et une voie veineuse centrale étaient disposés en début d'intervention.

Concernant l'analgésie, en l'absence de contre-indication, un cathéter péridural thoracique ou un cathéter para-vertébral étaient systématiquement proposés. L'utilisation de ce cathéter en per-opératoire était laissée à l'appréciation de l'anesthésiste réanimateur en charge du patient.

Il n'était pas utilisé en per-opératoire de mélange associant anesthésiques locaux et morphiniques en analgésie péridurale mais uniquement des anesthésiques locaux en l'occurrence la ropivacaïne.

En cas de contre-indication ou d'impossibilité de réalisation de ces techniques, une PCA morphine était proposée en post-opératoire.

6) Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient rapportées sous la forme moyenne (\pm déviation standard) ou médiane [1er quartile ; 3ème quartile], selon leur distribution évaluée graphiquement et par le test de normalité de Shapiro-Wilk. Les variables catégorielles étaient rapportées sous la forme d'un effectif adjoint d'une proportion en pourcentage. Les analyses reposaient sur des études de survie. Toutes les observations ont été censurées à la date du décès, de la récurrence carcinologique, des dernières nouvelles ou à 5 ans de suivi post-opératoire.

Le critère de jugement principal étudié était la survie sans récurrence (« disease-free survival » DFS) définie par le délai entre la chirurgie et le premier événement parmi la survenue d'une récurrence, le décès, les dernières nouvelles ou le suivi à 5 ans.

Pour l'ensemble des patients dont le suivi était inférieur à 5 ans, la date de point correspondait au 15 juillet 2019.

Pour l'analyse univariée des facteurs associés à la récurrence, la comparaison a été réalisée à l'aide du test non paramétrique du log-rank. L'étude des déterminants de la récurrence a été réalisée par régression de Cox à risques proportionnels, uni- puis multivariée. Les facteurs de confusion considérés dans la construction des modèles étaient soit définis *a priori* d'après les données de la littérature (âge, sexe, score ASA et OMS pré-opératoire, stade du cancer, marges de résection tumorale, type histologique, type d'intervention, radio-chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, stade tumorale avec score TNM et grade tumoral selon classification AJCC 2010), soit associés à l'événement d'intérêt à un seuil inférieur à 20% en analyse univariée. La sélection des variables dans les modèles finaux a été réalisée par méthode stepwise ascendante/descendante, basée sur le critère d'information d'Aikaike (AIC). Les résultats sont présentés à l'aide des hazard ratio ainsi que des intervalles de confiance à 95% correspondants (HR [IC95%]).

Pour l'ensemble des analyses, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour les variables continues. Ces variables ont ensuite été transformées en variables catégorielles par découpage en quartiles/quintiles pour plus de lisibilité dans l'interprétation des modèles finaux. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test des résidus de Schönfeld.

Enfin, concernant les données manquantes (maximum $\approx 10\%$), une méthode d'imputation multiple a été appliquée (« Multiple Imputation by Chained Equations », 5 datasets, 20 itérations) en tenant compte de l'ensemble des variables incluses dans les différents modèles.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des tests a été fixé à 5%.

Les données ont été analysées avec le logiciel R version 3.6.1 (R Core Team {2016}). R : un langage et un environnement pour l'analyse statistique. R foundation for Statistical Computing. Vienne, Autriche ; (7-9)).

Résultats

656 patients ont été inclus entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2017. Le diagramme de flux est présenté Figure 1.

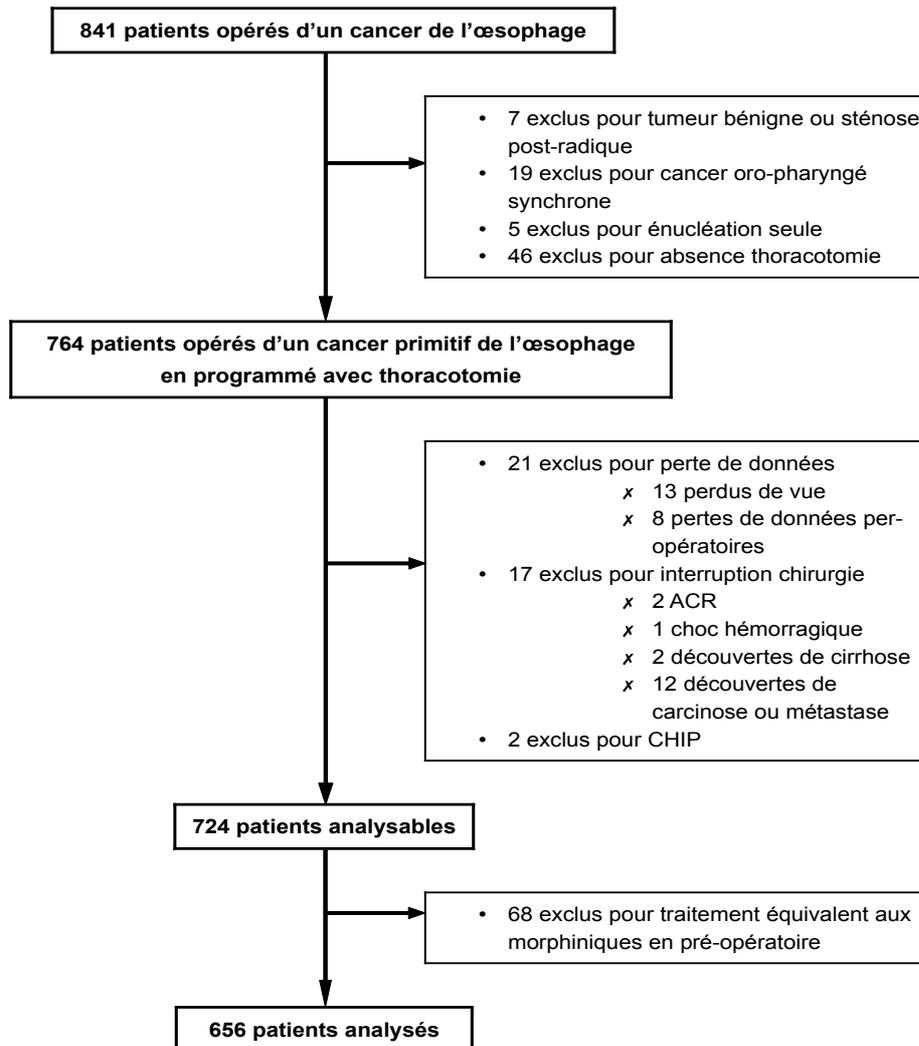


Figure 1. Diagramme de flux de la population d'étude

Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau I. Il s'agissait d'une population principalement de sexe masculin, avec peu de comorbidités (en dehors de l'hypertension artérielle et du diabète traité), et sans surpoids. Il existait une forte prévalence d'intoxication éthylo-tabagique et de dénutrition pré-opératoire. Les patients ont été opérés en majorité par la technique de Lewis-Santy après radio-chimiothérapie néo-adjuvante. La prise en charge analgésique a consisté le plus souvent en une pose de péridurale.

La comparaison univariée des deux groupes mettait en évidence que la récurrence tumorale était associée à un stade tumoral avancé, des marges de résection envahies, le recours à la radio-chimiothérapie néo-adjuvante et à la transfusion per-opératoire.

Tableau I. Description des caractéristiques de la population d'étude, et selon la récurrence.

	Population totale N=656	Absence de récurrence N=355	de Récurrence N=301	P-valeur
Données socio-démographiques				
Sexe masculin	538 (82.0%)	287 (80.8%)	251 (83.4%)	0.450
Age (années), moyenne (écart-type)	62.0 (9.23)	62.6 (8.79)	61.3 (9.69)	0.433
Score ASA				0.556
<i>1</i>	85 (13.0%)	45 (12.7%)	40 (13.3%)	
<i>2</i>	429 (65.4%)	233 (65.6%)	196 (65.1%)	
<i>3</i>	142 (21.6%)	77 (21.7%)	65 (21.6%)	
Stade OMS pré-opératoire				0.539
<i>0</i>	419 (63.9%)	231 (65.1%)	188 (62.5%)	
<i>1</i>	218 (33.2%)	114 (32.1%)	104 (34.6%)	
<i>2</i>	19 (2.90%)	10 (2.82%)	9 (2.99%)	
IMC (kg/m²), médiane [Q1 ; Q3]	25.6 [22.9;28.6]	25.9 [23.0;29.0]	25.4 [22.9;28.3]	0.071

Antécédents personnels				
BPCO	93 (14.2%)	44 (12.4%)	49 (16.3%)	0.056
Asthme	20 (3.05%)	11 (3.10%)	9 (2.99%)	0.737
SAOS	33 (5.03%)	17 (4.79%)	16 (5.32%)	0.445
Antécédent de tabagisme	485 (73.9%)	250 (70.4%)	235 (78.1%)	0.062
Tabagisme actif	167 (25.5%)	85 (23.9%)	82 (27.2%)	0.549
Éthylisme chronique	268 (40.9%)	155 (43.7%)	113 (37.5%)	0.280
Hypertension artérielle	238 (36.3%)	126 (35.5%)	112 (37.2%)	0.333
Diabète traité	102 (15.5%)	61 (17.2%)	41 (13.6%)	0.276
Cardiopathie ischémique	58 (8.84%)	36 (10.1%)	22 (7.31%)	0.369
AOMI	49 (7.47%)	30 (8.45%)	19 (6.31%)	0.662
Dénutrition	172 (26.2%)	81 (22.8%)	91 (30.2%)	0.021
Pathologie tumorale				
Chimiothérapie néo-adjuvante	499 (76.1%)	236 (66.5%)	263 (87.4%)	<0.001
Radiothérapie néo-adjuvante	304 (46.3%)	150 (42.3%)	154 (51.2%)	0.002
Chimiothérapie adjuvante	197 (30.0%)	81 (22.8%)	116 (38.5%)	<0.001
Radiothérapie adjuvante	12 (1.83%)	8 (2.25%)	4 (1.33%)	0.735
Stade tumoral				<0.001
<i>0</i>	91 (13.9%)	74 (20.8%)	17 (5.65%)	
<i>1</i>	189 (28.8%)	150 (42.3%)	39 (13.0%)	
<i>2</i>	147 (22.4%)	69 (19.4%)	78 (25.9%)	
<i>3</i>	197 (30.0%)	58 (16.3%)	139 (46.2%)	
<i>4</i>	32 (4.88%)	4 (1.13%)	28 (9.30%)	
Marges de résection				<0.001
<i>Saines</i>	625 (95.3%)	345 (97.2%)	280 (93.0%)	
<i>Envahies</i>	31 (4.73%)	10 (2.82%)	21 (6.98%)	
Type histologique				0.847
<i>Adénocarcinome</i>	374 (57.1%)	202 (56.9%)	172 (57.3%)	
<i>Épidermoïde</i>	269 (41.1%)	146 (41.1%)	123 (41.0%)	

<i>Autre</i>	12 (1.83%)	7 (1.97%)	5 (1.67%)	
Prise en charge per-opérateur				
Type d'intervention				0.676
<i>Lewis-Santy</i>	589 (89.9%)	315 (88.7%)	274 (91.3%)	
<i>McKeown</i>	66 (10.1%)	40 (11.3%)	26 (8.67%)	
Type d'abord chirurgical				0.256
<i>Cœlioscopie</i>	389 (59.4%)	214 (60.3%)	175 (58.3%)	
<i>Laparotomie</i>	266 (40.6%)	141 (39.7%)	125 (41.7%)	
Conversion en laparotomie	47 (7.18%)	22 (6.20%)	25 (8.33%)	0.483
Durée d'anesthésie (min)	430 [354;514]	431 [355;514]	426 [354;511]	0.264
Durée d'intervention (min)	337 [270;408]	340 [270;410]	330 [261;400]	0.581
Dose cumulée de sufentanil (µg)				0.833
<40	148 (22.6%)	83 (23.4%)	65 (21.6%)	
40-50	127 (19.4%)	74 (20.8%)	53 (17.6%)	
50-60	120 (18.3%)	59 (16.6%)	61 (20.3%)	
60-75	151 (23.0%)	82 (23,1%)	62 (22.9%)	
>75	110 (16.8%)	57 (16.1%)	53 (17.6%)	
Pose de péridurale	566 (86.3%)	307 (86.5%)	259 (86.0%)	0.910
Utilisation peropératoire de la péridurale	443 (79.7%)	236 (66.5%)	207 (68.8%)	0.677
Transfusion de CGR per-opérateur	65 (9.91%)	29 (8.17%)	36 (12.0%)	0.001
Unités CGR en per-opérateur				<0.001
0	591 (90.1%)	326 (91.8%)	265 (88.0%)	
1	16 (2.44%)	10 (2.82%)	6 (1.99%)	
2	31 (4.73%)	12 (3.38%)	19 (6.31%)	
≥ 3	18 (2.74%)	7 (1.97%)	11 (3.65%)	

Parmi les 656 patients analysés, 311 sont décédés (47,4%) et 301 ont récidivé (45,9%) au cours du suivi. La durée d'hospitalisation médiane était de 13 jours [10-19] dont 5 jours aux soins intensifs [3-6]. La médiane de suivi était de 30 mois [15,75-60]. La médiane de survie sans récidive était de 36 mois [8,0-54,75] et le délai médian de survie après récidive était de 7 mois [3,0-15,0].

L'estimation de la probabilité de survie sans récidive (Disease Free Survival DFS) était de 69,5% [66,0-73,3] à 12 mois, 50,0% [46,0-54,3] à 36 mois et 47,9% [43,9-52,3] à 5 ans (Figure 2).

La survie globale à 12 mois (Overall Survival) était de de 80,95% [76,9-85,1] pour la période 2009-2013 et de 79,0% [74,5-83,8] pour la période 2014-2017.

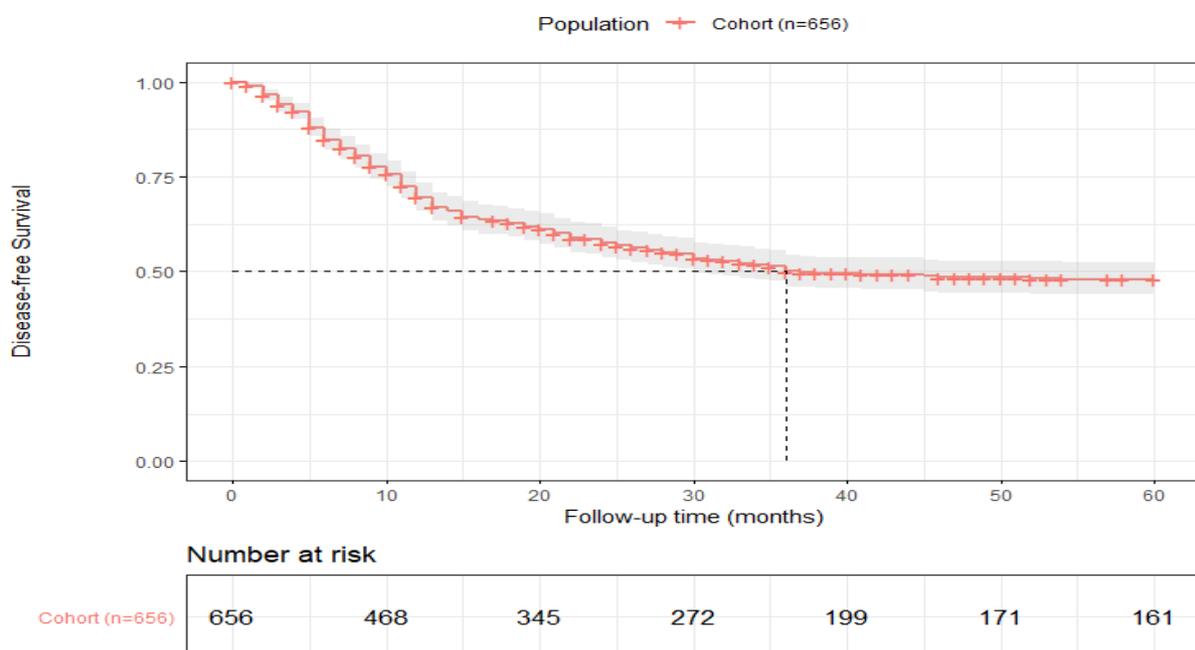


Figure 2. Survie sans récidive (DFS).

La médiane de survie globale était de 49 mois [15,0-60,0]. L'estimation de la probabilité de survie totale (Overall Survival OS) était de 80,1% [77,1-83,2] à 12 mois et 47,2% [43,2-51,7] à 5 ans (Figure 3).

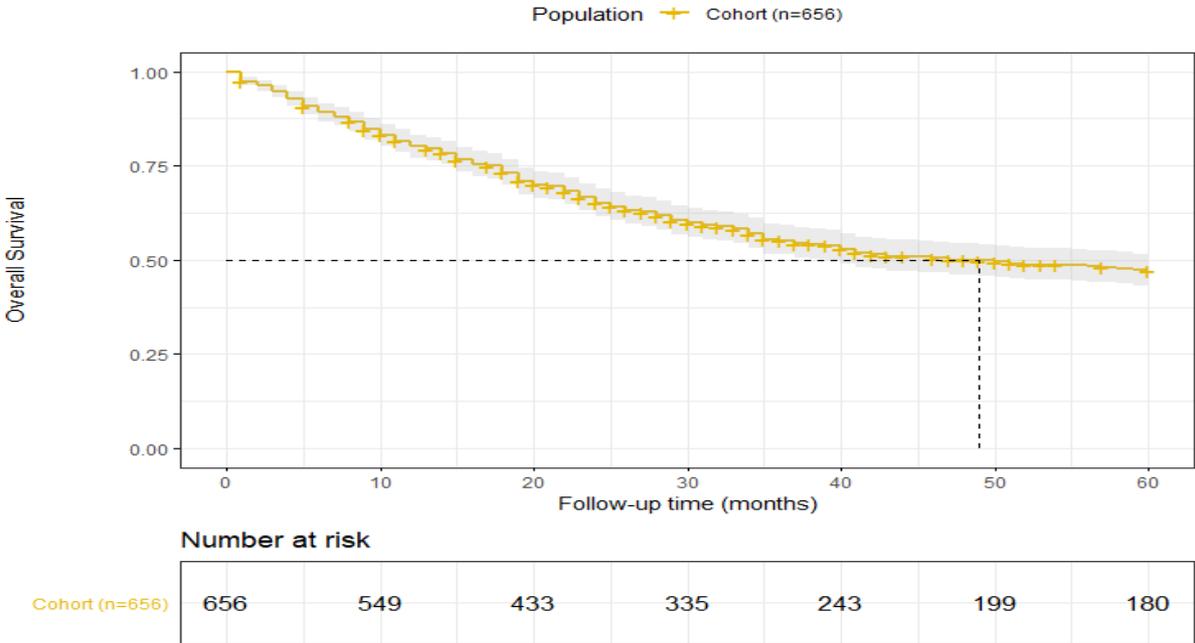


Figure 3. Survie globale (OS).

Le Tableau II présente les résultats de l'analyse multivariée sur les facteurs de risque de la récurrence tumorale à distance.

Tableau II. Analyse multivariée.		Analyse univariée	<i>P-value</i>	Analyse multivariée	<i>P-value</i>
		Hazard ratio [95% CI]		Hazard ratio [95% CI]	
Caractéristiques socio-démographiques					
Age					
	< 55 ans	Ref.	-	Ref.	-
	55-60 ans	1.09 [0.78;1.51]	0.617	1.16 [0.83; 1.64]	0.367
	60-65 ans	0.82 [0.58;1.16]	0.268	0.86 [0.60; 1.21]	0.385
	65-70 ans	0.74 [0.52;1.06]	0,098	0.71 [0.49; 1.01]	0.058
	> 70 ans	1.06 [0.75; 1.50]	0.753	1.14 [0.79; 1.66]	0.255
Sexe masculin		1.12 [0.83; 1.52]	0.450	1.08 [0.78; 1.50]	0.649
IMC					
	< 18,5 kg/m ²	1.08 [0.62; 1.87]	0.791	-	-
	18,5-25 kg/m ²	Ref.	-	-	-
	25-30 kg/m ²	0.88 [0.69; 1.13]	0.328	-	-
	> 30 kg/m ²	0.65 [0.46; 0.92]	0.016	-	-
Histoire médicale					
Antécédent de tabagisme		1.29 [0.99; 1.70]	0.062	1.41 [1.03; 1.91]	0.029
Tabagisme actif		1.08 [0.84; 1.39]	0.549	-	-
BPCO		1.35 [0.99; 1.83]	0.056	-	-
Éthylisme chronique		0.88 [0.70; 1.11]	0.280	0.83 [0.63; 1.09]	0.176
Dénutrition		1.34 [1.04; 1.71]	0.021	-	-
Score ASA					
	<i>Normal</i>	Ref.	-	-	-
	<i>Anomalie systémique modérée</i>	1.04 [0.74; 1.47]	0.807	-	-
	<i>Anomalie systémique sévère</i>	1.20 [0.81; 1.78]	0.358	-	-
Score OMS pré-opératoire					
	0	Ref.	-	-	-
	1	1.14 [0.90; 1.45]	0.272	-	-
	≥ 2	1.11 [0.57; 2.17]	0.756	-	-
Pathologie tumorale					

Type histologique					
<i>Adénocarcinome</i>	Ref.	-	Ref.	-	
<i>Carcinome épidermoïde</i>	1.04 [0.82; 1.31]	0.658	1.57 [1.19; 2.08]	0.001	
<i>Autre</i>	0.82 [0.34; 1.99]	0.742	1.05 [0.43; 2.59]	0.913	
Stade tumoral					
<i>0</i>	Ref.	-	Ref.		
<i>1</i>	1.09 [0.61; 1.92]	0.778	1.28 [0.72; 2.29]	0.401	
<i>2</i>	3.73 [2.21; 6.31]	< 0.001	3.74 [2.20; 6.37]	< 0.001	
<i>≥ 3</i>	6.89 [4.17; 11.40]	< 0.001	7.81 [4.66; 13.10]	< 0.001	
Marges de résection (envahies vs saines)	2.40 [1.54;3.74]	< 0.001	1.92 [1.21;3.06]	0.006	
Prise en charge médico-chirurgicale					
Chimiothérapie néo-adjuvante	2.90 [2.06; 4.07]	< 0.001	1.81 [1.26; 2.60]	0.001	
Radiothérapie néo-adjuvante	1.42 [1.14; 1.79]	0.002	-	-	
Type d'intervention (McKeown vs Lewis-Santý)	0.92 [0.61; 1.37]	0.676	1.51 [0.97; 2.35]	0.069	
Technique d'abord (coelio vs laparotomie)	1.14 [0.91; 1.44]	0.256	-	-	
Durée d'intervention					
<i>1h30-4h30</i>	Ref.	-	-	-	
<i>4h30-7h</i>	1.05 [0.79; 1.38]	0.748	-	-	
<i>>7h</i>	1.06 [0.75; 1.50]	0.728	-	-	
Dose cumulée de morphiniques					
<i>< 40 µg</i>	Ref.	-	Ref.	-	
<i>40-50 µg</i>	0.95 [0.66;1.36]	0.777	1.04 [0.72; 1.51]	0.840	
<i>50-60 µg</i>	1.11 [0.78;1.57]	0.564	0.98 [0.68; 1.41]	0.914	
<i>60-75 µg</i>	1.10 [0.78;1.54]	0.589	1.07 [0.75; 1.52]	0.718	
<i>> 75 µg</i>	1.14 [0.80;1.64]	0.470	1.31 [0.90; 1.91]	0.162	
Utilisation de péridurale per-opératoire	1.05 [0.82;1.34]	0.680	-	-	
Transfusion per-opératoire	1.83 [1.29; 2.60]	0.001	1.49 [1.03; 2.14]	0.031	

En analyse multivariée, le risque de récurrence était associé à un antécédent de tabagisme, au type histologique en l'occurrence un carcinome épidermoïde, un stade tumoral avancé, des marges de résection envahies ainsi qu'une chimiothérapie néo-adjuvante. On constate que la transfusion per-opératoire, après prise en compte des facteurs de confusion, était associée à un risque accru de récurrence tumorale (Figure 4).

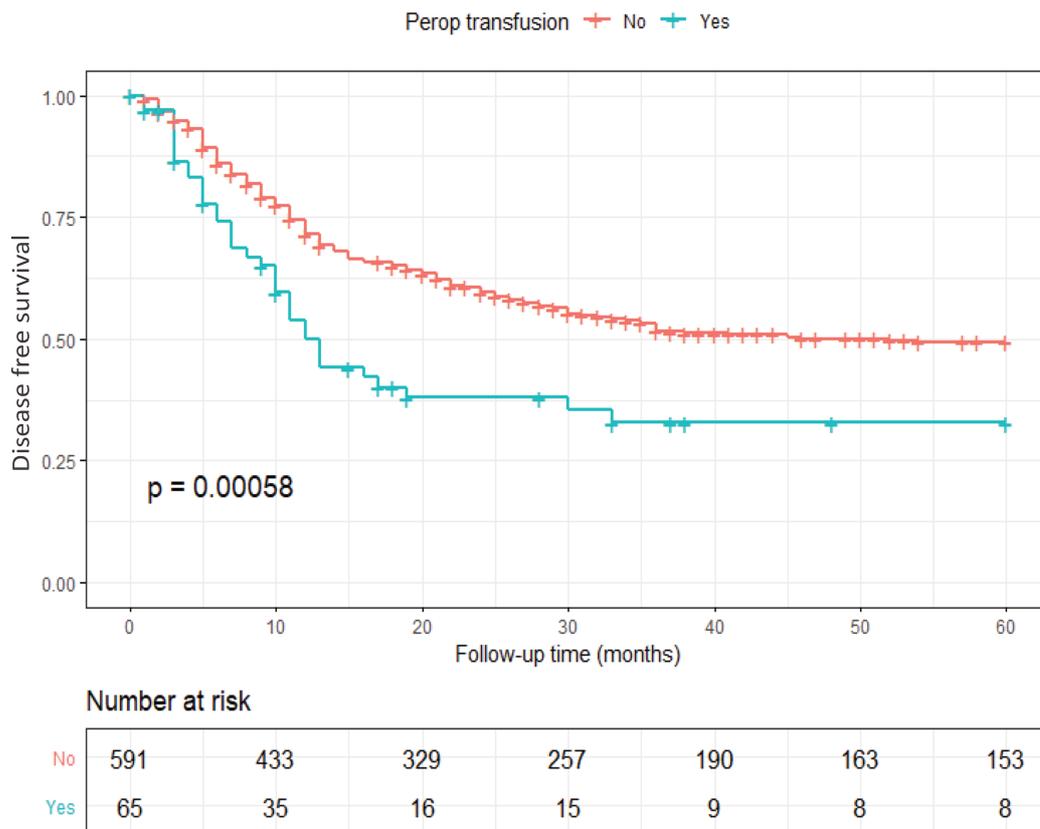


Figure 4. Survie sans récurrence et transfusion per opératoire (courbes de Kaplan Meier).

En revanche, comme en analyse univariée, il n'existait pas d'association entre la dose cumulée de morphiniques et la récurrence tumorale après ajustement sur les facteurs de confusion (Figure 5). C'était également le cas pour la chirurgie de MacKeown versus Lewis-Santy.

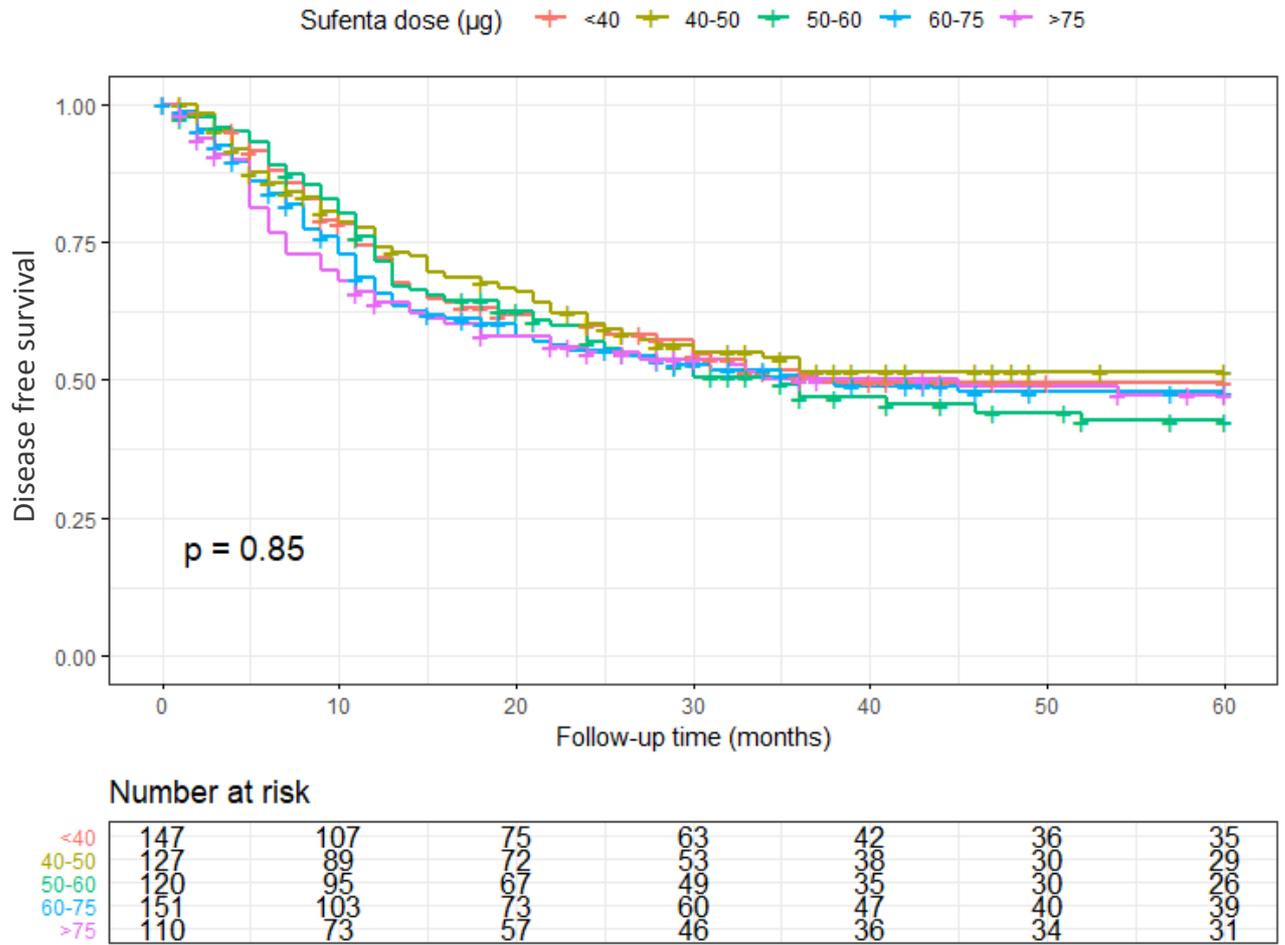


Figure 5. Survie sans récidive et consommation morphinique (courbes de Kaplan Meier).

Le Tableau III présente les résultats de l'analyse uni puis multivariée concernant les facteurs de risque per-opératoire de mortalité à distance.

Tableau III. Analyse multivariée.		Analyse univariée	<i>P-value</i>	Analyse multivariée	<i>P-value</i>
		Hazard ratio [95% CI]		Hazard ratio [95% CI]	
Caractéristiques socio-démographiques					
Age					
	< 55 ans	Ref.	-	Ref.	-
	55-60 ans	1,14 [0.80; 1.61]	0.468	1,23 [0.86; 1.77]	0,257
	60-65 ans	1,01 [0.71; 1.44]	0,968	1,01 [0.71; 1.45]	0,944
	65-70 ans	1,08 [0.76; 1.54]	0,679	1,14 [0.79; 1.65]	0,479
	> 70 ans	1,66 [1.18; 2.33]	0,004	2,00 [1.38; 2.92]	<0,001
	Sexe masculin	0,94 [0.70; 1.27]	0.707	-	-
IMC					
	< 18,5 kg/m ²	1.07 [0.63; 1.83]	0.798	1,48 [0.86; 2.56]	0,155
	18,5-25 kg/m ²	Ref.	-	Ref	-
	25-30 kg/m ²	0.76 [0.60; 0,98]	0.033	0,88 [0.68; 1.15]	0,350
	> 30 kg/m ²	0.59 [0.42; 0.83]	0.003	0,70 [0.48; 1.00]	0,051
Histoire médicale					
	Antécédent de tabagisme	1.09 [0.84; 1.41]	0.516	-	-
	Tabagisme actif	1.01 [0.78; 1.30]	0.951	-	-
	BPCO	1.47 [1,09 ; 1.97]	0.011	-	-
	Ethylisme chronique	1,02 [0.82; 1.28]	0.835	-	-
	Dénutrition	1.34 [1.04; 1.71]	0.021	-	-
Score ASA					
	<i>Normal</i>	Ref.	-	Ref	-
	<i>Anomalie systémique modérée</i>	1.35 [0,93 ; 1.96]	0.115	1,34 [0.91; 1.96]	0,137
	<i>Anomalie systémique sévère</i>	1.67 [1.10; 2,53]	0.016	1,57 [1.02; 2,43]	0,041
Score OMS pré-opératoire					
	0	Ref.	-	Ref	-
	1	1.31 [1,04 ; 1.65]	0.023	-	-
	≥ 2	1.32 [0.72 ; 2.43]	0.367	-	-

Pathologie tumorale

Type histologique

<i>Adénocarcinome</i>	Ref.	-	Ref	-
<i>Carcinome épidermoïde</i>	1.21 [0.97; 1.52]	0.092	1,65 [1.25; 2.18]	<0,001
<i>Autre</i>	0.95 [0.39; 2,31]	0.905	1,09 [0.44; 2,69]	0,860

Stade tumoral

<i>0</i>	Ref.	-	Ref	-
<i>1</i>	1.14 [0.71; 1.84]	0.597	1,34 [0.81; 2.21]	0.249
<i>2</i>	2,18 [1,37; 3,47]	< 0.001	2,39 [1.49; 3.85]	< 0.001
<i>≥ 3</i>	4,10 [2.67; 6,31]	< 0.001	5,60 [3.54; 8.85]	< 0.001

Marges de résection (envahies vs saines)	2.48 [1.61;3.84]	<0.001	1,87 [1.18; 2.95]	0.008
--	------------------	------------------	-------------------	--------------

Prise en charge médico-chirurgicale

Chimiothérapie néo-adjuvante	2.11 [1.56; 2.86]	<0.001	1,26 [0.86; 1.85]	0.229
------------------------------	-------------------	------------------	-------------------	-------

Radiothérapie néo-adjuvante	1.53 [1.22; 1.91]	0.002	1,30 [0.98; 1,74]	0.070
-----------------------------	-------------------	--------------	-------------------	-------

Type d'intervention (McKeon vs lewis santy)	1,23 [0.87; 1.75]	0.243	-	-
---	-------------------	-------	---	---

Technique d'abord (laparotomie vs coelio)	1.37 [1,10; 1.72]	0.005	-	-
---	-------------------	--------------	---	---

Dose cumulée de morphiniques (sextiles)

<i>< 40 µg</i>	1,05 [0.76;1.45]	0,762	0,80 [0.64;1.01]	0,743
-------------------	------------------	-------	------------------	-------

<i>40-50 µg</i>	1,05 [0.75;1.48]	0.778	1,06 [0.73;1.54]	0,284
-----------------	------------------	-------	------------------	-------

<i>50-60 µg</i>	Ref	-	Ref	-
-----------------	-----	---	-----	---

<i>60-75 µg</i>	0.93 [0.66 ;1.30]	0.659	1,44 [1.01; 2.05]	0,045
-----------------	-------------------	-------	-------------------	--------------

<i>> 75 µg</i>	0.91 [0.64 ;1.29]	0.591	1,42 [0.96; 2.09]	0,077
-------------------	-------------------	-------	-------------------	-------

Utilisation péridurale per-op	0.93 [0.73 ;1.18]	0.543	-	-
-------------------------------	-------------------	-------	---	---

Transfusion per-opératoire	2,05 [1.48 ; 2.85]	0.001	1,74 [1.24; 2.46]	<0,001
----------------------------	--------------------	--------------	-------------------	------------------

656 observations ; 301 événements ;
 Imputation multiple des données manquantes (package 'MICE', 5 datasets, 20 itérations) ; concordance du modèle final =
 0.76 [0.73 ; 0.78]

En analyse multivariée, le risque de décès à distance était associé à des critères liés à la tumeur elle-même à savoir le stade tumoral, l'envahissement ou non des marges de résection chirurgicale mais également le type histologique (carcinome épidermoïde versus adénocarcinome).

On retrouvait également des critères liés au patient à savoir l'âge supérieur à 70 ans et un score ASA supérieur ou égal à 3.

La transfusion per-opératoire était également associée au risque de mortalité à distance (Figure 6) ; en revanche, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative concernant l'utilisation des morphiniques en per opératoire.

On notait, en analyse univariée, que l'obésité était un facteur protecteur en comparaison des patients plus maigres ; néanmoins, cette différence était non significative en analyse multivariée.

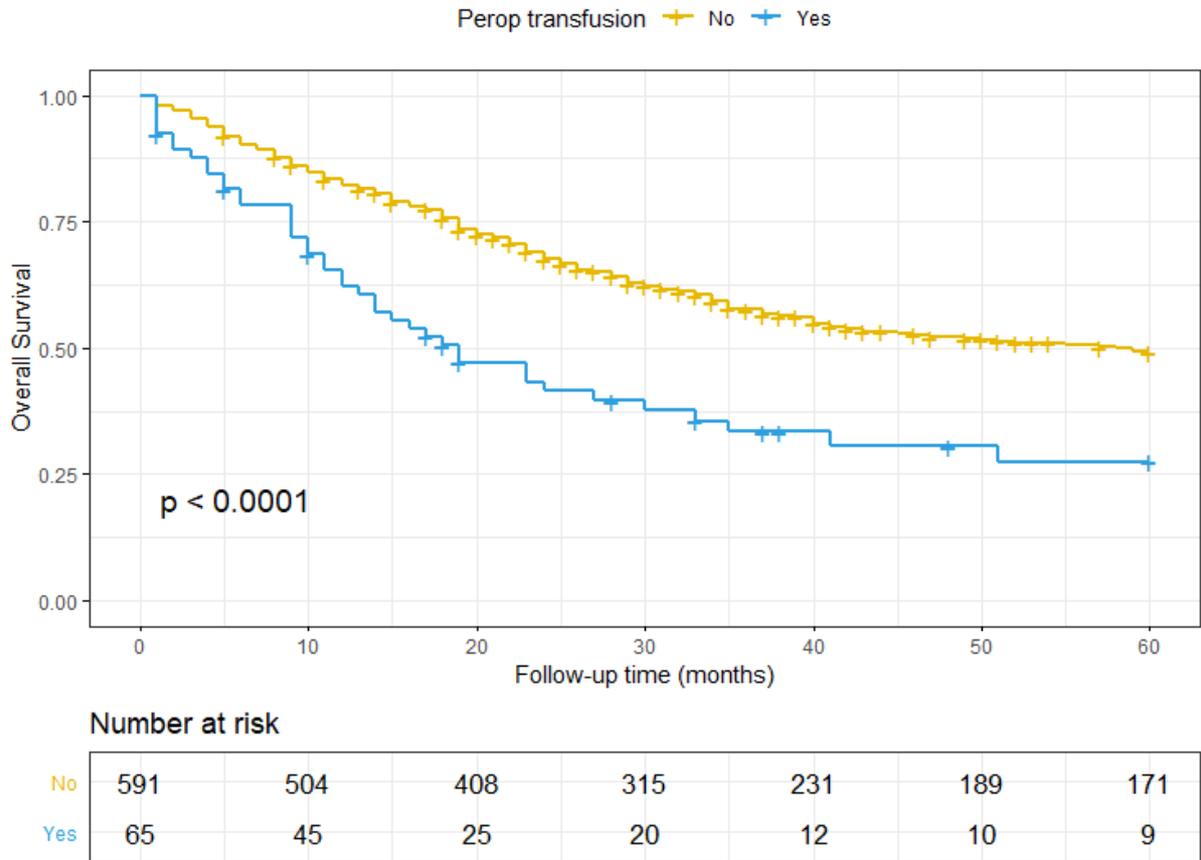


Figure 6. Survie globale (OS) en fonction de la transfusion per opératoire (courbes de Kaplan Meier).

DISCUSSION

Ce travail met en évidence, outre les facteurs de risques de récurrence liés à la tumeur en elle-même, qu'il semble exister une association entre la transfusion sanguine per-opératoire et le risque de récurrence/mortalité d'origine tumorale à distance. Cependant, dans notre étude, l'utilisation per-opératoire des morphiniques n'influait pas le risque de récurrence tumorale.

1) La transfusion sanguine

Le rôle immunosuppresseur de la transfusion sanguine a été démontré sur des modèles animaux et humains. Dans une méta-analyse publiée en 2018 et reprenant 18 études, Boshier et al. (23) ont montré que la transfusion péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie carcinologique œsophagienne était associée à une diminution de la survie à distance avec un effet dose. Elle s'intéressait sans distinction aux transfusions réalisées du temps per-opératoire jusqu'au 2^{ème} jour après l'intervention.

Craig et al. (24) se sont également intéressés à l'effet de la transfusion péri opératoire sur la récurrence et la survie à distance après chirurgie carcinologique œsophagienne. Ils ont montré que la transfusion péri opératoire était associée à un pronostic défavorable. La transfusion sanguine, indépendamment de la quantité de sang perdue en per-opératoire, était associée à un moins bon pronostic, accréditant l'hypothèse d'une participation immunologique. De plus, deux études

japonaises se sont intéressées à comparer transfusion autologues et homologues dans le cadre de la chirurgie tumorale œsophagienne.

En 2004, Motoyama et al. (25) ont montré que la transfusion péri-opératoire de culots globules rouges autologues était associée à une meilleure survie (82% vs 50%). Il existait une diminution de la récurrence dans le groupe « transfusion autologue » (31% vs 45%) cependant les résultats étaient non significatifs. En 2005, Takemura et al. (26) ont montré que les patients transfusés de culots autologues versus culots homologues bénéficiaient d'une meilleure survie dans les sous-groupes atteints de cancer avec risque élevé de récurrence : stade T3-T4 et N+.

Notre étude a permis de montrer que la transfusion, en se concentrant uniquement sur la période per-opératoire, semblait être associée à un risque accru de récurrence tumorale à distance. Des travaux se sont également intéressés à l'impact de la transfusion sanguine péri-opératoire dans le cadre de la chirurgie carcinologique colo-rectale et ont permis de montrer que la transfusion était associée à la récurrence et à la mortalité avec un effet dose (27,28).

L'anémie pré-opératoire est un facteur de risque indépendant connu de mortalité dans le cadre de la chirurgie carcinologique et constitue un facteur de risque indépendant de transfusion per-opératoire (29). Nous n'avons pas pu recueillir convenablement ce paramètre en raison de la perte importante de données.

Notre étude souligne le rôle que pourrait avoir la transfusion sanguine per-opératoire, après ajustement sur les facteurs confondants, comme facteur de risque de récurrence et de mortalité tumorale à distance après chirurgie carcinologique œsophagienne. En effet, les facteurs de confusion prenaient en compte le score OMS, le grade tumoral, la présence ou non d'une radio/chimiothérapie adjuvante et/ou néo-adjuvante ainsi que le type histologique.

Néanmoins, comme expliqué précédemment, compte tenu du design de l'étude, il n'est pas possible à ce stade d'exclure que les tumeurs associées à une anémie pré-opératoire, et donc à un risque accru de transfusion, ne présentaient pas de caractéristiques favorables à la récurrence.

En effet, dans notre étude la transfusion per-opératoire était également liée à la mortalité tumorale à distance avec un HR à 1,74 [1.24; 2.46] accréditant l'hypothèse que ces patients transfusés en per-opératoire étaient probablement atteints de tumeurs potentiellement plus agressives (26). Il est probable qu'une anémie pré-opératoire est le reflet d'une tumeur d'un stade plus avancé, entraînant plus de lésions tissulaires et donc plus de micro saignements (29,30). Il est possible également que ces tumeurs soient plus à même de provoquer un état pro-inflammatoire et donc d'engendrer une anémie d'origine mixte : inflammatoire, carencielle, etc. Liu et al. (31) ont démontré que l'anémie pré-opératoire était un facteur de risque indépendant de mortalité uniquement pour les stades tumoraux avancés (grade III).

Récemment, Kaufmann et al. (32) soulignaient l'importance de mesures d'épargne transfusionnelle, facteur indépendant de diminution des complications pulmonaires post opératoires et de réduction de la mortalité à 90 jours dans le cadre de la chirurgie œsophagienne avec temps thoracique par thoracotomie. Dans notre étude, seulement 10% des patients étaient transfusés en per-opératoire.

En comparaison, Towe et al. (33) retrouvaient, dans une étude rétrospective de 7137 patients opérés d'une chirurgie carcinologique œsophagienne aux États-Unis, un taux de transfusion similaire en per opératoire de 10,1%.

2) Les opioïdes

Dans cette étude, la consommation de morphiniques per-opératoire n'apparaissait pas comme un facteur de risque de récurrence tumorale à distance. Il était observé une tendance non significative, pour le groupe exposé à un sur-risque de récurrence à distance. Les données de la littérature diffèrent sur le sujet. Un bénéfice de l'épargne morphinique en présence d'une anesthésie locorégionale en termes de survie sans récurrence et de diminution de la mortalité à distance a été observé dans plusieurs chirurgies carcinologiques (sein, prostate, mélanome, cancer ORL et poumon) (14–16,34–36) .

En effet, Biki et al. (15) montraient, en 2008, que les patients opérés sous anesthésie générale avec analgésie péridurale d'une tumeur de la prostate présentaient un taux de récurrence à 10 ans 57% moindre par rapport aux patients opérés sous anesthésie générale seule sans technique d'épargne morphinique. Pour ce qui est de la chirurgie mammaire, Exadaktylos et al. (14) ont montré en 2006 que les patientes opérées d'une mastectomie sous anesthésie générale pour tumeur du sein et bénéficiant d'une analgésie par un cathéter para-vertébral pendant 48 heures récidivaient moins à 4 ans que les patientes ne bénéficiant pas de ce cathéter mais d'une analgésie par opioïdes . C'est également le cas dans le cadre de la chirurgie pour mélanome où une étude rétrospective sur une cohorte de plus de 4000 patients a permis de montrer que le risque de récurrence était plus élevé chez les patients opérés sous anesthésie locale versus anesthésie générale (RR = 1,46) (16) .

De même, certains modèles *in vitro* ont permis de montrer que les opioïdes pouvaient favoriser l'apoptose de cellules tumorales pulmonaires (37). Heinrich et al. (38) se sont intéressés à l'épargne morphinique dans les 10 jours après chirurgie tumorale œsophagienne en comparant

anesthésie générale associée à une péridurale par rapport à une anesthésie générale seule. La consommation morphinique entre les deux groupes n'avait pas d'impact sur le pronostic tumoral à distance mais était associée à une diminution de la durée d'hospitalisation en soins intensifs.

De même, Li et al. (39) se sont intéressés à l'impact de l'épargne morphinique grâce à l'analgésie péridurale versus analgésie intra veineuse seule dans la chirurgie carcinologique oesophagienne. Ils ont mis en évidence, dans le groupe péridurale, une diminution de l'incidence des pneumopathies post-opératoires, du taux de désunion anastomotique et de la durée de sondage vésical. Il n'existait pas de différence concernant la survie ou la récurrence à distance, sans que le type histologique ne soit renseigné.

À contrario, Du et al. (40) ont étudié de manière rétrospective l'impact de l'usage des opioïdes après oesophagectomie en fonction du type histologique. Ils ont montré que l'épargne morphinique n'influait pas la survie et la récurrence à distance pour les adénocarcinomes à la différence des carcinomes épidermoïdes. En effet, le groupe hautes doses de morphiniques présentait davantage de récurrence et de mortalité. Selon les auteurs, il existerait probablement une différence en termes d'expression du récepteur mu et de réponse à l'usage des morphiniques dans les différents types histologiques.

Récemment, Wang et al. (41) se sont intéressés à l'impact de la prise en charge anesthésique sur le système immunitaire de patients opérés d'une tumeur de l'estomac. Les patients bénéficiant d'une analgésie par péridurale en plus de l'anesthésie générale présentaient une baisse moins importante de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et des taux moindres de marqueurs inflammatoires sériques (interleukines, interféron, ...) en comparaison au groupe anesthésie générale seule et prise en charge analgésique standard.

3) Le type histologique

Dans cette étude, le fait d'être atteint d'un carcinome épidermoïde plutôt que d'un adénocarcinome apparaissait comme étant un facteur de risque de récurrence tumorale et de mortalité à distance.

Cette différence s'explique probablement de plusieurs façons. D'abord, la différence de population entre les patients atteints par ces deux types de cancer dont les facteurs de risque ne sont pas les mêmes : principalement des patients éthylo-tabagiques, dénutris, plus comorbides pour les carcinomes épidermoïdes. De plus, le traitement par radio-chimiothérapie est bien plus efficace dans le carcinome épidermoïde que dans l'adénocarcinome où il est très souvent néo-adjuvant. Souvent, lorsque la radio-chimiothérapie a été efficace dans le carcinome épidermoïde, le traitement chirurgical n'est pas proposé en première intention. Une étude observationnelle prospective s'est intéressée aux patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage stade IIB ou III, répondeurs à la radio-chimiothérapie (44). Il n'y avait pas de différence en termes de survie à 2 ans dans le bras radio-chimiothérapie exclusive versus radio-chimiothérapie néo-adjuvante suivie de chirurgie. Le résultat était le même dans une étude française où la survie à 2 ans était de 34% dans le bras radio-chimiothérapie suivie de chirurgie vers 40% dans le bras radio-chimiothérapie seule (45). Les patients atteints d'un carcinome épidermoïde opérés ce jour sont donc probablement des patients d'emblée plus grave car ayant échappé, récidivé après traitement par radio-chimiothérapie d'où la différence retrouvée sur la survie sans récurrence et la mortalité à distance.

4) Autres facteurs de risques étudiés

La période péri-opératoire est une période cruciale concernant la croissance et la récurrence tumorale à distance. La chirurgie en elle-même joue un rôle via le stress chirurgical et la libération de nombreux médiateurs pro inflammatoires ayant un impact direct sur le système immunitaire. Dans cette étude, il n'était pas mis en évidence de lien entre la récurrence tumorale et la technique chirurgicale.

En effet, Mariette et al. (10) ont montré dans une cohorte de 207 patients, que la chirurgie mini invasive dans le cancer de l'œsophage (technique hybride avec temps abdominal par cœlioscopie) permettait une diminution du risque de récurrence à 3 ans (57% vs 48%) comparée à la procédure classique. Ils retrouvaient également une diminution des complications respiratoires dans le groupe mini invasif (18% vs 30%). Cependant, les stades tumoraux dans cette étude étaient moins avancés que dans notre cohorte.

Concernant la mortalité, il existait dans notre cohorte une différence en analyse univariée que nous ne retrouvons pas, après ajustement sur les facteurs de confusion, entre la laparoscopie et la laparotomie.

Dans cette étude, nous ne nous étions pas intéressés au chirurgien réalisant l'acte chirurgical. Récemment, Mamidanna et al. (46) se sont intéressés à l'impact du nombre de procédure chirurgicale et l'expérience du chirurgien comme facteur de risque de mortalité tumorale. Ils ont analysé rétrospectivement près de 16000 œsophagectomies et ont montré que, en dessous de 30 œsophagectomies par an, le taux de mortalité à 30 jours était directement corrélé à l'expérience du chirurgien.

Brusselaers *et al.* (47) ont montré que cette différence, en termes de morbi-mortalité et de récurrence tumorale, était directement liée à l'expérience chirurgicale impactant notamment les marges de résection. Mais cette différence est très probablement liée également au plateau technique dont dispose les centres de prise en charge de gros volume, représentant moins de perte de chance pour le patient que les centres nécessitant de transférer ces patients.

Aux États-Unis, Birkmeyer *et al* (48) retrouvaient une différence de mortalité à 30 jours variant du simple au double entre les centres faisant moins de 5 œsophagectomies par an versus plus de 19. Dans notre centre universitaire, cette variable semblait difficile à prendre en compte et interpréter étant donné que la chirurgie était souvent débutée par un médecin junior encadré par un sénior. Mais ceci ne rentrait pas dans le cadre de notre étude s'intéressant aux facteurs anesthésiques de récurrence.

Parmi les autres facteurs associés à un sur-risque de mortalité à distance après chirurgie carcinologique apparaissaient sans surprise les patients les plus âgés (âge supérieur à 70 ans) ainsi que le score ASA supérieur ou égal à 3 reflet des patients les plus fragiles de notre étude. L'obésité, définie comme un IMC > 30 kg/m², apparaissait comme étant un facteur protecteur de mortalité à distance en analyse univariée. Cette différence était à la limite de la significativité en analyse multivariée. Cette donnée est connue et en accord avec la littérature.

Aux États-Unis, de 2001 à 2004, Mullen *et al.* ont inclus 2258 patients bénéficiant d'une chirurgie abdominale majeure pour cancer, répartis en plusieurs groupes en fonction de leur IMC. Le critère de jugement était la mortalité et la morbidité à 30 jours. Le groupe de patients considéré comme maigre avec un IMC < 18,5 kg/m² avait 5 fois plus de chance de mourir à 30 jours que le groupe de patient défini comme étant obèse (IMC > 30 kg/m²). Ceci était très probablement en rapport avec le statut nutritionnel de ces patients (49).

Dans ce travail, l'antécédent de tabagisme apparaissait en analyse multivariée comme un facteur de risque indépendant de récurrence tumorale à distance. Le tabagisme actif n'était pas un facteur de risque de récurrence, laissant penser que le déterminant le plus important à prendre en compte serait la quantité totale de tabac accumulée plus que le sevrage au moment de la chirurgie. Les effets immunosuppresseurs du tabagisme sur l'immunité humorale et cellulaire et leur rôle dans le développement et la récurrence des tumeurs sont connus (42,43).

5) Forces de l'étude

Concernant les forces de l'étude, la principale résidait dans la taille historique de la cohorte qui regroupe plus de 650 patients. Outre la taille de la cohorte, la durée de suivi à 5 ans, correspondant au délai avant guérison en l'absence de récurrence pour les patients opérés avant 2014, constitue une des autres forces de cette étude. La médiane de suivi incluant ceux opérés entre 2015 et 2017 était de 30 mois.

6) Limites du travail

Parmi les limites de ce travail, outre le fait qu'elle était rétrospective et monocentrique, l'absence de différence de consommation morphinique entre les différents groupes a pu contribuer à ne pas établir d'association entre ces agents et le risque de récurrence tumorale à distance (Annexe 5). Près de 90% de la population étudiée a bénéficié d'une péridurale per-

opératoire qui était utilisée pendant l'intervention chez près de 70% des patients. Dès lors, la distribution de la consommation morphinique était relativement proche entre les différents groupes. En l'absence d'analgésie péridurale, la consommation per-opératoire en opioïde aurait été plus élevée avec un éventuel impact sur la récurrence tumorale. Cette hypothèse n'a pu être évaluée dans ce travail en raison de notre stratégie analgésique per-opératoire.

Bien que l'analgésie multi-modale et l'épargne morphinique post-opératoire soient bien assimilées, la notion d'épargne morphinique per-opératoire est relativement récente même si étudiée depuis les années 1980-1990. En effet, il est observé depuis 2015 une recrudescence des études sur le sujet (50–55). Ainsi, il n'était pas rare de voir des injections systématiques horaires de morphiniques dans les pratiques courantes. Ceci a probablement contribué à l'absence de différence de consommation de morphiniques entre les deux groupes. Récemment, des recommandations ont été publiées afin de permettre une réhabilitation précoce en chirurgie œsophagienne. Ainsi, il est recommandé de réaliser une épargne morphinique en proposant une analgésie multi-modale péri-opératoire (56).

Une autre limite de cette étude réside dans le fait que l'effet des morphiniques a été évalué uniquement en per-opératoire. Il est probable que l'effet sur le système immunitaire, et donc sur la prolifération tumorale, ne peut se limiter uniquement à la période per-opératoire. En effet, il paraît difficile de limiter l'effet de l'épargne morphinique uniquement à la période de l'acte chirurgical mais également au péri-opératoire précoce. Il aurait été donc intéressant de poursuivre le recueil sur la consommation de morphiniques durant le séjour aux soins intensifs mais cela nous était impossible au vu de la perte de données importantes à laquelle nous étions confrontés.

CONCLUSION

Ce travail confirme que le principal risque de récurrence tumorale après chirurgie pour cancer de l'œsophage repose sur des critères néoplasiques. En per-opératoire, la transfusion semble être associée à un sur-risque de récurrence tumorale. Des études complémentaires apparaissent désormais nécessaires pour évaluer l'impact de la détection de l'anémie pré-opératoire et de sa prise en charge sur l'émergence tumorale après chirurgie pour cancer de l'œsophage. Des mesures visant à encourager les stratégies d'épargne transfusionnelle sont probablement à démocratiser dès la consultation d'anesthésie. Ces mesures d'épargne transfusionnelles font d'ailleurs partie des dernières recommandations de la SFAR 2019 afin de diminuer la morbi-mortalité des patients de soins critiques.

Il n'a pu être mis en évidence de différence concernant la récurrence tumorale et l'utilisation des opioïdes. Néanmoins le design de l'étude ne permet pas de répondre avec certitude à la question. Des études complémentaires sont à mettre en place et des recommandations ont récemment été publiées en 2019 afin de permettre une réhabilitation précoce en chirurgie œsophagienne. Ainsi, il est recommandé de réaliser une épargne morphinique en proposant une analgésie multi-modale en péri-opératoire.

Annexes

Annexe 1. Score ASA.

ASA grade

- I Normal healthy patient
 - II Patient with mild systemic disease
 - III Patient with severe systemic disease
 - IV Patient with severe systemic disease that is constant threat to life
 - V Moribund patient who is not expected to survive without the operation
 - VI Declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes
-

Annexe 2. Score OMS.

Score OMS (1979)

	Grade	Définition
100% à 90%	0	Activité extérieure normale sans restriction
80%	1	Réduction des efforts physiques intenses
70%	2	Pas d'activité extérieure mais ambulatoire (50% des heures de veille)
60% à 50%	3	Besoins personnels stricts (alitement > 50% des heures de veille)
40% à 10%		Incapacité totale : alitement fréquent ou constant

Annexe 3. Score TNM classification AJCC 2010 cancer œsophage.

CLASSIFICATION pTNM 7^e édition de la classification AJCC (2010) :

pT - Tumeur primitive

pTx Tumeur non évaluable

pT0 Pas de signe de tumeur primitive

pTis Carcinome *in situ*

pT1 Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse

pT1a tumeur envahissant la muqueuse ou la musculaire muqueuse

pT1b tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculature

pT3 Tumeur envahissant l'adventice

pT4 Tumeur envahissant les structures adjacentes

pT4a Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme

pT4b Tumeur non résécable envahissant les autres structures de voisinage

telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée

pN - Adénopathies régionales

pNx : ganglions non évalués

pN0 : pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

pN1 : 1 ou 2 adénopathies

pN2 : 3 à 6 adénopathies

pN 3 : 7 adénopathies ou plus

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris coéliquales sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

pM - Métastases à distance

pM0 Pas de métastase à distance

pM1 Présence de métastase(s) à distance

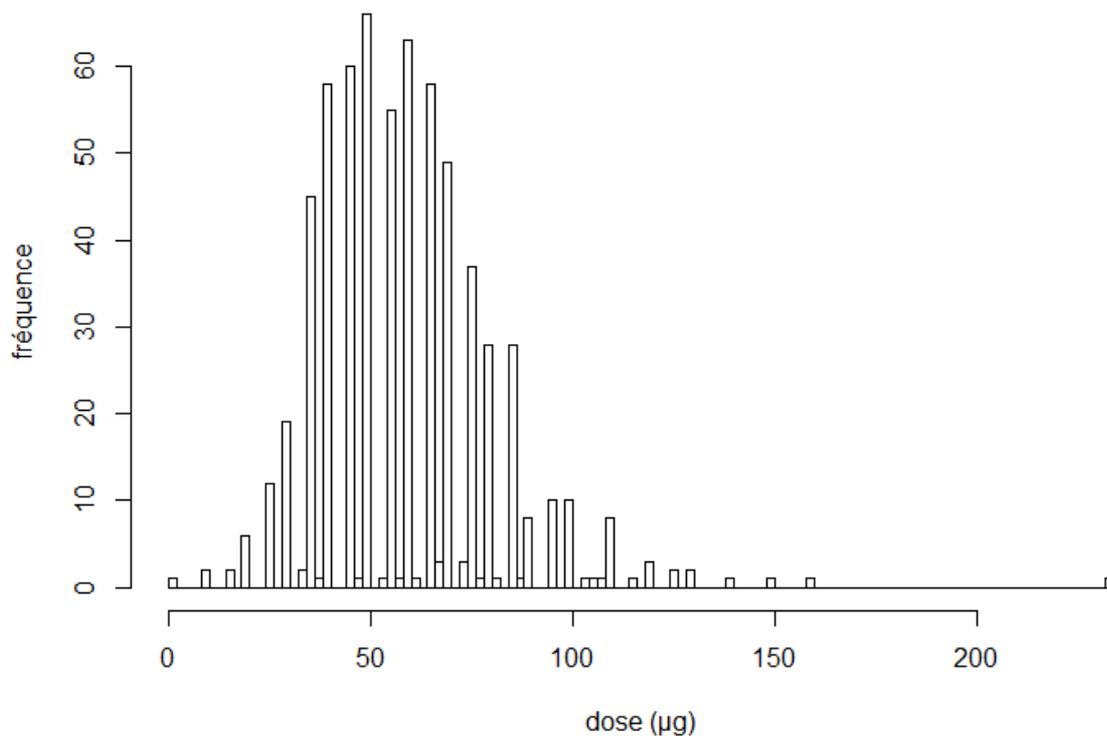
Annexe 4. Classification en stade tumoral AJCC 2010 cancer œsophage.

Regroupement des tumeurs œsophagiennes en stades :

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I A	pT1 N0 M0
Stade I B	pT2 N0 M0
Stade II A	pT3 N0 M0
Stade II B	pT1-T2 N1 M0
Stade III A	pT4a N0 M0, pT3 N1 M0, pT1-2 N2 M0
Stade III B	pT3 N2 M0
Stade III C	pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3 M0,
Stade IV	tout pT tout pN M1

Annexe 5. Histogramme de répartition des doses de morphiniques parmi la population

Répartition de la dose cumulée de sufenta IV (μg)



BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer de l'oesophage. SNFGE.org- Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive (internet).
2. Institut National du cancer. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
3. Pasquer A, Renaud F, Hec F, Gandon A, Vanderbeken M, Drubay V, et al. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study. *Annals of Surgery*. 2016 Nov;264(5):823–30.
4. Giwa F, Salami A, Abioye AI. Hospital esophagectomy volume and postoperative length of stay: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery*. 2018 Jan;215(1):155–62.
5. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, Luttmann S, Navarro C, Gavin AT, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers in Europe 1999–2007: Results from EURO CARE-5. *European Journal of Cancer*. 2015 Oct;51(15):2144–57.
6. Dubowitz JA, Sloan EK, Riedel BJ. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2018 Apr;35(4):347–58.
7. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery: *Anesthesia & Analgesia*. 2010 Jun;110(6):1636–43.
8. Bovill JG. Surgery for Cancer: Does Anesthesia Matter? *Anesthesia & Analgesia*. 2010 Jun;110(6):1524–6.
9. Liljefors M, Nilsson B, Hjelm Skog A-L, Ragnhammar P, Mellstedt H, Frödin J-E. Natural killer (NK) cell function is a strong prognostic factor in colorectal carcinoma patients treated with the monoclonal antibody 17-1A: NK Cells in Antibody Therapy. *International Journal of Cancer*. 2003 Jul 10;105(5):717–23.
10. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jan 10;380(2):152–62.
11. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017 Jun;56(3):336–40.
12. Opelz G, Terasaki PI. Improvement of Kidney-Graft Survival with Increased Numbers of Blood Transfusions. *New England Journal of Medicine*. 1978 Oct 12;299(15):799–803.
13. Singleton PA, Moss J. Effect of perioperative opioids on cancer recurrence: a hypothesis. *Future Oncology*. 2010 Aug;6(8):1237–42.
14. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006 Oct;105(4):660–4.
15. 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 Aug;109(2):180–7.
16. 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 Apr;10(2):165–9.
17. Sekandarzad MW, Doornebal C, Hollmann MW. Opiophobia in Cancer Biology-Justified? - The Role of Perioperative Use of Opioids in Cancer Recurrence. *Current Pharmaceutical Design*. 2019 Oct 21;25(28):3020–7.
18. Singleton PA, Moreno-Vinasco L, Sammani S, Wanderling SL, Moss J, Garcia JGN.

Attenuation of Vascular Permeability by Methylnaltrexone: Role of mOP-R and S1P3 Transactivation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2007 Aug;37(2):222–31.

19. 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. *The American Journal of Surgery*. 1996 Jan;171(1):68–73.
20. Opperer M. Perioperative outcomes and type of anesthesia in hip surgical patients: An evidence based review. *World Journal of Orthopedics*. 2014;5(3):336.
21. Machado MC, da Costa-Neto JM, Portela RD, D’Assis MJMH, Martins-Filho OA, Barrouin-Melo SM, et al. The effect of naltrexone as a carboplatin chemotherapy-associated drug on the immune response, quality of life and survival of dogs with mammary carcinoma. Thamm DH, editor. *PLOS ONE*. 2018 Oct 4;13(10):e0204830.
22. Shao Y, Liu W, Guan B, Hao J, Ji K, Cheng X, et al. Contribution of Opiate Analgesics to the Development of Infections in Advanced Cancer Patients: The Clinical Journal of Pain. 2017 Apr;33(4):295–9.
23. Boshier PR, Ziff C, Adam ME, Fehervari M, Markar SR, Hanna GB. Effect of perioperative blood transfusion on the long-term survival of patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2019 Sep 6];31(4). Available from: <https://academic.oup.com/dote/article/doi/10.1093/dote/dox134/4757112>
24. Craig SR, Adam DJ, Yap PL, Leaver HA, Elton RA, Cameron EWJ, et al. Effect of blood transfusion on survival after esophagogastrectomy for carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1998 Aug;66(2):356–61.
25. Motoyama S, Okuyama M, Kitamura M, Saito R, Kamata S, Murata K, et al. Use of autologous instead of allogeneic blood transfusion during esophagectomy prolongs disease-free survival among patients with recurrent esophageal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2004 Jul 15;87(1):26–31.
26. Takemura M, Osugi H, Higashino M, Takada N, Lee S, Kinoshita H. Effect of substituting allogenic blood transfusion with autologous blood transfusion on outcomes after radical oesophagectomy for cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Oct;11(5):293–300.
27. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer. Cochrane Colorectal Cancer Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2006 Jan 25 [cited 2019 May 20]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005033.pub2>
28. Wu H-L, Tai Y-H, Lin S-P, Chan M-Y, Chen H-H, Chang K-Y. The Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Mortality Following Colorectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis of 4,030 Patients. *Scientific Reports* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Sep 6];8(1). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-31662-5>
29. 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 Jun 15;91(12):2214–21.
30. Weber RS, Jabbour N, Martin RCG. Anemia and Transfusions in Patients Undergoing Surgery for Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2008 Jan;15(1):34–45.
31. Liu X, Qiu H, Huang Y, Xu D, Li W, Li Y, et al. Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer Medicine*. 2018 Feb;7(2):360–9.
32. Kaufmann KB, Baar W, Glatz T, Hoepfner J, Buerkle H, Goebel U, et al. Epidural analgesia and avoidance of blood transfusion are associated with reduced mortality in patients with postoperative pulmonary complications following thoracotomic esophagectomy: a retrospective cohort study of 335 patients. *BMC Anesthesiology* [Internet]. 2019 Dec [cited

2019 Sep 7];19(1). Available from:

<https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0832-5>

33. Towe CW, Gulack BC, Kim S, Ho VP, Perry Y, Donahue JM, et al. Restrictive Transfusion Practices After Esophagectomy Are Associated With Improved Outcome: A Review of the Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Database. *Annals of Surgery*. 2018 May;267(5):886–91.
34. Cata JP, Zafereo M, Villarreal J, Unruh BD, Truong A, Truong D-T, et al. Intraoperative opioids use for laryngeal squamous cell carcinoma surgery and recurrence: a retrospective study. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2015 Dec;27(8):672–9.
35. Patino MA, Ramirez RE, Perez CA, Feng L, Kataria P, Myers J, et al. The impact of intraoperative opioid use on survival after oral cancer surgery. *Oral Oncology*. 2017 Nov;74:1–7.
36. Zylla D, Kuskowski MA, Gupta K, Gupta P. Association of opioid requirement and cancer pain with survival in advanced non-small cell lung cancer. *British Journal of Anaesthesia*. 2014 Jul;113:i109–16.
37. Heusch WL, Maneckjee R. Effects of bombesin on methadone-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Cancer Letters*. 1999 Mar;136(2):177–85.
38. Heinrich S, Janitz K, Merkel S, Klein P, Schmidt J. Short- and long term effects of epidural analgesia on morbidity and mortality of esophageal cancer surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015 Jan;400(1):19–26.
39. Li W, Li Y, Huang Q, Ye S, Rong T. Short and Long-Term Outcomes of Epidural or Intravenous Analgesia after Esophagectomy: A Propensity-Matched Cohort Study. Lee H-S, editor. *PLoS ONE*. 2016 Apr 25;11(4):e0154380.
40. Du KN, Feng L, Newhouse A, Mehta J, Lasala J, Mena GE, et al. Effects of Intraoperative Opioid Use on Recurrence-Free and Overall Survival in Patients With Esophageal Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma: *Anesthesia & Analgesia*. 2018 Jul;127(1):210–6.
41. 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 Anesthesiology* [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Nov 17];19(1). Available from: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-019-0778-7>
42. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detection and Prevention*. 2008 Jan;32(2):116–20.
43. Han MA, Kim Y-W, Choi IJ, Oh MG, Kim CG, Lee JY, et al. Association of Smoking History with Cancer Recurrence and Survival in Stage III-IV Male Gastric Cancer Patients. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2013 Oct 1;22(10):1805–12.
44. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Apr;23(10):2310–7.
45. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation Followed by Surgery Compared With Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCO 9102. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Apr;25(10):1160–8.
46. Mamidanna R, Ni Z, Anderson O, Spiegelhalter SD, Bottle A, Aylin P, et al. Surgeon Volume and Cancer Esophagectomy, Gastrectomy, and Pancreatectomy: A Population-based Study in England. *Annals of Surgery*. 2016 Apr;263(4):727–32.
47. Brusselaers N, Mattsson F, Lagergren J. Hospital and surgeon volume in relation to long-term survival after oesophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014

Sep;63(9):1393–400.

48. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EVA, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital Volume and Surgical Mortality in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2002 Apr 11;346(15):1128–37.
49. Mullen JT, Davenport DL, Hutter MM, Hosokawa PW, Henderson WG, Khuri SF, et al. Impact of Body Mass Index on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Major Intra-abdominal Cancer Surgery. *Annals of Surgical Oncology*. 2008 Aug;15(8):2164–72.
50. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2015 May;65(3):191–9.
51. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open*. 2018 Jun;8(6):e020873.
52. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Opioid-Free Anesthesia on Opioid Prescriptions at Discharge From the Hospital: A Historical-Pro prospective Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2017 Nov;125(5):1784–92.
53. Lavand’homme P, Steyaert A. Opioid-free anesthesia opioid side effects: Tolerance and hyperalgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017 Dec;31(4):487–98.
54. Mulier J, Dekock M. Opioid free general anesthesia, a new paradigm? *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017 Dec;31(4):441–3.
55. Harkouk H, Fletcher D, Beloeil H. Opioid free anaesthesia: Myth or reality? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2019 Apr;38(2):111–2.
56. Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppasamy M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*. 2019 Feb;43(2):299–330.

AUTEUR : ETIENNE Vincent

Date de soutenance : Mardi 10 décembre 2019 à 18h

Titre de la thèse : Récidive carcinologique et mortalité après chirurgie pour cancer de l'œsophage : Existe-t-il des facteurs de risques per opératoire ?

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *Anesthésie - Réanimation*

DES + spécialité : *Anesthésie - Réanimation*

Mots-clés : Cancer, Œsophage, Anesthésie, Facteur de risque, Récidive, Mortalité, immunosuppression.

Résumé :

Introduction : Le pronostic du cancer de l'œsophage reste sombre avec une survie estimée à 46,7% à 1 an et 13,9% à 5 ans. La période péri-opératoire est une période complexe où de nombreux facteurs, y compris l'anesthésie, peuvent impacter le pronostic à long terme. Le but de cette étude était d'identifier les facteurs de risque per-opératoire liés à la récurrence/mortalité tumorale à distance après chirurgie carcinologique œsophagienne.

Matériel et méthode : Étude d'une cohorte rétrospective monocentrique de janvier 2009 à décembre 2017 concernant les patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale de type curative pour cancer de l'œsophage avec thoracotomie au CHU de Lille. Les déterminants à la récurrence/mortalité à distance de la chirurgie ont été étudiés par régression de Cox uni et multivariée, les observations étant censurées à la date du décès ou des dernières nouvelles.

Résultats : 656 patients ont été analysés, 311 sont décédés (47,4%) et 301 ont récidivé (45,9%). La médiane de suivi était de 30 mois [15,75-60]. En analyse multivariée, le risque de récurrence/mortalité était fortement associé aux critères néoplasiques mais également à la transfusion per-opératoire ($HR = 1,49 [1,03; 2,14] p = 0,031$). Il n'existait pas d'association avec la consommation per-opératoire de sufentanil.

Conclusion : En per-opératoire, la transfusion semble impacter le risque de récurrence et de mortalité tumorale. Des études complémentaires apparaissent désormais nécessaires pour évaluer l'impact de la détection de l'anémie pré opératoire et de sa prise en charge sur l'émergence tumorale après chirurgie pour cancer de l'œsophage.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs : Messieurs les Professeurs Gilles LEBUFFE et Guillaume PIESSEN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI

