



# CANCER SOINS

Médicaments préopératoires réutilisés  
Pour réduire les métastases

Paul E. Marik, MD, FCCM, FCCP



Remarque : Ce guide est complémentaire et porte sur l'utilisation des examens préopératoires.

Des médicaments réorientés pour aider à réduire les métastases chez les patients atteints de cancer.

Le guide complet, « Soins contre le cancer : le rôle des médicaments réutilisés et des facteurs métaboliques »

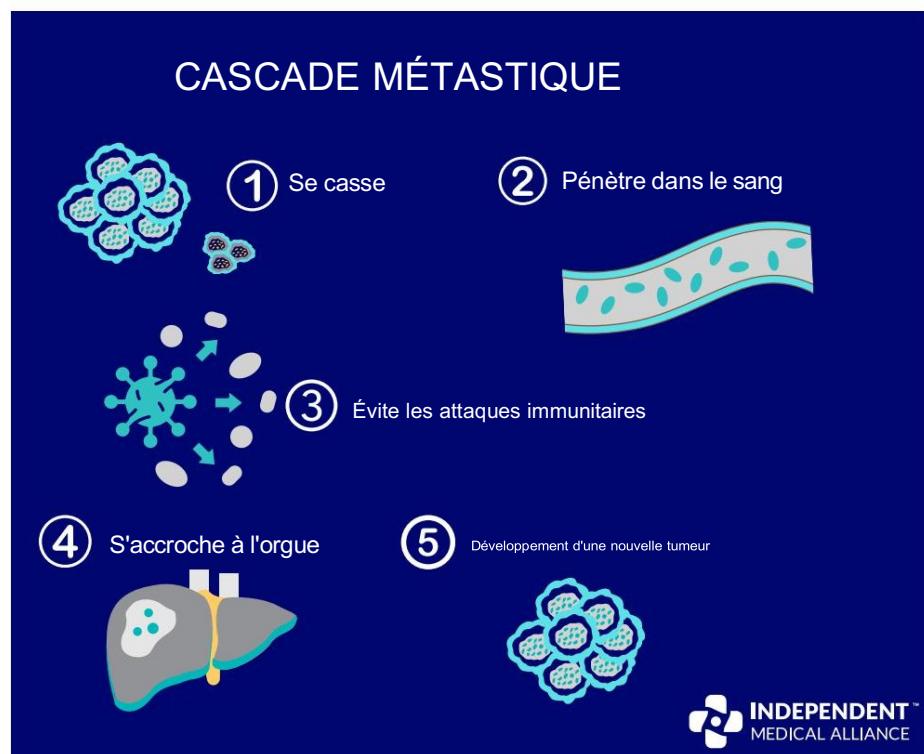
« Interventions dans le traitement du cancer », et toutes les références scientifiques, peuvent être trouvées  
ici : [imahealth.org/research/cancer-care](http://imahealth.org/research/cancer-care)

## Utilisation préopératoire de médicaments repositionnés pour réduire les métastases

Le phénomène de récidive à distance après chirurgie est fréquent dans de nombreux cancers, notamment le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, l'ostéosarcome et d'autres. Parmi les tumeurs solides, la récidive précoce à distance après résection chirurgicale présente un schéma remarquablement constant ; pourtant, peu d'efforts soutenus ont été déployés pour résoudre ce problème.

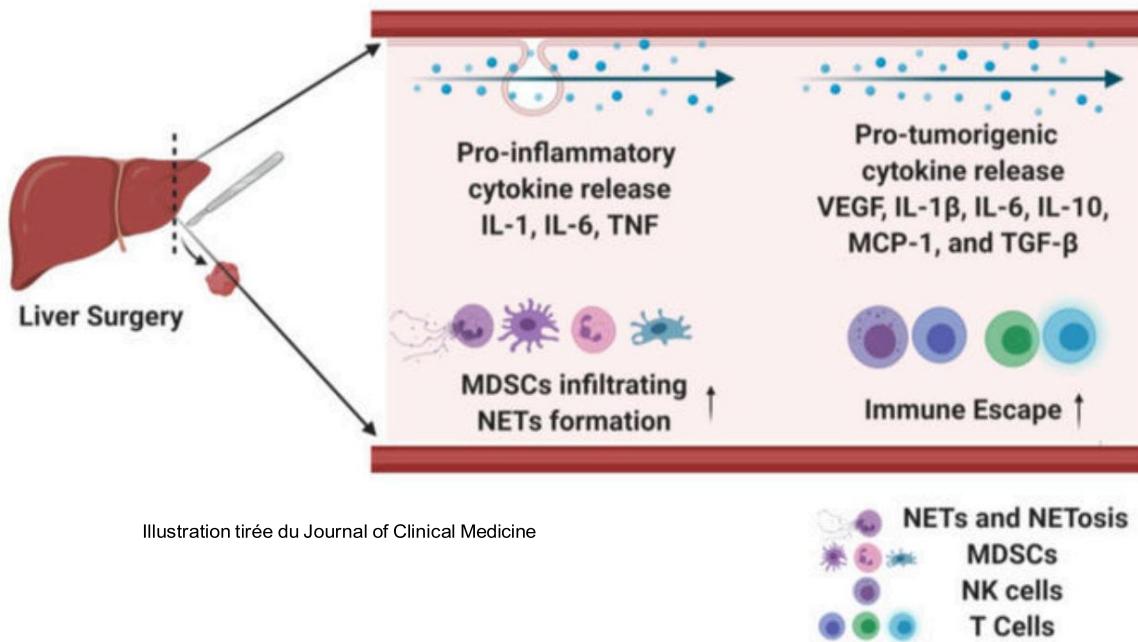
La métastase — la propagation des cellules cancéreuses d'une tumeur primaire vers des organes distants — implique une séquence complexe d'étapes appelée cascade métastatique. (1) Bien que le processus soit très inefficace, la plupart des cellules cancéreuses n'arrivant pas à franchir toutes les étapes, un petit nombre de cellules peuvent y parvenir.

Les cellules cancéreuses isolées qui se détachent de la tumeur primaire doivent d'abord traverser le tissu conjonctif qui les entoure immédiatement. Une fois libérées, elles pénètrent dans un vaisseau sanguin ou lymphatique, un processus qui exige qu'elles sécrètent des enzymes dégradant la membrane basale du vaisseau. Dans la circulation sanguine, la cellule est soumise aux turbulences du sang, qui peuvent l'endommager et la détruire. Elle doit également échapper à la détection et à la destruction par les globules blancs. Pour achever son parcours, la cellule cancéreuse doit adhérer à la paroi du vaisseau sanguin, dégrader et traverser la membrane basale, puis s'infiltrer dans le tissu conjonctif environnant pour atteindre sa destination finale : l'organe cible. Là, elle commence à se multiplier, formant une colonie qui constitue la base d'une nouvelle tumeur métastatique. Toute cette séquence d'événements doit se dérouler rapidement, car ces cellules ont une durée de vie limitée.



Une étude novatrice de 2009, publiée dans les *Annals of Surgery*, a révélé que la chirurgie du cancer peut créer un environnement physiologique qui réduit considérablement les barrières auxquelles les cellules cancéreuses sont normalement confrontées. (2) L'ablation chirurgicale d'une tumeur perturbe presque systématiquement l'intégrité structurelle de la tumeur et des vaisseaux sanguins qui l'alimentent. Cette perturbation peut entraîner la dissémination de cellules cancéreuses dans la circulation sanguine ou leur implantation directe dans la cavité thoracique ou abdominale. (3,4) Cette voie alternative créée par la chirurgie peut simplifier considérablement le processus de métastase.

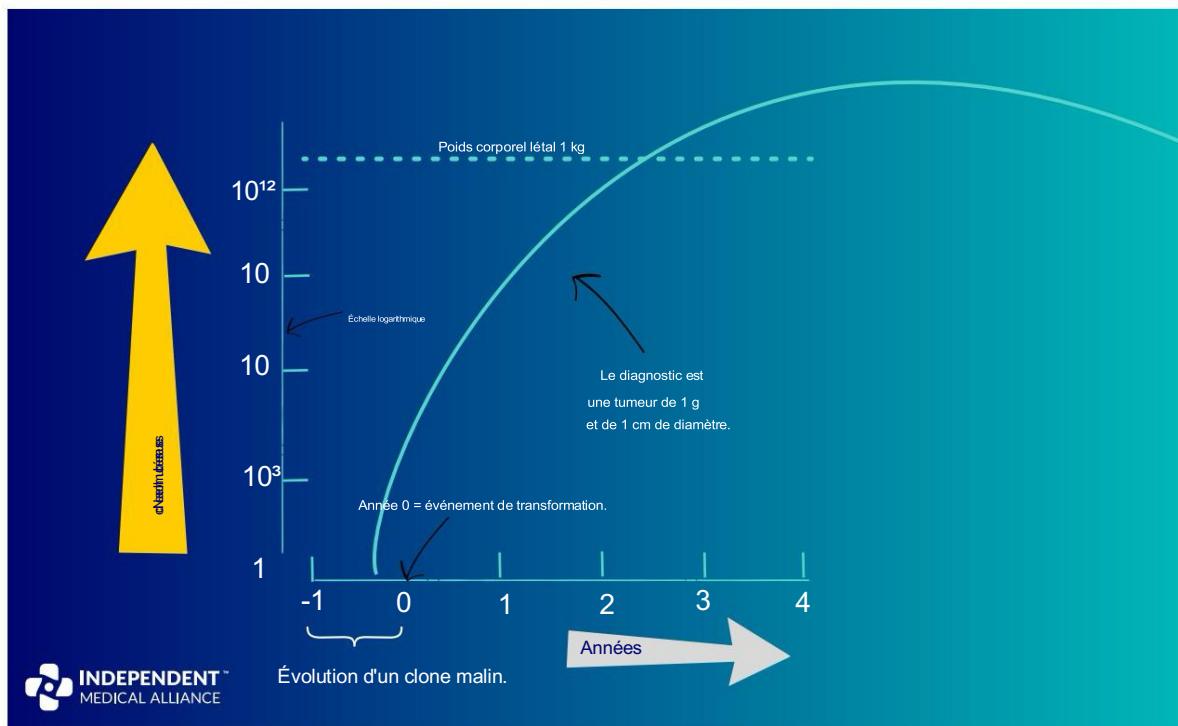
La chirurgie du cancer induit une production accrue de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-1 et l'interleukine-6 (5,6). Ces molécules de signalisation augmentent l'activité de la cyclooxygénase-2 (COX-2), une enzyme inflammatoire très puissante. La COX-2 favorise la croissance tumorale et les métastases en stimulant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur (7,8). Elle accroît également l'adhérence des cellules cancéreuses aux parois des vaisseaux sanguins, renforçant ainsi leur capacité à se disséminer à distance.



Une fois qu'une cellule tumorale circulante atteint sa destination finale, elle doit se multiplier jusqu'à environ 1 milliard de cellules avant de devenir cliniquement détectables, soit environ 1 gramme de tumeur ou 1 centimètre de diamètre, comme illustré sur la figure 1. Le temps de doublement du cancer fait référence au temps nécessaire pour qu'il se produise pour qu'une tumeur double de volume ou que le nombre de cellules cancéreuses double. Cet indicateur est crucial. Pour comprendre la rapidité avec laquelle un cancer se développe et son influence sur le pronostic et les décisions de traitement, et le moment de la dissémination métastatique. Pour tous les cancers, des temps de doublement ont été rapportés à Les durées varient de 44 jours à plus de 1 800 jours, avec des moyennes dans certaines études comprises entre 200 et 325 jours. (9-11) Ceci explique pourquoi les métastases de tumeurs à croissance lente peuvent ne pas Elles peuvent apparaître jusqu'à 10 ans, voire plus, après l'intervention chirurgicale définitive. Pour atteindre 1 milliard de cellules, il faut environ 30 divisions cellulaires. sont requis.

Une étude a comparé la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein ayant subi une intervention chirurgicale et ceux qui ne l'ont pas fait. (12) Comme prévu, la chirurgie a considérablement amélioré la survie précoce. Cependant, une analyse plus poussée des données a révélé un pic de mortalité autour de la huitième année dans le groupe chirurgical — un schéma non observé dans le groupe non chirurgical. (12) Une stratégie intéressante pour Pour se prémunir contre ce risque à long terme, il convient d'examiner tous les mécanismes par lesquels la chirurgie favorise métastases et élaborer un plan global pour contrer chacune d'elles.

Figure 1. Charge tumorale et cinétique de croissance



## Pectine d'agrumes modifiée

Les cellules cancéreuses qui se détachent de la tumeur primaire dépendent de l'adhérence pour accroître leur capacité à former des métastases dans des organes distants. Ces cellules doivent s'agréger pour former des colonies capables de proliférer et de croître ; il est peu probable qu'une seule cellule cancéreuse puisse établir une tumeur métastatique à elle seule. Les molécules d'adhérence, telles que la galectine-3, jouent un rôle essentiel en facilitant cette agrégation.

Les cellules tumorales circulantes (CTC) utilisent également la galectine-3 à leur surface pour s'accrocher à la paroi des vaisseaux sanguins, une étape cruciale du processus métastatique. (13)

La pectine d'agrumes modifiée (PCM) présente un potentiel pour réduire les métastases cancéreuses périopératoires en ciblant les mécanismes impliqués dans l'adhésion et la dissémination des cellules tumorales. La PCM se lie à la galectine-3, une protéine surexprimée dans les cancers métastatiques qui favorise l'agrégation des cellules tumorales, leur adhésion aux vaisseaux sanguins et l'invasion tissulaire (14-16). En inhibant la galectine-3, la PCM empêche les cellules cancéreuses de s'agréger ou d'adhérer aux tissus, limitant ainsi la propagation métastatique (14).

Des études *in vitro* ont montré que le MCP inhibait l'adhésion, la migration et l'invasion des cellules cancéreuses du sein et de la prostate jusqu'à 95 % dans des tests imitant les métastases.

Dans un modèle murin, Nangia-Makke et al. ont démontré que l'administration orale de MCP inhibait de manière significative la croissance tumorale, l'angiogenèse et les métastases spontanées des cellules cancéreuses du sein et de la prostate humaines — des effets attribués au blocage de la galectine-3. (17)

Chez des rats atteints d'un cancer du côlon, l'administration de fortes doses de MCP a réduit l'incidence des métastases hépatiques de 40 % ( $p = 0,008$ ) et le volume tumoral de 54 % ( $p = 0,003$ ) (16). Dans des modèles de cancer de la prostate, le MCP a entraîné une réduction de 50 % des métastases pulmonaires et une diminution de 89 % de la taille des colonies métastatiques. Des études sur le mélanome ont rapporté une réduction de plus de 90 % des métastases pulmonaires chez les souris traitées par MCP. Chez les patients présentant une récidive biochimique d'un cancer de la prostate, le MCP a été associé à une limitation de la progression de la maladie (18). Toutefois, des essais cliniques sont encore nécessaires pour confirmer l'efficacité du MCP dans la prévention des métastases périopératoires chez l'homme.

## Propranolol et inhibiteurs de la COX-2

L'inhibition périopératoire de la COX-2, en particulier lorsqu'elle est associée à des bêta-bloquants, peut atténuer l'immunosuppression postopératoire et réduction du risque de progression métastatique. Essais cliniques Ces résultats suggèrent que cette thérapie combinée peut améliorer les biomarqueurs liés aux métastases tumorales, la fonction immunitaire et l'inflammation, et pourraient également améliorer la survie sans maladie à long terme chez certains types de cancer. (19-21)

Contrairement aux AINS non sélectifs, qui inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 n'augmentent pas significativement le risque d'hémorragie périopératoire ou de perte sanguine. (22) Bien que généralement considérés comme sûrs en période périopératoire, les inhibiteurs de la COX-2 soulèvent encore des inquiétudes quant à leur sécurité, notamment en ce qui concerne le risque cardiovasculaire et les controverses non résolues relatives à leur utilisation à long terme, qui nécessitent une évaluation approfondie. (23) Leur utilisation devrait être limitée aux patients dont le profil cardiovasculaire et l'état clinique général confirment un rapport bénéfice-risque favorable.

La signalisation bêta-adrénergique est impliquée dans le processus métastatique post-chirurgical et dans de nombreux cas. Des études *in vivo* ont montré que le propranolol périopératoire est associé à une réduction du taux de métastases. (24) Dans un essai randomisé de phase II, Hiller et al. ont évalué l'effet d'un traitement préopératoire par bêta-bloquant (propranolol) sur les biomarqueurs tumoraux métastatiques chez des femmes subissant une intervention chirurgicale pour cancer du sein. (25) Dans cet essai clinique en triple aveugle contrôlé par placebo, 60 patients ont été randomisés et ont été assignés à recevoir une dose croissante de propranolol oral ( $n = 30$  ; 80-160 mg par jour) ou un placebo ( $n = 30$ ) pendant les sept jours précédant l'intervention chirurgicale.

Le propranolol a diminué l'expression des gènes mésenchymateux dans la tumeur primaire et a modifié le recrutement intratumoral de neutrophiles, de cellules NK et de cellules dendritiques a également augmenté. Infiltration tumorale par des macrophages CD68+ (compatible avec une polarisation M1) et des cellules T CD8+. Étant donné que la libération de médiateurs pro-inflammatoires augmente le risque de métastase, la combinaison du propranolol associé à un inhibiteur de la COX-2/prostaglandine E2 (PGE2), tel que le kétorolac ou l'étodolac, peut offrir un avantage synergique en période périopératoire. (26-28)

NCT02596867 est un essai de phase II ouvert, mené dans le cadre d'une étude d'opportunité chez des patientes atteintes d'un cancer du sein nouvellement diagnostiqués. (29) Le propranolol, à une dose de 1,5 mg/kg deux fois par jour (BID), est administré pendant trois semaines avant la résection chirurgicale. Le critère d'évaluation principal est une réduction de l'indice de prolifération (Ki-67) ; les résultats secondaires concernent la sécurité, la toxicité et l'adhérence.

L'étude NCT00888797 est un essai de phase III randomisé, contrôlé par placebo, évaluant l'administration périopératoire de propranolol et d'étodolac (un inhibiteur de la COX-2) chez des patients atteints d'un cancer colorectal et subissant une résection (essai COMPIT). (29) Les patients du groupe traité reçoivent 800 mg d'étodolac deux fois par jour pendant toute la durée de l'intervention, ainsi qu'une diminution progressive de la posologie du propranolol : 20 mg deux fois par jour pendant les cinq jours précédent l'intervention, 80 mg deux fois par jour le jour de l'intervention, 40 mg deux fois par jour pendant la première semaine postopératoire et 20 mg par voie orale deux fois par jour pendant la deuxième semaine postopératoire.

Le critère d'évaluation principal est le taux de récidive locale et à distance à cinq ans. Les résultats préliminaires indiquaient des taux d'événements indésirables similaires entre les groupes. Cependant, les analyses en intention de traiter à cinq ans de suivi ont montré une récidive chez 2 des 16 patients traités (12,5 %) contre 9 des 18 patients du groupe placebo (50 %) ( $p = 0,033$ ). (30)

Dans une étude marquante, l'incidence des métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ayant reçu des inhibiteurs de la COX-2 pendant au moins six mois après le diagnostic a été comparée à celle des patientes n'ayant pas pris d'inhibiteur de la COX-2. (31) Celles qui prenaient un inhibiteur de la COX-2 avaient près de 80 % moins de risques de développer des métastases osseuses.

Forget et ses collègues ont présenté une analyse rétrospective de patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par chirurgie conservatrice, avec ou sans AINS peropératoires (kétorolac ou diclofénac). (32)

Les patients traités en préopératoire par kétorolac (20-30 mg) ou diclofénac (75 mg) ont présenté une survie sans maladie améliorée ( $HR = 0,57$  ; IC à 95 %, 0,37–0,89 ;  $p = 0,01$ ) et une survie globale améliorée ( $HR = 0,35$  ; IC à 95 %, 0,17–0,70 ;  $p = 0,03$ ) par rapport à ceux non traités par AINS. (27)

Cependant, ces résultats n'ont pas été reproduits dans un essai prospectif randomisé. (33)

## Cimétidine

La cimétidine, un antagoniste des récepteurs H2, a montré des résultats prometteurs quant à l'amélioration du taux de survie des patients atteints d'un cancer colorectal lorsqu'elle est administrée en période périopératoire. Une étude clé menée par Adams et Morris a démontré qu'un traitement périopératoire de sept jours par cimétidine (400 mg deux fois par jour pendant les cinq jours précédant l'intervention et les deux jours suivants) augmentait la survie à trois ans de 59 % à 93 % chez 34 patients, bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif ( $p = 0,17$ ). (34)

Matsumoto a mené une étude similaire auprès de 64 patients opérés d'un cancer colorectal (35). Un groupe a reçu quotidiennement, par voie orale, 800 mg de cimétidine et 150 mg de 5-fluorouracile pendant environ un an, à partir de deux semaines après l'intervention. Le groupe témoin a reçu du 5-fluorouracile seul. Après un suivi moyen de 31 mois, le taux de survie à 3,9 ans était de 96,3 % chez les patients traités par cimétidine, contre 68 % dans le groupe témoin ( $p = 0,02$ ).

Des recherches ultérieures menées par la même équipe ont apporté des preuves encore plus convaincantes des effets anticancéreux de la cimétidine. Une étude à plus long terme, portant sur la même cohorte, a démontré que les bénéfices observés se maintenaient sur une période de 10 ans (35). Le taux de survie cumulatif à 10 ans était de 84,6 % dans le groupe cimétidine contre seulement 49,8 % dans le groupe témoin ( $p < 0,0001$ ). Cette différence significative dans les résultats à long terme suggère que les bénéfices de la cimétidine étaient durables ; ils reflétaient de véritables changements dans la progression du cancer et le pronostic des patients.

Des études mécanistiques suggèrent que les effets anticancéreux de la cimétidine pourraient résulter de sa capacité à inhiber l'expression de la sélectine E sur les cellules endothéliales vasculaires. Des chercheurs ont démontré que la cimétidine pouvait bloquer l'adhérence de lignées cellulaires tumorales colorectales à des monocouches endothéliales *in vitro* et supprimer les métastases hépatiques chez la souris nude. (36) Des analyses moléculaires ont montré que la cimétidine diminuait l'expression de la sélectine E sans modifier les niveaux d'ARNm de la sélectine E ni affecter la translocation du facteur nucléaire kB, suggérant un mécanisme post-transcriptionnel. (36) Il est important de noter que d'autres antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, tels que la famotidine et la ranitidine, n'ont pas produit d'effets similaires, indiquant que les actions anticancéreuses de la cimétidine sont indépendantes du blocage conventionnel des récepteurs de l'histamine. (36,37)

Une revue Cochrane exhaustive de 2012 a analysé les données de six essais cliniques randomisés portant sur les antagonistes des récepteurs H2 comme traitements adjuvants du cancer colorectal réséqué. (28) Cette revue a regroupé les données de 1 229 patients et a mis en évidence une tendance à l'amélioration de la survie lorsque les antagonistes des récepteurs H2 étaient utilisés en traitement adjuvant ( $HR = 0,70$  ; IC à 95 %, 0,48–1,03 ;  $p = 0,07$ ). L'analyse des cinq essais cliniques portant sur la cimétidine et incluant 421 patients a révélé une amélioration statistiquement significative de la survie globale ( $HR = 0,53$  ; IC à 95 %, 0,32–0,87). Les auteurs ont conclu que la cimétidine semble conférer un bénéfice en termes de survie lorsqu'elle est administrée en complément d'une résection chirurgicale à visée curative des cancers colorectaux.

Les données probantes soutiennent fortement l'intégration de la cimétidine dans les protocoles de traitement des patients atteints d'un cancer colorectal sélectionnés de manière appropriée, en particulier ceux présentant une atteinte ganglionnaire et des tumeurs exprimant des niveaux élevés d'antigènes sialyl Lewis. Les études cliniques ont utilisé différents schémas posologiques de cimétidine, les essais les plus concluants administrant 800 mg par voie orale chaque jour. L'étude japonaise initiale a débuté le traitement deux semaines après l'intervention chirurgicale et l'a poursuivi pendant un an. Le succès de la cimétidine dans le cancer colorectal n'a pas été reproduit dans d'autres cancers. Étant donné que la cimétidine augmente les concentrations plasmatiques de propranolol, la posologie de ce dernier doit être ajustée avec précaution. (38)

## Suggestions de protocole périopératoire

L'approche pharmacologique périopératoire optimale pour réduire les métastases reste inconnue, de même que la durée idéale du traitement. Cependant, compte tenu d'un rapport bénéfice-risque favorable, l'association de méthacrolimus (MCP) et de propranolol devrait être envisagée chez la plupart des patients. Le MCP à la dose de 14 g/jour devrait être instauré au moins cinq jours avant l'intervention chirurgicale et poursuivi pendant six à douze mois après celle-ci.

Il est recommandé d'administrer du propranolol à une dose de 40 à 80 mg deux fois par jour pour maintenir une fréquence cardiaque au repos supérieure à 60-70 battements par minute. La posologie du propranolol doit être ajustée avec précaution chez les patients prenant également de la cimétidine, et l'anesthésiste doit être informé de la prise d'un bêta-bloquant par le patient.

En postopératoire, les patients doivent poursuivre un traitement par propranolol à dose dégressive pendant deux à quatre semaines.

L'administration périopératoire d'inhibiteurs de la COX-2 doit être envisagée chez les patients à haut risque de métastases et présentant un profil cardiaque favorable. La cimétidine doit être envisagée chez les patients opérés d'un cancer colorectal, à la dose de 800 mg/jour, débutant au moins cinq jours avant l'intervention et se poursuivant jusqu'à un an après. Ce traitement doit être associé à la prise de 14 g/jour de méthacrolimus (MCP).

## Références

1. Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mécanismes de la métastase. *Breast Cancer Res.* 2008;10 (Suppl 1):S2.
2. van der Bij GJ, Oosterling SJ, Beelen RH, Meijer S, Coffey JC, van Egmond M. La période périopératoire représente une opportunité thérapeutique sous-exploitée chez les patients atteints d'un cancer colorectal. *Ann Surg.* 2009;249(5):727-734.
3. Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, Futamura M, Saji S. Détection significative de cellules cancéreuses circulantes dans le sang par réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse lors de la résection du cancer colorectal. *Ann Surg.* 2000;232(1):58-65.
4. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Mesures prophylactiques potentielles contre l'immunosuppression postopératoire : pourraient-elles réduire les taux de récidive chez les patients oncologiques ? *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):972-992.
5. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Réponse systémique des cytokines après une chirurgie majeure. *Br J Surg.* 1992;79(8):757-760.
6. Wu FP, Sietses C, von Blomberg BM, van Leeuwen PA, Meijer S, Cuesta MA. Réponse inflammatoire systémique et péritonéale après résection colique laparoscopique ou conventionnelle chez les patients atteints de cancer : un essai prospectif randomisé. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(2):147-155.
7. Tsuji M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. La cyclooxygénase régule l'angiogenèse induite par les cellules cancéreuses du côlon. *Cellule.* 1998;93(5):705-16.
8. Chu J, Lloyd FL, Trifan OC, Knapp B, Rizzo MT. Implication potentielle de la voie de la cyclooxygénase-2 dans la régulation de l'angiogenèse et de la croissance tumorales associées au cancer du pancréas. *Mol Cancer Ther.* 2003;2(1):1-7.
9. Weiss W. Implications du taux de croissance tumorale pour l'histoire naturelle du cancer du poumon. *J Occup Med.* 1984;26(5):345- 352.
10. von Fournier D, Weber E, Hoeffken W, Bauer M, Kubli F, Barth V. Taux de croissance de 147 carcinomes mammaires. *Cancer.* 1980;45(8):2198-2207.
11. Arai T, Kuroishi T, Saito Y, Kurita Y, Naruke T, Kaneko M. Temps de doublement tumoral et pronostic chez les patients atteints de cancer du poumon : évaluation à partir de radiographies thoraciques et d'une étude de suivi clinique. Groupe japonais de recherche sur le dépistage du cancer du poumon. *Jpn J Clin Oncol.* 1994;24(4):199-204.
12. Demichelis R, Valagussa P, Bonadonna G. La chirurgie modifie-t-elle la cinétique de croissance des micrométastases du cancer du sein ? *Br J Cancer.* 2001;85(4):490-492.
13. Yu LG, Andrews N, Zhao Q, et al. L'interaction de la galectine-3 avec le disaccharide de Thomsen-Friedenreich sur la MUC1 associée au cancer entraîne une augmentation de l'adhérence endothéliale des cellules cancéreuses. *J Biol Chem.* 2007;282(1):773-781.
14. Glinsky VV, Raz A. Propriétés anti-métastatiques de la pectine d'agrumes modifiée : une balle, de multiples cibles. *Carbohydr Res.* 2009;344(14):1788-1791.
15. Picot-Allain MCN, Neergheen VS. La pectine, un biopolymère aux multiples facettes dans la gestion du cancer : une revue. *Helijon.* 2023;9(11):e22236.
16. Liu HY, Huang ZL, Yang GH, Lu WQ, Yu NR. Effet inhibiteur de la pectine d'agrumes modifiée sur les métastases hépatiques dans un modèle murin de cancer du côlon. *World J Gastroenterol.* 2008;14(48):7386-7391.
17. Nangia-Makker P, Hogan V, Honjo Y, et al. Inhibition de la croissance et de la métastase des cellules cancéreuses humaines chez la souris nue par l'ingestion orale de pectine d'agrumes modifiée. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(24):1854-1862.
18. Keizman D, Frenkel M, Peer A, et al. Traitement par pectine d'agrumes modifiée dans le cancer de la prostate non métastatique en rechute biochimique : résultats à long terme d'une étude prospective de phase II. *Nutrients.* 2023;15(16):3533.
19. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, et al. L'utilisation périopératoire de bêta-bloquants et d'inhibiteurs de la COX-2 pourrait améliorer l'immunocompétence et réduire le risque de métastases tumorales. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):2042-2052.
20. Haldar R, Ricon-Becker I, Radin A, et al. Le blocage périopératoire de la COX2 et des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques améliore les biomarqueurs de métastase tumorale, d'immunité et d'inflammation dans le cancer colorectal : un essai contrôlé randomisé. *Cancer.* 2020;126(17):3991-4001.

21. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, et al. Le blocage périopératoire de la COX-2 et des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques améliore les biomarqueurs métastatiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein : résultats d'un essai randomisé de phase II. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4651-4661.
22. Teerawattananon C, Tantayakom P, Suwanawiboon B, Katchamart W. Risque d'hémorragie périopératoire lié aux inhibiteurs hautement sélectifs de la cyclooxygénase-2 : revue systématique et méta-analyse. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(4):520-528.
23. Kharasch ED. Inhibiteurs de la COX-2 périopératoires : connaissances et défis. *Anesth Analg.* 2004;98(1):1-3.
24. Lee JW, Shahzad MM, Lin YG, et al. Le stress chirurgical favorise la croissance tumorale dans le carcinome ovarien. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2695-2702.
25. Hiller JG, Cole SW, Crone EM, et al. Le blocage bêta préopératoire par propranolol réduit les biomarqueurs de métastase dans le cancer du sein : un essai randomisé de phase II. *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):1803-1811.
26. Ben-Eliyahu S. L'excision tumorale comme une roulette russe métastatique : interventions périopératoires pour améliorer la survie à long terme des patients atteints de cancer. *Trends Cancer.* 2020;6(11):951-959.
27. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De Kock M. L'utilisation peropératoire de kétorolac ou de diclofénac est associée à une amélioration de la survie sans maladie et de la survie globale dans la chirurgie conservatrice du cancer du sein. *Br J Anaesth.* 2014;113 Suppl 1:i82-i87.
28. Deva S, Jameson M. Antagonistes des récepteurs de type 2 de l'histamine comme traitement adjuvant du cancer colorectal réséqué. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):Cd007814.
29. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Bêta-bloquants et mortalité par cancer du sein : une étude basée sur la population. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2635-2644.
30. Ricon-Becker I, Haldar R, Simon MS, et al. Effet de l'inhibition périopératoire de la COX-2 et des bêta-adrénergiques sur la survie sans maladie à 5 ans dans le cancer colorectal : un essai pilote randomisé contrôlé de prévention des métastases colorectales (COMPIT). *Eur J Surg Oncol.* 2023;49:655-661.
31. Valsecchi ME, Pomerantz SC, Jaslow R, Tester W. Réduction du risque de métastases osseuses chez les patientes atteintes d'un cancer du sein qui utilisent des inhibiteurs de la COX-2. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(4):225-230.
32. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, et al. Les analgésiques peropératoires influencent-ils la récidive du cancer du sein après une mastectomie ? Une analyse rétrospective. *Anesth. Analg.* 2010;110(6):1630-1635.
33. Forget P, Bouche G, Duhoux FP, et al. Kétorolac peropératoire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque. Un essai clinique prospectif, randomisé et contrôlé par placebo. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225748.
34. Adams WJ, Morris DL. Cimétidine à court terme et survie avec le cancer colorectal. *Lancet.* 1994;344(8939- 8940):1768-1769.
35. Matsumoto S. Cimétidine et survie au cancer colorectal. *Lancet.* 1995;346(8967):115.
36. Kobayashi K, Matsumoto S, Morishima T, Kawabe T, Okamoto T. La cimétidine inhibe l'adhérence des cellules cancéreuses aux cellules endothéliales et prévient les métastases en bloquant l'expression de la sélectine E. *Cancer Res.* 2000;60(14):3978-3984.
37. Eaton D, Hawkins RE. Cimétidine dans le cancer colorectal - les effets sont-ils immunologiques ou médiés par l'adhésion ? *Br J Cancer.* 2002;86(2):159-160.
38. Mutschler E, Spahn H, Kirch W. L'interaction entre les antagonistes des récepteurs H2 et les bêta-bloquants. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17 Suppl 1(Suppl 1):51s-57s.



GRÂCE À VOUS, CECI

« Médicaments préopératoires réutilisés pour réduire les métastases »

LE GUIDE EST GRATUIT !

Nous sommes financés à 100 % par des dons. Votre don nous permet de mener à bien ces recherches essentielles.  
et créer ces ressources GRATUITES qui peuvent sauver des vies.

IMA est une organisation à but non lucratif (501(c)(3)). Votre don est déductible d'impôt.

Visitez [IMAhealth.org](http://IMAhealth.org)  
Pour faire un don, cliquez ici.  
ressources et séjour  
Connecté !



Numériser pour soutenir