52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Médecins. Conférences d'Actualisation
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

# Quels choix anesthésiques pour la chirurgie carcinologique?

X. Capdevila*, C. Dadure

*Département d'Anesthésie et Réanimation A, Hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, 375 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier cedex 5*

*Correspondant : x-capdevila@chu-montpellier.fr

## POINTS ESSENTIELS

- L'évolution de cellules cancéreuses en métastases cliniques dépend de l'activité immunitaire antimétastatique et la capacité de la tumeur à proliférer et générer de nouveaux vaisseaux sanguins (néo-angiogenèse)
- La chirurgie et le stress opératoire libèrent des cellules tumorales dans la circulation et déprime l'immunité cellulaire, y compris les fonctions des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules tueuses naturelles
- L'anesthésie *per se* diminue les fonctions immunitaires, notamment les fonctions des neutrophiles, des macrophages, des cellules dendritiques, des lymphocytes T et des cellules tueuses naturelles.
- Le traitement efficace de la douleur postopératoire peut jouer un rôle très important dans la limitation de la migration métastastatique après chirurgie pour cancer.
- Les opiacés utilisés en per et postopératoire inhibent les fonctions immunitaires cellulaires et humorales chez l'homme et ont des propriétés proangiogéniques naturelles.
- Dans une analyse rétrospective, l'anesthésie et l'analgésie paravertébrales pour la chirurgie du cancer du sein diminuent par quatre le risque de récidive ou de métastase pendant les premières années de suivi.
- De la même façon, l'anesthésie péridurale pour la résection de la prostate réduit de 65% la récidive biochimique du cancer de la prostate ou améliore le pronostic carcinologique dans les deux premières années suivant une chirurgie colique.
- Des études prospectives, randomisées, de taille importante, centrées sur des cancers présentant un risque élevé de récidive sont nécessaires afin de déterminer si l'anesthésie et l'analgésie régionales ont un potentiel cliniquement important de réduction de la récidive d'un cancer après une chirurgie potentiellement curative du cancer.

## INTRODUCTION

Le système immunitaire cellulaire et humoral, a été développé pour nous protéger non seulement contre l'infection, mais aussi d'une altération du métabolisme ou de la division cellulaires évoluant vers un cancer. La réaction au stress périopératoire affecte notre système immunitaire. Pour la plupart des cancers, le traitement implique souvent la résection chirurgicale de la tumeur primitive. Les chirurgies de résection tumorale sont généralement associées à une libération systémique de cellules tumorales. Par voie de conséquence, il peut légitimement être évoqué chez les patients subissant une chirurgie carcinologique (souvent associée à la libération de cellules cancéreuses dans l'organisme) une altération des défenses contre les métastases au moment où ils ont le plus besoin. De nombreux de patients ont déjà des micro-métastases et des cellules tumorales qui diffusent lors de la chirurgie [1, 2, 3]. L'évolution de cellules cancéreuses en métastases cliniques dépend de l'activité immunitaire antimétastatique et la capacité de la tumeur à proliférer et générer de nouveaux vaisseaux sanguins (néo-angiogenèse) [4, 5, 6].Cela soulève la question de savoir si certaines techniques d'anesthésie/d'analgésie peuvent améliorer la capacité de l'organisme à éliminer les cellules cancéreuses et ainsi améliorer la survie. Des données récentes suggèrent que c'est effectivement le cas.

## QUELS FACTEURS PÉRIOPÉRATOIRES SONT EN CAUSE DANS L'ALTÉRATION DES DÉFENSES IMMUNITAIRES?

Au moins trois facteurs périopératoires font pencher la balance vers une progression de la maladie résiduelle:

### *Chirurgie et stress opératoire*

Le contrôle de la réponse immunitaire au cours de la circulation des cellules tumorales et des micro-métastases est principalement sous la dépendance de l'immunité à médiation cellulaire, qui comprend des lymphocytes T cytotoxiques, les cellules NK (natural killer), les cellules dendritiques et les macrophages. Un certain nombre de médiateurs de l'inflammation, tels l'interféron et les interleukines, en particulier l'INF γ et l'IL12 et les cytokines Th1 augmentent l'activité cytotoxique des lymphocytes T et des cellules NK. De plus les cytokines de type Th2 sont impliqués dans l'augmentation de l'immunité humorale. La suppression des réponses de type Th1et Th2 altère fortement la réponse immunitaire à l'agression oncologique. La chirurgie libère des cellules tumorales dans la circulation [1, 2,3] et déprime l'immunité cellulaire, y compris les fonctions des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules tueuses naturelles [7, 8, 9, 10]. Dans le même temps, la stimulation β-adrénergique, qui augmente pendant les états de stress, supprime l'activité NK et favorise les métastases. Des études humaines démontrent que de faibles niveaux d'activité NK périopératoires sont associés à une morbidité accrue lors de cancers8 Le traumatisme chirurgical réduit les concentrations en circulation de facteurs anti-angiogéniques liés à la tumeur (l'angiotensine et l'endostatine) [11, 12, 13, 14]. L'angiogenèse est un processus complexe impliquant les composants de la matrice extracellulaire et réglementé par de multiples facteurs angiogéniques, dont

l'interleukine 6, 8, et 1β, la cyclooxygénase 2, l'oxyde nitrique, le facteur de nécrose tumorale, et le facteur de croissance endothélial [15, 16]. La chirurgie augmente les concentrations de facteurs proangiogéniques, et libère les facteurs qui favorisent la croissance locale et à distance de tissus cancéreux [5].Il est conceptuellement concevable, mais non démontré, que des approches mini-invasives puissent avoir moins d'effet sur le système immunitaire.

### *Anesthésie et douleur postopératoire*

L'anesthésie diminue les fonctions immunitaires, notamment les fonctions des neutrophiles, des macrophages, des cellules dendritiques, des lymphocytes T et des cellules tueuses naturelles [17, 18, 19, 20]. Melamed et al. [21] ont démontré chez le rat que la kétamine, le thiopental et l'halothane réduisaient l'activité des cellules NK et généraient une rétention accrue de tumeurs du poumon ou de métastases pulmonaires. Le nombre de cellules circulantes NK par millilitre de sang était réduit par la kétamine et le thiopental de manière significative. L'effet de la kétamine, en particulier, peut résulter de ses propriétés stimulantes adrénergiques, qui suppriment l'activité des cellules NK et favorisent les métastases. En revanche, le propofol ne semble pas avoir d'incidence sur la migration ou la rétention de métastases, ce qui peut être lié à sa (faible) activité antagoniste β-adrénergique [22]. Le traitement de la douleur postopératoire peut jouer un rôle très important dans la limitation de la migration métastastatique après chirurgie pour cancer. Page et al. [9]. ont démontré chez le rat que le soulagement de la douleur atténue l'augmentation induite par la chirurgie de la sensibilité métastatique, probablement en raison de la réduction de la réponse au stress. Ils ont démontré que l'administration intrathécale de bupivacaïne préopératoire associée à de la morphine améliorait significativement la résistance de l'hôte à l'augmentation induite par la chirurgie des métastases pulmonaires.

### *Opiacés*

Les opiacés utilisés en per et postopératoire inhibent les fonctions immunitaires cellulaires et humorales chez l'humain [17, 23, 24]. De plus, la morphine a des propriétés pro-angiogéniques naturelles et favorise la croissance de tumeur du sein chez le rongeur [25].

## QUELS INTERETS POUR L'ANESTHÉSIE/ANALGÉSIE REGIONALE

L'anesthésie et l'analgésie régionales doivent atténuer ou limiter ces effets secondaires. L'anesthésie régionale atténue la réponse de stress neuroendocrinien lié à la chirurgie en bloquant la transmission neuronale afférente et en l'empêchant d'atteindre le système nerveux central, où elle activerait la réponse au stress, et en bloquant l'activation efférente descendante du système nerveux sympathique [26, 27]. L'analgésie par voie régionale réduit ou élimine le besoin d'agents d'anesthésiques volatils ou l'analgésie par opiacés.

### *Données animales*

L'utilisation de l'anesthésie péridurale atténue la réponse au stress chirurgical, et empêche l'inhibition du système immunitaire.

Comme on peut s'y attendre, il a été démontré que la rachianesthésie aide à préserver la fonction des cellules tueuses naturelles et réduit la charge métastatique aux poumons [7] et de la même façon l'analgésie per et postopératoire n'utilisant pas les opiacés aide à conserver la fonction des cellules tueuses naturelles et réduit la propagation métastatique du cancer chez le rongeur [8, 9]. De façon plus paradoxale, lorsqu'ils sont administrés par voie intrathécale, les opiacés ne semblent pas exercer les mêmes effets immunosuppresseurs que ceux observés après leur administration systémique. Cette constatation a d'importantes conséquences cliniques, car les analgésies périmédullaires par les anesthésiques locaux sont souvent complétées par de petites doses d'opiacés. L'analgésie péridurale inhibe la réponse neuroendocrinienne et diminue la production d'adrénaline et de noradrénaline. Dans un modèle de souris subissant une laparotomie pendant une anesthésie au sévoflurane, le nombre des métastases hépatiques augmente considérablement par rapport à une anesthésie au sévoflurane associée à une rachianesthésie. Les anesthésiques locaux intrathécaux ont atténué la suppression de la fonction tumoricide de cellules mononucléées du foie, sans doute en préservant l'équilibre Th1/Th2et réduisant de fait la production de métastases [28].

### *Données liées aux études cliniques*

Quatre études cliniques rétrospectives soutiennent cette théorie.

- La probabilité de récidive des mélanomes est de 40 % plus élevée chez les patients recevant une anesthésie générale plutôt que locale [29].
- L'anesthésie et l'analgésie paravertébrales pour la chirurgie du cancer du sein. Exadaktylos et al. [30] suggèrent dans une analyse rétrospective que l'anesthésie et l'analgésie paravertébrale pour la chirurgie du cancer du sein diminuent par quatre le risque de récidive ou de métastase pendant les premières années de suivi. Cette étude a examiné les données de 129 patients ayant subi une mastectomie et un curage axillaire du cancer du sein. Le suivi dans le temps était de 32 ± 5 mois. La récurrence et la survie sans métastase était de 94% (95% intervalle de confiance, 87-100%) et 82% (74-91%) à 24 mois et 94% (87-100%) et 77% (68-87% ) à 36 mois dans les groupes cas anesthésie paravertébrale et générale respectivement ($p$ = 0,012). Ces données suggèrent de façon très surprenante que l'anesthésie régionale pourrait être plus efficace que la chimiothérapie postopératoire pour réduire les métastases.
- Il en est de même pour la chirurgie de colectomie totale pour cancer [31]
- Biki et al. [32] ont rapporté que l'anesthésie péridurale pour la résection de la prostate réduisait le risque de récidive. Les auteurs ont constaté que la technique péridurale a été associée à une réduction de 65% de la récidive biochimique du cancer de la prostate défini par l'antigène prostatique spécifique qui est augmenté après l'opération. Pour cette indication, une très récente étude a évalué la récidive biochimique après une résection de cancer de la prostate chez 99 patients qui, dans une étude précédente, avaient été randomisés pour recevoir une anesthésie générale ou péridurale [33]. Parmi ces patients, 22 n'ont pas pu être suivis, ce qui laissait 77 patients dont les données pouvaient être analysées. Une récidive a été observée chez 11 des 35 (31 %) patients du groupe péridural et 17 des 42 (40 %) patients du groupe anesthésie générale (NS).

Alors que ces étaient légèrement (mais pas significativement) en faveur de l'anesthésie péridurale, l'analyse par test logarithmique par rang a donné un taux de risque de 1,3 en faveur de l'anesthésie générale. En fait, les intervalles de confiance de 95 % pour le taux de risque allaient de 0,6 à 2,7, des écarts très larges. Cette analyse rétrospective d'une étude randomisée réalisée dans un autre but, et parce qu'elle a été conçue autour d'un critère d'évaluation différent manque de puissance quand il s'agit d'évaluer la récidive du cancer. Les deux équipes concluent que leurs études respectives n'offrent rien qui puisse être considéré comme des résultats définitifs permettant de conclure que l'anesthésie régionale protège ou non contre la récidive du cancer de la prostate. Les auteurs appellent à la réalisation d'études prospectives de grande envergure.

## CONCLUSION

Il est encore trop tôt pour recommander des types spécifiques de médicaments pour une anesthésie adaptée à la chirurgie carcinologique ou de recommander une technique d'anesthésie régionale. Si la réduction des anesthésiques halogénés ou des opiacés est un des principaux facteurs, alors il pourrait être possible d'obtenir des avantages similaires en utilisant des médicaments comme la dexmédétomidine ou la lidocaïne intraveineuse [34]. Des études prospectives, randomisées, de taille importante seront nécessaires afin de déterminer si l'anesthésie et l'analgésie régionales ont un potentiel cliniquement important de réduction de la récidive d'un cancer après une chirurgie potentiellement curative du cancer. Les études les plus démonstratives seront indiscutablement celles centrées sur des cancers présentant un risque élevé de récidive.

## REFERENCES

1. Eschwege P, Dumas F, Blanchet P, et al. Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy. Lancet 1995; 346: 1528–30.

2. Foss OP, Brennhovd IO, Messelt OT, Efskind J, Liverud K. Invasion of tumor cells into the bloodstream caused by palpation or biopsy of the tumor. Surgery 1966; 59: 691–5.

3. Denis MG, Lipart C, Leborgne J, et al. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. Int J Cancer 1997; 74: 540–4.

4. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med 1995; 1: 149–53.

5. ShakharG, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? Ann Surg Oncol 2003; 10: 972–92.

6. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. Nat Immunol 2001; 2: 293–9.

7. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben- Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. Anesthesiology 2001; 94: 1066–73.

8. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. Int J Cancer 1999; 80: 880–8.

9. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. Pain 2001; 90: 191–9.

10. Wong IH, Lau WY, Leung T, Yeo W, Johnson PJ. Hematogenous dissemination of hepatocytes and tumor cells after surgical resection of hepatocellular carcinoma: a quantitative analysis. Clin Cancer Res 1999; 5: 4021–7.

11. Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. Annu Rev Med 1998; 49: 407–24.

12. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell 1994; 79: 315–28.

13. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell 1997; 88: 277–85.

14. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA, editors. The Molecular Basis of Cancer. WB Saunders; 1995.

15. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. Clin Cancer Res 2003; 9: 4514–21.

16. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, et al. The influence of biobehavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. Nat Rev Cancer 2006; 6: 240–8.

17. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. Anesth Analg 2000; 90: 1411–4.

18. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. Clin Immunol Immunopathol 1997; 83: 190–4.

19. Markovic SN, Knight PR, Murasko DM. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane. Anesthesiology 1993; 78: 700–6.

20. Shapiro J, Jersky J, Katzav S, Feldman M, Segal S. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors. J Clin Invest 1981; 68: 678–85.

21. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. Anesth Analg 2003;97:1331-9.

22. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. Anesth Analg 1999;89:604-8.

23. Beilin B, Shavit Y, Hart J, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. Anesth Analg 1996; 82: 492–7.

24. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. Anesthesiology 1995; 83: 500–8.

25. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. Cancer Res 2002; 62: 4491–8.

26. Kehlet H. The stress response to surgery. In: Cousins MJ, Brindenbaugh PO, editors. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1998 .

27. Buggy DJ, Smith G. Epidural anaesthesia and analgesia: better outcome after major surgery? Growing evidence suggests so. BMJ 1999; 319: 530–1.

28. Wada H, Seki S, Takahashi T, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. Anesthesiology 2007;106:499-506

29. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. Melanoma Res 2000; 10: 165–9.

30. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? Anesthesiology 2006; 4: 660–4.

31. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. Anesth Analg 2008 ;107:325-32.

32. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology 2008; 109: 180–7.

33. Tsui BCH, Rashiq S, Schopflocher D, Murtha A, Broemling S, Pillay J, Finucane BT. Epidural anesthesia and cancer recurrence rates after radical prostatectomy. Can J Anesth 2010; 57: 107-112

34. Arain MR, Buggy DJ. Anaesthesia for cancer patients. Curr Opin Anaesthesiol 2007;20:247-53.