

SECCIÓN DOCENTE

Influencia de la técnica anestésica en el riesgo de recidiva tumoral en el cáncer de mama tras la cirugía

M. Cortiñas Sáenz¹, M. A. Lorenzo Campos², M. B. Menoyo Alonso¹, I. Navarro Méndez¹

Servicios de ¹Anestesiología y Reanimación y ²Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería

RESUMEN

La enfermedad metastásica es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer. La técnica anestésica y los diversos fármacos empleados pueden interactuar con el sistema inmune celular y modificar los resultados a largo plazo. Hay un interés particular en la actualidad en el efecto de la anestesia regional, que pudiera ser beneficiosa en ciertas cirugías oncológicas. Análisis retrospectivos han demostrado un beneficio de la anestesia-analgésia paravertebral en los resultados tras cirugía del cáncer de mama.

La evidencia disponible sugiere que los agentes anestésicos tienen efectos a corto plazo reversible en la inmunidad del huésped, y no existe todavía ninguna evidencia que sugiera que una técnica de anestesia se asocie con mejores resultados en pacientes con cáncer.

Palabras clave: Anestesia general. Anestesia regional. Cáncer. Tratamiento en cáncer. Cáncer de mama. Resultados. Periodo perioperatorio.

ABSTRACT

Metastatic disease is the most important cause of cancer-related death. Anaesthetic technique and drug choice can interact with the cellular immune system and effect long-term outcome. There is particular interest at present in the effect of regional anaesthesia, which appears to be beneficial. Retrospective analyses have shown an outcome benefit for paravertebral analgesia for breast cancer surgery.

Available evidence suggests that anaesthetic agents have short-term reversible effects on host immunity, and there is as yet no evidence to suggest that one anaesthetic technique is associated with better outcomes in cancer patients.

Key words: General anaesthesia. Regional anaesthesia. Cancer. Cancer treatment. Breast cancer. Outcome. Perioperative.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama primario (CMP) es la neoplasia más frecuente en mujeres, y es considerado como la segunda causa de muerte por cáncer, solo superada por el cáncer de pulmón (1). El pronóstico del CMP está influenciado por múltiples características del tumor como son: su tamaño, grado histológico, afectación de ganglios linfáticos, presencia de diversos receptores hormonales y factores moleculares. Los potenciales factores pronósticos y predictivos en el CMP son numerosos y estos crecen continuamente, pero de estos factores, los realmente validados son escasos.

Hace más de 30 años, Freud publicó que las pacientes intervenidas de CMP con éter presentaban peor supervivencia a largo plazo que aquellas en que la anestesia se realizó con halotano, y postulaba la posible implicación del sistema hipotálamo-hipofisario y de diversas alteraciones de la inmunidad en el crecimiento e implantación de las metástasis tumorales. A pesar de ser un área de conocimiento novedosa y excitante, estos trabajos quedaron en el olvido, y solo tras la publicación por Exadaktylos y cols. (2) en el año 2006 del artículo "Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis?" se ha iniciado una nueva etapa de creciente interés en este campo. Dicho trabajo se presenta con una metodología correcta, pues las características de las pacientes, cirugía, presentación del tumor y factores pronósticos eran similares en los dos grupos, y avala la existencia de un efecto protector de la anestesia y/o analgesia regional. En este estudio retrospectivo de 129 pacientes sometidas a mastectomía con linfadenectomía (50 mujeres con anestesia combinada con catéter

paravertebral frente a 79 pacientes con anestesia general y morfina en el postoperatorio) se presenta, como resultados a los 36 meses tras la intervención, una supervivencia sin recidivas y metástasis del 94% (intervalo de confianza del 95%: 87-100%) en el grupo paravertebral frente a solo del 77% (68-87%) en las pacientes que recibieron anestesia general ($p = 0,012$).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

Un número creciente de publicaciones médicas avalan la hipótesis de que la respuesta al estrés quirúrgico y otros factores pudieran aumentar la probabilidad de diseminación y la metástasis durante el periodo perioperatorio en la cirugía del cáncer. El manejo anestésico del paciente con oncológico, por lo tanto, podría influir en el resultado a largo plazo. Diversos estudios preclínicos sugieren que un enfoque beneficioso debería incluir una selección de diversos fármacos. A modo de ejemplo de la importancia del manejo anestésico, y en este sentido, varios trabajos han relacionado bajos valores de índice bispectral-BIS (monitor de la profundidad anestésica) como un predictor independiente de mortalidad a 1 año después de la cirugía no cardíaca. El trabajo de Kertai y cols. (3) halla un riesgo de muerte de un 29% por cada hora que el BIS permanezca con valores inferiores a 45.

El objetivo de este trabajo es revisar el estado actual de conocimientos de la posible relación entre la técnica anestésica durante la cirugía del CMP y el riesgo de recidiva tumoral.

METODOLOGÍA

La práctica médica basada en la evidencia se basa en la incorporación de la mejor evidencia científica disponible en la toma de decisiones clínicas. Es una fuente de información estructurada que incluye los siguientes pasos: búsqueda de respuesta en áreas de incertidumbre, el acceso a la mejor información, evaluación de la información para su validación y aplicación de esta información en la atención al paciente. Tras formularnos la pregunta “¿cuáles son los efectos sobre el cáncer de la anestesia?” se realizó una búsqueda consultando las bases de datos: Cochrane Library, Medline y CINAHL, con las palabras claves “anaesthesia, regional anaesthesia, breast cancer, immunity, sympathetic system, outcome, perioperative”. Se revisan 182 artículos publicados desde 1980 hasta 2010, incluidos estudios *in vitro*, en animales y en humanos.

INMUNIDAD Y CÁNCER

Para intentar explicar estos resultados y un posible modelo de la relación entre anestesia y CMP, se emplea

como símil la infección de la herida quirúrgica. Así, todas las cirugías conllevan una mínima contaminación perioperatoria y la posterior progresión a infección quirúrgica y diversos estados de sepsis depende en parte del estado inmune del paciente. Existe una fuerte evidencia de que el periodo decisivo para el establecimiento de la infección clínica es el tiempo intraoperatorio y las horas posteriores (4). Se conoce la existencia de factores perioperatorios moduladores del riesgo de infección, como son la normotermia y la concentración de oxígeno, mientras que la infección clínica no se detecta hasta varios días o semanas más tarde. Al igual que la contaminación bacteriana es inevitable durante la cirugía, los cirujanos durante la exéresis del CMP pueden diseminar el tumor de forma local o a distancia. Del mismo modo que el paso de contaminación bacteriana a infección clínica, la progresión de esta diseminación a recurrencia clínica y metástasis dependen de un equilibrio entre los mecanismos de defensa del huésped y la capacidad del tumor en los procesos de crecimiento, angiogénesis y migración (5,6). Pueden existir una serie de factores perioperatorios con influencia en la función inmune, y que se hallen implicados en el riesgo de recurrencia tumoral (4,7). Diversos trabajos parecen postular que la utilización de determinadas técnicas anestésicas y analgésicas regionales, podrían tener un efecto beneficioso en el enfermo oncológico candidato a cirugía, al disminuir la recurrencia tumoral y de metástasis. Este efecto podría ser multifactorial, y estar relacionado con la modulación del sistema inmunológico e inflamatorio postquirúrgico. Actualmente, se han publicado estudios retrospectivos que relacionan el empleo de diversas técnicas anestésicas regionales y el riesgo de recidiva tumoral en el CMP (2), próstata (8) y melanoma (9).

Los pacientes oncológicos se caracterizan por un estado proinflamatorio crónico, el cual se correlaciona con un aumento de la activación, promoción, supervivencia, proliferación, invasión, angiogénesis y metástasis de la célula tumoral (10-12). El proceso de angiogénesis es de vital importancia para la supervivencia tumoral, y está mediado por factores proangiogénicos como son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la prostaglandina E_2 (PGE_2), los cuales intervienen en el fenómeno de apoptosis y se asocian a enfermedad metastásica en el CMP, y por factores antiangiogénicos tipo angioestatinas y endostatinas (13,14). Este estado está exacerbado como respuesta a la agresión quirúrgica y conlleva de forma adicional una inhibición del sistema inmunológico, una intensa disminución de la función de los linfocitos citotóxicos (*natural killers*), y la liberación de radicales libres por los neutrófilos que reducirían la defensa del huésped contra la enfermedad residual y actuaría como factor adicional para la progresión y recurrencia tumoral. En la figura 1 se exponen el conocimiento actual de los diversos factores perioperatorios asociados a la reducción de la defensa del huésped contra la enfermedad mínima residual, como son la cirugía, anestesia y opiáceos (6,7,10-12).

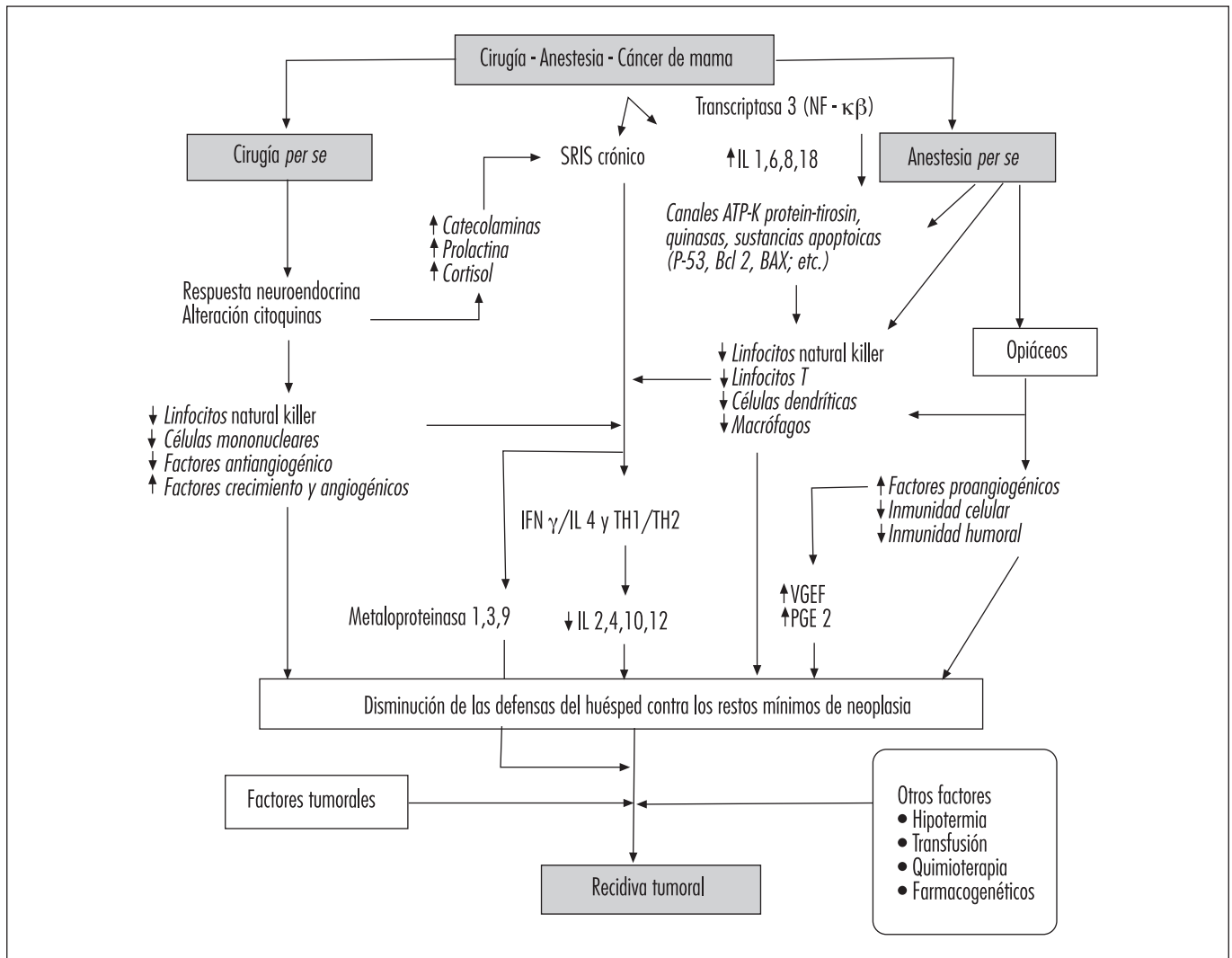


Fig. 1. Hipótesis de diversos factores anestésico-quirúrgicos implicados en la recurrencia tumoral.

POSIBLES VÍAS FARMACOLÓGICAS DE PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA TUMORAL

La cirugía *per se* puede liberar células tumorales a la circulación, disminuir la inmunidad celular y de diversos factores antiangiogénicos con un aumento de los factores proangiogénicos.

La anestesia general *per se* deteriora numerosas funciones inmunes (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y *natural killer*). Y así hallamos estudios que postulan los posibles efectos de opiáceos, anestesia regional, fármacos tipo COX, hipnóticos y una serie de coadyuvantes:

1. *Opiáceos*. El uso de “opioides” inhibe la inmunidad celular y humoral, y es conocido desde hace años que la morfina es proangiogénica y se ha demostrado que promueve el crecimiento de tumores de mama, mientras que

el empleo de fentanilo, alfentanilo y sufentanilo se relacionan con una inhibición inmunitaria dosis dependiente, y el tramadol no se implica en esta depresión inmunitaria (15-17). La cirugía y la anestesia conllevan una profunda respuesta neuroendocrina, metabólica e inmunitaria por interacción de diversas citoquinas (18,19). El sistema inmune está modulado por un complejo y no bien conocido sistema de citoquinas, con actividad antitumoral o protumoral, que regula la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP) asociadas con la capacidad de invasión tumoral y con un pobre pronóstico (20,21).

2. *Anestesia regional*. La anestesia-analgésica regional atenúa la respuesta endocrino-metabólica a la cirugía de mama con una optimización de la función inmune, alivia el dolor postoperatorio y minimiza la necesidad de opiáceos. La sumatoria de estos factores puede alterar la respuesta inmune del organismo. En el año 2001, el grupo de Ben-Yosef y cols. (22) publicó la primera evidencia de

que la anestesia regional puede reducir el número de metástasis pulmonares en un modelo de metástasis de CMP en roedores. El reciente trabajo de Looney y cols. (23), el cual es un estudio randomizado, controlado y aleatorizado que compara la anestesia general con la anestesia combinada (bloqueo paravertebral y general con propofol), aporta datos consistentes de que la técnica anestésica puede tener influencia en el pronóstico del CMP, hallándose una disminución de la concentración de VEGF en el grupo anestesia combinada, el cual es un potente factor proangiogénico. Otro reciente trabajo randomizado de Deegan y cols. (24), que compara la anestesia con propofol-bloqueo paravertebral con sevoflurano-opiáceos en cirugía de mama, halla que la modalidad suplementada con bloqueo paravertebral se asocia a una marcada disminución de los niveles de IL-1 β , MMP-3 y MMP-9, un incremento de IL-10 y una no variación en los valores de IL-2, 4, 5, 6, 8, 12, 13, TNF y MMP-1, mostrando de nuevo la influencia de la técnica en el grado de alteración del sistema inmune. La disregulación de la IL-1 β en el CMP es considerada como un marcador de mal pronóstico (25), y en el trabajo anteriormente referenciado se cuantifica la disminución de los valores de IL-1 β en un 26% en el grupo sevoflurano-opiáceos.

3. *Fármacos inhibidores de COX*. El uso de fármacos tipo inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) de forma crónica, especialmente de la familia COX-2, se ha relacionado en estudios epidemiológicos con una reducción de varios tipos de cáncer (colon, próstata y mama) (26) al promover la apoptosis e inhibición de los fenómenos de mutagénesis y angiogénesis (27). Actualmente, la FDA recomienda celecoxib como medicación coadyuvante vía oral en la poliposis familiar (28,29) su correlación con el CMP parece menos evidente; aun así, el protocolo de Exadaktylos incluye el uso de diclofenaco. Un artículo reciente de casos-controles con 18.368 pacientes con CMP, concluye que la toma crónica de fármacos tipo COX II es más efectiva que la de COX I, mientras que el consumo de paracetamol, un fármaco con actividad COX III no parece poseer actividad como quimioprotector (30). En dicho estudio la toma de rofecoxib de forma crónica durante dos años se asoció a una reducción del 46% del riesgo de CMP. El artículo de Forget y cols. (31) en 319 pacientes intervenidas de mastectomía por cáncer de mama, nos muestra que el riesgo de recurrencia de cáncer de mama tras cirugía es del 6 *versus* 17% ($p = 0,001$) en aquellas pacientes que recibieron una sola dosis de ketorolaco intravenoso antes de la incisión quirúrgica respecto a las que no se les administró. Este grupo no encuentra dicha asociación con diclofenaco, ketamina y clonidina.

4. *Agentes volátiles e inductores intravenosos*. Lo anteriormente descrito está en consonancia con varios estudios que afirman que el propofol sería el hipnótico ideal en la cirugía oncológica por varios mecanismos (32) como son: la inhibición de la COX II (33), la inhibición de la PGE (32) y menor atenuación de la inmunidad anti-

tumoral por medio de los *natural killers* (34); pero desafortunadamente, este fármaco no es un completo anestésico y es necesario suplementarlo con opiáceos durante la anestesia general.

5. *Agonistas α -2 adrenérgicos*. La adición de β -bloqueantes por inhibición de catecolaminas induce a los factores transcriptasa 3, que regulan la expresión de ciertos genes del sistema inmune, encargados del crecimiento y progresión tumoral (35-37).

6. *Estatinas*. Diversos trabajos hallan una reducción significativa con su empleo en la incidencia de cáncer en general, pero de manera más notoria en cáncer colorrectal, próstata, mama y cáncer de piel. Su papel en la carcinogénesis sería por sus efectos antiangiogénicos, antiinflamatorios e inmunomoduladores (37).

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Actualmente están en marcha tres ensayos internacionales, aleatorizados, randomizados y multicéntricos con miles de pacientes para evaluar la recidiva tumoral con un periodo de seguimiento a 10 años, en relación a la modalidad de anestesia empleada mediante análisis de Kaplan-Meier para probar esta hipótesis y, a finales de 2010, acabó la fase de inclusión de pacientes. Hasta el momento de publicación de resultados y la confirmación o no de la hipótesis a estudio, la modificación de la técnica anestésica de forma leve en pacientes intervenidas de CMP puede realizarse en los diversos hospitales sin incremento de la morbilidad y con una disminución de los costes por ingreso, y pudiera ser de modo adicional que redujera el riesgo de metástasis, una complicación que suele ser mortal en un número importante de pacientes. Esta afirmación puede avalarse por diversos trabajos norteamericanos y europeos, los cuales comprueban que este cambio en la técnica anestésica en la cirugía de mama conlleva asociada una disminución en la incidencia de vómitos postoperatorios, dolor crónico posquirúrgico, consumo de opiáceos y reingresos hospitalarios (37,38). Así, en Estados Unidos la cirugía de mama durante el periodo 2002-2004 se realizó con anestesia general sin bloqueo locoregional aproximadamente en un 97-100%, mientras que en la actualidad se estima en tan solo un 26% los casos que son realizados con anestesia general (39-41).

CONCLUSIÓN

En conclusión, aunque los diversos trabajos retrospectivos y observacionales deben considerarse solo como sugestivos y no confirmatorios, pueden permitir plantear la hipótesis de que las recurrencias tumorales pudieran estar influenciadas por la técnica anestésica. Los datos actuales, incluyendo estudios preclínicos y clínicos, sugieren que la selección de drogas anestésicas como el propofol,

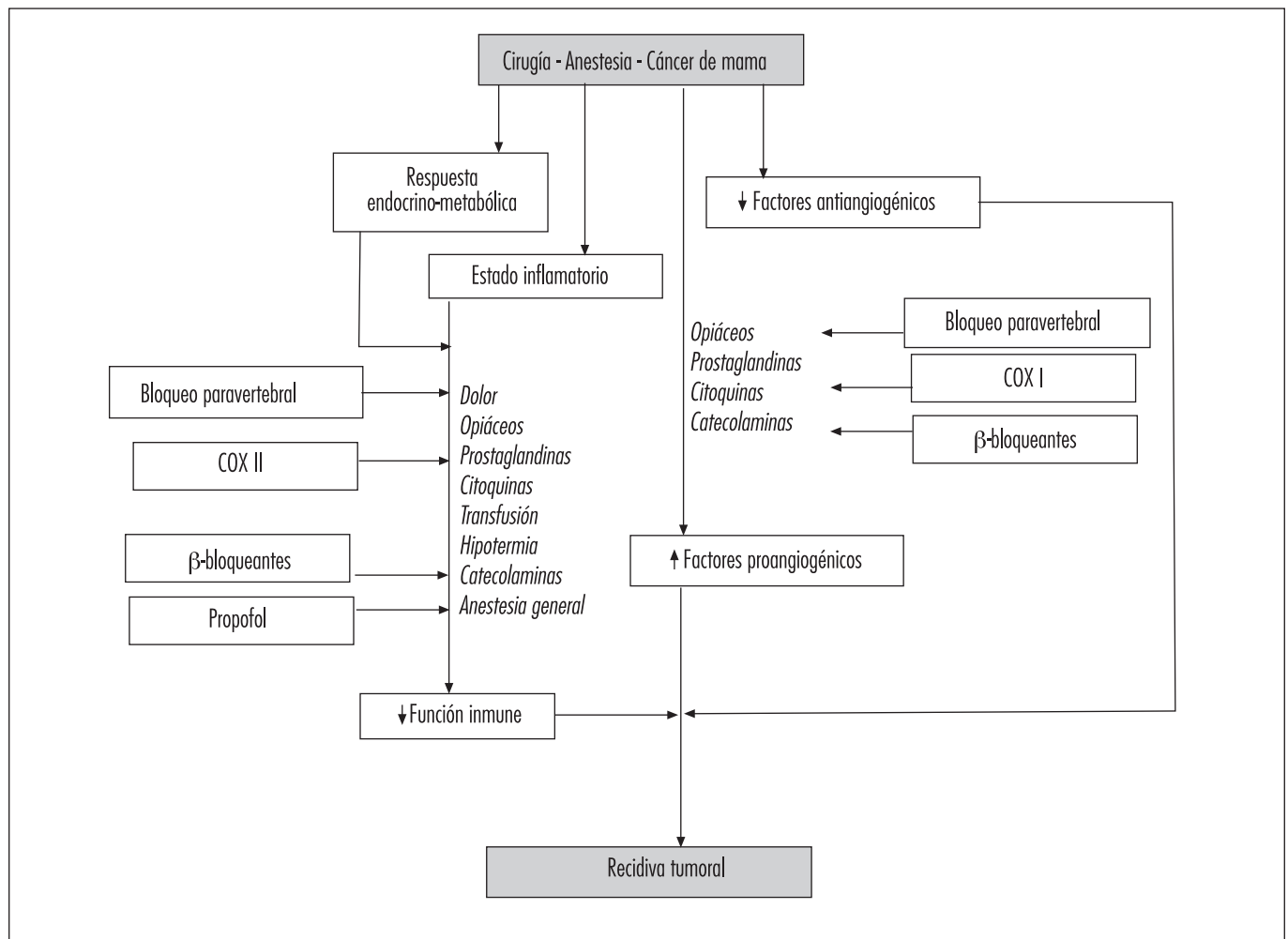


Fig. 2. Potenciales medidas farmacológicas profilácticas en la recurrencia tumoral.

minimizando el uso de agentes anestésicos volátiles, la coadministración de fármacos (inhibidores de la COX-II, β-bloqueantes, estatinas) y el empleo de anestesia regional pueden tener influencia en el pronóstico (32,42) (Fig. 2). El empleo del bloqueo paravertebral torácico como técnica anestésica intraoperatoria suplementada con anestesia general “suave” y posteriormente analgesia postoperatoria mediante dicho bloqueo neuroaxial pudiera conllevar una mejoría en las tasas de supervivencia en pacientes con CMP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bendre MS, Gaddy-Kurten D, Mon-Foote T, Takel NS, Skinner RA, Nicholas RW, et al. Expression of interleukin 8 and not parathyroid hormone y related protein by human breast cancer cells correlates with bone metastasis in vivo. *Cancer Res* 2002;62:5571-9.
2. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Daniel I, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105(4):660-4.
3. Kertai PN, Pal N, Palanca BJ, Lin N, Searleman SA, Zhang L, et al.

4. Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, Restky M. Does surgery unfavourably perturb the “natural history” of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur J Cancer* 2005;41:508-15.
5. 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.
6. van de Vijver MJ, He YD, van Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
7. Ben-Eliyahu S: The price of anticancer intervention: Does surgery promote metastasis? *Lancet Oncol* 2002;3:578-9.
8. Biki B, Mascha E, Moriarty, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: A retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008;109:180-7.
9. 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(2):165-9.
10. Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Anu Rev Med* 1998;49:407-24.

11. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88(2):277-85.
12. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006;6(3):240-8.
13. Eisinger AL, Prescott SM, Jones DA, Stafforini DM. The role of cyclooxygenase-2 and prostaglandins in colon cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007;82:147-54.
14. Farooqui M, Li Y, Rogers T, Poonawala T, Griffin RJ, Song CW, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer* 2007;97:1523-31.
15. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002;62(15):4491-8.
16. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspari L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90(6):1411-4.
17. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996;82(3):492-7.
18. Buggy DJ, Smith G. Epidural anaesthesia and analgesia: Better outcome after major surgery? Growing evidence suggests so. *BMJ* 1999;319:530-41.
19. 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(2):190-4.
20. Nicolini A, Carpi A, Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:325-37.
21. Eason MJ, Wyatt R. Paravertebral thoracic block: a reappraisal. *Anaesthesia* 1979;34:638-42.
22. 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(6):1066-73.
23. Looney M, Doran P, Buggy DJ. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology* 2010;113:1118-25.
24. Deegan C, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, et al. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:490-5.
25. Jin L, Yuan RQ, Fuchs A, Yao Y, Joseph A, Schwall R, et al. Expression of interleukin-1beta in human breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:421-34.
26. Bovill J. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth Analg* 2010;110(6):1524-5.
27. Ristimaki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res* 2002;62(3):632-5.
28. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, Redston M, Solomon SD, Kim K, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355(9):873-84.
29. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355(9):885-95.
30. In press as: Ashok V, Dash C, Rohan TE, Sprafka JM, Terry PD. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and breast cancer risk. *Breast* 2011;20(1):66-70.
31. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legendre C, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg* 2010;110:1630-5.
32. Siddiqui R, Zerouga M, Wu M, Castillo A, Harvey K, Zaloga GP, et al. Anticancer properties of propofol-docosahexaenoate and propofol-eicosapentaenoate on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2005;7:645-54.
33. Inada T, Kubo K, Kambara T, Shino K. Propofol inhibits cyclooxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can J Anaesth* 2009;56:222-9.
34. Kushida A, Inada T, Shingu K. Enhancement of antitumor immunity after propofol treatment in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007;29:477-86.
35. Hasegawa H, Saiki I. Psychosocial stress augments tumor development through beta-adrenergic activation in mice. *Jpn J Cancer Res* 2002;93:729-35.
36. Palm D, Lang K, Niggemann B, Drell TL, Masur K, Zaenker KS, et al. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers. *Int J Cancer* 2006;118:2744-9.
37. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg* 2010;110:1636-43.
38. Curatolo M. Adding regional analgesia to general anaesthesia: increase of risk or improved outcome? *Eur J Anaesthesiology* 2010;27(7):586-91.
39. Neumayer L, Schiffner TL, Henderson WG, Khuri SF, El-Tamer M. Breast cancer surgery in Veterans Affairs and selected university medical centers: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007;204(6):1235-41.
40. Kitowski NJ, Landercasper J, Gundrum J, De Maiffe BM, Chestnut DH, Bottcher ML, et al. Local and paravertebral block anesthesia for outpatient elective breast cancer surgery. *Arch Surg* 2010;145(6):592-4.
41. Layeeque R, Siegel E, Kass R, Henry-Tillman RS, Colvert M, Mancino A, et al. Prevention of nausea and vomiting following breast surgery. *Am J Surg* 2006;191(6):767-72.
42. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):972-92.