

ORIGINAL

Bloqueo paravertebral torácico. Resultados a corto plazo en relación con la recidiva del cáncer de mama después de la cirugía

S. Gil¹, J. Pascual¹, R. Villazala¹, R. Sarabia¹, L. Calatayud¹, A. Yuste¹, C. Alcantarilla¹, R. Pardo², G. Bernal¹

Departamentos de ¹Anestesiología y Reanimación y ²Cirugía General. Hospital General Universitario de Ciudad Real

RESUMEN

Objetivo: Existen estudios en animales con cáncer de mama y estudios retrospectivos en humanos que sugieren una reducción de riesgo de metástasis tras realizar una anestesia regional en la cirugía de mama. Hemos estudiado si la realización de bloqueo paravertebral torácico (BPVT) asociado a una anestesia general comparado con una anestesia general sin BPVT reduce la incidencia de metástasis a corto plazo en las pacientes sometidas a cirugía oncológica de mama.

Métodos: Se recogieron retrospectivamente 138 pacientes sometidas a cirugía de mama (bien cirugía conservadora, o bien mastectomía, en ambos casos con o sin linfadenectomía) en el periodo entre enero de 2008 hasta junio de 2009. Se consideraron las siguientes variables: edad, peso, antecedentes personales, tipo de tumor, grado histológico, TNM, índice de Nottingham, si recibió o no terapia sistémica, tipo de cirugía, tipo de anestesia, metástasis a 6 meses y a 12 meses, y la supervivencia libre de enfermedad.

Resultados: En 40 pacientes se practicó un BPVT más anestesia general, y en 98 anestesia general solamente. En cuanto al grado histológico, clasificación TNM, índice de Nottingham y terapia sistémica no presentaban diferencias entre los dos grupos. La aparición de metástasis a 6 meses fue de 2,5% en el grupo de anestesia con BPVT y de un 6,1% en el grupo de anestesia general ($p = 0,673$), y a 12 meses, un 2,5% en el grupo de anestesia general con BPVT, y un 9,2% en el de anestesia general ($p = 0,281$). El consumo intraoperatorio de fentanilo y remifentanilo y de analgesia postoperatoria fue mayor en el grupo con anestesia general.

Conclusiones: En este estudio retrospectivo el porcentaje de metástasis fue menor tanto a 6 como a 12 meses en las pacientes en las que se realizó un bloqueo paravertebral con respecto a las que se realizó anestesia general exclusivamente, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.

Recibido: 15-02-11.
Aceptado: 01-09-11.

Correspondencia: Silvia Gil Trujillo. Departamento de Anestesiología y Reanimación. Hospital General Universitario de Ciudad Real. C/ Obispo Rafael Torija, s/n. 13005 Ciudad Real. e-mail: sgiltru@gmail.com; sgiltru@hotmail.com

Palabras clave: Cirugía oncológica de mama. Bloqueo paravertebral torácico. Anestesia general. Metástasis.

ABSTRACT

Objectives: A reduction in risk of metastasis after performing regional anesthesia in breast surgery has been suggested in both animal studies and retrospective human studies with breast cancer. We studied whether thoracic paravertebral block (TPVB) associated with general anesthesia compared with general anesthesia reduces the metastases incidence in short term in patients undergoing breast cancer surgery.

Methods: 138 patients undergoing breast surgery (either conservative breast surgery or mastectomy, both of them with or without lymphadenectomy) were retrospectively examined between January 2008 and June 2009. The following variables were recorded: age, weight, medical history, type of tumor, histological grade, TNM, Nottingham Index, adjuvant therapy, type of surgery, type of anesthesia, metastasis at 6 and 12 months and disease-free survival.

Results: In 40 patients a TPVB combined with general anesthesia were performed, and 98 patients had general anesthesia alone. There were no differences in histological grade, TNM classification, Nottingham index and adjuvant therapy between the two groups. Metastasis at 6 months was 2.5% in the group of anesthesia combined with TPVB and 6.1% in the General Anesthesia group ($p = 0.673$). At 12 months was 2.5% and 9.2%, respectively ($p = 0.281$). The intraoperative consumption of fentanyl and remifentanyl and postoperative analgesia requirements were higher in the group with general anesthesia.

Conclusions: In this retrospective study, the rate of metastasis was lower at both 6 and 12 months in patients who underwent the paravertebral block combined with general anesthesia compared to general anesthesia. However, differences between both groups were not found to be significant.

Key words: Breast cancer surgery. Thoracic paravertebral block. General anesthesia. Metastasis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología maligna más frecuente en la mujer y la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón (1). La causa principal es la originada por la aparición de metástasis, a pesar de un tratamiento quirúrgico eficaz. En este proceso se observan distintas etapas: el crecimiento del tumor en el lugar primario, la angiogénesis, la invasión vascular por células tumorales y la extravasación a distancia (2). Se ha demostrado que la cirugía (3) puede promover el desarrollo de metástasis mediante la liberación de las células tumorales a la circulación durante el acto quirúrgico (4), la reducción de los factores anti-angiogénesis (angiostatina y endostatina) (5), la liberación de factores de crecimiento (prostaglandina E2) (6), la supresión del sistema inmune (descenso en citoquinas IL2 y 12, y en el número de células *natural killer* (NK) (7), y por el estrés quirúrgico. La epinefrina y la norepinefrina están elevadas en el perioperatorio y además, las catecolaminas se han relacionado con la migración en múltiples líneas celulares cancerígenas de mama, ovario y colon (8).

Los trabajos que han estudiado el efecto de los fármacos utilizados en anestesia sobre el sistema inmune tanto en animales como en humanos son numerosos. Muchos de los agentes utilizados en la anestesia general (ketamina, tiopental, o anestésicos inhalatorios) reducen la actividad y el número de las células NK (9). Se ha visto que la administración de opiáceos suprime la inmunidad humoral y mediada por células (10,11). En estudios con ratas se ha demostrado que la morfina suprime la citotoxicidad de las NK, de forma dosis dependiente y tiene propiedades proangiogénicas promoviendo el crecimiento tumoral (12).

Deegan y cols. (2) estudiaron el efecto de la técnica anestésica en células cancerígenas humanas *in vitro*. Utilizaron las células MDA-MB-231 de pacientes que habían recibido anestesia general con opiáceos y de pacientes con anestesia combinada (general más regional). El hallazgo principal fue que la proliferación celular del carcinoma con líneas celulares MDA-MB231 estaba significativamente reducida en las pacientes con anestesia regional, pero no la migración.

Muchos trabajos han demostrado claramente que en las células tumorales existe una sobreexpresión de receptores para la neurokinina 1 (NK-1) (13) y su relación con la sustancia P (SP). La SP está relacionada con la transmisión del dolor y procesos inflamatorios cuando se une a los receptores de la NK-1 (14). La administración de anestésicos locales a nivel epidural o espinal inhiben mediante una unión no competitiva la liberación de la SP (15). Además la unión de la SP con los receptores de NK-1 induce la mitogénesis en las células tumorales. Así mismo, se ha descrito que la sustancia P estimula la migración de células del carcinoma de mama en humanos (MA-MB-468) (14,16). Los antagonistas de los receptores NK-1 tienen acciones antitumorales (16), además de

su relación con la SP como inhibir la proliferación celular tumoral en varias líneas incluyendo las del cáncer de mama e inducir la muerte celular mediante apoptosis.

Existen estudios experimentales en animales con cáncer de mama (17) y estudios retrospectivos en humanos que sugieren una reducción del riesgo de aparición de metástasis tras realizar un bloqueo paravertebral torácico en la cirugía de mama (10,14). El objetivo de nuestro estudio ha sido comprobar si la realización de un bloqueo paravertebral torácico (BPVT) asociado a una anestesia general presentaba una menor incidencia de metástasis a corto plazo en comparación con una anestesia general sin bloqueo en las pacientes sometidas a cirugía oncológica de la mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente 138 pacientes sometidas a cirugía oncológica de mama (cirugía conservadora con o sin linfadenectomía, y mastectomía con o sin linfadenectomía) en un periodo entre enero de 2008 y junio de 2009. Se excluyeron aquellas pacientes que presentaban metástasis, en las que se realizó cirugía paliativa, existencia de otro tumor primario, una enfermedad sistémica generalizada muy grave, y una edad menor de 18 años y mayor de 90.

Protocolo

Anestesia paravertebral: se realizó un bloqueo paravertebral torácico (BPVT) de punción única a nivel de T4 o múltiple a nivel de T3, T4 y T5 con la paciente en sedación. Después de administrar un antiséptico tópico, se introdujo una aguja de 80 mm 19G (Stimuplex®) 2 cm lateral a la apófisis espinosa y se avanzó perpendicularmente en esa dirección hasta contactar con la apófisis transversa. La aguja se deslizó en dirección caudal a la apófisis transversa de 1 a 1,5 cm hasta obtener una respuesta muscular adecuada. Una contracción unilateral de la musculatura intercostal nos indicó una localización adecuada del espacio paravertebral. Se administró una dosis test de 5 ml de lidocaína con adrenalina 1:200.000, cuando fue negativa, se administraron 20 ml de levobupivacaína 0,5%, ropivacaína 0,5% o bupivacaína 0,375% en dosis fraccionadas de 5 ml.

Para la anestesia general se utilizaron los siguientes fármacos: inducción con fentanilo 2 µg/kg e.v., o bien remifentanilo 1 µg/kg en perfusión continua, propofol a 2 mg/kg e.v. y rocuronio 0,6 mg/kg e.v. Se introdujo un dispositivo supraglótico o bien un tubo orotraqueal y se conectó a ventilación mecánica controlada. Para el mantenimiento de la anestesia se utilizó un anestésico inhalatorio sevoflurano, y la mezcla de oxígeno al 40% y aire al 60%, 2-3 µg/kg e.v. de fentanilo, o remifentanilo en rango 0,2-1 µg/kg e.v., y relajante muscular si precisaba.

Extubación: se registraron los AINE coadyuvantes y si se utilizaron antieméticos.

En la Unidad de Despertar postoperatorio se administró analgesia siguiendo el protocolo de esta unidad para control de dolor agudo postoperatorio: AINE para EVA (escala visual analógica) menor o igual a 4, después opiáceos menores (tramadol) para EVA 4-6, y opiáceos mayores para EVA ≥ 6 .

Las pacientes fueron anestesiadas por distintos anestesiólogos y la técnica elegida dependió del conocimiento y manejo del BPVT de los mismos, independientemente de si era cirugía conservadora o no.

Se registraron las siguientes variables: edad, peso, antecedentes personales, tipo de tumor, grado histológico según anatomía patológica, clasificación TNM, si recibió o no terapia sistémica, tipo de cirugía, tipo de anestesia, metástasis a 6 meses y a 12 meses. Además, utilizamos el índice pronóstico de Nottingham utilizado para el cáncer de mama en otros estudios similares al nuestro (10).

Estudio estadístico

Las variables categóricas se expresaron como porcentaje del total de datos válidos. Se estimó un intervalo de confianza del 95%. Las variables cuantitativas se expresaron como medias \pm desviación estándar. Para la comparación de variables cuantitativas con la variable principal de respuesta se utilizó el test T-Student y para aquellas que no seguían una distribución normal se empleó el test U Mann-Whitney. Para variables cualitativas se empleó la prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 18.0 para Windows.

Se realizó una regresión logística respecto de la presencia de metástasis a los 6 meses y metástasis a los 12 meses como variable dependiente. Se incluyeron las variables: T, N, tipo cirugía (mastectomía *versus* conservadora), administración de anestesia general, administración de bloqueo paravertebral, hormonoterapia, quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia adyuvante, radioterapia neoadyuvante, radioterapia adyuvante y presencia de receptores. Se realizó una regresión logística múltiple eliminando paso a paso la variable con peor significación para el estadístico de Wald. Se comprobó mediante el test de Razón de Verosimilitud que las variables eliminadas no aportaban información al modelo y se comprobaron las interacciones y la confusión.

RESULTADOS

De las 138 pacientes, a 40 se les practicó un BPVT más anestesia general y a 98 anestesia general exclusivamente. Las características clínicas de la población de estudio, tipo de anestesia y tipo de cirugía se recogen en la tabla I. En lo referente al tratamiento sistémico que reci-

bieron las pacientes (hormonoterapia, quimio y radioterapia neoadyuvante o adyuvante) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla I). Así mismo, el tipo de tumor y el grado histológico fueron similares en ambos grupos. El índice de Nottingham alcanzó rango de buen pronóstico con un valor alrededor del 3,4. En cuanto se refiere a la clasificación TNM, tampoco encontramos ninguna diferencia entre los dos grupos (Tabla II).

Tabla I. Comparación entre poblaciones sin y con bloqueo paravertebral

	Sin BPVT** n = 98	Con BPVT n = 40	Valor de p
Edad (años) media \pm S	57 \pm 15	56 \pm 14	0,59
Peso (kg) media \pm S	68 \pm 12	72 \pm 14	0,14
Tipo de cirugía:			0,54
Conservadora (C)	57 (58,2)	20 (50)	
Mastectomía (M)	41 (41,8)	20 (50)	
Tipo de anestesia			< 0,001
Sedación o ML*	17 (17,4)	24 (60)	
General con intubación	81 (82,7)	16 (40)	
Hormonoterapia	55 (56,1)	22 (55,0)	0,90
Quimioterapia prequirúrgica	11 (11,2)	5 (12,5)	0,78
Radioterapia prequirúrgica	1 (1)	1 (2,5)	0,50
Quimioterapia postquirúrgica	56 (57,1)	27 (67,5)	0,26
Radioterapia postquirúrgica	73 (74,5)	30 (75,0)	0,95
Receptores estrógenos	56 (11,2)	25 (12,5)	0,56

*Mascarilla laríngea; **Bloqueo paravertebral; Porcentajes entre paréntesis.

Tabla II. Tipo de tumor, grado histológico, Nottingham y TNM

	Sin BPVT n = 98	Con BPVT n = 40	IC (precedido de odds ratio para categóricas)	Nivel de p
Tipo de tumor:				p = 0,08
CA <i>in situ</i>	6 (6,1)	5 (12,5)		
CA ductal infiltrante	79 (80,6)	33 (82,5)		
CA lobulillar infiltrante	10 (10,2)	0		
Otros*	3 (3,1)	2 (5)		
Grado histológico				p = 0,71
1	39 (39,8)	15 (37,5)		
2	40 (40,8)	16 (40)		
3	19 (19,4)	9 (22,5)		
Nottingham Score	3,2 \pm 1,3	3,6 \pm 1,3	IC -0,92 a 0,05	p = 0,08
T				p = 0,07
1	52 (53,1)	12 (30)		
2	34 (34,7)	25 (62,5)		
3	6 (6,1)	2 (5)		
4	6 (6,1)	1 (2,5)		
N				p = 0,07
0	61 (62,2)	19 (47,5)		
1	28 (28,6)	13 (32,5)		
2	4 (4,1)	5 (12,5)		
3	5 (5,1)	3 (7,5)		

El consumo intraoperatorio de fentanilo y remifentanilo fue mayor en el grupo con anestesia general ($p = 0,01$ y $p = 0,007$ respectivamente). Igualmente en la analgesia postoperatoria según el protocolo de nuestra Unidad de Despertar, también encontramos diferencias entre ambos grupos ($p = 0,001$). La aparición de náuseas y vómitos postoperatorios fue significativamente superior en el grupo con anestesia general, teniendo en cuenta que en ambos grupos se había realizado profilaxis para náuseas y vómitos (Tabla III).

Tabla III. Consumo de analgésicos por grupos

	Sin BPVT n = 98	Con BPVT n = 40	IC (precedido de odds ratio para categóricas)	Nivel de p
Consumo fentanilo (μg) media \pm s	240 \pm 127	158 \pm 121	34,8 a 128,3	$p = 0,01$
Consumo remifentanilo (μg) m \pm s	52 \pm 135	10 \pm 43	12,0 a 72,3	$p = 0,007$
Analgesia posoperatoria				$p = 0,001$
Nada	14 (14,3)	9 (22,5)		
Un AINE	42 (42,9)	21 (52,5)		
Dos AINE	31 (31,6)	6 (15)		
Más Adolonta®	1 (1)	3 (7,5)		
Más morfina	10 (10,2)	1 (2,5)		
Náuseas	40 (40,8)	4 (10)	OR 0,16 (IC 0,05 a 0,49)	$p = 0,001$
Vómitos	38 (38,8)	86 (87,8)	OR 0,22 (IC 0,11 a 0,46)	$p < 0,0001$
Ondansetrón profiláctico	44 (44,9)	17 (42,5)	OR 0,9 (IC 0,43 a 1,9)	$p = 0,85$
Dexametasona profilaxis	4 (4,1)	4 (10)	OR 2,6 (IC 0,62 a 11,0)	$p = 0,22$

Porcentajes entre paréntesis.

La aparición de metástasis a los 6 meses fue de 2,5% en el grupo de anestesia con BPVT y de un 6,1% en el grupo de anestesia general exclusiva ($p = 0,673$). A los 12 meses esta diferencia aumentó, con un 2,5% en el grupo de anestesia general con BPVT y un 9,2% en el de anestesia general sin BPVT ($p = 0,281$) (Tabla IV). En toda la serie, solo una paciente perteneciente al grupo con anestesia general exclusiva falleció a los 7 meses de la intervención.

Tabla IV. Metástasis a 6 y 12 meses

	Sin BPVT	Con BPVT	IC (precedido de odds ratio para categóricas)	Nivel de p
Metástasis a 6 meses	6 (6,1)	1 (2,5)	OR 0,7 (IC 0,02 a 1,33)	0,67
Metástasis a 12 meses	9 (9,2)	1 (2,5)	OR 0,23 (IC 0,03 a 1,82)	0,28

Porcentajes entre paréntesis.

DISCUSIÓN

Los mecanismos por los que la anestesia puede influir en los resultados a largo plazo después de una cirugía oncológica, han sido revisados muy recientemente por Cortiñas y cols. (18). En nuestro estudio, el porcentaje de metástasis fue inferior en las pacientes en las que se realizó un BPVT frente a las que no se realizó, si bien no de forma significativa. No obstante, hay que tener en cuenta que el tiempo de seguimiento de un año en nuestra serie es demasiado corto y tendremos que esperar a los resultados de un seguimiento a mayor plazo.

Nuestros resultados en el grupo del BPVT confirman que el consumo de fentanilo y remifentanilo intraoperatorio fue significativamente inferior al del grupo de anestesia general. Beilin y cols. (19), en un estudio en humanos, administraron fentanilo a altas dosis a un grupo y a bajas dosis a otro grupo. Tras 24 horas se había suprimido la actividad de las NK alrededor de un 20% en ambos grupos, e incluso en el grupo de altas dosis la supresión fue más prolongada. Así mismo, el consumo tanto de AINE, tramadol y morfina fue significativamente menor en el grupo del BPVT. Se ha visto que el dolor agudo postoperatorio suprime la inmunidad celular y la actividad de las NK (11). Page y cols. (20), en un estudio en animales, demostraron que optimizando el dolor agudo postoperatorio atenúa la inhibición de los mecanismos inmunes de defensa postquirúrgica. El BPVT permite una buena anestesia y un excelente control del dolor postoperatorio. En el grupo que recibió el BPVT se redujo la cantidad de anestésicos y opiáceos intraoperatorios, así como de opiáceos postoperatorios, ofreciendo un mejor control del dolor agudo, lo que podría eliminar alguno de los factores perioperatorios que contribuyen en la aparición de metástasis.

Aunque no encontramos diferencias en la aparición de metástasis, el porcentaje fue marcadamente inferior en el grupo de BPVT respecto del grupo de anestesia general exclusiva, tanto a 6 meses como a 1 año (2,5 frente al 9,2%). No hubo diferencias en los dos grupos en cuanto al tipo de tumor, ni tampoco en la clasificación TNM, en el grado histológico ni en el índice pronóstico de Nottingham, ni en la terapia sistémica que pudiera justificar esta diferencia. Existen otros estudios que también han medido la asociación de la anestesia regional y el cáncer. Exadaktylos y cols. (10), en su estudio retrospectivo de 129 pacientes en las que se realizó mastectomía y linfadenectomía, revisaron la recidiva y metástasis del cáncer de mama entre un grupo de pacientes con BPVT más anestesia general con perfusión de anestésicos locales postoperatorios y un grupo control con anestesia general y perfusión de morfina postoperatoria. Con un seguimiento de 32 meses, encontraron una reducción 4 veces menor en la incidencia de metástasis en el grupo del BPVT. Paralelamente, Biki y cols. (5) demostraron una reducción del 57% en la incidencia en marcadores de recidiva de cáncer de próstata, en aquellos pacientes en los que se había rea-

lizado una analgesia epidural postoperatoria *versus* opiáceos postoperatorios tras una prostatectomía radical.

Como conclusión, en nuestro estudio retrospectivo no encontramos diferencias significativas en la aparición de metástasis a los 12 meses en las pacientes a las que se les había realizado un BPVT, sin embargo llama la atención el porcentaje sustancialmente menor encontrado en la pacientes con BPVT. Actualmente hay tres ensayos clínicos multicéntricos en marcha para evaluar las diferencias en la recidiva tumoral según la modalidad de anestesia empleada tras un periodo de seguimiento de 10 años (18). En un estudio multicéntrico randomizado (21) se han seleccionado 1.100 pacientes durante un periodo de 5 años con la hipótesis principal de que las recurrencias locales y las metástasis disminuyen en las pacientes en las que se les realiza un BPVT más sedación frente a las que se administra anestesia general y opiáceos. Habrá que esperar a los resultados de estos estudios para conocer la influencia real de la modalidad de anestesia en la diseminación del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thum MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
- Deegan CA, Murray D, Doran P, Ecimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *Br J Anaesth* 2009;103:685-90.
- Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, et al. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 1997;74:540-4.
- Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, Futamura M, Saji S. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Ann Surg* 2000;232:58-65.
- 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.
- O'Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC. Inhibition of stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg* 2005;100:244-9.
- 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.
- Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, 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(12):4514-21.
- Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamina, thiopental, and halotane, but not by propofol: mediating mechanism and prophylactic measures. *Anesth Analg* 2003;97:1331-9.
- Exadaktylos A, Buggy D, Moriarty DC, J. Mascha E, Sessler D. Can anesthetic technique for primary breast cancer affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology* 2006;105:660-4.
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg* 2000;90(6):1411-4.
- 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.
- Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. A new frontier in the treatment of cancer: NK-1 receptor antagonists. *Curr Med Chem* 2010;17:504-13.
- Muñoz M, Rosso M, Casinello F, Coveñas R. Paravertebral anesthesia: how substance P and the NK1 receptor could be involved in regional block and breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:601-3.
- Li YM, Wingrov DE, Too HP, Marnerakis M, Stimson ER, Strichartz GR, et al. Local anesthetics inhibit substance P binding and evoked increases in intracellular Ca²⁺. *Anesthesiology* 1995;82:166-73.
- Muñoz M, Rosso M, Aguilar FJ, González-Moles MA, Redondo M, Esteban F. Nk receptor antagonists induce apoptosis and counteract substance p-related mitogenesis in human laryngeal cancer cell line HEP-2. *Invest New Drugs* 2007;26:111-8.
- Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology* 2001;94:1066-73.
- Cortiñas M, Lorenzo MA, Benoyo MB, Navarro I. Influencia de la técnica anestésica en el riesgo de recidiva tumoral en el cáncer de mama tras la cirugía. *Rev Senología Patol Mam* 2011;24(2):59-64.
- 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.
- Page GG, Blackely 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.
- Sessler D, Ben-Eliyahu S, J. Mascha E, Parat MO, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials* 2008;29:517-26.