

The effect of breast cancer surgery on inflammatory response: important role of interleukin-6 and platelet-to-lymphocyte ratio in breast cancer surgery

Gani Dwi Cahya¹, Mohamad Sofyan Harahap², Banundari Rachmawati³, Widya Istanto Nurcahyo³, Yan Wisnu Prajoko⁴✉

¹Department of Surgery, Dr. Kariadi Hospital-Diponegoro University, Semarang, Indonesia

²Department of Anesthesiology, Dr. Kariadi Hospital-Diponegoro University, Semarang, Indonesia

³Department of Clinical Pathology, Dr. Kariadi Hospital-Diponegoro University, Semarang, Indonesia

⁴Department of Oncology Surgery, Dr. Kariadi Hospital-Diponegoro University, Semarang, Indonesia

Received: 2024/09/23
Accepted: 2024/12/07

*Corresponding Author:
yanprajoko7519@gmail.com

Ethics Approval:
1547/EC/KEPK-RSDK/2023

Abstract

Introduction: Cancer is the world's second leading cause of death, where 48,998 new breast cancer cases were found every year in Indonesia. Surgery procedure as primary treatment for breast cancer induced inflammation and immunosuppression, releasing inflammatory cytokines namely IL-6 and Platelet-To-Lymphocyte Ratio (PLR) as proinflammatory mediator. Pectoralis Nerve (PECS) II combination with general anesthesia (GA) is a common anesthetic technique in breast cancer surgery. Research about PECS Block and GA effect on proinflammatory biomarkers in early breast cancer surgery is still limited. This research aims to study the effects of the GA and PECS II combination compared to GA alone on IL-6 and PLR in breast cancer patients undergoing breast removal surgery.

Method: This is an experimental study with pre-post test randomized control group design. 48 breast cancer patients who underwent breast removal surgery who meet the research criteria were included in this research. IL-6 and PLR were taken from blood sample 24 hours before and after surgery.

Results: Postoperative IL-6 levels were higher in GA group ($11,18 \pm 6,81$) compared with PECS block ($10,43 \pm 9,40$). Postoperative PLR levels were higher in GA group ($268,79 \pm 208,48$) than PECS block ($160,91 \pm 62,58$). The difference between IL-6 and PLR levels was found to be higher in GA group ($2,35 \pm 3,54$ and $54,13 \pm 110,61$).

Conclusion: IL-6 and PLR as inflammation biomarkers were found to be lower in combination of PECS block II with GA than in GA alone.

Keywords: Breast cancer, IL-6, PLR, General anesthesia, Pectoralis nerve block



Introduction

Cancer is the world's second leading cause of death, where 48,998 new breast cancer cases were found every year in Indonesia. Surgery procedure as primary treatment for breast cancer induced inflammation and immunosuppression, releasing inflammatory cytokines namely IL-6 and Platelet-To-Lymphocyte Ratio (PLR) as proinflammatory mediator (1-5). Pectoralis Nerve (PECS) II combination with general anesthesia (GA) is a common anesthetic technique in breast cancer surgery. Research about PECS Block and GA effect on proinflammatory biomarkers in early breast cancer surgery is still limited (6-9). This research aims to study the effects of the GA and PECS II combination compared to GA alone on IL-6 and PLR in breast cancer patients undergoing breast removal surgery.

Materials & Methods

This is an experimental study with pre-post test randomized control group design. 48 breast cancer patients who underwent breast removal surgery who meet the research criteria were included in this research. IL-6 and PLR were taken from blood sample 24 hour before and after surgery.

This research is an experimental analytical research with a pre-post test randomized control approach. This research has received ethical clearance from the Health Research Ethics Commission of Dr. Kariadi Hospital, Semarang with No. 1547/EC/KEPK-RSDK/2023.

Subjects in this study were all breast cancer patients who underwent breast removal surgery at our hospital in August – October 2023 which meets the research criteria. Inclusion criteria included age 18 to 59 years, patients with physical status according to American Society of Anesthesiologists classification: ASA 1 (patients healthy and normal, Body Mass Index (BMI) <30, non-smoker, good exercise tolerance) and ASA 2 (patients with mild systemic disease, without functional limitations and well-controlled disease) (10), Ca mammae patients with stages I-II, patients who will undergo surgery to remove breast cancer, are able to communicate verbally, and agree to

participate in the research by signing a consent form. Exclusion criteria in this study were patients with allergies or contraindications to the drugs in the study, patients with local infections at the site of PECS Block II administration, and patients with blood coagulation disorders history. Using Federer's Formula, minimum sample size was 16 patients per group.

The CONSORT diagram was shown in Figure 1. Patients were then randomized using close envelope method, and were divided into two major groups: the first group that only given general anesthesia, and the second group which received PECS II block and general anesthesia for their surgery. PECS II block was done before general anesthesia, using 30cc of 0,25% isobaric bupivacaine, administered between serratus anterior and pectoralis minor muscle with ultrasound sonography (USG) guidance. All patients were given midazolam 0,05 mg/kgBW for premedication. Induction was done to all patients using propofol (2mg/kgBW), rocuronium (0,6 mcg/kgBW) and fentanyl (2mcg/kgBW) and all patients were intubated. Intraoperative analgesia was given using 1000 mg intravenous paracetamol and 30 mg intravenous ketorolac. Analgesia was also given postoperatively by using ketorolac 30 mg intravenous every 8 hours, fentanyl 1-2 mcg/kgBW/hour, and oral paracetamol 1000 mg.

Statistical Analysis was done on SPSS for Windows 25th version. Shapiro-Wilk Normality Test was run first to determine data normality, with p value > 0,05 meaning a normal data distribution. To measure the pairwise difference in two groups, unpaired T-Test (for data with normal distribution) and Mann-Whitney Test (for data with not normal distribution) were done. Pre-and Post Test IL-6 and PLR Levels were measured using Paired-T Test and Wilcoxon Test, the former used in normally distributed data. Spearman correlation test was also done to measure the correlation between IL-6 and PLR with surgery duration. All of the five tests were considered significant if p value < 0,05.

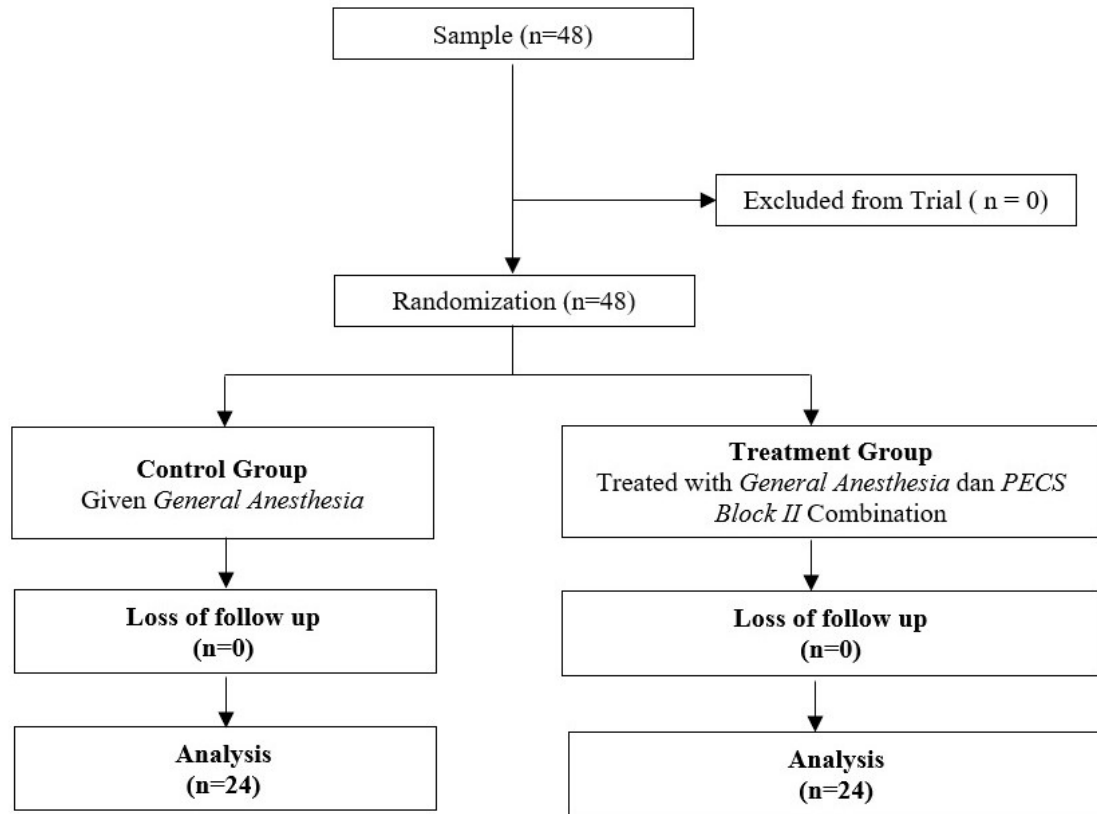


Fig 1: CONSORT chart demonstrates the flow work of the current study

Results

Table 1 shows research subjects characteristics,

while Table 2 shows research subjects characteristics in control and treatment group.

Table 1: Characteristics of Research Subjects

Variable	Subject		Groups		p
	Mean \pm SD	Median (min – max)	Control	Treatment	
Age (year)	48,63 \pm 11,15	47 (27 – 77)	49,92 \pm 10,69	47,33 \pm 11,68	0,428 [§]
Weight (kg)	63,00 \pm 13,80	61,5 (40 – 98)	62,21 \pm 13,52	63,79 \pm 14,31	0,695 [§]
Height (cm)	1,58 \pm 0,07	1,59 (1,44 – 1,70)	1,59 \pm 0,07	1,57 \pm 0,08	0,250 [§]
Body Mass Index (kg/m ²)	25,32 \pm 5,07	25,48 (14,36 – 35,63)	24,74 \pm 5,54	25,90 \pm 4,60	0,433 [§]
Surgery duration (minute)	102,38 \pm 55,18	107,74 (13,95 – 261,05)	85,85 \pm 59,02	118,91 \pm 46,57	0,026 ^{‡*}
Mean Arterial Pressure (mmHg)	86,10 \pm 9,13	83,33 (70,33 – 106,33)	85,33 \pm 10,21	86,86 \pm 8,04	0,568 [§]
Fentanyl consumption (mg)	93,13 \pm 20,02	100 (50 – 150)	89,17 \pm 19,09	97,08 \pm 20,53	0,497 [‡]

Note: * Significant ($p < 0,05$); [§] Independent T Test; [‡] Mann Whitney Test

Before breast removal surgery, the average IL-6 level in control group was $8,83 \pm 4,0$; and in treatment group it was $12,48 \pm 11,96$. After breast removal surgery, the average IL-6 level in control group was $11,18 \pm 6,81$; and in treatment group it was $10,43 \pm 9,40$. Average difference in IL-6 levels before and after breast removal surgery in control group was $2,35 \pm 3,54$; and in treatment group it was $-2,05 \pm 4,41$.

The results of the pairwise difference test between IL-6 pre and IL-6 post in the control group and treatment group were significant ($p=0.003$ and $p=0.010$). In the unpaired difference test between the control group and the treatment group it was found that IL-6 pre and IL-6 post were not significant ($p=0.606$ and $p=0.386$), while the difference in IL-6 was significant ($p<0.001$).

Table 2: Results for differences in IL-6 levels pre test, post test and difference

IL-6	Groups		p
	Control (24)	Treated (24)	
Pre test	8,83 ± 4,00	12,48 ± 11,96	0,606 [‡]
Post test	11,18 ± 6,81	10,43 ± 9,40	0,386 [‡]
P	0,003 ^{‡*}	0,010 ^{‡*}	
Difference	2,35 ± 3,54	-2,05 ± 4,41	<0,001 ^{‡*}

Description: * Significant ($p < 0,05$); [§] Independent t; [‡] Mann Whitney; [†] Wilcoxon; [¶] Paired t

Analysis of PLR Levels

Before breast removal surgery, the average PLR level in control group was $0,60 \pm 0,24$; and in treatment group it was $0,57 \pm 0,26$. After breast removal surgery, the average PLR level in control group was $0,64 \pm 0,28$; and in treatment

group it was $0,50 \pm 0,20$. Average difference in PLR levels before and after breast removal surgery in control group was $0,04 \pm 0,10$; and in treatment group it was $-0,07 \pm 0,19$.

Table 3: Test results for differences in PLR pre test, post test and difference

PLR	Groups		p
	Control (24)	Treated (24)	
Pre test	0,60 ± 0,24	0,57 ± 0,26	0,433 [‡]
Post test	0,64 ± 0,28	0,50 ± 0,20	0,031 ^{‡*}
p	0,123 [†]	0,278 [†]	
Difference	0,04 ± 0,10	-0,07 ± 0,19	0,037 ^{‡*}

Description: * Significant ($p < 0,05$); [‡] Mann Whitney; [†] Wilcoxon; [¶] Paired t

From Spearman's correlation test result, the relationship between surgical duration and

difference in PLR and IL-6 were not significant ($p \text{ value} > 0,05$).

Table 4: Relationship between Surgical Duration and Difference in PLR and Difference in IL-6

Variable	Operation duration	
	p	r
PLR difference	0,447	-0,112
IL-6 difference	0,238	-0,174

Discussion

IL-6 is a biomarker of tissue damage and is a pro-inflammatory cytokine that is increased in breast cancer. Elevated IL-6 levels were correlated with poor prognosis and metastasis. This study showed that postoperative IL-6 levels were lower in the combination group of general anesthesia and PECS block II. The difference in IL-6 levels was found to be higher in the combined anesthesia technique group. These results are similar to Chen et al., study where IL-6 levels were much lower in the general anesthesia (GA) group combined with continuous paravertebral block (CPVB) in breast cancer surgery (10,11).

IL-6 plays an important role in tumor cell expansion and differentiation. Previous studies have shown that patients with advanced cancer experience simultaneous immunostimulation and immunosuppression. This causes an increase in the concentration of various cytokines including IL-6. Apart from that, IL-6 can also be produced by cancer tissue, cancer

cell lines, and IL-6 mRNA is detected in tumor cells so that local inflammation will occur consistently in the tumor location environment. IL-6-related cytokines play an important role in the formation and maintenance of cancer progenitor cells. This role contributes to the tumor microenvironment which has the potential to regulate stem cell properties and cancer cell metastasis. Solid tumors such as breast cancer cells have interactions with mesenchymal stem cells, adipocytes, cancer-associated fibroblasts, endothelium, and tumor immunity. Elevated IL-6 levels are usually accompanied by poor prognosis and lower survival in breast cancer patients (12,13).

For local anesthesia techniques, several in vivo and in vitro studies have shown that local anesthesia has different effects on inflammatory biomarkers depending on the dose and leukocyte adhesion ability of the type of anesthesia given. Other studies support this theory by showing that various local anesthetic agents are able to inhibit leukocyte movement

and granulocyte phagocytosis which is reversible (14,15).

Meanwhile, platelets are the main source of one of the tumor development factors, namely transforming growth factor beta-1 (TGFβ1), which helps the invasion and growth of cancer cells. Platelets can also keep cancer cells away from the body's immune cytotoxicity so that metastasis continues. Therefore, high platelet counts may be associated with poor prognosis of breast cancer patients. PLR, Elevated PLR values with high platelet counts and/or low lymphocyte counts, often lead to low antitumor activity and poor prognosis. Previous research also found that high PLR levels were significantly associated with low Pathological Complete Response (pCR) rates and poor prognosis, including Overall Survival and Disease Free Survival (15,16).

Anesthesia techniques (general and regional anesthesia) and different duration of surgery have different effects on the patient's PLR and IL-6 levels. This impacts body's immune response, where regional anesthesia is associated with a reduction in the stress

response. Studies have stated that the difference in postoperative IL-6 levels was found to be lower in regional anesthesia group and combination anesthesia group. Several studies also stated that minor surgery with shorter duration had no significant differences in anesthesia techniques. However, in major operations, significant differences were found. For local anesthesia techniques, in vivo and in vitro studies have proven that local anesthetics have different effects on inflammatory biomarkers depending on the dose and the adhesion ability of leukocytes to the type of anesthesia given. Other studies support this theory by showing that various local anesthetic agents are able to inhibit leukocyte movement and granulocyte phagocytosis in a reversible manner (17,18).

Conclusion

The results of this study showed that IL-6 and PLR levels in breast cancer surgery were found to be lower in the combination of PECS block II with general anesthesia than in general anesthesia.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74.
2. Manuaba TW. Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid PERABOI. Sagung Seto Jakarta. 2015.
3. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109–17 10.1093/bja/85.1.109.
4. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020;20(9):321–8. doi:10.1016/j.bjae.2020.04.006
5. Gong Z, Xin R, Li L, Lv L, Wu X. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2022;37(4):339–48. doi:10.1177/03936155221118098
6. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwanica.* 2015;53(1):23–8. doi:10.1016/j.aat.2015.03.002
7. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):135–50. doi:10.1016/j.bja.2019.04.062
8. Bashandy GMN, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(1):68–74. doi:10.1097/AAP.000000000000163
9. Xu C, Wang F, Liu J, Zhan W, Gao C. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative opioid consumption, clinical outcomes and cognitive function in Chinese patients undergoing metastatic cancer surgery. *Trop J Pharm Res.* 2022;21(4):879–86. doi:10.4314/tjpr.v21i4.27
10. Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Azizi G, Yousefi M, et al. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2018;108:1415–24.
11. Feng C, Qian D, Chen C. A systematic review and meta-analysis of the effects of general anesthesia combined with continuous paravertebral block in breast

- cancer surgery and postoperative analgesia. *Gland Surg.* 2021;10(5):1713-1725. doi: 10.21037/gs-21-272.
12. Chen J, Wei Y, Yang W, Huang Q, Chen Y, Zeng K, et al. IL-6: The Link Between Inflammation, Immunity and Breast Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:903800. doi: 10.3389/fonc.2022.903800.
 13. Xie S, Li L, Meng F, Wang H. Regional anesthesia might reduce recurrence and metastasis rates in adult patients with cancers after surgery: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2024 Jan 10;24(1):19. doi: 10.1186/s12871-023-02400-w.
 14. Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care.* 2017;21(1):1-7. doi:10.1186/s13054-017-1645-x
 15. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology.* 2016 May 11;5(5):e1093722. doi: 10.1080/2162402X.2015.1093722.
 16. Kim R, Kawai A, Wakisaka M, Kin T. Current Status and Prospects of Anesthesia and Breast Cancer: Does Anesthetic Technique Affect Recurrence and Survival Rates in Breast Cancer Surgery? *Front Oncol.* 2022 Feb 9;12:795864. doi: 10.3389/fonc.2022.795864.
 17. Tseng WC, Lai HC, Huang YH, Chan SM, Wu ZF. Tumor Necrosis Factor Alpha: Implications of Anesthesia on Cancers. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 25;15(3):739. doi: 10.3390/cancers15030739.
 18. Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2023;13(11): e074874. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074874.

تأثیر جراحی سرطان پستان بر پاسخ التهابی: نقش مهم اینترلوکین-۶ و نسبت پلاکت به لنفوسیت در جراحی سرطان پستان

گانی دوی کاهیا^۱، محمد سفیان هاراهاپ^۲، باندیری راچماواتی^۳، ویدیا استانتانو نور کاهپو^۴، یان ویسنو پراجوکو^۴

^۱بخش جراحی، بیمارستان دکتر کاربادی- دانشگاه دیپونگورو، سمارنگ، اندونزی

^۲بخش بیهوشی، بیمارستان دکتر کاربادی- دانشگاه دیپونگورو، سمارنگ، اندونزی

^۳گروه آسیب شناسی بالینی، بیمارستان دکتر کاربادی- دانشگاه دیپونگورو، سمارنگ، اندونزی

^۴بخش جراحی انکولوژی، بیمارستان دکتر کاربادی- دانشگاه دیپونگورو، سمارنگ، اندونزی

چکیده

مقدمه: سرطان دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان است و سالانه ۴۸۹۹۸ مورد جدید سرطان پستان در کشور اندونزی یافت می‌شود. روش عمل جراحی به عنوان درمان اولیه برای سرطان پستان باعث التهاب و سرکوب سیستم ایمنی شده که سیتوکین‌های التهابی به نام IL-6 و نیز نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) را به عنوان واسطه پیش التهابی آزاد می‌کند. عصب سینه‌ای (PECS) II همراه با بیهوشی عمومی (GA) یک تکنیک بیهوشی رایج در جراحی سرطان پستان می‌باشد. تحقیقات در مورد اثر بلوک PECS و GA بر بیومارکرهای پیش التهابی در جراحی زود هنگام سرطان پستان هنوز اندک و محدود می‌باشد. هدف این تحقیق بررسی اثرات ترکیب GA و PECS II در مقایسه با GA به تنهایی بر IL-6 و PLR در بیماران سرطان پستان تحت عمل جراحی برداشتن پستان است.

تاریخ ارسال: ۱۴۰۳/۰۷/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۱۷

نویسنده مسئول:

yanprajoko7519@gmail.com

روش بررسی: این مطالعه تجربی با طرح پیش‌آزمون تصادفی با گروه کنترل است. ۴۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان که تحت عمل جراحی برداشتن سینه قرار گرفته بودند و دارای معیارهای تحقیق بودند در این پژوهش وارد شدند. IL-6 و PLR مدت ۲۴ ساعت قبل و بعد از عمل از نمونه خون گرفته شد.

یافته‌ها: سطح IL-6 بعد از عمل در گروه GA ($6/81 \pm 1/18$) در مقایسه با بلوک PECS ($9/40 \pm 10/43$) بالاتر بود. سطوح PLR بعد از عمل در گروه GA ($208,48 \pm 268,79$) از بلوک PECS ($160,91 \pm 62,58$) بالاتر بود. تفاوت بین سطوح IL-6 و PLR در گروه GA بیشتر بود ($3,54 \pm 2,35$ و $110,61 \pm 54,13$).

نتیجه‌گیری: نشانگرهای زیستی التهاب IL-6 و PLR در ترکیب بلوک PECS II با GA کمتر از GA به تنهایی بودند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، IL-6، PLR، بیهوشی عمومی، بلوک عصب سینه.

مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان است. سرطان پستان سرطانی با شیوع بالا می‌باشد که عمدتاً در زنان بالای ۵۰ سال رخ می‌دهد. در کشور اندونزی، سالانه ۴۸۹۹۸ مورد جدید سرطان پستان شناسایی می‌شود. عمل جراحی، درمان اصلی سرطان پستان همراه با درمان‌های کمکی از جمله هورمون درمانی، شیمی درمانی یا پرتو درمانی بوده است. به‌طور کلی، تکنیک‌های جراحی برداشتن سینه را می‌توان به جراحی حفظ سینه (لومپکتومی) و برداشتن تمام بافت سینه (ماستکتومی) تقسیم کرد. اگرچه عمل جراحی یک درمان قطعی برای سرطان شمرده می‌شود، اما روش‌های جراحی می‌توانند فرآیندهای التهابی و سرکوب سیستم ایمنی را از طریق آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی به شکل فاکتور نکروز کننده تومور- α (TNF- α)، اینترلوکین-۱ (IL-1) و اینترلوکین-۶ (IL-6) آغاز کنند. این سایتوکین‌ها با پیش آگهی بد سرطان و متاستاز مرتبط هستند. از دیگر واسطه‌های پیش التهابی که در سرطان پستان یافت شده و به‌عنوان بیومارکر پیش‌آگهی استفاده می‌شود، نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) می‌باشد. PLR مارکری است که بر رشد سلول‌های تومور تأثیر می‌گذارد، در محافظت از گردش سلول‌های تومور در خون، القای انتقال اپیتلیال-مزانشیمی (EMT) و ترویج فرآیند متاستاتیک نقش دارد (۱-۵).

واکنش‌های التهابی بعد از عمل و رشد سلول‌های سرطانی تحت تأثیر تکنیک‌های تجویز بیهوشی قرار می‌گیرند. ترکیب مناسب بیهوشی می‌تواند ایمنی التهابی پس از عمل را سرکوب کرده و باعث تغییراتی در ترشح سایتوکین‌های پروتوموریزنیک شود. تکنیک رایج بیهوشی در جراحی سرطان پستان بلوک کردن عصب سینه‌ای (PECS) با بیهوشی عمومی (GA) است. بلوک عصبی سینه‌ای به‌عنوان یک تکنیک ایمن و موثر در جراحی پستان در نظر گرفته می‌شود زیرا در مقایسه با تجویز GA به تنهایی دردهای پس از عمل را کاهش می‌دهد. علاوه بر مزایای آن، GA تأثیر منفی بر پیش‌آگهی سرطان دارد، در حالی که تحقیقات قبلی افزایش نوتروفیل‌ها و کاهش لنفوسیت‌ها را پس از عمل جراحی در مقایسه با بیماران ترکیبی بلوک PECS نشان داده است. بی‌حسی موضعی، به‌ویژه بلوک PECS توانایی بهتری در مسدود کردن سیستم عصبی

سمپاتیک و تولید کمتر سایتوکین‌های پیش‌التهابی دارد (۶-۹).

تحقیقات در مورد اثر بلاک PECS و GA بر بیومارکرهای پیش التهابی در جراحی سرطان پستان اولیه هنوز محدود و اندک است. مطالعات گذشته تنها به واکنش‌های التهابی بعد از عمل و نوع بیهوشی پرداخته که می‌تواند بر رشد، عود و پیش‌آگهی سرطان تأثیر بگذارد. این شکاف دانش مانع از کاهش اثرات التهابی نامطلوب و انطباق مراقبت‌های حین عمل با نیازهای فردی بیمار می‌شود. این مطالعه اثرات ترکیب GA و PECS II را با GA به تنهایی بر روی سطوح IL-6 و PLR در بیماران مبتلا به سرطان پستان که تحت عمل جراحی برداشتن سینه قرار می‌گیرند، مقایسه می‌کند تا بینش‌های مهمی در مورد تعامل بین استرس جراحی و پاسخ‌های التهابی در بیماران سرطان پستان ارائه دهد. این مطالعه به‌طور خاص تجزیه و تحلیل IL-6 و PLR را به عنوان متغیرها به دلیل نقش متمایز آن‌ها در پاسخ التهابی و ایمنی انتخاب کرده است. IL-6 یک سایتوکین کلیدی است که واکنش‌های التهابی فاز حاد را تنظیم می‌کند و به شدت با پیشرفت تومور، رگ‌زایی و بهبودی پس از عمل مرتبط است. از سوی دیگر، PLR یک نشانگر زیستی در دسترس و مقرون‌به‌صرفه است که منعکس کننده تعادل بین پلاکت‌های پیش التهابی و لنفوسیت‌های ضدالتهابی است. در مقایسه با سایر نشانگرها، مطالعه ترکیبی IL-6 و PLR یک دیدگاه جامع از مسیرهای التهابی مولکولی (با واسطه سایتوکین) و سلولی (با واسطه سلول ایمنی) ارائه می‌دهد. با روشن کردن نقش IL-6 و PLR، هدف این تحقیق شناسایی اهداف بالقوه برای مداخله، مانند مدولاسیون دارویی التهاب یا استراتژی‌های شخصی‌شده بعد از عمل است. این مطالعه برای تقویت درک چگونگی بهینه‌سازی تکنیک‌های جراحی و مدیریت استرس برای کاهش عوارض ناشی از التهاب، بهبود درمان و تأثیر بالقوه بر زنده‌مانی عاری از بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان مهم است. علاوه بر این، این مطالعه به نیاز فوری برای ادغام نتایج جراحی با نشانگرهای التهابی مولکولی و سیستمیک، پل زدن تحقیقات بالینی و ترجمه‌ای اشاره می‌کند. یافته‌های حاصل از این مطالعه می‌تواند اثرات قابل توجهی جهت استانداردسازی پروتکل‌های مدیریت درمان بعد از عمل و هدایت تحقیقات آینده در علوم انکولوژی و جراحی داشته باشد.

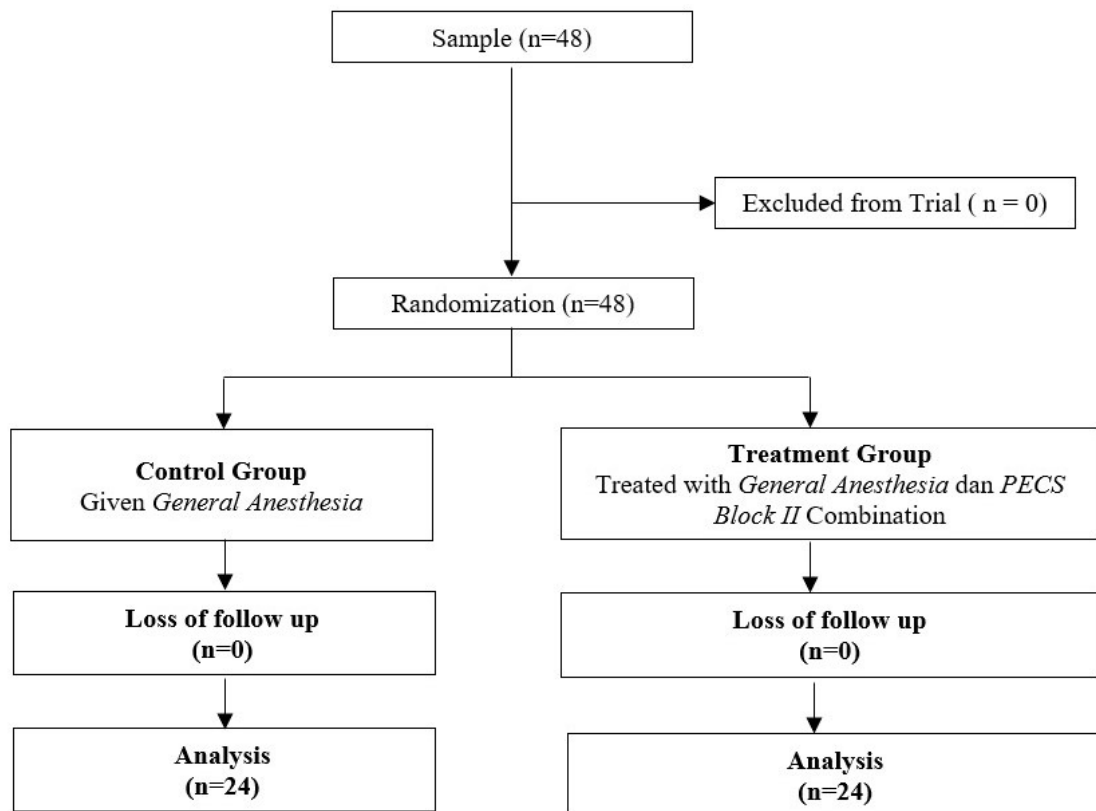


Fig 1: CONSORT chart demonstrates the flow work of the current study

شکل ۱: نمودار CONSORT و روند انتخاب افراد و انجام مطالعه

خود را با شرکت در تحقیق اعلام کنند. معیارهای حذف بیماران در این مطالعه، حساسیت یا منع مصرف داروهای مورد مطالعه، بیماران مبتلا به عفونت موضعی در محل تجویز PECS Block II و بیماران با سابقه اختلالات انعقادی خون بودند. با استفاده از فرمول فدرر، حداقل حجم نمونه ۱۶ بیمار در هر گروه بود.

نمودار CONSORT در شکل ۱ نشان داده شده است. بیماران با استفاده از روش پاکت بسته به طور تصادفی تقسیم شدند و به دو گروه عمده تقسیم شدند: گروه اول که فقط بیهوشی عمومی انجام دادند و گروه دوم که بلاک PECS II و بیهوشی عمومی را برای جراحی خود دریافت کردند. بلاک PECS II قبل از بیهوشی عمومی، با استفاده از ۳۰ سی سی بوپیواکائین ایزوباریک ۰/۲۵ درصد، بین عضله سراتوس قدامی و سینه مینور با کمک سونوگرافی (USG) انجام شد. به همه بیماران میدازولام ۰.۰۵ mg/kgBW برای پیش دارو داده شد. القاء به همه بیماران با استفاده از پروپوفول (۲ mg/kgBW)، روکورو نیوم (۰.۶ mcg/kgBW) و فنتانیل (۲ mcg/kgBW) انجام شد و همه بیماران آنتوبه شدند. بی‌دردی حین عمل با استفاده از

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی-تحلیلی با رویکرد کنترل تصادفی پیش آزمون می‌باشد. این تحقیق با شماره EC/KEPK-RSDK/2023/۱۵۴۷ از کمیسیون اخلاق تحقیقات سلامت بیمارستان دکتر کاربادی سمارنگ تأییدیه اخلاقی دریافت کرده است. افراد در این مطالعه همه بیماران مبتلا به سرطان پستان بودند که تحت عمل جراحی برداشتن سینه در بیمارستان ما در ماه آگوست تا اکتبر ۲۰۲۳ قرار گرفتند که معیارهای تحقیق را برآورده می‌کند. معیارهای ورود به مطالعه شامل داشتن سن ۱۸ تا ۵۹ سال، بیماران با وضعیت جسمانی بر اساس طبقه بندی انجمن بیهوشی آمریکا: ASA 1 (بیماران سالم و نرمال، شاخص توده بدنی $BMI < 30$ ، غیرسیگاری، مقاومت خوب فعالیت فیزیکی) و ASA 2 (بیماران مبتلا به بیماری سیستمیک خفیف، بدون محدودیت‌های عملکردی و بیماری به خوبی کنترل شده) (۱۰)، بیماران Ca mammae با استیج I-II، بیمارانی که تحت عمل جراحی برای برداشتن سرطان پستان قرار می‌گیرند، می‌توانند به صورت شفاهی صحبت کنند و با ثبت رضایت‌نامه، موافقت

گرفتن در معرض نور جلوگیری شد. برای توقف واکنش، ۱۰۰ میکرولیتر معرف توقف به هر چاهک اضافه شد. نتایج بلافاصله پس از یک ساعت پس از نگهداری صفحات در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد در تاریکی خوانده شد. در نهایت، جذب در ۴۵۰ نانومتر به‌عنوان طول موج اولیه، با طول موج رفرنس اختیاری ۶۲۰ نانومتر (محدوده قابل قبول: ۶۱۰-۶۵۰ نانومتر) با استفاده از یک اسپکتروفوتومتر اندازه‌گیری شد. در حالی که پلاکت و لنفوسیت با استفاده از آنالایزر زیمنس (Siemens) Attelica Hema 570 (Erlangen, Healthineers, آلمان) اندازه‌گیری شد، سپس برای بدست آوردن نسبت پلاکت به لنفوسیت تقسیم شدند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از SPSS نسخه ۲۵ ویندوز انجام شد. آزمون نرمال بودن Shapiro-Wilk ابتدا برای تعیین نرمال بودن داده‌ها با مقدار $p > 0.05$ به معنی توزیع نرمال داده اجرا شد. برای اندازه‌گیری تفاوت زوجیت در دو گروه، آزمون T-test غیرجفتی (برای داده‌های با توزیع نرمال) و آزمون Mann-Whitney (برای داده‌های با توزیع غیر نرمال) انجام شد. سطوح IL-6 و PLR قبل و بعد از آزمون با استفاده از تست Paired-T و تست Wilcoxon اندازه‌گیری شد که اولی در داده‌های توزیع شده معمولی استفاده می‌شد. آزمون همبستگی اسپیرمن نیز برای اندازه‌گیری همبستگی بین IL-6 و PLR با مدت زمان جراحی انجام شد. هر پنج آزمون در صورتی معنی‌دار در نظر گرفته شدند که مقدار $p < 0.05$ باشد.

نتایج

ویژگی‌های مطالعه

جدول ۱ ویژگی‌های افراد مورد تحقیق را نشان می‌دهد، در حالی که جدول ۲ ویژگی‌های افراد مورد تحقیق را در گروه کنترل و درمان نشان می‌دهد.

۱۰۰۰ میلی‌گرم پاراستامول وریدی و ۳۰ میلی‌گرم کترولاک وریدی داده شد. همچنین پس از عمل با استفاده از کترولاک ۳۰ میلی‌گرم وریدی هر ۸ ساعت، فنتانیل ۱-۲ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن در ساعت و پاراستامول خوراکی ۱۰۰۰ میلی‌گرم، پس از عمل بی‌حسی داده شد. از نتایج اصلی این تحقیق، سطوح IL-6 و PLR است که از نمونه خون قبل از عمل و ۲۴ ساعت بعد از عمل گرفته شد. سطح IL-6 با معرف سنجش ایمنوسوربنت مرتبط با آنزیم (ELISA) (BT-Labs, چین) اندازه‌گیری شد. نمونه خون بیمار دو بار، ۲۴ ساعت قبل و بعد از جراحی سرطان پستان گرفته شد، سپس طبق دستورالعمل سازنده کیت تست، انجام شد. همه معرف‌ها به آرامی برای جلوگیری از ایجاد کف مخلوط شدند. تعداد نوارهای میکروپلیت لازم بر اساس تعداد نمونه، شاهد و استاندارد تعیین و سپس از بسته بندی خارج شد. ۱۰۰ میکرولیتر از هر استاندارد از جمله شاهد بلانک به چاهک‌های تعیین شده اضافه شد و سپس ۱۰۰ میکرولیتر نمونه و محلول کنترل X1 به چاهک مناسب اضافه شد. سپس ۵۰ میکرولیتر محلول X1 بیوتینیله anti-IL-6 به همه چاهک‌ها اضافه شد. پلیت‌ها مهر و موم شدند و در دمای اتاق (۱۸ تا ۲۵ درجه سانتیگراد) به مدت یک ساعت انکوبه شدند. پس از انکوباسیون، پلیت‌ها سه بار با استفاده از فرآیند زیر شسته شدند: تخلیه مایع از هر چاهک، اضافه کردن ۳۰۰ میکرولیتر بافر شستشوی X1 به هر چاهک و تخلیه مجدد. در این مرحله مجموعاً سه بار شستشو تکرار شد. پس از شستشو، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول استرپتاویدین-HRP 1X به هر چاهک اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. پس از آن، ۱۰۰ میکرولیتر از بستر کروموژن TMB به هر چاهک اضافه شد و صفحه در تاریکی در دمای اتاق به مدت ۱۲ تا ۱۵ دقیقه انکوبه شد و با پوشاندن صفحه با فویل آلومینیومی از قرار

جدول ۱: ویژگی‌های افراد مورد مطالعه

Table 4: Characteristics of Research Subjects

Variable	Subject		Groups		P
	Mean ± SD	Median (min – max)	Control	Treatment	
Age (year)	48,63 ± 11,15	47 (27 – 77)	49,92 ± 10,69	47,33 ± 11,68	0,428 [§]
Weight (kg)	63,00 ± 13,80	61,5 (40 – 98)	62,21 ± 13,52	63,79 ± 14,31	0,695 [§]
Height (cm)	1,58 ± 0,07	1,59 (1,44 – 1,70)	1,59 ± 0,07	1,57 ± 0,08	0,250 [§]
Body Mass Index (kg/m ²)	25,32 ± 5,07	25,48 (14,36 – 35,63)	24,74 ± 5,54	25,90 ± 4,60	0,433 [§]
Surgery duration (minute)	102,38 ± 55,18	107,74 (13,95 – 261,05)	85,85 ± 59,02	118,91 ± 46,57	0,026 ^{‡*}
Mean Arterial Pressure (mmHg)	86,10 ± 9,13	83,33 (70,33 – 106,33)	85,33 ± 10,21	86,86 ± 8,04	0,568 [§]
Fentanyl consumption (mg)	93,13 ± 20,02	100 (50 – 150)	89,17 ± 19,09	97,08 ± 20,53	0,497 [‡]

Note: * Significant ($p < 0,05$); [§] Independent T Test; [‡] Mann Whitney Test

۲/۳۵ بود. و در گروه درمان 4.41 ± 2.05 - بود. نتایج آزمون تفاوت زوجی بین IL-6 قبل و بعد از IL-6 در گروه کنترل و گروه درمان معنی‌دار بود ($p=0.003$) و در آزمون تفاوت جفت نشده بین گروه کنترل و گروه درمان مشخص شد که IL-6 قبل و بعد از IL-6 معنی‌دار نبوده ($p=0.606$ و $p=0.386$)، در حالی که تفاوت در IL-6 معنی‌دار بوده است ($p < 0.001$).

آنالیز سطوح IL-6

قبل از عمل جراحی برداشتن سینه، میانگین سطح IL-6 در گروه کنترل $4/0 \pm 8/83$ بود. و در گروه درمان $11/96 \pm 12/48$ بود. پس از جراحی برداشتن پستان، میانگین سطح IL-6 در گروه کنترل $6/81 \pm 11/18$ بود. و در گروه درمان $9/40 \pm 10/43$ بود. میانگین اختلاف سطح IL-6 قبل و بعد از عمل برداشتن پستان در گروه کنترل $3/54 \pm 2/05$

جدول ۲: نتایج تفاوت‌ها در سطوح پیش و پس IL-6 و تفاوت‌های آن‌ها

Table 5: Results for differences in IL-6 levels pre test, post test and difference

IL-6	Groups		p
	Control (24)	Treated (24)	
Pre test	8,83 ± 4,00	12,48 ± 11,96	0,606 [‡]
Post test	11,18 ± 6,81	10,43 ± 9,40	0,386 [‡]
P	0,003 ^{†*}	0,010 ^{†*}	
Difference	2,35 ± 3,54	-2,05 ± 4,41	<0,001 ^{‡*}

Description : * Significant ($p < 0,05$); [‡] Independent t; [‡] Mann Whitney; [†] Wilcoxon; [†] Paired t

نتایج آزمون تفاوت زوجی بین قبل و بعد از PLR در گروه کنترل معنی‌دار بود ($p=0.009$) و گروه درمان معنی‌دار نبود ($p=0.084$). در آزمون تفاوت غیرجفت بین گروه کنترل و گروه درمان، مشخص شد که pre-PLR معنی‌دار نبود ($p=0.918$) در حالی که post-PLR معنی‌دار بود ($p=0.021$) و تفاوت در PLR نیز معنی‌دار بود ($p=0.003$).

آنالیز سطوح PLR

قبل از عمل جراحی برداشتن سینه، میانگین سطح PLR در گروه کنترل $0/24 \pm 0/60$ بود. و در گروه درمان $0/26 \pm 0/57$ بود. پس از جراحی برداشتن پستان، میانگین سطح PLR در گروه کنترل $0/28 \pm 0/64$ بود. و در گروه درمان $0/20 \pm 0/50$ بود. میانگین تفاوت در سطوح PLR قبل و بعد از جراحی برداشتن پستان در گروه کنترل $0/04 \pm 0/10$ بود. و در گروه درمان $0/19 \pm 0/07$ - بود.

جدول ۳: نتایج تست برای سنجش تفاوت‌ها در PLR پیش تست، پس تست و میزان تفاوت آن‌ها

Table 6: Test results for differences in PLR pre test, post test and difference

PLR	Groups		p
	Control (24)	Treated (24)	
Pre test	0,60 ± 0,24	0,57 ± 0,26	0,433 [‡]
Post test	0,64 ± 0,28	0,50 ± 0,20	0,031 ^{‡*}
p	0,123 [†]	0,278 [†]	
Difference	0,04 ± 0,10	-0,07 ± 0,19	0,037 ^{‡*}

Description: * Significant ($p < 0,05$); [‡] Mann Whitney; [†] Wilcoxon; [†] Paired t

از نتایج آزمون همبستگی Spearman، رابطه بین مدت زمان جراحی و تفاوت در PLR و IL-6 معنی‌دار نبود ($p \text{ value} < 0/05$).

جدول ۴: رابطه میان مدت زمان عمل جراحی و تفاوت‌ها در PLR و IL-6

Table 4: Relationship between Surgical Duration and Difference in PLR and Difference in IL-6

Variable	Operation duration	
	p	r
PLR difference	0,447	-0,112
IL-6 difference	0,238	-0,174

بحث

IL-6 (اینترلوکین-۶)

IL-6 یک نشانگر زیستی آسیب بافت است و یک سیتوکین پیش التهابی است که در سرطان پستان افزایش می‌یابد. افزایش سطح IL-6 با پیش آگهی و متاستاز ضعیف مرتبط می‌باشد. این مطالعه نشان داد که سطح IL-6 بعد از عمل در گروه ترکیبی بیهوشی عمومی و بلوک II PECS کمتر است. تفاوت در سطوح IL-6 در گروه تکنیک بیهوشی ترکیبی بیشتر بود. این نتایج مشابه مطالعه چن و همکاران است که در آن سطوح IL-6 در گروه بیهوشی عمومی (GA) همراه با بلوک پاراورتبرال مداوم (CPVB) در جراحی سرطان پستان بسیار کمتر می‌باشد (۱۰، ۱۱).

IL-6 نقش مهمی در گسترش و تمایز سلول‌های تومور ایفا می‌کند. مطالعات قبلی نشان داده است که بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته، بطور همزمان تحریک ایمنی و سرکوب سیستم ایمنی را تجربه می‌کنند. این باعث افزایش غلظت سیتوکین‌های مختلف از جمله IL-6 می‌شود. جدای از آن، IL-6 همچنین می‌تواند توسط بافت سرطانی، رده‌های سلولی سرطانی تولید شود و mRNA IL-6 در سلول‌های تومور شناسایی می‌شود تا التهاب موضعی به طور مداوم در محیط محل تومور رخ دهد. سایتوکاین‌های مرتبط با IL-6 نقش مهمی در تشکیل و نگهداری سلول‌های پیش‌ساز سرطان ایفا می‌کنند. این نقش به ریزمحیط تومور کمک می‌کند که پتانسیل تنظیم خواص سلول‌های بنیادی و متاستاز سلول‌های سرطانی را دارد. تومورهای جامد مانند سلول‌های سرطان پستان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های چربی، فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان، اندوتلیوم و ایمنی تومور تعامل دارند. افزایش سطح IL-6 معمولاً با پیش آگهی ضعیف و بقای کمتر در بیماران مبتلا به سرطان پستان همراه است (۱۲، ۱۳).

تکنیک‌های بیهوشی موضعی و ترکیب بیهوشی عمومی و موضعی در مقایسه با گروه‌هایی که به فقط بیهوشی عمومی دارند، نرخ عود تومور کمتری دارند. یکی از مکانیسم‌هایی که RA عود سرطان را کاهش می‌دهد با اثرات ضدالتهابی آن و کاهش پاسخ استرس جراحی مرتبط است. چندین مطالعه کاهش اندکی در بیومارکرهای التهابی (IL-1، IL-6، MMP-3، MMP-9) و نشانگرهای پاسخ استرس (کورتیزول سرم، گلوکز سرم و پروتئین واکنشی C) در

بیماران دریافت کننده بلوک‌های پاراورتبرال (PVB) را پیشنهاد کرده‌اند. در تکنیک‌های بی‌حسی موضعی، چندین مطالعه *in vivo* و *in vitro* نشان داده‌اند که بی‌حسی موضعی بسته به دوز و توانایی چسبندگی لوکوسیت‌ها، در نوع بیهوشی موثر و اثرات متفاوتی بر بیومارکرهای التهابی دارد. مطالعات دیگر با نشان دادن اینکه عوامل بی‌حس کننده موضعی مختلف قادر به مهار حرکت لوکوسیت و فاگوسیتوز گرانولوسیتی می‌باشد که برگشت‌پذیر است، این نظریه را تأیید می‌کند (۱۴، ۱۵).

PLR (نسبت پلاکت به لنفوسیت)

PLR به عنوان بیومارکر التهاب استفاده می‌شود. در بیماران مبتلا به سرطان پستان، التهاب در ریزمحیط تومور، جایی که سیتوکین‌های التهابی از جمله لنفوسیت‌ها فعال می‌باشند، رخ می‌دهد. تحقیقات قبلی نشان داد که PLR یک پارامتر خوب در اندازه‌گیری پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان است. این به این دلیل است که PLR در رگزایی و متاستاز سرطان نقش دارد. لنفوسیت‌ها دارای خواص ضدتوموری هستند که می‌توانند مرگ سلولی سیتوتوکسیک را تسریع کنند. لنفوسیت‌ها می‌توانند رشد تومور و متاستاز را مهار کنند که نقش مهمی در نظارت بر ایمنی تومور ایفا می‌کند، جایی که لنفوپنی به‌طور کلی در شرایط تومور یافت می‌شود. هر چه تعداد لنفوسیت‌های بیشتری توسط تومور منتشر شود، پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان بهتر است. مطالعات قبلی همچنین گزارش دادند که لنفوسیت‌های انتشار یافته تومور می‌توانند به‌عنوان پیش‌بینی کننده پاسخ به شیمی‌درمانی نئوادجوانت و کمکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شوند.

در همین حال، پلاکت‌ها منبع اصلی یکی از عوامل ایجاد تومور، یعنی تبدیل کننده فاکتور رشد بتا-1 ($TGF\beta 1$) هستند که به تهاجم و رشد سلول‌های سرطانی کمک می‌کند. پلاکت‌ها همچنین می‌توانند سلول‌های سرطانی را از سمیت سلولی ایمنی بدن دور نگه دارند تا متاستاز ادامه یابد. بنابراین، تعداد بالای پلاکت‌ها ممکن است با پیش آگهی بد بیماران سرطان پستان مرتبط باشد. PLR، مقادیر بالای PLR با تعداد پلاکت بالا و یا تعداد لنفوسیت کم، اغلب منجر به فعالیت ضد توموری کم و پیش آگهی ضعیف می‌شود. تحقیقات قبلی همچنین نشان داد که سطوح بالای

به شیوه‌ای برگشت‌پذیر از این نظریه حمایت می‌کنند (۲۲،۲۱،۱۳،۱۱).

محدودیت‌های تحقیق

در این مطالعه محدودیت‌های متعددی وجود دارد. این مطالعه تاثیر تکنیک بیهوشی را بر روی دو بیومارکر التهابی پس از جراحی سرطان پستان تنها در یک زمان مورد بررسی قرار داد. تحقیقات بیشتر نیاز به بررسی IL-6 و نسبت PLR به صورت متوالی برای توصیف بهتر پیش‌آگهی بیمار دارد. این تحقیق مکانیسم دقیقی را توضیح نداده است که چگونه ترکیب بیهوشی عمومی و PECS Block II می‌تواند بر پیش‌آگهی بیماران سرطان پستان، روند متاستاز و عود آن تأثیر بگذارد. تحقیقات آینده باید مکانیسم آن را بیشتر توضیح دهد و نشانگرهای زیستی دیگری را که ممکن است با پیش‌آگهی و بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان مرتبط باشد، بررسی کند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح IL-6 و PLR در جراحی سرطان پستان در ترکیب بلاک PECS II با بیهوشی عمومی کمتر از بیهوشی عمومی به تنهایی است.

سپاسگزاری

بدینوسیله از کلیه پرسنل سالن عمل و آزمایشگاه بیمارستان دکتر کاربادی سمارنگ که در انجام این مطالعه حمایت کردند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

تأمین مالی

نویسندگان اظهار داشتند که ما هیچگونه بودجه‌ای از منابع خارجی دریافت نکرده ایم.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

PLR به‌طور قابل توجهی با نرخ پاسخ کامل پاتولوژیک (pCR) پایین و پیش‌آگهی ضعیف، از جمله زنده‌مانی کلی و زنده‌مانی عاری از بیماری مرتبط است (۱۴،۱۵،۱۸).

انتخاب بیهوشی در حین جراحی نیز در تعیین وضعیت التهابی بیمار نقش دارد. تحقیقات قبلی نشان داد که در جراحی سرطان پستان، بیهوشی عمومی با استنشاق با الفای آپوپتوز لنفوسیت T، سطح MMP-3 و MMP-9، تکثیر سلول‌های تومور و رگ‌زایی را افزایش می‌دهد. این به دلیل فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و سیستم سمپاتیک از طریق انتشار واسطه‌های عصبی غدد درون ریز مانند کورتیزول، کاتکول آمین‌ها و PGE2 است که سپس از تکثیر، مهاجرت و تهاجم گیرنده‌های استروژن پشتیبانی می‌کند. در همین حال، با بی‌حسی موضعی، پاسخ استرس عصبی غدد درون ریز را می‌توان سرکوب کرد، در نتیجه فعالیت التهابی و پیشرفت تومور را کاهش داد. این تئوری نتایج این مطالعه را توضیح می‌دهد که در آن سطوح پایین PLR در بیمارانی که از بیهوشی بلوک PECS استفاده می‌کردند در مقایسه با بیهوشی عمومی مشاهده شده (۱۹،۲۰).

تکنیک بیهوشی و مدت زمان عمل با تفاوت PLR و IL-6 تکنیک‌های بیهوشی (بیهوشی عمومی و موضعی) و مدت زمان متفاوت جراحی، اثرات متفاوتی بر سطح PLR و IL-6 بیمار دارد. این بر پاسخ ایمنی بدن تأثیر می‌گذارد، جایی که بی‌حسی موضعی با کاهش پاسخ استرس همراه است. مطالعات نشان داده‌اند که تفاوت در سطوح IL-6 بعد از عمل در گروه بی‌حسی موضعی و گروه بیهوشی ترکیبی کمتر است. چندین مطالعه همچنین بیان کردند که جراحی محدود با مدت کوتاه‌تر تفاوت معنی‌داری در تکنیک‌های بیهوشی ندارد. با این حال، در اکثر عمل‌های جراحی، تفاوت‌های قابل توجهی یافت شده است. برای تکنیک‌های بی‌حسی موضعی، مطالعات *in vivo* و *in vitro* ثابت کرده‌اند که بی‌حس‌کننده‌های موضعی بسته به دوز و توانایی چسبندگی لکوسیت‌ها به نوع بیهوشی، اثرات متفاوتی بر بیومارکرهای التهابی دارند. مطالعات دیگر با نشان دادن اینکه عوامل بی‌حس‌کننده موضعی مختلف قادر به مهار حرکت لکوسیت‌ها و فاگوسیتوز گرانولوسیتی

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74.
2. Manuaba TW. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid PERABOI.* Sagung Seto Jakarta. 2015.
3. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-17. doi: 10.1093/bja/85.1.109.
4. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020; 20(9):321-8. doi: 10.1016/j.bjae.2020.04.006.
5. Gong Z, Xin R, Li L, Lv L, Wu X. Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2022;37(4):339-48. doi: 10.1177/03936155221118098.
6. Hsing CH, Wang JJ. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiol Taiwanica.* 2015;53(1):23-8. doi:10.1016/j.aat.2015.03.002
7. Wall T, Sherwin A, Ma D, Buggy DJ. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):135-50. doi:10.1016/j.bja.2019.04.062
8. Bashandy GMN, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(1):68-74. doi:10.1097/AAP.0000000000000163
9. Xu C, Wang F, Liu J, Zhan W, Gao C. Effect of regional versus general anaesthesia on postoperative opioid consumption, clinical outcomes and cognitive function in Chinese patients undergoing metastatic cancer surgery. *Trop J Pharm Res.* 2022;21(4):879-86. doi:10.4314/tjpr.v21i4.27
10. Masjedi A, Hashemi V, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Azizi G, Yousefi M, et al. The significant role of interleukin-6 and its signaling pathway in the immunopathogenesis and treatment of breast cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2018;108:1415-24.
11. Feng C, Qian D, Chen C. A systematic review and meta-analysis of the effects of general anesthesia combined with continuous paravertebral block in breast cancer surgery and postoperative analgesia. *Gland Surg.* 2021;10(5):1713-25. doi: 10.21037/gs-21-272.
12. Chen J, Wei Y, Yang W, Huang Q, Chen Y, Zeng K, et al. IL-6: The Link Between Inflammation, Immunity and Breast Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:903800. doi: 10.3389/fonc.2022.903800.
13. Xie S, Li L, Meng F, Wang H. Regional anesthesia might reduce recurrence and metastasis rates in adult patients with cancers after surgery: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):19. doi: 10.1186/s12871-023-02400-w.
14. Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. *Crit Care.* 2017;21(1):1-7. doi:10.1186/s13054-017-1645-x
15. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology.* 2016;5(5):e1093722. doi: 10.1080/2162402X.2015.1093722.
16. Zhu Y, Si W, Sun Q, Qin B, Zhao W, Yang J. Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(1):1023-1030. doi: 10.18632/oncotarget.13714.
17. Soysal SD, Tzankov A, Muenst SE. Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Pathobiology.* 2015;82(3-4):142-52. doi: 10.1159/000430499.
18. Kim R, Kawai A, Wakisaka M, Kin T. Current Status and Prospects of Anesthesia and Breast Cancer: Does Anesthetic Technique Affect Recurrence and Survival Rates in Breast Cancer Surgery? *Front Oncol.* 2022;12:795864. doi: 10.3389/fonc.2022.795864.
19. Polese L, Vecchiato M, Frigo AC, Sarzo G, Cadrobbi R, Rizzato R, Bressan A, Merigliano S. Risk factors for colorectal anastomotic stenoses and their impact on quality of life: what are the lessons to learn? *Colorectal Dis.* 2012;14(3):e124-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02819.x.
20. Kraenzler A, Maggiori L, Pittet O, Alyami MS, Prost A, la Denise J, Panis Y. Anastomotic stenosis after coloanal, colorectal and ileoanal anastomosis: what is the best management? *Colorectal Dis.* 2017;19(2):O90-O96. doi:10.1111/codi.13587.

- 21 Tseng WC, Lai HC, Huang YH, Chan SM, Wu ZF. Tumor Necrosis Factor Alpha: Implications of Anesthesia on Cancers. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):739. doi: 10.3390/cancers15030739.
22. Qi X, Chen J, Wei S, Ni J, Song L, Jin C, et al. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(11):e074874. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074874.