

E. Buch,
A. Pallas,
A. Lluch*,
C. Fernández,
T. Blasco,
M. Muñoz,
S. Lledó**,
J. V. Roig

Influencia de la quimioterapia neoadyuvante en las complicaciones postoperatorias del cáncer de mama

Influence of neoadjuvant chemotherapy in postoperative complications of breast cancer

SUMMARY

Neoadjuvant chemotherapy implies a progress in breast cancer prognosis and also allows an increased number of conservative procedures. Nevertheless, an increased incidence of postoperative infections may be expected due to the adverse effect on the immunological response. The aim of this paper is the study of the influence of neoadjuvant chemotherapy in postoperative complications of breast cancer treatment and the role of prophylactic antibiotics in its prevention.

Material and methods. Postoperative complications in 65 female breast cancer patients submitted to surgery are analyzed.

Results. Significant statistical differences were found between patients receiving neoadjuvant chemotherapy and those who did not. In the group of patients without antibiotic prophylaxis an increased number of seroma and wound infections were found.

Conclusions. Patients submitted to neoadjuvant chemotherapy carried an increased risk of development of infections. Prophylactic antibiotics reduces in a significative way the incidence of seroma and wound infection. Breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy must be protected against infections by the use of prophylactic antibiotics.

Palabras clave

Quimioterapia neoadyuvante, Complicaciones postquirúrgicas, Cáncer de mama, Antibióticos profilácticos.

Key words

Neoadjuvant chemotherapy, Breast cancer, Postoperative complications, Prophylactic antibiotics.

Servicio de Cirugía General.
Hospital de Sagunto.

* Servicio de Hematología y
Oncología. Hospital Clínico
Universitario de Valencia.

** Jefe de Servicio Cirugía General.
Hospital Clínico Universitario
de Valencia.

Correspondencia:

Elvira Buch.
Vila de l'Alcora, 7, pta. 42.
46020 Valencia.

INTRODUCCION

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) en el cáncer de mama (CM) consiste en el tratamiento quimioterápico previo al tiempo quirúrgico. Sus objetivos son reducir el tamaño del tumor existente, eliminar las micrometástasis y realizar un test *in vivo* de la

sensibilidad del tumor a la quimioterapia.¹ La QTNA ha sido un importante avance en el tratamiento del cáncer de mama (CM) no sólo desde el punto de vista de tratamiento y pronóstico, sino también porque al disminuir el tamaño tumoral, permite realizar cirugía conservadora en algunas pacientes que inicialmente eran candidatas a mastectomía.² La QTNA mejora el

control locorregional de la enfermedad; sin embargo, sus complicaciones locales han sido poco estudiadas.³ Podría tener un efecto adverso alterando la respuesta inmunitaria y aumentando la incidencia de complicaciones fundamentalmente de tipo infeccioso. El objetivo de nuestro trabajo es el estudio de las complicaciones postoperatorias de las pacientes con CM que han recibido QTNA *versus* aquellas pacientes que no han recibido QTNA, así como establecer el papel de los antibióticos profilácticos.

MATERIAL Y METODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de la morbilidad postoperatoria de un total de 65 pacientes de sexo femenino con CM diagnosticadas en nuestro hospital entre los años 1991 y 1993.

Diferenciamos 2 grupos a estudio: aquellas pacientes a las que se les había realizado QTNA consistente en 3 ciclos de FAM y 15 días después del último ciclo se intervenían (si la situación hematológica lo permitía) y aquellas pacientes a las que sólo se les realizó intervención quirúrgica.

Se analizó la edad de las pacientes y sus factores de riesgo para complicaciones postoperatorias (obesidad, parámetros analíticos...), el tipo histológico y su estadio clínico, el tipo de intervención y quién realizaba la intervención, variaciones analíticas preoperatorias que pudieran informarnos sobre estado inmunológico (leucocitos, linfocitos) y las complicaciones postoperatorias de ambos grupos.

Se administró 1 g de cefonicid por vía parenteral 1 hora antes de la intervención de forma randomizada a las pacientes como antibiótico profiláctico.

El análisis estadístico consistió en la estadística básica y la comparación de las medias independientes para los valores cuantitativos, mientras que para los valores cualitativos se aplicó la prueba de χ^2 , con la corrección de Yates y la prueba de Fisher cuando era necesaria su utilización. Se consideró estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La media de edad de las 43 pacientes sin QTNA fue de 59,78 años (IC 95% de 64,35 a 55,21 años). Se administró QTNA a 22 pacientes con una media

de edad de 57,36 años, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 62,17 a 52,55 años. No se comprobaron diferencias significativas entre ambos grupos según su edad ($p = 0,51$).

El 82% de las pacientes acudieron por un carcinoma ductal infiltrante (CDI) (54 pacientes), por carcinoma ductal *in situ* (CDIS) acudieron el 8,9% (6 pacientes), el 7,5% por carcinoma inflamatorio (5 pacientes) y 2 pacientes (3%) acudió por un tumor filodes.

La neoplasia de mama fue bilateral en el 3,22% de las pacientes. La distribución por estadios fue homogénea excepto en el estadio IV, en donde sólo existieron 2 pacientes (3,3%), el resto de la distribución fue la siguiente: 8 pacientes se encontraban en estadio I (13,3%), 14 en estadio IIA (23,3%), 13 en estadio IIB (21,7%), 13 en estadio IIIA (21,7%) y 10 en estadio IIIB (16,7%).

Se realizó QTNA en 3 pacientes en estadio IIA, 3 en estadio IIB, 8 en estadio IIIA, 6 en estadio IIIB y 2 en estadio IV.

Posteriormente a la QTNA se realizó mastectomía radical modificada (MRM) en el 77,27% de las pacientes y en el 22,73% cuadrantectomía más vaciamiento axilar (CVA). A los pacientes sin QTNA se realizó MRM en el 81,5% y CVA en el 28,5%, no existiendo entre ambos grupos diferencia significativa con respecto al tipo de intervención quirúrgica realizada.

Se administró antibioterapia profiláctica (ATBP) en el 47,69% de las pacientes. El 59,09% con QTNA recibieron antibioterapia (13/22), frente al 41,86% sin QTNA recibieron antibioterapia (18/43). Con respecto a la antibioterapia no existen diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,29$).

Análiticamente los parámetros recogidos (número de leucocitos, linfocitos, albúmina y proteínas totales) no evidenciaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin QTNA.

De las 65 pacientes estudiadas 32 desarrollaron alguna complicación postquirúrgica (49,23%). Las complicaciones se distribuyeron según la tabla I, existiendo en el 36,92% de las pacientes seroma de la herida, en el 13,84% infección de herida quirúrgica, en el 15,38% hematoma y en el 9,2% necrosis de la piel. La utilización de drenajes no disminuyó el número de seromas; ni disminuyó el número de seromas cuando el drenaje se mantenía más de 2 días. Cuando estudiamos las diferentes complicaciones dependiendo de si habían recibido QTNA o no, se evidenció un mayor número de complicaciones en

de la normalmente aceptable en cirugía limpia, oscilando entre 6,4 y 19%.⁴

Existen factores que determinan que la cirugía de la mama y sobre todo la mastectomía por CM se asocie a complicaciones infecciosas en un número mayor de casos del que correspondería a una herida teóricamente limpia. Contribuyen a ello factores correspondientes al paciente, a la patología tratada y a la técnica empleada.^{4,5}

En nuestro estudio las pacientes sometidas a QTNA tienen un riesgo más elevado de presentar complicaciones infecciosas tras el tratamiento quirúrgico del CM. El empleo de ATBP reduce de manera significativa el número de dichas complicaciones en las pacientes sometidas a QTNA ($p = 0,023$). El empleo de ATBP disminuye la incidencia de seromas de herida operatoria. La QTNA no parece tener influencia en el desarrollo de seromas, hematomas ni necrosis de la piel.

Tras QTNA y radioterapia (RT) se observa una incidencia elevada de infecciones y seromas de la herida quirúrgica en las pacientes con CM localmente avanzado, aunque en general no interfieren con la QT adyuvante ulterior.³ La radioterapia preoperatoria aislada por su parte también se ve gravada de un porcentaje de infecciones postoperatorias (25%) y de seromas de la herida (63%), lo que lleva a algunos autores a proponer el empleo de la QTNA como alternativa a la RT preoperatoria en el CM localmente avanzado.⁶

La profilaxis antibiótica se ha demostrado capaz de descender la incidencia de infecciones postmastectomía en un 50%, pese a tratarse de heridas limpias en las que habitualmente no se consideraba adecuado el uso de antibioticoterapia profiláctica.^{7,8} Algunos estudios no logran demostrar beneficio de la antibioticoterapia profiláctica, como el trabajo de Wagman et al.,⁹ pero llama la atención que en 6 de las 8 pacientes que presentaron infecciones se realizó una biopsia previa y tras un intervalo el tratamiento definitivo, por lo que en realidad se trata de reintervenciones.⁹ Las intervenciones de cirugía del CM en 2 etapas está gravada por mayor porcentaje de infecciones.⁴

En un estudio de metaanálisis que incluyó 2.587 procedimientos quirúrgicos sobre la mama se observó una reducción de la incidencia de infecciones del 38% en las pacientes que recibieron profilaxis antibiótica, habiéndose utilizado cefalosporinas en el 86%

de los casos.¹⁰ En un estudio multivariante se encontró que la incidencia de infecciones postoperatorias se asociaba significativa y únicamente al empleo del bisturí eléctrico en la mastectomía, entre los factores analizados, con un incremento del 44% con respecto de las infecciones esperadas cuando se empleaba el bisturí normal. Esto determinó un aumento en la duración del ingreso hospitalario de estas pacientes.¹¹

Los drenajes parecen influir en el desarrollo de infecciones de la herida en pacientes mastectomizadas, como lo demuestra en un estudio univariante Rotstein et al.⁵ El empleo de 1 ó 2 drenajes no parece importante en el desarrollo de complicaciones infecciosas postmastectomía.¹² Sin embargo, la existencia de espacios muertos sin un drenaje adecuado sí parece asociarse a mayor incidencia de seromas e infecciones.¹³ Nosotros no hemos evidenciado diferencias significativas en aquellas pacientes con un tiempo más alargado de ser portadoras del drenaje respecto a los seromas e infecciones.

En un estudio de Funnell et al.¹⁴ y en nuestra propia experiencia se demuestra que la experiencia del cirujano no influye de manera significativa en la incidencia de infecciones y seromas postoperatorios, así como necrosis cutánea.¹⁴

En un estudio de Morimoto et al.¹⁵ se comparan la influencia de la duración del tratamiento antibiótico en la incidencia de infecciones. Encuentran que no hay diferencias cuando se comparan los pacientes sometidos a 5 días con los sometidos a 10 días de profilaxis antibiótica.¹⁵ En nuestro estudio existen diferencias significativas con respecto a la infección tan sólo al administrar a las pacientes una sola dosis profiláctica en antequirófano. No se observaron diferencias cuando se comparó la clindamicina con una cefalosporina de segunda generación (cefuroxima).¹⁶

Se ha observado que las complicaciones de la herida son más frecuentes en las pacientes mastectomizadas que en las sometidas a cirugía conservadora, y esta diferencia es estadísticamente significativa.¹⁷ La QTNA tiene interés en la medida que permite realizar cirugía conservadora en casos con disminuciones de tamaño que permitan dicho cambio de actitud.

Se ha observado mayor incidencia de infecciones en las pacientes obesas sometidas a cirugía conservadora.¹⁷

Si se extreman los criterios para seleccionar el momento de la cirugía tras QTNA no se observa una in-

cidencia significativamente mayor de infecciones de la herida o seromas. Ello evita posponer la reinstauración de la quimioterapia adyuvante postoperatoria. Se ha observado que el retraso de más de 30 días en el inicio de la quimioterapia postoperatoria se asocia a un descenso de la supervivencia global estadísticamente significativo.¹⁸

Como conclusión podemos decir que toda paciente con CM sometida a QTNA debe recibir ATBP, ya que está demostrado que disminuye la incidencia de infección de la herida quirúrgica, al menos una dosis en antequirófano.

RESUMEN

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) ha permitido un avance en el tratamiento del cáncer de mama (CM), tanto desde el punto de vista pronóstico como el permitir realizar cirugía conservadora en pacientes que no eran candidatas. Sin embargo, podría tener un efecto adverso ya que puede alterar la respuesta inmunitaria y aumentar la incidencia de infecciones postoperatorias. Este trabajo tiene por objeto el estudiar las complicaciones postoperatorias en el CM y la posible influencia en las mismas de la QTNA, así como la utilidad de los antibióticos profilácticos (ATBP).

Material y método. Analizamos retrospectivamente las complicaciones postoperatorias de 65 pacientes con CM.

Resultados. Se observó diferencias significativas en las complicaciones existentes entre las pacientes que habían recibido QTNA y las que no. Se evidencia que en aquellas pacientes sin ATBP el número de infecciones de herida y seromas aumentaba.

Conclusiones. Las pacientes sometidas a QTNA tienen un riesgo más elevado de desarrollar infecciones. El empleo de ATBP reduce de manera significativa el número de infecciones y seromas. Toda paciente con CM más QTNA debe recibir ATBP.

REFERENCIAS

1. Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW. Breast disease. En: Henderson IC. Adjuvant systemic therapy of early breast cancer. JB Lippincott Co. Philadelphia, 1991; 427-486.
2. Mauriac L. Chimiotherapie première des cancers du sein opérables. Etude randomisée. Bull Cancer 1990; 77 (suppl. 1): 47-53.
3. Sauter ER, Eisenberg BL, Hoffman JP et al. Postmastectomy morbidity after combination preoperative irradiation and chemotherapy for locally advanced breast cancer. World J Surg 1993; 17: 237-241.
4. Chen J, Gutkin Z, Bawnik J. Postoperative infections in breast surgery. J Hosp Infect 1991; 17: 61-65.
5. Rotsein C, Ferguson R, Cummings KM, Piedmonte MR, Lucey J, Banish A. Determinants of clean surgical wound infections for breast procedures at an oncology center. Infect Control Hosp Epidemiol 1992; 13: 207-214.
6. Guenier C, Coibion M, Badr-el-Din A et al. Morbidité du traitement chirurgical du cancer du sein avancé après irradiation. Ann Chir 1990; 44: 392-395.
7. Hopkins CC. Antibiotic prophylaxis in clean surgery: Peripheral vascular surgery, nocardiovascular thoracic surgery, herniorrhaphy and mastectomy. Rev Infect Dis 1991; 13 (suppl): S869-873.
8. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. N Engl J Med 1990; 322: 153-160.
9. Wagman ID, Tegtmeier B, Beatty JD et al. A prospective randomized double-blind study of the use of antibiotics at the time of mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1990; 170: 12-16.
10. Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. J Antimicrob Chemother 1993; 31 (suppl. B): 43-48.
11. Hoefler RA Jr, DuBois JJ, Ostrow LB, Silver LF. Wound complications following modified radical mastectomy: An analysis of perioperative factors. J Am Osteopath Assoc 1990; 90: 47-53.
12. Terrell GS, Singer JA. Axillary versus combined axillary and pectoral drainage after modified radical mastectomy. Surg Gynecol Obstet 1992; 175: 437-440.
13. Chilson TR, Chan RR, Wu TM, Aitken DR. Seroma prevention after modified radical mastectomy. Am Surg 1992; 58: 70-754.
14. Funnell IC, Crowe PJ, Dent DM. Does surgical experience influence mastectomy complications? Am R Coll Surg Engl 1992; 74: 178-180.
15. Morimoto K, Nakatani S, Sasaki Y, Kinoshita H. Prospective randomized study on effect of duration antimicrobial prophylaxis for mastectomy. Jpn J Antibiot 1993; 46: 404-410.
16. Hoyme UB, Buhler K, Walz KA, Winkler UH, Schindler AE. Perioperative preventive use of antibiotics in breast surgery: Clindamycin vs cefuroxim. Zentralbl-Gynakol 1993; 115: 77-79.
17. Vinton AL, Traverso LW, Joly PC. Wound complications after modified radical mastectomy compared with tylectomy with axillary lymph node dissection. Am J Surg 1991; 161: 584-588.
18. Broadwater JR, Edwards MJ, Kuglen C, Hortobagyi GN, Ames FC, Balch CM. Mastectomy following preoperative chemotherapy. Strict operative criteria control operative morbidity. Ann Surg 1991; 213: 126-129.