

CARCINOMA INFLAMATORIO DE LA MAMA EXPERIENCIA DEL INSTITUTO ÁNGEL H. ROFFO

Dra. María Eugenia Azar

Leído el 30 de septiembre de 2004

RESUMEN

El carcinoma inflamatorio constituye una rara pero agresiva forma de presentación del cáncer de mama. Se presenta una serie retrospectiva de 74 casos de carcinomas inflamatorios clínicos asistidos en el Instituto Ángel H. Roffo entre enero de 1985 y diciembre de 2003. Catorce pacientes se perdieron al seguimiento.

Se analizan la forma de presentación clínica, los tratamientos instituidos y su significación pronóstica en términos de sobrevida. Sólo la respuesta a la quimioterapia de inducción y el tratamiento con tamoxifeno en las pacientes RE(+), mostraron impacto estadístico en la sobrevida, con una $p = 0,02$ y $p = 0,001$ respectivamente.

La sobrevida global (OS) fue de 61 meses para todo el grupo, pero el 50% de la población sobrevivió 44 meses. La sobrevida libre de enfermedad (SLE) global fue de 8 meses, mientras que el 50% presentó una SLE de 24 meses.

PALABRAS CLAVE: CARCINOMA INFLAMATORIO DE LA MAMA
Rev Arg Mastol 2004; 23(81):315-327

SUMMARY

Inflammatory breast cancer is a rare but highly aggressive form of breast cancer. We performed a retrospective review over 74 patients with clinical diagnosis of inflammatory breast cancer treated at the Ángel H. Roffo Institute, between January 1985 and December 2003. Fourteen patients were lost during the follow-up.

We analyzed the clinical presentation, the treatment instituted and their prognostic significance on survival. The response of the induction chemotherapy and the treatment with tamoxifen in ER(+) patients, were the most important prognostic factors in survival with a $p = 0.02$ and $p = 0.001$ respectively.

The overall survival (OS) was 61 month, but the 50% of the group survived 44 month. The disease free survival (DFS) was 8 month for the entire group, and the DFS of the 50% of the population studied was 24 month.

KEY WORDS: INFLAMMATORY BREAST CANCER

INTRODUCCIÓN

El carcinoma inflamatorio, constituye la forma más agresiva de presentación del cáncer de mama. Se trata de una entidad relativamente ra-

ra, con una incidencia del 1-6%.¹ Según los informes del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), la incidencia anual se ha incrementado en mayor medida que el cáncer de mama no inflamatorio en los últimos años.^{2,3}

En el Departamento de Mastología del Instituto Ángel H. Roffo (IAHR) en los últimos años, el 20% de la población de carcinomas ingresados anualmente corresponden a carcinomas de mama localmente avanzados, dentro de los cuales el 20% constituyen carcinomas inflamatorios.⁴

Se presenta generalmente con signos de inflamación en la mama afectada, que incluyen calor, rubor, dolor y edema de piel. Considerado por la AJCC como T4d, forma parte del extenso y heterogéneo estadio III, si bien tiene características propias que lo diferencian de los otros tumores localmente avanzados.^{5,31}

El pronóstico ominoso durante mucho tiempo, en el que sólo se disponía de tratamientos locales o regionales, ha mejorado sensiblemente con la adición de tratamientos sistémicos, y hoy constituyen el primer arma para tratar esta enfermedad.

El presente trabajo, tiene por objetivo recopilar los carcinomas inflamatorios asistidos en el IAHR en los últimos años, a fin de evaluar las características de presentación clínica, el tipo de terapéuticas instituidas y la evolución en general.

PACIENTES Y MÉTODO

Se evaluaron 74 casos de carcinomas inflamatorios consecutivos asistidos en el IAHR entre enero de 1986 y diciembre de 2002. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de carcinoma inflamatorio, considerando a aquellas que presentaban al momento de la consulta signos inflamatorios como edema, calor, rubor y piel de naranja en al menos un tercio de la superficie mamaria, categorizados como T4d.

En 71 casos se trató de carcinomas inflamatorios primarios, entendiéndose por tal al desarrollado sobre una mama previamente sana. En

3 casos se trató de carcinomas inflamatorios secundarios. Dos de ellos fueron recurrencias inflamatorias poscirugía conservadora, y el restante una recidiva inflamatoria sobre el lecho de mastectomía.

Catorce de los 74 casos se perdieron para el seguimiento o abandonaron los tratamientos antes de concluirlos, por lo que el análisis de resultados se basa en 60 casos. El seguimiento fue de 12 a 99 meses, con una media de 21 meses.

El estudio estadístico se realizó utilizando el método de análisis de los tiempos de supervivencia (sobrevida) y la curva de supervivencia de Kaplan-Meier. Se efectuó la comparación de la supervivencia entre dos o más grupos (por ejemplo: con y sin presencia de metástasis, distintos grados de respuesta a tratamientos, etc.), tomando arbitrariamente como punto de corte la proporción de supervivencia 0,50 (el 50% de las poblaciones), mediante la confección de la curva de Kaplan-Meier para los distintos grupos. Para establecer si la diferencia de la supervivencia global entre dos grupos fue estadísticamente significativa se utilizó el test de hipótesis no paramétrico denominado logrank (*logrank test*), y su extensión para tendencia (*logrank test for trend*) para tres o más grupos con un orden natural. Para el análisis bivariado de variables numéricas se utilizó el método de correlación.

Los *software* utilizados fueron EpiInfo® 2002, MedCalc® Versión 6.16 y Statistix® Versión 7.

RESULTADOS

Presentación clínica

El rango de edad de presentación fue de 25 a 70 años, con un promedio de 49 años y una mediana de 48 años. No hallamos una relación significativa entre la edad y la supervivencia. El tiempo de evolución de los síntomas, previo a la consulta, fue de menos de 1 mes a 12 meses, con un

promedio de 4 meses. En cuanto a la localización, se halló comprometida la mama derecha en 40 casos y la izquierda en 30 casos.

En 4 casos se trató de cánceres de mama bilaterales, comprendiendo carcinoma inflamatorio unilateral asociado a T1 N0 (1 caso) y T3 N1 (2 casos). El caso restante evidenció un T3 N1 izquierdo y una recurrencia inflamatoria sobre el lecho de mastectomía derecho. La superficie del área inflamatoria fue superior al 50% en el 86% de los casos (64/74) e inferior al 50% en el 13% (10/74). La sobrevida 0,50 fue de 37 meses para las pacientes con un área inferior al 50% y de 23 meses para aquéllas con área inflamatoria mayor de 50%. Sin embargo, esto no arrojó diferencias estadísticamente significativas. En el 46% (34/74) se halló un tumor palpable en la mama afectada; en el 54% (40/74) sólo se identificó un aumento difuso de la consistencia mamaria. No encontramos relación entre la presencia o no de tumor palpable y la sobrevida.

Sólo 5% (4/74) no presentó adenopatías axilares palpables (N0) al momento de la consulta. Encontramos N1 en el 45% (33/74) y N2 en el 50% (37/74). Hallamos además adenopatías supraclaviculares homolaterales (N3) en el 15% de los casos (11/74). De estos últimos, 7/11 presentaban conglomerados adenopáticos axilares (N2) y 4/11 N1 múltiples en axila homolateral. No hallamos relación entre la presencia del N clínico (N0, N1, N2) y la sobrevida, posiblemente debido al escaso número de N0 de la muestra. Hubo relación entre la presencia de N3 y la sobrevida, pero esto no fue estadísticamente significativo, debido al escaso número de N3 supraclavicular. En el 17,5% de los casos (13/74) se objetivaron metástasis a distancia al momento de la primera consulta.

Referente a los antecedentes ginecológicos y obstétricos, 51% (38/74) eran pacientes premenopáusicas, el 49% restante (36/74) se hallaba en posmenopausia. Hallamos una sobrevida li-

Tabla I

PRESENTACIÓN CLÍNICA (n = 74)	
Edad	49 años
Premenopausia	51%
Área inflamatoria > 50%	86%
Nódulo palpable	46%
N1-2-3	95%
Metástasis en la primera consulta	17%

Tabla II

PRESENTACIÓN MAMOGRÁFICA (n = 74)	
Aumento de densidad difuso	100%
Engrosamiento dérmico	86%
Nódulo sospechoso	27%
Microcalcificaciones sospechosas	4%

geramente mayor en premenopáusicas, pero esto no fue estadísticamente significativo. El 87% de las pacientes (53/61) había tenido uno o más hijos. Sobre 61 pacientes evaluadas, 54% (33/61) habían amamantado a sus hijos.

El 18% de las pacientes (10/56) registraba antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado. En 7,6% de las pacientes (5/74) el diagnóstico se realizó durante el puerperio (Tabla I).

Respecto de los hallazgos mamográficos, en el 100% (74/74) se halló un aumento difuso de la densidad mamaria, asimétrica en relación a la mama contralateral. En el 81% (68/74), se observó edema de piel. En el 27% (20/74), la mamografía mostró un nódulo sospechoso (BI-RADS 4-5) y en sólo 4% (3/74) se objetivaron microcalcificaciones BI-RADS 5 (Tabla II).

Hallazgos anatomopatológicos

En 68/74 casos se obtuvo biopsia tridimensional (así llamada por incluir piel, celular y glándula mamaria). En el 87% de los casos (59/68) se trató de carcinoma ductal infiltrante. En el 10%

(8/68) se halló un carcinoma lobulillar infiltrante. El caso restante fue descripto como "múltiples embolias linfáticas de disposición papilar". Esta paciente no fue operada, por lo que no pudo corroborarse en la pieza de mastectomía el tipo histológico.

De los 59 casos identificados como ductal NOS, el 73% (43/59) se trató de carcinomas poco diferenciados (GH3); 22% (13/59) fueron carcinomas moderadamente diferenciados (GH2); y sólo 5% (3/59) correspondieron a carcinomas bien diferenciados (GH1). Hubo relación entre el grado histológico y la sobrevida, pero este hallazgo no fue estadísticamente significativo. En 57% de los casos (39/68) se objetivaron embolias neoplásicas en los linfáticos dérmicos. En los 29 casos restantes, se halló dilatación de los mismos no pudiendo demostrarse émbolos neoplásicos. No se encontró relación entre este hallazgo anatomopatológico y la sobrevida (Tabla III).

En 54 casos se dispuso del estudio de receptores hormonales. El 52% (28/54) fueron considerados receptor de estrógeno positivo (RE+). En el 37% (20/54) se halló receptor de progesterona positivo (RP+). En 29 casos se dispuso del análisis de HER-2/neu, siendo positivo +++ (Dako-Test) en el 38% (11/29). En 15 casos fue determinado p53, siendo positivo en 7 de ellos (46,6%).

Esquemas de tratamiento

De 74 pacientes estudiadas, 63 recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. Veinte (20) de 63 pacientes recibieron esquema con vincristina, adriamicina y ciclofosfamida (VAC), con dosis de vincristina 1,2 mg/m², adriamicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m². El número de ciclos fue de 3 cursos en 5 casos, 6 cursos en 8 y de más de 6 cursos en 7.

De las 20 pacientes estudiadas, 5% (1/20) presentó respuesta clínica completa; 85% (17/

Tabla III

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS (n = 68)	
Carcinoma ductal infiltrante	87%
GH1	5%
GH2	22%
GH3	73%
Carcinoma lobulillar infiltrante	12%
Embolización de linfáticos dérmicos	57%

20) evidenció respuesta clínica parcial; y el 10% (2/20) progresó. En 16/63 pacientes el esquema instituido fue adriamicina y ciclofosfamida (AC); en sólo 4/16 pacientes se le adicionó al esquema anterior 5-fluorouracilo (FAC). Las dosis fueron de 50-60 mg/m² de adriamicina, 500-600 mg/m² de ciclofosfamida y 600 mg/m² de 5-fluorouracilo. De estos 16 casos, uno abandonó el tratamiento antes de completar los cursos programados. De las restantes, 8 pacientes hicieron 3 ciclos, 4 pacientes 6 ciclos y el número de cursos fue superior a 6 en 3 casos. Con este esquema el 20% (3/16) evidenció respuesta clínica completa, el 46% (7/16) respuesta clínica parcial, el 20% (3/16) no respondió y el 13% (2/16) mostró progresión.

Un tercer grupo de 24 pacientes recibió taxanos y antraciclinas (AT), administrándose el paclitaxel (Pcl) cada 21 días o en forma semanal. Las dosis fueron de 50 mg/m² de adriamicina y 175 ó 60 mg/m² de paclitaxel según fuese el esquema cada 21 días o semanal, respectivamente. Dos pacientes abandonaron el tratamiento antes de completar tres cursos. De las restantes 22 pacientes, 9 casos hicieron 3 cursos, 9 casos 6 ciclos y en 4 casos fue superior a 6 ciclos. En este grupo observamos 18% (4/24) con respuesta clínica completa, 41% (9/24) presentó respuesta clínica parcial, 36% (8/24) evidenció enfermedad estable o no respuesta y 4,5% (1/24) progresó. De los 4 casos con respuesta clínica completa, 3 casos presentaban receptores de estrógeno negativos y uno positivo.

Tabla IV

ESQUEMAS DE NEOADYUVANCIA (n = 63)						
	n	Respuesta completa	Respuesta parcial	No respuesta	Progresión	Abandono
VAC	20	5% (1)	85% (17)	(-)	10% (2)	(-)
FAC/AC	16	20% (3)	46% (7)	20% (3)	13% (2)	(1)
AT	24	18% (4)	41% (9)	36% (8)	5% (1)	(2)
T	3	33% (1)	33% (1)	(-)	33% (1)	(-)

Tabla V

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (n = 28)			
	Respuesta completa	Respuesta completa mama Parcial axila	Persistencia en mama y axila
Cirugía posquimioterapia (n = 19)	16% (3/19)	(-)	84% (16/19)
Cirugía posquimioterapia y posradioterapia (n = 9)	22% (2/9)	44% (4/9)	33% (3/9)

En 3 casos, las pacientes no recibieron adriamicina. En 2/3 casos sólo se administró paclitaxel. En uno de los casos, por presentar contraindicación cardiológica para recibir antraciclina (en este caso se observó progresión de la enfermedad luego de 3 cursos). Los 2 casos restantes se trataron de recurrencia inflamatoria poscirugía conservadora, que habían recibido antraciclina como adyuvancia anteriormente. Una paciente de estas últimas recibió paclitaxel y trastuzumab semanal, por presentar HER-2/neu (+ + +), observándose una respuesta clínica completa luego de 10 ciclos. La paciente restante evidenció respuesta clínica parcial con 6 ciclos de paclitaxel.

La tasa de respuestas parciales y completas para todos los esquemas incluidos fue de 70% (Tabla IV).

Si se analizan los resultados en función de la respuesta, en los casos con respuesta completa, el 80 % están vivas a los 60 meses, mientras que para la misma probabilidad (0,80), la sobrevivida

es de 20 meses para pacientes con respuesta parcial, 15 meses para las no respondedoras e inferior a 10 meses en las que progresaron. Este hallazgo se relacionó significativamente con la sobrevivida ($p=0,02$) (Figura 1).

Fueron sometidos a cirugía 28/60 casos. En todos ellos, excepto dos, se realizó mastectomía radical modificada (operación de Madden). En los 2 casos restantes, se realizó mastectomía simple por tratarse de recurrencias poscirugía conservadora. En 19/28 casos la cirugía se realizó luego de la quimioterapia de inducción. En 3/19 pacientes se halló respuesta patológica completa. En 2/3 casos el esquema indicado fue antraciclina y taxano. El caso restante realizó paclitaxel y trastuzumab, y luego fue sometido a mastectomía simple (recurrencia inflamatoria).

En 16/19 casos se halló persistencia de la enfermedad en mama y axila. En 7 de estos casos el esquema instituido fue antraciclina y taxano, en 3 casos vincristina, adriamicina y ciclofosfamida, en 5 esquema FAC/AC y el restante taxano

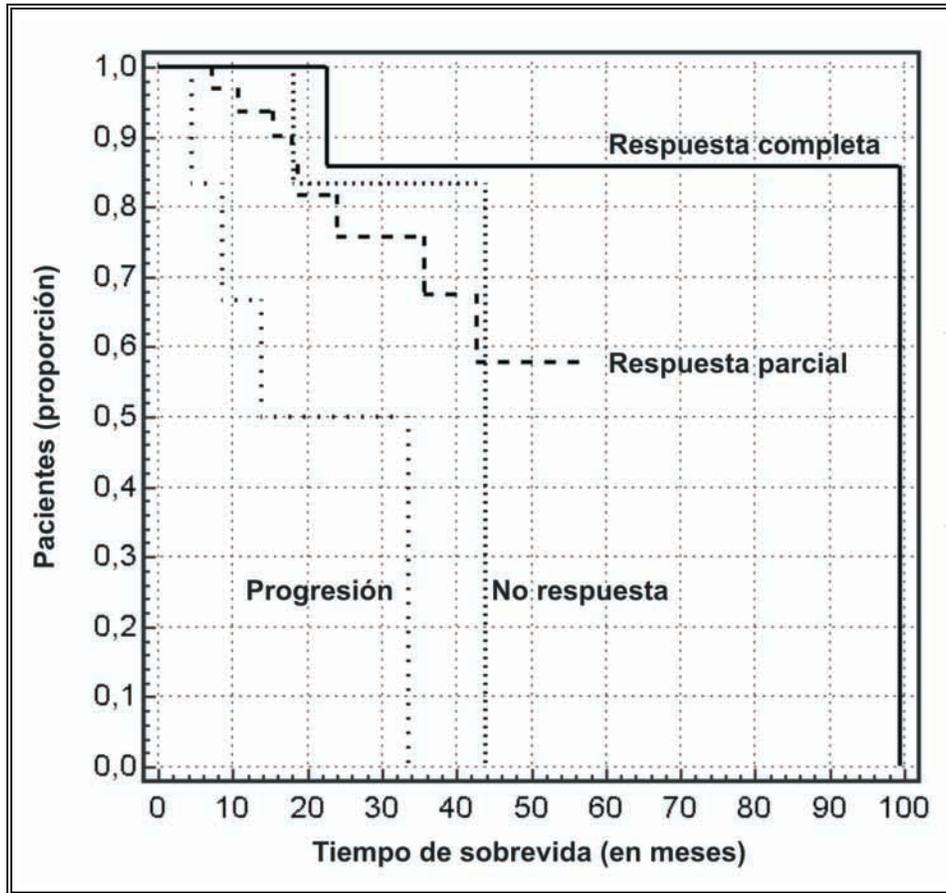


Figura 1. Supervivencia en función de la respuesta.

solo. En 9/28 casos la cirugía se realizó posquimioterapia y radioterapia. En 2/9 casos se encontró respuesta patológica completa en mama y axila. En 4/9 casos se evidenció respuesta completa en mama y persistencia en axila. En los 3 casos restantes hubo persistencia de la lesión en mama y axila. De estos casos el esquema instituido fue AT en 4 pacientes, dos de las cuales presentaron respuesta patológica completa, VAC en 4 pacientes y AC en la paciente restante.

Hallamos relación entre la cirugía y la supervivencia, pero este dato se halla sesgado, ya que sólo las respondedoras fueron operadas (Tabla V).

Cincuenta y cuatro (54) pacientes recibieron radioterapia de tipo cobaltoterapia o acelerador

lineal de electrones. En 35/54 casos la misma se realizó luego de la quimioterapia neoadyuvante, irradiando volumen mamario, axila y supraclavicular en las dosis de 6.000-6.600 cGy. En 18/54 casos la radioterapia se realizó posmastectomía, irradiando el lecho quirúrgico y supraclavicular en las dosis de 5.000 cGy. En 37/60 casos se realizó consolidación con quimioterapia posterior al tratamiento radiante y/o quirúrgico. El esquema realizado dependió de la respuesta a la quimioterapia inicial.

Veintiocho (28) de 60 pacientes que presentaban RE(+), realizaron hormonoterapia posterior con tamoxifeno 20 mg/día. Las pacientes de este grupo tuvieron mejor supervivencia que las que no recibieron hormonoterapia. Esta diferencia

fue estadísticamente significativa ($p=0,001$).

A la fecha del último seguimiento, 45 pacientes tuvieron metástasis. En 11 pacientes las mismas estaban presentes al momento de la primera consulta. El sitio inicial de metástasis fue hueso en 19 casos, partes blandas en 16 casos, sistema nervioso central en 14 casos, hígado en 7 casos y pulmón en 4 casos. En 17/45 casos el patrón inicial fue polimetastásico. Quince (15) pacientes se hallan libres de enfermedad a la fecha de cierre del seguimiento.

Descontando las 11 pacientes que presentaban metástasis al momento de la primera consulta y las 6 pacientes que progresaron, la mediana de sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue de 8 meses, con un rango de 6 a 12 meses (IC 95%). La probabilidad 0,50 de sobrevida libre de enfermedad (50% de la población estudiada) fue de 24 meses.

Dos (2) pacientes presentaron recurrencias locales posmastectomía (7%). En ambos casos se trató de pacientes que presentaron enfermedad persistente en la pieza quirúrgica luego de la neoadyuvancia con VAC en un caso y FAC en el segundo, a los 11 y 23 meses poscirugía, respectivamente. En 6 casos se objetivó progresión inflamatoria a la mama contralateral, en todos ellos asociada a un patrón metastásico a distancia y pobre respuesta en la mama inicialmente afectada. La mediana del tiempo de sobrevida global fue de 61 meses (5 años). La probabilidad de sobrevida global 0,50 fue de 44 meses.

DISCUSIÓN

El carcinoma inflamatorio de la mama es la forma más agresiva de las neoplasias mamarias.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza en base a signos clínicos como el calor, rubor, edema y piel de naranja de más de un tercio de la superficie mamaria. Suele presentarse a edades

más tempranas que el carcinoma no inflamatorio;³ en nuestra serie el promedio de edad fue de 49 años y la mediana de 48 años. Sin embargo, otros autores informan de una edad de presentación similar a la del resto de tumores de mama.^{6-8,12} Los datos de nuestra serie coinciden con los de la bibliografía, que no incluyen la edad como un factor independiente de sobrevida.⁸

Referente al estatus menopáusico, en la serie del Institut Gustave Roussy⁹ se halló mejor pronóstico en las mujeres premenopáusicas. Por otro lado Rubens¹⁰ considera que una menopausia reciente (menos de 5 años) constituye un elemento de mal pronóstico. En nuestro grupo hallamos una ligera mejor sobrevida en las premenopáusicas, pero no estadísticamente significativa.

En lo que concierne a la extensión de los signos inflamatorios en la mama, Chevallier⁸ luego de un análisis multifactorial, considera que se trata del factor de pronóstico más importante. En nuestra serie, si bien tuvieron mejor sobrevida las pacientes con área inflamatoria inferior al 50%, esta relación no fue significativa.

Respecto de la invasión ganglionar, según los datos de la literatura, está presente entre el 46% y el 100% de los casos, y como para otras formas de cáncer, constituye un factor de pronóstico importante. En nuestro grupo el 95% presentó N1, N2 y N3.¹¹ No hallamos relación entre la sobrevida y el N clínico (N0, N1 y N2), probablemente debido al escaso número de N0. Sin embargo, la sobrevida fue inferior en las pacientes con N3 supraclavicular, respecto de las que no lo presentaban. Este hallazgo no fue significativo, quizás debido al reducido número de N3.

Sabemos que no constituye un tipo específico de cáncer de mama y que cualquier tipo histológico puede presentarse de forma inflamatoria. La gran mayoría constituyen carcinomas po-

co diferenciados.¹² En nuestra serie, el 73% de los carcinomas ductales fueron GH3. Debido a esta amplia mayoría de G3 en la muestra, no se halló relación del G con la sobrevida.

Mucho se ha escrito acerca de la invasión neoplásica de los linfáticos dérmicos. En la actualidad, si bien se considera un signo patognomónico, no es excluyente para el diagnóstico y la AJCC insiste en que el diagnóstico debe ser clínico. Por otro lado, Kleer¹³ considera que el término de carcinoma inflamatorio oculto, aquí sin clínica pero con infiltración neoplásica de los linfáticos dérmicos en la biopsia, es confuso y debe ser abandonado. En nuestra serie la invasión tumoral de los linfáticos dérmicos pudo ser objetivada en el 57% de los casos. No encontramos valor de pronóstico de este hallazgo en la sobrevida.

En cuanto a la presencia de receptores hormonales positivos, algunos autores informan un índice menor que para los otros tipos de carcinomas localmente avanzados; otros, por el contrario, encuentran que el estado positivo de los receptores es similar a otros tipos de carcinomas de mama.¹⁴ En nuestra serie el 52% presentó RE(+), incidencia semejante a otros tumores de mama.

También se ha informado de mayor índice positivo de p53. En nuestro grupo sólo en 15 casos pudo ser determinado, siendo positivo en 7/15 (46%).^{11,14,15}

Respecto del HER-2/neu, algunos autores informan de un 50% más de positivos para el carcinoma inflamatorio, otros afirman que no habría una mayor incidencia de positivos que para otros tipos de cáncer.^{11,14,15,18} En esta serie fue positivo (+++) en el 38% de los 29 casos en que fue determinado.

Respecto del tratamiento, todos los autores consultados inician la terapéutica con quimio-

terapia neoadyuvante.^{16,19} Los esquemas más utilizados en la actualidad son aquellos que contienen antraciclinas con o sin taxanos asociados. Cristofanilli encuentra que con la adición de taxanos al esquema con antraciclinas se objetiva un beneficio significativo en aquellas pacientes con RE(-).¹⁷ En nuestra serie, de las pacientes sometidas a AT que presentaron respuesta patológica completa, tres cuartos eran RE(-).

Las tasas de respuesta clínica parcial o completa varían según los esquemas, pero en general se hallan en alrededor del 60-70%.⁷ En nuestra serie las tasas de respuestas clínicas parciales y completas fueron de 70%. Discriminado según el esquema, 90% para VAC, 67% para FAC/AC y 65% para esquema conteniendo taxanos (AT o T). En nuestra serie hallamos una relación directa entre la tasa de respuesta y la sobrevida, siendo la misma estadísticamente significativa. Esto concilia con la mayoría de los autores consultados. Últimamente, han sido publicados trabajos en donde se realiza quimioterapia a altas dosis con soporte de *stem cells*, con aparente mejor índice de respuestas que con quimioterapia convencional.^{7,20-22}

Respecto del número de cursos de neoadyuvancia previo al tratamiento quirúrgico o radiante, hay consenso en realizar 3-4 cursos o hasta máxima respuesta. El esquema posterior de adyuvancia depende de la respuesta a la quimioterapia de inducción, continuando con el mismo si se obtuvo una buena respuesta. Muchos autores incluyen a los taxanos en la consolidación, cuando con el esquema inicial no se logró una respuesta adecuada.^{16,19} Estudios recientes informan de experiencias en animales con inhibidores de la angiogénesis, que podrían ser utilizados en el manejo del carcinoma inflamatorio de la mama.^{11,13}

En lo que concierne al rol de la cirugía en el manejo interdisciplinario del carcinoma inflamatorio, casi toda la bibliografía consultada es con-

fusa y padece de sesgos importantes en relación al aporte que la misma puede generar. No hay forma de comparar con grupos no operados, ya que sólo se ofrece la alternativa quirúrgica a las pacientes con buena respuesta a la quimioterapia de inducción. Por esta misma razón no son comparables las pacientes operadas posquimioterapia respecto de las que lo fueron luego de quimioterapia-radioterapia. Algunos autores informan de una incidencia 50% menor de recaídas locales, asociando cirugía a la radioterapia. Además, se informa que las pacientes con buena respuesta clínica a la quimioterapia sometidas a cirugía más radioterapia, tienen mejor sobrevida que las con radioterapia sola. Otros autores, sin embargo, no encuentran beneficio en adicionar la cirugía a la radioterapia.^{7,13} En nuestro grupo las dos pacientes que recurrieron habían sido operadas, pero insistimos en que no se trata de grupos comparables. Muchas no recidivaron porque nunca remitieron localmente o incluso progresaron.

Todos los autores coinciden en que no está indicada la cirugía conservadora, aun con respuestas clínicas completas, informándose de más de 50% de recurrencias locales cuando se realiza esta técnica.^{23,24} No se aconseja la cirugía reconstructiva inmediata ni la mastectomía con conservación de piel, aun con respuesta clínica completa.^{26,27} Tampoco debe realizarse la técnica de ganglio centinela en estas pacientes, y los grupos que se encuentran trabajando en ganglio centinela en neoadyuvancia la desaconsejan en pacientes con carcinoma inflamatorio.⁷

Respecto de la sobrevida, nuestros hallazgos coinciden con los de otros autores con esquemas de tratamiento similares.^{1,7,9,11}

CONCLUSIÓN

El carcinoma inflamatorio constituye la forma más agresiva de los cánceres de mama. El manejo del mismo requiere actualmente de un

equipo interdisciplinario entrenado que deberá incluir oncólogos clínicos, cirujanos, patólogos, radioterapeutas e imagenólogos. El tratamiento debe siempre iniciarse con quimioterapia neoadyuvante, que constituye el principal aporte en la mejoría en sobrevida observada en los últimos años en esta enfermedad. La misma deberá incluir antraciclinas con o sin taxanos, que han demostrado ser los agentes más efectivos en el tratamiento del cáncer de mama. El manejo local/regional incluye radioterapia con o sin cirugía y continúa siendo un arma importante en el control local. En los casos en que se obtuvo una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, es aconsejable realizar la mastectomía y luego la radioterapia. Queda por establecer el rol de quimioterapia de segunda línea en pacientes que con los esquemas anteriores presentan pobre o ninguna respuesta.

La hormonoterapia se indicará en consolidación en pacientes con RE(+). La inclusión en el futuro de esquemas con inhibidores de la angiogénesis o agentes capaces de restaurar el p53 dañado además de otros agentes en estudio, podrá quizás mejorar los resultados y el pronóstico aún sombrío de estas pacientes.

REFERENCIAS

1. Harris JR, et al. Diseases of the breast. Second edition, chapter 39, pp.645-660.
2. Levine PH, et al. Inflammatory breast cancer. The experience of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 291-297.
3. Chang S, et al. Inflammatory breast carcinoma, incidence and survival. The SEER program of the NCI, 1975-1992. *Cancer* 1998; 82:2366-72.
4. Cresta Morgado C y col. Cáncer de mama: estudio prospectivo. Condiciones socio-culturales de las pacientes que modifican su diagnóstico y tratamiento en el Instituto Ángel H. Roffo. Póster presentado en Jornadas del Instituto Ángel H. Roffo, 1999.
5. Guía de procedimientos en patología mamaria para diagnóstico y tratamiento. Departamento de Mastología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, UBA.

6. Sherry M, et al. Inflammatory carcinoma of the breast: clinical review and summary of the Vanderbilt Experience with multimodality therapy. *Am J Med* 1985; 79:355-364.
7. Giordano S, Hortobagyi G. Review. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 284-288.
8. Chevallier B, et al. Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1987; 60:897-902.
9. Ruessé J, et al. Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma. A study of 230 cases from the Institut Gustave Roussy. *J Clin Oncol* 1986; 4:1765-1771.
10. Rubens RD. Guest editorial. The management of locally advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1992; 65:145-147.
11. Cristofanilli M, et al. Update on the management of inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2003; 8(2): 141-148.
12. Wingo P, et al. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes and Control* 2004; 15:321-328.
13. Kleer C, et al. Review. Molecular biology of breast metastasis: Inflammatory breast cancer - clinical syndrome and molecular determinants. *Breast Cancer Res* 2000; 2:423-429.
14. McCarthy NJ, et al. Microvessel density, expression of estrogen receptor alpha, MIB-1, p53 and c-erb-2 in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(12): 3857-62.
15. Turpin E, et al. Increased incidence of erb-2 overexpression and p53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene* 2002; 21(49):7593-7.
16. Cristofanilli M, et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92:173-178.
17. Cristofanilli M, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen-receptor negative inflammatory breast cancer. M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004; 4(6):415-9.
18. Parton M, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004; 13(2):97-103.
19. NCCN. Practice guidelines in oncology. 2004; 1:10.
20. Somlo G, et al. Prognostic indicators and survival in patients stage IIIb inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(10): 1839-1848.
21. Bertucci F, et al. Multivariate analysis of survival in inflammatory breast cancer: impact of intensity of chemotherapy in multimodality treatment. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(9):913-20.
22. Nieto Y, et al. High-dose chemotherapy for breast cancer. Is another look warranted? *Curr Opin Oncol* 2004; 16(2):114-9.
23. Camp E. Inflammatory breast cancer. The case for conservatism. *AJS* 131:583-86.
24. Brun B, et al. Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer* 1988; 61:1096-13.
25. Shenker T, et al. Review. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170(6) Full-text in Medline.
26. Simmons RM, et al. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003; 83(4):885-99.
27. Gunhan-Bilgen I, et al. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical and pathologic findings in 142 cases. *Radiology* 2002; 223(3): 829-38.
28. Anderson WF, et al. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2232-3.
29. Mezi S, et al. In vivo detection of resistance to antracycline based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced and inflammatory breast cancer with technetium-99 sestamibi scintimammography. *Int J Oncol* 2003; 22(6):1233-40.
30. Liauw SL, et al. Inflammatory breast carcinoma: outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer* 2004; 100(5):920-8.
31. American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual. Sixth edition, 2004; p.226.

DEBATE

Dr. Novelli: Es difícil analizar todos los datos que la Doctora presentó, pero creo que el primer análisis debe partir de la confusión, que a mi entender, tiene la presentación del trabajo. Porque usted está mezclando carcinoma inflamatorio con T4b. Porque no están hablando de clínica de inflamación, están hablando de no invasión linfática subdérmica y están hablando de palpable. El carcinoma agudo inflamatorio por definición, es con tumor no palpable; entonces, estamos confundiendo. Posiblemente ustedes tengan un concepto distinto, que es lo que me gustaría que nos aclarara, porque realmente no puedo entender el total del análisis. Aparte de

ello, me gustaría saber qué entienden por respuesta completa, si hay respuesta completa histológica o clínica. Porque si es completa histológica, le preguntaría cuántos cortes tienen que hacer en la pieza de mastectomía. En último lugar, y quizás después se me ocurra alguna otra pregunta, cuál es la razón por la cual ustedes no indican radioterapia en las pacientes a las que le hacen mastectomía. Porque hay un 47% de pacientes a las que ustedes no le hicieron radioterapia posmastectomía, según leí.

Dra. Azar: No debo haber sido clara. Primero, no incluimos T4b, son todos T4d, carcinomas inflamatorios. Los carcinomas inflamatorios, una gran mayoría no tienen tumor palpable, pero hay otros que sí tienen tumor palpable, y son carcinomas inflamatorios. Eso no lo decimos nosotros sino que lo dice la bibliografía en general. Siempre irradiamos a las pacientes con carcinoma inflamatorio posmastectomía. No sé si quedó claro, pero cuando hablé de radioterapia dije que recibían en el lecho de mastectomía y en supraclavicular 5.000 cGy. Quizás fue pasado muy rápido y no quedó claro, pero se irradian. Cuando hablamos de respuesta y nos referimos a tratamiento con neoadyuvancia, hablamos de respuesta clínica. Solamente puedo hablar de respuesta patológica en las pacientes que fueron a mastectomía. Sólo 29 pacientes fueron a mastectomía, y en éstas puedo analizar la respuesta patológica, pero en las restantes pacientes me tengo que guiar con la respuesta clínica, que es lo que tengo.

Dr. Allemand: Con lo que decía la Dra. Azar con respecto a la definición, más allá que lo diga el American College sobre la clasificación de los carcinomas agudos, siempre ha habido una discusión entre la escuela europea y la escuela americana. En general, la escuela europea ha tomado como criterio para incluir estas pacientes, a las pacientes con signos clínicos de carcinoma inflamatorio y no signos histopatológicos que es la embolia linfática, la embolia de los linfáticos

dérmicos. Esto genera para mí los resultados que usted mostró al final, donde evidentemente tener un carcinoma inflamatorio no es tan malo, dado que el 75% de las pacientes estaban vivas a los 5 años. Esto es realmente llamativo. Yo creo que en los años que tengo haciendo la especialidad, ninguna paciente está viva y libre de enfermedad a los 5 años. Esa cifra que usted mostró al final es llamativa. Yo creo que esta cifra, que inclusive ya lo había presentado Jacquillat en un trabajo antiguo, mostraba que casi era mejor tener un carcinoma agudo que un carcinoma *in situ*. Entonces, esto me parece que es un problema de la inclusión de las pacientes. Nosotros, en Argentina, hemos incluido en general a las pacientes para clasificarlas como carcinoma inflamatorio, que tuvieran indefectiblemente embolias linfáticas en la dermis; no compromiso de piel. Hablo de embolia de los linfáticos subdérmicos. Así que yo creo que de acá surge el planteo que hizo el Dr. Novelli con respecto a las pacientes que se han incluido.

Dra. Azar: Nosotros no vimos, comparamos, porque también nos preguntábamos qué era lo que pasaba. Comparamos las pacientes que tenían embolias linfáticas dérmicas *versus* las que no las tenían y no hallamos diferencias significativas. Porque cuando uno lee el TNM, hay una aclaración al margen que dice que el diagnóstico de carcinoma inflamatorio es clínico; y la paciente con clínica de carcinoma inflamatorio debe ser tratada como tal, aunque no se hallen en la anatomía patológica las embolias linfáticas.

Dr. Novelli: Con relación a la respuesta completa, ahora sí me acuerdo exactamente de la cifra. Ustedes de 29 mastectomías tuvieron 5 respuestas completas posquirúrgicas. Entonces la pregunta puntual es, ¿cuántos cortes hacen en la glándula mamaria para saber que es respuesta completa histológica?

Dra. Azar: No lo sé, eso realmente no se lo puedo contestar.

Dr. Novelli: Deben ser más de 7.000 cortes; es imposible. Esto es lo que yo creo que es real, una cosa es la respuesta completa clínica y otra es la patológica.

Dra. Azar: Estamos de acuerdo.

Dr. Novelli: Son 29 mastectomías, 5 respuestas completas. Tienen que haber hecho muchos cortes, creo que es imposible.

Dra. Azar: De hecho siempre hay mucha discordancia entre lo que es la respuesta clínica y lo que es la respuesta patológica. En todos los trabajos de neoadyuvancia hay siempre muchas más respuestas clínicas que patológicas. Cuánto es el número de cortes, no tengo la respuesta.

Dr. Novelli: Tienen que ser muchos. Por eso digo que esto no es una crítica destructiva sino que es constructiva; para que hablemos el mismo idioma. Porque posiblemente lo que ustedes entienden por carcinoma inflamatorio no es lo que entendemos otros. Quizás ustedes tengan la razón, no digo que no; pero no estamos hablando el mismo idioma, éste es el problema.

Dr. Allemand: Con respecto a la clasificación, creo que lo que dice la Dra. Azar es así. Yo pregunto si es válido utilizar la clasificación actual y llevarla para atrás. Creo que en el carcinoma inflamatorio esta discusión no está cerrado. Yo creo que son pacientes distintas. En realidad, cuando uno compara con las curvas de Kaplan-Meier la presencia o ausencia de embolias linfáticas, éste es un análisis sesgado, porque ahí no está incluida la variable más importante que es el compromiso axilar. Es decir, yo debería hacer este estudio en un análisis de regresión tipo Cox, donde vaya poniendo las variables y de esta forma defina cuál es el peso de la invasión linfática dérmica; digo esto, porque si no sacamos la variable más importante, que es el compromiso axilar. Todas las pacientes que an-

dan mal de este grupo son las que tienen 17, 18 ó 20 ganglios comprometidos.

Dra. Azar: Nosotros un poco nos guiamos por lo que hace la gente del M. D. Anderson, que son por lejos los que más han trabajado en carcinoma inflamatorio o por lo menos los que más publican. Ellos incluyen a todas las pacientes con clínica de carcinoma inflamatorio, con progresión rápida. Se cuidan muy bien de no incluir carcinomas inflamatorios secundarios, que es lo que yo dije al principio. Esa paciente con un tumor localmente avanzado que secundariamente tiene un pequeño cambio inflamatorio en la piel, esa consideramos que no debe ser incluida dentro de los carcinomas inflamatorios. Pero es lo que tenemos.

Dr. Cresta Morgado: La definición de carcinoma inflamatorio ha recorrido a lo largo de los años muchas interpretaciones confusas. Por eso, nosotros tomamos la del TNM que es avalada por la UICC, por el American Joint Committee y por un gran número de sociedades científicas, donde claramente uno recorre en el texto la definición como T4d, que es un carcinoma de diagnóstico clínico y que la ausencia de embolias tumorales no invalida el diagnóstico. Lo dice al comienzo del capítulo, en las aclaraciones que están y que no sólo está en la sexta edición que es la última, sino que ya viene esto, si no recuerdo mal, desde la tercera edición; que eso se prolonga casi 15 años hacia atrás. Así que en el Instituto Roffo tomamos esta definición, que es la que figura como parámetro internacional. Uno puede, como escuchaba recién, tomar para la Argentina otros criterios, pero creo que ésta, por lo menos internacionalmente, es aceptada. Es en base a la cual se ha generado esta estadística.

Dr. Gori: El factor más importante de pronóstico en cáncer de mama es el compromiso ganglionar. Yo puedo llegar a la conclusión que en el Instituto Roffo en el carcinoma inflamatorio

de la mama, el compromiso ganglionar es una excepción en el pronóstico del cáncer de mama.

Dra. Azar: A mí me llamó tanto la atención como a usted. Interpreté estos datos porque tenemos muy pocos N0, por eso no tenía peso estadístico la diferencia entre uno y otro grupo.

Porque entre un N2 de 2-3 cm y un rosario de ganglios, como es la mayoría de las veces, sean múltiples N1, y a lo mejor no sé si hay tanta diferencia. En cambio vimos, con la presencia o no del N3, que había diferencias en sobrevida, pero no significativas. Pero también teníamos un número mucho menor de N3 supraclavicular.