

Tratamiento multidisciplinario del carcinoma inflamatorio de mama: experiencia del I.V.O.

A. Ruiz*, F. Sancho**, M. Carrascosa***, A. Poveda*, T. Olmos*, A. López*, C. Fernández-Martos*, D. Almenar*, C. Vázquez**, C. Prats*** y C. Herranz*

Summary

Experience with multidisciplinary treatment (chemotherapy, radiotherapy, surgery) of 35 female patients with inflammatory breast cancer at the I.V.O. is presented. Patients were diagnosed following clinical criteria.

Two-year survival was 63.8 % and 4-year survival was 31.7 %. Free of metastasis survival rates were 38.8 % at the two-year follow-up, and 20.3 % at the four-year follow-up. These results are not different from others reported in the recent literature and reinforce the role of initial aggressive chemotherapy in the therapeutic strategy for this biological entity of such poor prognosis.

Introducción

El carcinoma inflamatorio de mama es una forma de presentación poco común de este tumor, entre 1 y 4 % según diversos autores, cuyo sombrero pronóstico, en relación con su diseminación precoz, está mejorando gracias al tratamiento multidisciplinario.

* Departamento de Oncología Médica.
** Servicio de Cirugía.
*** Servicio de Radioterapia.
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.

A. Ruiz y cols.

El concepto de carcinoma inflamatorio de mama es ya antiguo (1); en 1914 se reconoció por vez primera la gravedad que suponía la asociación de signos inflamatorios al cáncer de mama, siendo denominado inicialmente este cuadro como «mastitis carcinomatosa» por Klotz (1869), «carcinoma agudo de mama» por Leitch (1909) y por Learmonth (1916), hasta que en 1942 Lee y Tannenbaum y en 1938 Taylor y Meltzer lo describen como «carcinoma inflamatorio». La escuela francesa incluye el carcinoma inflamatorio bajo el concepto de «brote evolutivo»/PEV-3. (2)

En 1956 Haagensen hace una descripción detallada de esta entidad y da unos criterios diagnósticos, que siguen siendo utilizados por muchos autores (3-5) (tabla I).

La necesidad de explicar histológicamente los hallazgos clínicos característicos del carcinoma inflamatorio de mama ha preocupado desde un principio a muchos investigadores (6). Ya en 1889 Bryant atribuyó dichos signos clínicos a la invasión tumoral de los linfáticos dérmicos, siendo su observación corroborada y adoptada por otros autores.

En los últimos años persiste cierta falta de acuerdo entre los partidarios de los criterios clínicos y los que defienden los criterios histológicos.

El mal pronóstico habitual del carcinoma inflamatorio de mama se debe a su diseminación metastásica precoz, que condiciona una evolución espontánea muy rápida y unas supervivencias muy bajas, que no llegan al 10 % a los dos años, cuando se usan tratamientos locorregionales. La introducción de la quimioterapia en el esquema terapéutico ha significado una mejoría sensible en los resultados, siendo ya posibles supervivencias entre 50-70 % a los dos años, con largas supervivencias y posibles curaciones en algunos casos.

En este trabajo se revisa la experiencia del I.V.O. con la aplicación de un protocolo terapéutico mul-

TABLA II
Carcinoma inflamatorio de mama. Características

Período de inclusión	Nov. 1977 - Nov. 1982
N.º casos carcinoma inflamatorio incluidos	36
Edad media	49,8 a
Rango	26-73
Estado hormonal: premenopausia	14
posmenopausia	22
Estadio clínico: T4 N0	6
T4 N1	15
T4 N2	7
T4 N3	9
Localización: unilateral	35
bilateral	1
Presentación en segunda mama	6
Tiempo 1.ª cirugía-carcinoma inflamatorio	19 mes.

tidisciplinario (quimioterapia-radioterapia-cirugía), analizándose el papel que juega cada una de las modalidades terapéuticas.

Material y métodos

En el período comprendido entre noviembre de 1977 y noviembre de 1982 fueron asistidas en nuestro Instituto 1.637 pacientes con cáncer de mama, de las cuales se catalogó a 70 (4,2 %) como carcinomas inflamatorios, siguiendo los criterios clínicos de Haagensen y tras confirmar el carácter maligno de la lesión mediante la correspondiente biopsia.

De estos 70 casos analizamos aquí sólo a un grupo de 36 enfermas, que se sometieron a un protocolo no randomizado con quimioterapia de inicio, excluyéndose a aquéllas tratadas inicialmente con cirugía y/o radioterapia (19 casos) o que presentaban metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (17 casos).

TABLA I
Carcinoma inflamatorio de mama
Criterios clínicos de Haagensen

1. Eritema difuso.
2. Edema que ocupa más de 2/3 de la mama.
3. Piel de naranja
4. Aumento de tamaño.
5. Aumento de calor.
6. Palpación poco definida.
7. Dolor de la mama o aumento de la sensibilidad al tacto.
8. Induración

TABLA III
Carcinoma inflamatorio de mama.
Tipos histológicos

Carcinoma intraductal infiltrante	27
Carcinoma lobulillar infiltrante	6
Carcinoma tubular	1
Carcinoma intraductal no infiltrante	1
Carcinoma mixto ductal y lobulillar infiltrante	1

Tratamiento multidisciplinario del carcinoma inflamatorio de mama: experiencia del I.V.O.

Las características generales de este grupo de enfermas se detallan en la tabla II. Con una media de edad de 49,8 años (rango 26-73), predominan las enfermas posmenopáusicas (22 casos) sobre las premenopáusicas (14 casos). Sólo en 6 de ellas no existía sospecha clínica de afectación ganglionar axilar, palpándose adenopatías axilares en 22 y supraclaviculares en 9 pacientes. El tumor era bilateral en un caso de inicio y en 6 enfermas había sido precedido de un tumor previo en la otra mama, con un lapso de tiempo medio de 19 meses, desde la primera cirugía. La determinación de receptores estrogénicos se hizo en 12 casos, siendo positivos sólo en 2 de ellos.

Los tipos histológicos, recogidos en la tabla III, no muestran ninguna diferencia respecto a la distribución habitual de los carcinomas no inflamatorios. El diagnóstico histológico, previo al inicio del tratamiento, se efectuó mediante biopsia incisional en todos los casos, incluyendo piel en 15 de ellos, de los cuales existía infiltración de los linfáticos dérmicos en 10 (66 %).

Separamos a las pacientes en dos grupos, de acuerdo con el esquema terapéutico a que fueron sometidas: en el primero (26 casos) se efectuó quimioterapia y radioterapia de inicio, bien de forma simultánea (21 casos) o secuencial (5 casos) seguida de cirugía y posterior quimioterapia; en el segundo (10 casos) solo se dio quimioterapia de entrada, seguida de cirugía y posterior radioterapia y quimioterapia.

La valoración de la respuesta se hizo tras 3-4 ciclos de quimioterapia y, en el primer grupo, tras completar la radioterapia, pasando a cirugía cuando se había obtenido una reducción del volumen tumoral con desaparición completa de los signos inflamatorios. Tras la cirugía se prosiguió la quimioterapia hasta completar dos años de tratamiento y se asoció radioterapia en las pacientes del segundo grupo.

TABLA IV

Carcinoma inflamatorio de mama. Datos histológicos tras tratamiento en pieza de mastectomía

Grupo I: (QT + RT de inicio)	20
Ausencia de tumor en mama y ganglios	4
Ausencia de tumor en mama con N ⁺	1
Presencia de tumor en mama con N ⁻	1
Cambio tipo histológico	2
Grupo II: (sólo QT de inicio)	10
Persistencia de tumor en mama y ganglios en todos los casos	

Resultados

Se consiguió una respuesta local con el tratamiento inicial en 32 de las 36 pacientes llegando-se a la cirugía (mastectomía radical) en 30 de ellas. Se excluyó de la cirugía a 6 pacientes, de ellas 4 por diseminación metastásica durante el tratamiento de inducción y 2 por contraindicación médica.

Se consiguió esterilización tumoral histológica, en mama y ganglios axilares, en 4 de los 26 casos (11 %) tratados con quimioterapia y radioterapia de entrada y en ninguno de los 10 casos tratados con sólo quimioterapia (tabla IV).

El esquema de quimioterapia utilizado fue el CMFVP hasta 1980 y, posteriormente, se administraron esquemas con ADM (tipo FAC o AC) (tabla V).

Las dosis de radioterapia administradas fueron de 5.500 rads a nivel de glándula y linfáticos de drenaje, salvo en 2 casos, con contraindicación médica para la cirugía, que recibieron 6-7.000 rads, con los que se obtuvo el control local de la enfermedad. Se practicó radioterapia locorregional en 7 de los 10 casos del segundo grupo.

El tiempo (mediana) desde el inicio del tratamiento citostático hasta la cirugía fue, cuando ésta se efectuó, de 3,5 meses en ambos grupos.

En cuanto a la evolución de estas enfermas, la revisión efectuada en diciembre de 1985, con un seguimiento mínimo de tres años, mostró la existencia de recaída en 26 casos (72 %), que fue única en 15 y múltiple en 11 casos (tabla VI).

La recaída locorregional aislada se da sólo en 2 de las mujeres (7,6 %) y se asocia a metástasis a distancia en 7, con total de 9 recaídas locorregionales (34,6 %).

TABLA V

Carcinoma inflamatorio de mama. Variables terapéuticas

	Grupo I	Grupo II	TOTAL
N.º de casos	26	10	36
Tipo QT: CMFVP	17	4	21
FAC/AC	9	6	15
RT pre-CIR. 5000 r	24	-	24
6-7000 r	2	-	2
Tipo CIRUGIA. MRM	17	9	26
MRC	3	1	4
No cirugía	6	0	6
Metástasis precoz	4	0	4
Causa médica	2	0	2
RT-post-CIR	0	7	7
Tratamiento diagn-cirugía	3,5 m.	3,5 m.	3,5 m.

A. Ruiz y cols.

TABLA VI

Carcinoma inflamatorio de mama. Evolución

	Grupo I	Grupo II	TOTAL
N.º casos	26	10	36
Recaídas	19 (73 %)	7 (70 %)	26
únicas	10	5	15
múltiples	9	2	11
Muertes	21 (80,7 %)	8 (80 %)	29
tumoral	18	5	23
intercurrente	2	1	3
2.º tumor	0	2	2
toxicidad	1	0	1
Superv. media	25 m.	23 m.	24,5 m.
T.º libre Met.	16,5 m.	19 m.	17 m.

Entre las metástasis a distancia destacan las óseas, seguidas de las pulmonares, hepáticas y cerebrales (tabla VII).

El tiempo libre de metástasis fue, para las enfermas que han recaído, de 17 meses (16,5 para el primer grupo y 19 meses para el segundo).

Hasta el presente se han producido 29 muertes, de ellas 23 por progresión tumoral, 1 por toxicidad del tratamiento y 5 por enfermedades intercurrentes, incluyendo dos segundos tumores (un carcinoma de cérvix y una leucosis aguda). La supervivencia media de las 29 enfermas muertas ha sido de 25,5 meses (25 para el primer grupo y 23 para el segundo).

La probabilidad de supervivencia de todo el grupo, según el método actuarial de Kaplan y Meier, es de 63,8 % a los 2 años y 31,7 % a los 4 años. La probabilidad de supervivencia libre de metástasis es de 38,8 % a los 2 años y de 20,3 % a los 4 años. No existen diferencias estadísticas entre ambos grupos (figs. 1 y 2).

Discusión

El primer problema que plantea el carcinoma inflamatorio de mama es conceptual, al no estar todavía claramente definidos los criterios, histológicos o clínicos, para catalogar un cáncer de mama como c. inflamatorio. En ese sentido existen trabajos contradictorios: La importancia de la afectación de los linfáticos dérmicos fue puesta de manifiesto por Saltzstein en 1974, al comprobar que un grupo de pacientes con afectación de los mismos, pero sin evidencia clínica de carcinoma inflamatorio, evolucionaban desfavorablemente y propuso para estos casos el término «carcinoma

TABLA VII

Carcinoma inflamatorio de mama.
Localizaciones metastásicas

	Grupo I	Grupo II	TOTAL
Únicas	10	5	15
locorregionales	2	0	2
óseas	2	1	3
pulmonares	1	0	1
pleurales	0	1	1
hepáticas	4	0	4
cerebrales	1	3	4
Múltiples	9	2	11
locorregionales	6	1	7
óseas	4	1	5
pulmonares	4	1	5
pleurales	2	1	3
hepáticas	1	0	1
cerebrales	1	0	1
otras	4	0	4

inflamatorio oculto» (8). En 1978, Lucas y cols. intentan aclarar el valor pronóstico de cada uno de los factores, estudiando tres grupos de enfermas: con signos clínicos e histológicos (I), con sólo signos clínicos (II), o con sólo hallazgos histológicos (III). El seguimiento de las pacientes demostró un peor pronóstico en los grupos I y II, que les llevó a afirmar que la afectación de los linfáticos dérmicos no era imprescindible para considerar un cáncer de mama como inflamatorio, y que la existencia de signos clínicos era suficiente para ello (9).

Por el contrario, en 1985 Levine y cols. publican la experiencia del grupo SEER, que distingue tres grupos de enfermas, según tengan signos clínicos e histológicos (I), sólo signos clínicos (II) o sólo histológicos (III), y llegan a la conclusión de que la probabilidad de supervivencia a los 3 años es inferior en los grupos I y III (con signos histológicos, tengan o no signos clínicos), resaltando el valor de la infiltración de los linfáticos dérmicos (10).

Las conclusiones de los trabajos de Lucas y de Levine son, pues, contradictorias y exigen posteriores estudios. Aunque en el trabajo de Levine se aporta una mayor casuística, se incluye en el grupo II a enfermas con carcinomas no estrictamente inflamatorios (localmente avanzados y ulcerados).

En el momento actual, la mayoría de los autores sigue aplicando criterios clínicos para el diagnóstico de carcinoma inflamatorio de mama.

En lo que respecta al tratamiento, los escasos logros de los tratamientos locorregionales, con supervivencias a los 2 años que no llegan al 10 % (11-15), obligan a la introducción de la quimioterapia de entrada en los esquemas terapéuticos, lo

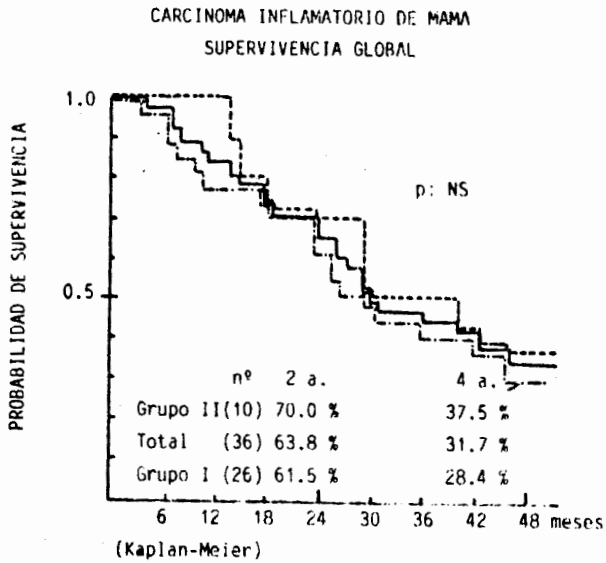


Fig. 1.

que ha conseguido elevar los porcentajes de supervivencia hasta cifras de 50-70 % a los 2 años y permitir la posibilidad de curación en algunos casos (15-19). Los resultados parecen ser mejores en enfermas mayores de 50 años (20). Nuestro esquema terapéutico aporta un 63,8 % de supervivencia global a los 2 años.

Sigue sin estar claro el papel de los tratamientos locorregionales (cirugía y radioterapia) en la estrategia terapéutica multidisciplinaria de este proceso. Por una parte la citorreducción lograda podría favorecer la efectividad del tratamiento sistémico. Por otra parte su aplicación, en especial de la radioterapia, podría interrumpir la administración de la quimioterapia y añadir toxicidad al tratamiento.

En este sentido, la cirugía, considerada en su día por muchos autores como una «violación de los principios básicos de la cirugía oncológica», aplicada a este tumor, parece volver a ocupar un papel en el tratamiento del carcinoma inflamatorio. Así en 1982 Wissemann y cols., del M.D. Anderson, consiguen mejores resultados en una serie que incluye la cirugía tras la quimioterapia de inicio, respecto a otras de sus series sin cirugía (21). La misma observación ha sido hecha por otros autores (22-23). En cambio estos resultados en esquemas que incluyen la cirugía, no superan claramente los obtenidos con quimioterapia asociada a radioterapia, ni existen estudios randomizados que demuestren la superioridad de uno u otro tratamiento locorregional. Probablemente la cirugía interrumpe menos tiempo la administración de quimioterapia y añade menos toxicidad que la radioterapia.

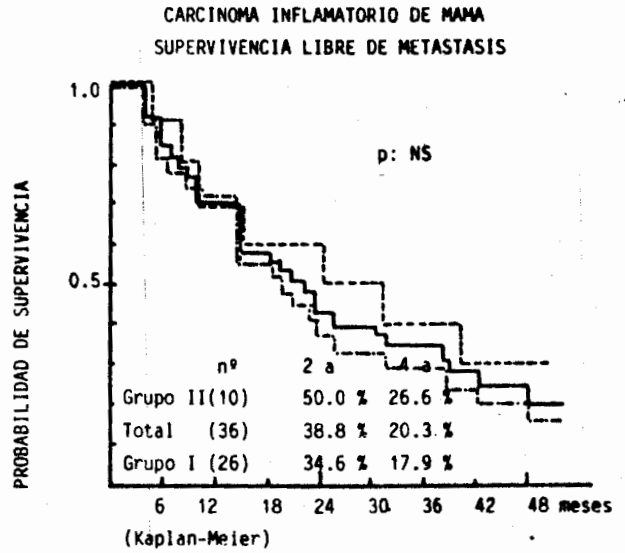


Fig. 2.

En resumen, no están claramente definidos los criterios diagnósticos del carcinoma inflamatorio de mama y se debería estudiar en el futuro los tres grupos de enfermas que distinguen otros autores para comparar su evolución en relación a un mismo tratamiento: con signos clínicos e histológicos, con sólo signos clínicos o con sólo signos histológicos.

En cuanto al tratamiento, parece ya demostrado el papel fundamental del tratamiento sistémico inicial y queda por definir el papel de los tratamientos locorregionales, debiéndose buscar las combinaciones óptimas.

Resumen

Se presenta la experiencia del IVO en el tratamiento multidisciplinario (quimioterapia-radioterapia-cirugía) de 36 enfermas de carcinoma inflamatorio de mama, diagnosticadas según criterios clínicos.

El seguimiento de las pacientes da una probabilidad de supervivencia del 63,8 % a los 2 años y 31,7 % a los 4 años, con una probabilidad de supervivencia libre de metástasis de 38,8 % a los 2 años y 20,3 % a los 4 años. Estos resultados están en la línea de los publicados por la literatura reciente y refuerzan el papel de la quimioterapia agresiva de entrada en la estrategia terapéutica de esta entidad biológica de tan mal pronóstico.

A. Ruiz y cols.

1. MEYER, A.C., DOCKERTY, M.B. y HARRINGTON, S.W.: *Inflammatory carcinoma of the breast*. *Surg. Gynec. Obstet.* 87: 417-424, 1948.
2. SARRAZIN, D., LACOUR, J. y JURET, P.: *Protocole schématique de traitement des cancers du sein en phase évolutive*. *Rev. Practicien.* 18: 3617-3622, 1968.
3. HAAGENSEN, C.D.: *Diseases of the breast*. W. B. Saunders. Philadelphia, 1971.
4. NUSSBAUM, H. KAGAN, A.R., GILBERT, H., CHAN, P. y RAO, A.: *Management of inflammatory breast carcinoma*. *Breast* 3: 25-28, 1977.
5. DROULIAS, C.A., SEWELL, C.W., McSWEENEY, M.B. y POWELL, R.V.: *Inflammatory carcinoma of the breast. A correlation of clinical, radiologic and pathologic findings*. *Ann. Surg.* 184: 217-222, 1976.
6. ELLIS, D.L. y TEITELBAUM, S.L.: *Inflammatory carcinoma of the breast. A pathologic definitio*. *Cancer* 33: 1045-1047, 1974.
7. BRYANT, T.: *Diseases of the breast*. Wood's Medical and Surgical Monograph. 35. N. York, 1889.
8. SALZSTEIN, S.L.: *Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast*. *Cancer* 34: 382-388, 1974.
9. LUCAS, F.V. y PEREZ-MESA, C.: *Inflammatory carcinoma of the breast*. *Cancer* 41: 1595-1605, 1978.
10. LEVINE, P.H., STEINHORN, S.C., RIES, L.G. y ARON, J.L.: *Inflammatory breast cancer: The experience of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program*. *Journal N.C.I.* 74: 291-297, 1985.
11. DAO, T.L. y McCARTHY, J.D.: *Treatment of inflammatory carcinoma of the breast*. *Surg. Gynec. Obstet.* 105: 289-294, 1957.
12. ROBBINS, G.F., SHAN, J., ROSEN, P., CHU, F. y TAYLOR, J.: *Inflammatory carcinoma of the breast*. *Surg. Clin. North Am.* 54: 801-810, 1974.
13. BARKER, J.L., NELSON, A.J. y MORTAGUE, E.D.: *Inflammatory carcinoma of the breast*. *Radiology* 121: 173-176, 1976.
14. CHU, A.M., WOOD, W.C. y DOUCETTE, J.A.: *Inflammatory breast carcinoma treated by radical radiotherapy*. *Cancer* 45: 2730-2737, 1980.
15. BLUMENSCHHEIN, G.R., MONTAGUE, E.D., ECKLESS, E., HORTOBAGYI, G.N. y BARKER, J.L.: *Sequential combined modality therapy for inflammatory breast cancer*. *Breast* 2: 20-25, 1976.
16. BARKER, J.L., MONTAGUE, E.D. y PETERS, L.J.: *Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy*. *Cancer* 45: 625-629, 1980.
17. WISSEMAN, C.L., BUZDAR, A.U., GUTTERMAN, J.U. y BLUMENSCHHEIN, G.R.: *Prolonged survival of inflammatory breast cancer patients treated with combined chemoinmunotherapy and irradiation*. *Proc. ASCO-AARC.* 21: 409, 1980.
18. POUILLART, P., PALANGIE, T., JOUVE, M., GARCIA-GIRALT, E., VILCOQ, J.R., BATAINI, J.P., CALLE, R., FENTON, J., MATHIEU, G., ROUSSEAU, J. y ASSELAIN, B.: *Cancer inflammatoire du sein traité par une association de chimiothérapie et d'irradiation*. *Bull. Cancer* 68: 171-186, 1981.
19. SUBIRANA, R.: *Revisión de 98 casos de c. de mama inflamatorias tratados mediante un protocolo asociado de quimioterapia y radioterapia*. *Neoplasia.* 1: 28-30, 1984.
20. BUZDAR, A.U., MONTAGUE, E.D., BARKER, J.L., HORTOBAGYI, G.N. y BLUMENSCHHEIN, G.R.: *Management of inflammatory carcinoma of the breast with combined modality approach. An update*. *Cancer* 47: 2537-2542, 1981.
21. WISSEMAN, C.H., JESSUP, J.M., SMITH, T.L., HERSCH, E., BOWEN, J. y BLUMENSCHHEIN, G.R.: *Inflammatory breast cancer treated with surgery, chemotherapy and allogenic tumor cells/BCG immunotherapy*. *Cancer* 49: 1266-1271, 1982.
22. ZYLBERBERG, B., SALAT-BAROUX, J., RAVINA, J.H., DORMONT, D., AMIEL, J.P., DIEBOLD, P. y ISRAEL, V.: *Initial chemoimmunotherapy in inflammatory carcinoma of the breast*. *Cancer* 49: 1537-1543, 1982.
23. ISRAEL, L., BREAU, J.L. y MORERE, J.F.: *Two years of high-dose cyclophosphamide and 5fluorouracil followed by surgery after 3 months for acute inflammatory breast carcinoma. A phase-I study of 25 cases with a median follow-up of 36 months*. *Cancer* 57: 24-28, 1986.
24. TREVES, N.: *The inoperability of inflammatory carcinoma of the breast*. *Surg. Gynec. Obstet.* 109: 240-242, 1959.
25. HAGELBERG, R.S., JOLLY, P.C. y ANDERSON, R.P.: *Role of surgery in the treatment of inflammatory breast carcinoma*. *Ann. Surg.* 148: 125-131, 1984.
26. BODI, R., CARULLA, J., GILI, J., RUBIO, D. y SOLE, A.: *Asociación quimioterapia-radioterapia-cirugía en el carcinoma inflamatorio de mama*. *Oncología* 80. 5: 19-21, 1981.
27. CHAUVERGNE, J., DURAND, M., DILHUYDY, M.H., HOERNI, B., GERMAIN, T. y LAGERDE, C.: *Traitement des cancers du sein inflammatoires. Etude controle d'un programme d'association thérapeutique*. *Sem. Hôp. Paris.* 58: 1813-1819, 1982.