



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO: UN RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Cintha Monge Castro 1  
Gustavo Durán Bolaños 2  
Mark Gamboa Montero 3  
Giovanni Herrera Mora 4

### Resumen:

*El cáncer de mama inflamatorio (IBC) es una rara enfermedad que afecta a mujeres a temprana edad. Actualmente a pesar de los esfuerzos para establecer criterios para el diagnóstico de IBC, es una entidad difícil de diagnosticar debido a su poca frecuencia de presentación, a los hallazgos clínicos, patológicos y radiológicos escasos, y a la carencia de estudios que describan el IBC por sí solo y no como parte de cáncer de mama localmente avanzado (LABC). Por ende, usualmente es un diagnóstico tardío y debido a su agresividad, el pronóstico de IBC suele ser malo. El propósito de esta revisión es describir acerca del adecuado diagnóstico y los avances del manejo a través de los años, de esta frecuentemente olvidada enfermedad.*

### Palabras Clave:

*Neoplasias de la Mama; Neoplasias Inflamatorias de la Mama; quimioterapia; cirugía mama*

### Abstract:

*Inflammatory Breast Cancer (IBC) is a rare disease that affects women in an early age. Currently despite efforts to establish the criteria for IBC diagnosis, results a very difficult Cancer to diagnose because has no specific characteristic in clinical, pathological and image studies, in addition to the lack of investigations describing IBC itself and not as part of Locally Advanced Breast Cancer (LABC). Due to the motioned facts, IBC occurs as a delayed diagnosis, for this reason and its aggressiveness IBC has a poor survival. This review, pretends to describe the appropriate diagnose and new treatments of this often forgotten cancer.*

### Key Words:

*Breast Neoplasms; Inflammatory Breast Neoplasms; drug therapy; breast surgery*

1 Médico General. Licenciada en Medicina y Cirugía.

2 Médico General. Licenciado en Medicina y Cirugía. Hospital Nacional de Niños.

3 Médico General. Licenciado en Medicina y Cirugía. Centro de Salud Barva, Heredia. Correo electrónico: markleegm@hotmail.com

4 Médico General. Licenciado en Medicina y Cirugía. Coopesalud, Área de Salud Pavas.

**Recibido para publicación:** 03 de diciembre de 2012. **Aceptado:** 15 de enero de 2013

## Introducción

El cáncer es una enfermedad que inicia a partir de cambios genéticos en una sola célula, los cuales pueden ser propiciados por agentes externos o factores genéticos heredados. En el año 2008, en todo el mundo, se diagnosticaron 12.7 millones de casos nuevos de cáncer y 7.6 millones de muertes fueron causadas por esta enfermedad. Para los próximos años se proyecta que estas cifras aumenten, se estiman para el año 2030, 12 millones de muertes debidas al cáncer <sup>(1)</sup>.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres excluyendo los cánceres de piel no melanómicos y representa la segunda causa de muerte en las mujeres <sup>(1)</sup>.

Este puede presentarse de forma localizada o invasora. El carcinoma no invasivo, comprende dos entidades: el carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobular in situ. El carcinoma invasivo comprende: el carcinoma ductal invasor, es la presentación patológica más frecuente ya que representa un 75% de los casos, el carcinoma lobular invasor, carcinoma tubular, carcinoma medular, carcinoma mucinoso, y algunos otros tipos histológicos raros.

El cáncer de mama inflamatorio, es un cáncer de mama raro y sumamente agresivo. La incidencia en Estados Unidos de Norteamérica, es de 1%-5%, y las cifras en el resto del mundo varían según la región geográfica. Como por ejemplo, el Norte de África se presenta la mayor incidencia de IBC, los casos documentados son principalmente en Túnez <sup>(2)</sup>.

El término cáncer de mama inflamatorio, fue introducido por Lee y Tannenbaum, en el año 1924, estableciendo así los primeros conocimientos acerca de esta entidad, a partir de una serie de 28 pacientes. En 1938, Taylor y Meltzer, caracterizan la presentación clínica de la siguiente manera:

“El rojo que puede variar desde un tono leve hasta rojo intenso, se extiende difusamente sobre el seno, el cual se vuelve caliente, picado, y edematoso, presentándose en apariencia como la piel de la naranja. Mientras tanto el cáncer se expande rápidamente por el seno como una induración difusa. El tamaño de la mama puede aumentar hasta tres veces más su tamaño original, en el transcurso de pocas semanas”. Para obtener un diagnóstico clínico aún más certero en el año 1956, Haagensen desarrolló criterios diagnósticos que aún hoy en día son útiles, están basados en la apariencia física, en una historia clínica y examen físico cuidadoso, y biopsia de aguja fina o gruesa para confirmar el diagnóstico. A pesar de los diversos métodos existentes para determinar si es o no IBC, el diagnóstico continúa siendo clínico. Es definido por The American Joint Committee on Cancer, como: “Una enfermedad clínico-patológica, caracterizada por eritema difuso y edema (piel de naranja) en la mama, frecuentemente sin una masa palpable” <sup>(3,4,5,6)</sup>

## Biología del IBC

Muchos estudios se han realizado a la fecha para determinar si el IBC es una enfermedad distinta al resto de los cánceres de mama localmente avanzados o si es la misma enfermedad con algunas variaciones genéticas, que le dan el comportamiento agresivo (tabla. 1). Las principales características biológicas del IBC son: mayor fracción en la fase S del ciclo celular, alto grado, aneuploidia, carencia de receptores hormonales, sobre expresión de factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2), mutaciones en p53, sobreexpresión de E-cadherina, RhoC y de factores proangiogénicos. <sup>(3, 7, 8)</sup>

Las mutaciones del gen p53, se asocian con progresión tumoral, respuesta reducida a quimioterapia, mayor agresividad y pobre pronóstico. La incidencia de mutación de p53 en IBC, es aproximadamente de 57% -



**Tabla 1**  
**Análisis Molecular del Cáncer Inflamatorio de Mama: IBC vs No-IBC**

Estudio	RhoC	HER2 positivo	ER Negativo	PgR Negativo	Expresión de E-Cadherina	Expresión p53	Expresión LIBC/WISP3	Tinción MUC1 Citoplasma
Niguyen et al	--	26% vs 17%	49% vs 30%	68% vs 43%	87% vs NA	32% vs 52%	--	--
Charafe-Jauffret et al	--	40% vs 12.1%	54.1% vs 24%	54.1% vs 35.4%	44.2% vs 10.2%	45.3% vs 23%	--	74.1% vs 41.1%
Turpin et al	--	36% vs 27%	--	--	--	57% vs 30%	--	--
Van Golen et al	90% vs 38%	--	--	--	--	--	20% vs 79%	--
Ben Hamida et al	--	33% vs 14%	54% vs 26%	53% vs 35%	--	42% vs 30%	--	93% vs 87%

Abreviaturas: ER= receptor de estrógenos; IBC= cáncer inflamatorio de mama; MUC1= mucina 1; NA= no datos; PgR= receptor de progesterona; WISP= vía de proteína 3 WNT1-inducible

Adaptado de Overmoyer B. *Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies* (7)

comparado con alrededor de 30% de LABC. Un estudio realizado por Riou et al, de 24 pacientes, mostró que cuando se presenta mutaciones en el gen p53 junto con sobreexpresión nuclear de la proteína p53, las personas tienen un 8.6 más veces de riesgo de muerte comparado con el resto del grupo. Estos resultados son confirmados por MD Anderson Cáncer Center, donde demuestran que la vida libre de enfermedad es de 35% vs 55% y la supervivencia es de 44% y 54%, para los pacientes que presentan las mutaciones nucleares de p53 y las personas que no las presentan, respectivamente. La E-cadherina, es una glicoproteína esencial en el mantenimiento del mecanismo de adhesión celular, la pérdida de la expresión de la E-cadherina contribuye a la proliferación y a la metástasis del tumor, sin embargo en el IBC hay un aumento de la expresión de la misma. Esto es contradictorio, una explicación posible es que la sobreexpresión de E-cadherina está acompañada de sobreexpresión de mucina 1 (MUC1) disfuncional, y por lo tanto

es incapaz de unirse a E-selectina, otra célula de adhesión. Y las E-cadherinas forman esferoides ajustados que se cree que facilitan la metástasis. Se requiere de más estudios al respecto para aclarar este panorama (3, 7).

La GTPasa RhoC, es un homólogo de Ras, y se encarga de la apoptosis, proliferación, angiogénesis y movilidad celular. En el IBC hay una sobreexpresión de GTPasa RhoC en aproximadamente en 90% de los casos y no se sabe realmente si es una amplificación del gen o una mutación con ganancia de función. Se ha demostrado que la sobreexpresión de RhoC coincide con la inhibición de la proteína 3 de la vía de señalización inducible Wnt (WISP3), que es un gen de supresión tumoral que gobierna la angiogénesis y vías de crecimiento, mutación presente en alrededor del 80% de IBC (3, 7).

Aumento de Factores que estimulan la angiogénesis, tales como el factor de crecimiento

endotelial (VEGF)- A, Ang1, Tie1-2, Factor de crecimiento endoblástico básico (bFGF), Interleucina 6 (IL-6). Y la linfogénesis, como VEGF-A, VEGF-B y VEGF-C, VEGFR-3, Pox1. Un alto número de factor kB, se encuentra en IBC, es conocido mediador de la migración celular, invasión y metástasis. Se relaciona el aumento del factor kB, con receptores de estrógenos negativos, evidenciando una vía común<sup>(9, 10)</sup>

HER2 es un receptor transmembrana tirosin quinasa que regula principalmente la proliferación celular y la supervivencia, se ha observado una sobreexpresión y/o una amplificación en aproximadamente el 36% hasta 60% de los casos de IBC<sup>(2, 6, 7)</sup>

Usualmente el IBC presenta receptores de estrógenos y progesterona negativos, con mayor frecuencia que LABC<sup>(5)</sup>

El análisis de la biología del IBC, permite conocer más acerca de las características moleculares y posibles vías o moléculas blanco para nuevas terapias médicas, contra esta devastadora enfermedad.

### **Diagnóstico de IBC**

Se basa en 3 pilares fundamentales, la historia clínica y examen físico, el análisis patológico y las imágenes radiológicas.

### **La Historia Clínica y el examen físico.**

Se debe ser cuidadoso a la hora de recolectar los datos brindados por el paciente, con el fin de reconocer los síntomas característicos del IBC, identificar los factores de riesgo, anotar los antecedentes personales y familiares de importancia y realizar un buen examen físico. Es importante recordar que al no ser un verdadero proceso inflamatorio, usualmente no se presenta con fiebre, dolor localizado o leucocitosis. Los factores de riesgo para el IBC, aún no están bien determinados, sin embargo se asocia mayor incidencia en mujeres afroamericanas que en

mujeres de raza blanca, a menor edad de inicio que en cáncer de mama no inflamatorio, Índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30. Grandes investigaciones no han demostrado la herencia familiar como un factor de riesgo, sin embargo, estudios en mujeres de Pakistán sugieren que la historia familiar de cáncer de mama es mayor en mujeres con IBC que en cáncer de mama no inflamatorio.

Igualmente en el M.D. Anderson 40% de las pacientes con IBC, registra tener antecedentes familiares de alguna forma de cáncer de mama, y 18% con un familiar de primer grado. Además se ha asociado vivir en una zona rural y maternidad temprana con IBC, pero no se ha demostrado hasta el momento<sup>(2)</sup>.

### **Síntomas y Signos clínicos.**

En la historia clínica, se puede reconocer la velocidad de instauración de los síntomas y signos, ya que IBC se caracteriza por un establecimiento rápido, menos de 2 meses. En el IBC, frecuentemente se presenta eritema de más de un tercio de la mama, ya sea de color rosado pálido o moteado, puede asociar sensación de calor en el área afectada, aumento de tamaño secundario al edema. El edema es asociado con hoyuelos exagerados de los folículos pilosos, causando lo que característicamente se conoce como piel de naranja, con o sin masa palpable. En casos más avanzados y agresivos, el color varía de rosado a rojo en un par de días y se disemina por toda la mama. El bloqueo de los conductos linfáticos puede producir alteraciones en la piel que se presenta como induración generalizada de la mama. Cuando la afección es bilateral, típicamente la mama presenta eritema, poco edema y cambios en la piel que pueden progresar rápidamente a nódulos y ulceración.

Incluso puede afectar la mama contralateral cuando una mama ya fue extirpada por un tumor previo. Hay que examinar los nódulos linfáticos ya que en un 55%- 85% de los casos, presenta metástasis palpables a nódulos axilares o supraclaviculares, al momento del diagnóstico<sup>(11, 12)</sup> (Figura 1).



Existen 3 hallazgos de alarma que son importantes identificar, porque sugieren IBC: Historia previa de cáncer de mama, síntomas de mastitis en mujeres que no dan lactancia, adenopatías palpables <sup>(13)</sup>.

### **Características patológicas de IBC.**

El hallazgo de características histopatológicas en el parénquima mamario y piel, junto con las características clínicas, permiten realizar el diagnóstico. La característica patognomónica de IBC a diferencia de otros tipos de cáncer de mama localmente avanzados, es la presencia de numerosas embolias tumorales a la zona linfovascular del tejido papilar y reticular de la dermis. Sin embargo esto no se puede demostrar en todas las biopsias de los pacientes, pero aún así no excluye el diagnóstico. El cáncer de mama invasivo, en pacientes con IBC, usualmente presenta el fenotipo ductal, con alto grado histológico y nuclear <sup>(2)</sup>.

Se recomienda que la mejor área para tomar la muestra para biopsia, es el área prominente donde presenta mayor alteración de la coloración de la mama, con dos ponches de 2-8 mm de diámetro <sup>(11)</sup>.

Además, se debe determinar si la muestra de tejido mamario presenta receptores hormonales y el estado de expresión de HER2. Importantes al establecer el manejo y pronóstico de la enfermedad. En una revisión de 316 pacientes con IBC sin metástasis al diagnóstico, en el MD Anderson CC, del año 1989 al 2008, y se observa que la carencia de receptores hormonales y HER2, se asocian con un mayor recaída locoregional y a distancia <sup>(8)</sup>.

### **Imágenes**

La mamografía (MMG), a pesar de ser el “gold estándar” para la detección de cáncer de mama, no ha sido exitoso en la detección de IBC. Los datos que se observan en la MMG ante un IBC son: frecuentemente engrosamiento de la piel y tabiques, sin embargo son inespecíficos ya que se pueden encontrar en otras enfermedades, como mastitis y otros LABC. Otros hallazgos son: masa, distorsión de la arquitectura mamaria, calcificaciones. No existen datos mamográficos tempranos, antes del diagnóstico clínico. El ultrasonido (US), es barato y rápido, y es exitoso en delimitar lesiones focales del parénquima mamario en pacientes con IBC, frecuentemente se muestra como un área de infiltración heterogénea en el parénquima mamario o como un conglomerado de masas cubiertas por piel y edema subcutáneo. También es de utilidad para el estudio de los nódulos linfáticos, es eficaz en más de un 93% para detectar nódulos linfáticos axilares ipsilaterales afectados y en más de un 50% para los nódulos supra e infraclaviculares y mamaros internos. Además es útil como guía para la toma de muestras para biopsia y para evaluar la respuesta al tratamiento luego de la neoadyuvancia <sup>(4, 6)</sup>

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN), a pesar de no tener muchos estudios que la respalden, ha demostrado ser el método más sensible para detectar IBC primario. Y aumenta la sensibilidad al utilizar medio de contraste intravenoso. La resonancia magnética nuclear frecuentemente encuentra en pacientes con IBC: engrosamiento difuso de la piel (frecuentemente más de 13 mm) asociado a aumento mamario, edema, y masa o distorsión de la arquitectura mamaria. Otros

hallazgos en RMN que predominantemente se asocian a IBC, al utilizar una secuencia T2 con grasa suprimida, son conductos linfáticos dilatados con edema de la mama o de la pared torácica <sup>(2)</sup>.

La tomografía por emisión de positrones (PET), es una técnica sensitiva al cambio metabólico de los tejidos, así que como los cambios funcionales preceden los cambios anatómicos, es una forma diagnóstica temprana de cáncer de mama. Fluorina-18 fluorodesoxiglucosa PET, tiene el potencial de detectar tejido tumoral temprano en la mama, debido a que en este aumenta el metabolismo de glucosa, contrastando con el resto del tejido normal circundante <sup>(2)</sup>.

Un estudio publicado en el 2008, de 80 pacientes diagnosticados con IBC en The University of Texas M.D Anderson Cancer Center, concluye que una lesión del parénquima mamario en pacientes con IBC fue encontrada en un 80% de las pacientes utilizando mamografía, 95% utilizando ultrasonido, en un 96% por medio de PET/TAC y 100% con RMN. Con respecto a la afección de nódulos linfáticos, se determina que se diagnosticaron en un 93% de las pacientes por medio de la examen citológico o histológico, un 93% se demostraron por ultrasonido y un 88% por PET/TAC y RMN, y solamente un 45% con la mamografía. Por lo tanto, concluye que la técnica más adecuada para detectar lesiones del parénquima mamario en IBC es la RMN y que el ultrasonido es el mejor método para diagnosticar enfermedad regional en nódulos linfáticos <sup>(14)</sup>.

Otras formas de diagnóstico como TAC y PEM, son prometedoras, sin embargo aún requieren de estudios significativos que respalden su eficacia.

Un panel de expertos en IBC, en el año 2010, recomiendan que el abordaje diagnóstico de rutina para una mujer con sospecha de IBC, inicialmente son una MMG y un US de la mama y de nódulos linfáticos. La RMN no se recomienda de rutina, y se utiliza cuando las lesiones del parénquima mamario no son identificadas con MMG o US, o para investigación clínica <sup>(11)</sup>.

## **Estadía**

IBC es definido por si solo al momento del diagnóstico como T4d. El rubro N, dependerá de la invasión a los nódulos linfáticos. El estadía III B/C es para enfermedad no metastásica y IV para enfermedad metastásica. La mayoría de las mujeres presentan enfermedad locorregional y aproximadamente un 40% presentan enfermedad metastásica al diagnóstico. El panel de expertos recomienda que además de los estudios antes mencionados, toda mujer con IBC debe tener estudios para el adecuado estadía sistémico TAC y un escaneo óseo <sup>(11)</sup>.

## **Diagnóstico diferencial**

En mujeres que dan lactancia: mastitis, abscesos, galactocele. En las que no dan lactancia: ectasia ductal, linfomas. No específicos del estado de la mama: dermatitis generalizada, necrosis grasa, tuberculosis, sarcoidosis, sífilis, leucemias, cánceres metastásicos, Insuficiencia cardíaca, congestión venosa, entre otros <sup>(15, 16, 17)</sup>.

## **Tratamiento**

Es importante recordar que aproximadamente un 70% de las pacientes con IBC, presentan enfermedad locorregional sin evidencia radiológica de metástasis a distancia, brindando la evidencia de que de que muchas de estas mujeres pueden someterse a tratamiento y ser curadas del cáncer, de aquí la importancia de un tratamiento agresivo. Antes del año 1974, menos del 5% de las pacientes diagnosticadas con IBC y tratadas con cirugía y/o radioterapia sobrevivían 5 años. Luego del año 1974, que se introduce el tratamiento multimodal que consiste en quimioterapia prequirúrgica, cirugía y posteriormente radioterapia, aumenta la supervivencia a 15 años de 20%-30%. Sin embargo algunos estudios afirman que desde la introducción de la terapia multimodal no ha aumentado la supervivencia, a pesar de las nuevas investigaciones acerca de la terapéutica médica. <sup>(18)</sup>



### ***Terapia neoadyuvante.***

En 1997, Ueno et al. Publican un cohorte de 178 pacientes con IBC, conducido en el MD Anderson, todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante basada en doxorubicina, seguida por radioterapia con o sin mastectomía, y luego quimioterapia. Este estudio demuestra sobrevida a 5 años de 40%, a 10 años de 33% y a 15 años de 28%. Demostrando así los buenos resultados del tratamiento multidisciplinario <sup>(3)</sup>.

Por la rareza de esta enfermedad no hay suficientes estudios acerca de la quimioterapia como neoadyuvancia. Algunos estudios han demostrado que el uso de antraciclinas favorece la sobre vida de los pacientes con IBC. En el MD. Anderson se demostró regímenes de quimioterapia que contienen antraciclina seguidos de tratamiento local con radiación, con o sin mastectomía, la sobrevida era de 40% a 5 años y de 33% a los 10 años. En un estudio cohorte de 68 pacientes con IBC, el tratamiento con 3 ciclos de CAF: ciclofosfamida, doxorubicina y 5 fluoracilo o CEF: ciclofosfamida, epirubicina y 5 fluoracilo, seguido de tratamiento quirúrgico, tratamiento adyuvante, y radioterapia, mostraron sobrevida a 5 años de 44% y a 10 años de 32%. Además la administración de taxanos junto con la quimioterapia neoadyuvante demuestra eficacia. Investigaciones en 44 pacientes en el MD Anderson, mostró que 7 de 16 pacientes que usaban tratamiento de quimioterapia basada en

antraciclinas junto con paclitaxel presentó una respuesta parcial al tratamiento neoadyuvante y se pudo someter a mastectomía. Además los mismos investigadores basados en esta experiencia, compararon un estudio cohorte de 178 pacientes, que utilizaron únicamente CAF con 62 pacientes que utilizaron CAF y paclitaxel. Se observa que los pacientes con paclitaxel tuvieron una mayor respuesta patológica completa de 25% contra 10%, y mejor tiempo libre de enfermedad y mejor sobrevida. Además evaluando un cohorte de 372 personas con cáncer de mama localmente avanzado, incluyendo IBC, los investigadores del MD Anderson observan un mejor desenlace en el grupo de pacientes que mostraron respuesta patológica total que en pacientes con enfermedad residual, la sobrevida a 5 años fue de 89% y de 64% respectivamente y de tiempo libre de enfermedad a 5 años un 87% y 58% respectivamente. En un estudio de 61 pacientes con IBC, con metástasis a nódulos linfáticos confirmados por citología, tratados con quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos, los que tenían una respuesta patológica completa de los nódulos linfáticos, presentaba mejor sobrevida y tiempo libre de enfermedad con respecto a los pacientes que no mostraron repuesta patológica completa. Un 82.5% contra 37.1% y 78.6% contra 25.4%, respectivamente. Estos resultados demuestran lo importante de escoger adecuadamente la quimioterapia neoadyuvante, debido a que la respuesta a este tratamiento es el factor pronóstico más importante <sup>(2)</sup>.

**Tabla 2**  
**Respuesta al Trastuzumab administrado con quimioterapia para tratamiento preoperatorio en**  
**cáncer de mama inflamatorio/Cáncer de mama localmente avanzado**

Estudio	Tratamiento preoperatorio	IBC/Total (%)	pCR, (%)	PFS, (%)	OS, (%)
Hurley et al	Docetaxel + cisplatino cada 21 días x 4 con trastuzumab semanal x 12	6/48 (13)	17 <sup>a</sup>	81 (4-años) <sup>a</sup>	86 <sup>a</sup>
Dawood et al	Paclitaxel semanal x 12 → FEC <sub>75</sub> cada 21 días x 4 con trastuzumab semanal x 24	4/40 (10)	55 <sup>a</sup>	74.5 (2-años) <sup>a</sup>	NA
Dawood et al	Trastuzumab-base; quimioterapia no específica	16	62.5	59.4 (2-años) <sup>a</sup>	NA
Burstein et al	Paclitaxel cada 21 días x 4 con trastuzumab semanal x 12	6/40 (15)	0/17.5 <sup>a</sup>	83.3 (2-años) <sup>a</sup>	NA
Limetani et al	Docetaxel + Vinorebina cada 14 días x 6 con trastuzumab semanal por 12	9/31 (29)	39 <sup>a</sup>	83.9 (2-años) <sup>a</sup>	96.8 <sup>a</sup>
Baselga et al	Doxorubicina + paclitaxel cada 21 días x 3 → paclitaxel cada 21 días x 4 → CMF cada 4 semanas (1.8 días) x 3 con trastuzumab cada 21 días x 1 año	61	48.4	NA	NA

<sup>a</sup>Número total de pacientes; IBC y No-IBC

Abreviaturas: CMF= Ciclofosfamida/Metrotexate/5-fluoracilo; FEC= fluoracilo/epirrubicina/ ciclofosfamida; NA= no hay datos; OS= supervivencia global; pCR= tasa de respuesta patológica; PFS= supervivencia de progresión-libre.

Adaptado de Overmoyer B. *Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies* (7)

Cuidadosos análisis por parte de un panel de expertos en IBC, en el año 2010, basándose en la evidencia que se tiene en la actualidad, afirman que existe la información suficiente para recomendar que todas las mujeres con IBC deben de recibir como tratamiento primario, la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclicos y taxanos <sup>(11)</sup>.

Otro avance en la terapéutica contra IBC, son las terapias blanco. Entre estas tenemos Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal contra HER2. Se han realizado varios estudios donde se analizan los resultados de los regímenes de quimioterapia con y sin trastuzumab, y se demuestra su efectividad. Se observa una respuesta patológica de alrededor del 60% en los cánceres de mama. Sin embargo se han

realizado en mujeres con LABC, que incluyen solamente algunos casos de IBC <sup>(7)</sup>. (Tabla. 2)

En el estudio fase III, llamado NOAH (NeOAdjuvant Herceptin), con 61 pacientes con IBC y HER2 positivos, utilizando 3 ciclos de doxorubicina y paclitaxel, 4 ciclos de paclitaxel, y 3 ciclos de ciclofosfamida, metrotexate y 5 fluoracilo (CMF) con o sin trastuzumab antes del tratamiento quirúrgico, concluye que la adición de trastuzumab incrementa significativamente la respuesta patológica en los pacientes HER2 positivos en un 48.4% contra un 12,9 % en los pacientes HER2 positivos que no la utilizaron <sup>(7)</sup>.

Lapatinib es un tratamiento inhibidor de tirosin quinasa, contra HER2 y EGFR, que son frecuentemente expresados en IBC.





Se ha demostrado que tiene igual eficacia que Trastuzumab, en pacientes HER2 positivos. Existen varios estudios para intentar comprobar su eficacia, sin embargo aún no han concluido. Los resultados preliminares de un estudio en Fase II que utiliza lapatinib y paclitaxel en pacientes con IBC, muestran que de los casos con HER2 positivo un 95% presenta respuesta clínica. En un estudio en fase II, donde se utiliza lapatinib como monoterapia, la respuesta clínica se presenta en el 50% de los pacientes con HER2 positivo y 7% de los pacientes con HER2 negativo. Actualmente La Organización Europea de Investigación y Tratamiento del cáncer y en El MD Anderson, investigan acerca de la efectividad de lapatinib junto con quimioterapia neoadyuvante, se esperan los resultados. El panel de expertos en IBC recomiendan el uso de lapatinib como parte de investigaciones clínicas, pero no lo recomiendan como tratamiento de rutina <sup>(11, 19)</sup>

Otra terapia blanco, son las vías vasculolinfáticas, que incluye la angiogénesis, la linfangiogénesis y la vasculogénesis, que son necesarias para la proliferación y metástasis del tumor. La angiogénesis es la vía más estudiada hasta este momento. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos a partir de los vasos ya preexistentes. Semaxinib, un inhibidor de VEGFR-2, se investigó junto con doxorubicina. Presentaba buenos resultados disminuyendo el flujo vascular al tumor, sin embargo presentó en un 22% de los pacientes disminución de la función cardíaca, por lo que no se realizaron más estudios al respecto. Se ha utilizado también un anticuerpo monoclonal contra VEGF, llamado Bevacizumab. Fue evaluado en un estudio de 21 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, de ellos 20 pacientes con IBC, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer, donde se utilizó en combinación con terapia neoadyuvante. Los pacientes recibían bevacizumab por un ciclo, seguido de 6 ciclos de bevacizumab junto con doxorubicina y docetaxel. La respuesta fue en un 67% de los pacientes y se evidenció un decremento en la fosforilación del VEGFR-2, esto sugiere que además del efecto angiogénico, presenta un efecto antitumoral directo al receptor. También en un estudio en fase II, en pacientes con IBC HER2 negativos, donde

se utiliza doxorubicina y ciclofosfamida, seguida de paclitaxel y carboxiplatino cada semana con bevacizumab, 3 de 10 pacientes presentaron respuesta patológica completa <sup>(2, 7)</sup>

Algunos autores recomiendan también el uso de altas dosis de quimioterapia junto con células madre, sin embargo no se ha demostrado su efectividad y se asocia con alta toxicidad y poca calidad de vida. El Centro MD Anderson está investigando sobre este tema <sup>(2)</sup>.

El panel de expertos en IBC, recomiendan que mínimo que se debe de administrar es 6 ciclos de quimioterapia preoperatoria, en el transcurso de 4-6 meses, antes del tratamiento quirúrgico. Esto se puede modificar en los casos en donde se observa progresión de la enfermedad <sup>(11)</sup>.

## Cirugía

La cirugía de mama como primera forma de tratamiento no ha demostrado beneficios. Sin embargo se muestra beneficiosa dentro de lo que llamamos terapia multimodal, como tratamiento local luego del uso de terapia prequirúrgica, aumentando así la sobrevida de los pacientes con IBC. Debido a que conoce que el examen físico y el estudio por imágenes, pueden subestimar enfermedad residual en aproximadamente el 60% de los casos, a pesar de la buena respuesta a la quimioterapia, enfermedad residual puede aún estar presente <sup>(11)</sup>.

Se realiza la cirugía de 3 a 4 semanas luego de finalizado el tratamiento neoadyuvante. Se practica una mastectomía con disección linfática axilar, se debe de buscar la resección residual de la enfermedad a groso modo intentando obtener márgenes negativos y la disección axilar completa de los nódulos linfáticos. No se recomienda mastectomía profiláctica lateral, a no ser por petición del paciente. No se recomienda biopsia con ganglio centinela, porque IBC se caracteriza por bloquear los conductos linfáticos imposibilitando así el paso del isótopo radioactivo por los nódulos linfáticos, así que no se considera un procedimiento confiable en IBC, a pesar de su utilidad en otros cánceres de mama.

La reconstrucción inmediatamente después de la cirugía, no se aconseja debido a que IBC presenta gran invasión a piel y puede dificultar obtener márgenes negativos y además porque se requiere de tratamiento de radioterapia posterior al procedimiento quirúrgico <sup>(2, 3, 6)</sup>

Usualmente los candidatos a cirugía son los pacientes que muestran una respuesta positiva a la quimioterapia neoadyuvante, por el contrario aquellos pacientes que no la presentan, son candidatos a radioterapia y luego se evalúa nuevamente la posibilidad del tratamiento quirúrgico <sup>(2,6)</sup>.

### **Radioterapia**

Se realiza luego de la quimioterapia neoadyuvante y luego de la intervención quirúrgica. Para el control local de la enfermedad, la combinación de una cirugía agresiva y radioterapia, presenta éxito en el 70% - 80% de los casos. Los blancos de la radioterapia son: la pared torácica, los ganglios linfáticos axilares, supra e infraclaviculares, y la cadena mamaria interna. El principal lugar blanco es la pared torácica, se utilizan campos tangenciales combinados de electrones y protones, o bien solamente de electrones, para intentar irradiar extensamente la pared, con la menor toxicidad posible. La dosis también debe ser determinada en el planeamiento del tratamiento. Los últimos estudios están dirigidos hacia la terapia de radiación acelerada hiperfraccionada, debido a que se ha observado que los tumores presentan resistencia a la radioterapia estándar, por la rápida repoblación de IBC entre dosis de radiación. Para evaluar el efecto de dosis mayores a las estándares, se realiza un estudio en donde se compraran los resultados de 32 pacientes que recibían radioterapia dos veces al día, a dosis total de 60 Gy, con 39 pacientes que recibían radioterapia dos veces al día, a dosis total de 60 Gy. El control local fue significativamente mejor con las dosis totales más altas, a 5 años el control fue de 84% y 58%, a 10 años de 29% y 15%, respectivamente. Se ha concluido, que la radioterapia acelerada hiperfraccionada presenta aún mayor beneficio en los pacientes con alto riesgo de recurrencia y por ende se recomienda a los pacientes con pobre respuesta a la quimioterapia,

márgenes positivos, o menores de 45 años. La desventaja de esta forma de radioterapia, es de toxicidad a piel que se presenta en los pacientes, requiriendo incluso del uso de analgésicos. En el MD Anderson, el horario de tratamiento para IBC es de dos veces al día y a dosis de hasta 66 Gy. En algunos otros centros se utiliza una vez al día y dosis de 55 - 66 Gy (8, 11).

### **Tratamiento Hormonal y Trastuzumab**

Se utiliza en mujeres con IBC con receptores positivos. El tratamiento hormonal se recomienda por un mínimo de 5 años, con tamoxifeno o inhibidores de aromatasas, dependiendo del estado menopáusico. No hay datos suficientes que indiquen el tiempo adecuado para el uso de trastuzumab, así que basándose en estudio clínico randomizado, de 63 mujeres con IBC, que recibió trastuzumab por un año y demostró resultados favorables, el panel de expertos concuerda en recomendar el uso por un año <sup>(11)</sup>.

### **Seguimiento de IBC**

La sociedad americana de Oncología médica recomienda realizar el seguimiento con un examen físico cada 3 a 6 meses en combinación con mamografía anual de la mama contralateral. Además se recomienda un ultrasonido anual de nódulos linfáticos locoregionales. Otros estudios por imágenes y laboratorios para marcadores tumorales no son necesarios en pacientes que no presentan alto riesgo de recurrencia. Se recomienda el estudio genético a las mujeres con IBC con historia familiar importante de cáncer de mama y ovario <sup>(11)</sup>.

### **Tratamiento de IBC metastásico**

Actualmente no existe un tratamiento estandarizado. El tratamiento con resección local es altamente controversial, es muy difícil y el resultado es limitado, a pesar de la experiencia anecdótica de que la resección tumoral mejora la sobrevida del paciente. Se recomienda primero tratamiento sistémico y luego iniciar tratamiento local, ya sea radioterapia o cirugía, con propósito paliativo <sup>(2)</sup>.



## Bibliografía

1. Manoharan, S. & Pugalendhi. (2010). P. Breast Cancer: An Overview. *Journal Of Cell & Tissue Research*. 10(3), 2423-2432.
2. Robertson, F., Bondy, M., Cristofanilli, M., et al. (2010). Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 60(6), 351-375.
3. Dawood, S. & Cristofanilli, M. (2008). Inflammatory Breast Cancer: Evolving Therapeutic Strategies for an Old Entity. *Current Medical Literature: Breast Cancer*, 20(2), 29-36.
4. Alvarez, R., Gong, Y., Ueno, N., Alizadeh, P., Hortobagyi, G. & Valero, V. (2012). Metastasis in the breast mimicking inflammatory breast cancer. *Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology*. 1, 30(22), e202-e206.
5. Brouwers, B., Paridaens, R., Wildiers, H., et al. (2008) Clinicopathological features of inflammatory versus noninflammatory locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Tumour Biology: The Journal Of The International Society For Oncodevelopmental Biology And Medicine*, 29(4), 211-216.
6. Li, B., Sicard, M., Burton, G., et al (2010). Tri-modal therapy for inflammatory breast cancer: a surgeon's perspective. *Oncology*, 79(1-2), 3-12.
7. Overmoyer, B. (2010). Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies. *Clinical Breast Cancer*, 10(1), 27-32.
8. Li, J., Gonzalez, A., Buchholz, T., et al. (2011). Triple-negative subtype predicts poor overall survival and high locoregional relapse in inflammatory breast cancer. *The Oncologist*, 16(12), 1675-1683.
9. Lerebours, F., Vacher, S., Bieche, I., et al. (2008). NF-kappa B genes have a major role in Inflammatory Breast Cancer. *BMC Cancer*, 8, 1-11.
10. Van Laere, S., Van der Auwera, I., Dirix, L., et al. (2007). NF-κB activation in inflammatory breast cancer is associated with oestrogen receptor downregulation, secondary to EGFR and/or ErbB2 overexpression and MAPK hyperactivation. *British Journal Of Cancer*, 97(5), 659-669.
11. Dawood, S., Merajver, S., Cristofanilli, M., et al. (2011). International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals Of Oncology: Official Journal Of The European Society For Medical Oncology / ESMO*, 22(3), 515-523.
12. Masannat, Y., Peter, M., Turton, P. & Shaaban, A. (2010). Case report of bilateral inflammatory breast cancer. *European Journal Of Cancer Care*, 19(4), 558-560.
13. Molckovsky, A., Fizgerald, B., Heisey, D., et al. (2009). Approach to inflammatory breast cancer. *Romanian Journal Of Medical Practice*, 4(2), 108-114.
14. Yang, W., Le Petross, H., Cristofanilli, M., et al. (2008). Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Research And Treatment*, 109(3), 417-426.
15. Anne, N. & Pallapothu, R. (2011). Lymphoma of the breast: a mimic of inflammatory breast cancer. *World Journal Of Surgical Oncology*. 9, 125.
16. Sato, T., Muto, I. & Sekiya, M., et al. (2008). Metastatic breast cancer from gastric and ovarian cancer, mimicking inflammatory breast cancer: report of two cases. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*. 15(4), 315-320.
17. Blum, C. & Baker, M. (2008). Venous Congestion of the Breast Mimicking Inflammatory Breast Cancer: Case Report and Review of Literature. *Breast Journal*, 14(1), 97-101.
18. Gonzalez, A., Hennessy, B. & Hortobágyi, G., et al. (2007). Trends for inflammatory breast cancer: is survival improving?. *The Oncologist*. 12(8), 904-912.
19. Hall, P., Hanby, A. & Cameron, D. (2009). Lapatinib for inflammatory breast cancer. *Lancet Oncology*. 10(6), 538-539.