

ARTÍCULO ORIGINAL

Cáncer inflamatorio de mama

Presentación clínica

Valor de los tratamientos combinados

Dres. Alberto Viola Alles ¹, Graciela Sabini ¹, Enrique Barrios ², Miguel Musé ³

Resumen

Sobre un total de 1152 pacientes portadoras de cáncer de mama, tratadas en el período 1978–1988, 41 de ellas (3,5%) correspondieron a la variedad inflamatoria. Sus edades estaban comprendidas entre 26 y 73 años; siendo 15 (63,5%) posmenopáusicas. Clínicamente presentaron compromiso mamario exclusivo 34,1%; invasión ganglionar locorregional 48,7% y estaban diseminadas 17% restantes. El tratamiento inicial se basó en 3–4 ciclos de quimioterapia tipo FAC; salvo en pacientes añosas que recibieron la asociación CMF. Todas ellas luego se irradiaron con dosis de 5000–6000 cGy sobre mama y territorios ganglionares. Se culminó el tratamiento con 6 a 8 ciclos adicionales de quimioterapia. Ninguna de las pacientes fue sometida a cirugía. La sobrevida media del total de la población fue de 22 meses, siendo de 26 para las premenopáusicas y 15 para las posmenopáusicas. El porcentaje de recidivas llegó al 30%; y 45% de las formas localizadas se diseminaron durante su evolución. Se destaca que la estrategia terapéutica se basó en la asociación quimio–radioterapia, quedando abierta la posibilidad del manejo de altas dosis de citostáticos con o sin trasplante de médula ósea.

Palabras clave: Neoplasmas de la mama

Summary

Over a total of 1152 patients carrying breast cancer who were treated between 1978 and 1988, 41 cases (3,5%) corresponded to the inflammatory variety. Their ages ranged between 26 and 73 years; 15 (63,5 %) were found in postmenopausal women. From the clinical point of view, in 34,1% of the cases the disease was limited to the breast exclusively; 48,7% presented

regional invasion of nodes and the remaining 17% presented disseminated disease. Initial treatment consisted of 3–4 chemotherapy cycles of the FAC type except in the case of elderly patients who also received CMF association. All of them were later radiated with doses of 5000–6000 cGy over breast and node territories. Treatment ended with 6 to 8 additional chemotherapy cycles. None of the patients underwent surgery. Median survival of the whole population was of 22 months (26 for premenopausal patients and 15 for the postmenopausal ones). Recidive percentage rose as 30%, 45% of the localized forms disseminated in the evolution. The authors emphasize the fact that the therapeutical strategy was based on chemo–radiotherapy association; there is a possibility of management with high doses of cytostatic agents with or without bone marrow transplant.

Introducción

El término de cáncer inflamatorio de mama (CIM), hace referencia a aquellas presentaciones de los tumores mamarios con características clínicas definidas por la presencia de eritema, calor, piel de naranja, rigidez glandular con o sin masa tumoral palpable. Histopatológicamente la invasión linfática dérmica por émbolos neoplásicos es exigida por muchos autores para certificar el diagnóstico de esta entidad ^(1–3).

En casi todas las series publicadas la incidencia de las formas inflamatorias es baja, 2–4% del total de tumores de mama ^(2,4–6).

Su especial comportamiento biológico: rápida evolutividad, compromiso sistémico precoz y poca respuesta a los tratamientos, ubican al CIM como la variedad más agresiva del cáncer de mama, y obviamente de peor pronóstico.

El análisis de nuestra casuística, con los pacientes de los últimos 10 años, tiene como objetivo comparar aspectos clínicos, evolutivos y resultados en el tratamiento obtenidos en esta población con otra serie similar, cuyo estudio se cerró en 1978. Se pretende también revisar conceptos, hasta ahora muy

Servicio de Oncología Médica. Facultad de Medicina Montevideo, Uruguay.

1. Prof. Agr. Servicio de Oncología Médica

2. Prof. Adj. Dpto. de Biofísica

3. Prof. Servicio de Oncología Médica

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 3 de abril de 1991

Correspondencia: Dr. A. Viola Alles. Ramón y Cajal 2523. CP 11600 Montevideo, Uruguay

Tabla 1. Presentación etaria

Edad	Número	%
20-29	1	2,4
30-39	4	9,7
40-49	10	26,8
50-59	16	39
60-69	6	14,6
70-79	4	9,7
Total	41	

Tabla 3. Metástasis

	Número	%
Iniciales	8/41	20
Evolutivas	15/33	45
Total	23/41	56

firmes, en cuanto al valor y combinación de los recursos terapéuticos.

Material y método

En un total de 1152 pacientes portadoras de cáncer de mama, tratadas entre 1978 y 1988 en el Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas y en diversos centros de asistencia médica colectivizada, 41 (3,5%) correspondieron a la forma inflamatoria.

El diagnóstico se sustentó en los parámetros clínicos postulados por Haagensen para esta afección intentando su confirmación anatómo-patológica por medio de la biopsia cutánea ⁽²⁾.

La edad de las enfermas osciló entre 26 y 73 años, con una media de 52 (tabla 1).

La historia genital de las pacientes mostró que 26 (63,5%) cursaban la posmenopausia, mientras que las 15 restantes eran premenopáusicas. A ninguna de ellas se les realizó determinación de receptores hormonales (tabla 2).

En el momento de la primera consulta, se agruparon clínicamente tanto las pre como las posmenopáusicas según existiera: compromiso mamario exclusivo, participación ganglionar axilar; diseminación sistémica.

Las recidivas se evidenciaron en 30% de las pacientes, siendo la más precoz de ellas a los 7 meses, y la más tardía a los 40.

De las 33 formas clínicamente localizadas de inicio, 15 (45%) se generalizaron durante el curso de

Tabla 2. Estado menstrual

	Número	%
Premenopáusicas	15	36,5
Posmenopáusicas	26	63,5
Total	41	

Tabla 4. Localización metastásica

	Hueso	Hígado	Peritoneo	Pleuro-pulmonar	SNC
Inicial	6	1		1	
Evolutiva	5	4	2	2	2

la afección (tabla 3). La topografía de las metástasis se ve en la tabla 4.

El tratamiento aplicado se basó fundamentalmente en la combinación de fármacos citostáticos e irradiación. No se efectuó cirugía mamaria en ninguno de los casos. Como etapa inicial de tratamiento se recurrió a 3-4 ciclos de la asociación de 5 fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida (FAC); salvo en pacientes muy añasas o con severos trastornos cardiovasculares, a quienes se les administró metrotexate en lugar de adriamicina (CMF). La segunda fase del tratamiento correspondió a la irradiación mamaria y de las cadenas ganglionares satélites con dosis comprendidas entre 5000 y 6000 rads. En la etapa final se reanudó la quimioterapia por 6-8 ciclos adicionales. El manejo hormonal no estaba previsto en el protocolo de tratamiento, sin embargo 7 de las premenopáusicas fueron referidas ya ooforectomizadas, y 10 pacientes posmenopáusicas incluyeron antiestrógenos en alguna etapa del mismo.

El análisis de sobrevida se realizó por el método actuarial de Kaplan-Maier. Se obtuvieron curvas de la población global, de las mujeres pre y posmenopáusicas; y de las tres formas de presentación clínica inicial. También se analizó el período libre de enfermedad.

Resultados

El CIM representa, en la mayoría de las series, un pequeño porcentaje dentro del total de los tumores mamaros. Los 41 casos analizados configuran

Tabla 5. Presentación clínica

	<i>Premenopausia</i>		<i>Posmenopausia</i>		<i>Total</i>	
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Mama	5	33	9	35	14	34,1
Ganglios axilares	9	60	11	42	20	48,7
Metástasis	1	7	6	23	7	17
Total	15		26		41	

Tabla 6. Recidivas

- N = 10/33
- % = 30
- Rango = 7-40 meses
- X = 21 meses

3,5% de los 1152 cánceres de mama que integran la población en estudio.

En ésta, el CIM predominó en la década de los 50, distribuyéndose en torno a esos 10 años 39% del total de casos (tabla 1). A su vez, la edad relativamente elevada de las enfermas hace que las posmenopáusicas constituyan 63,5% del total de casos.

Se realizaron un total de 21 biopsias cutáneas, todas ellas positivas. En quien no se hizo biopsia, bastó la presencia de los signos clínicos, ya referidos, para considerarlos y tratarlos como CIM.

La estratificación clínica de las enfermas según su aparente extensión lesional mostró: a) 34,1% lo hizo con participación mamaria exclusiva. No discriminamos en este grupo como lo hace Chevallier⁽⁷⁾ la extensión del compromiso inflamatorio cutáneo, en mayor o menor de 50% de la superficie del órgano. Esta presentación tuvo similar frecuencia en las pacientes pre y posmenopáusicas, 33 y 35% respectivamente. b) La invasión ganglionar axilar se evidenció en 48,7% del total de la población, correspondiendo 60% para las premenopáusicas y 42% para posmenopáusicas. c) Las formas metastásicas de inicio fueron 7 casos (17%); con una frecuencia en las premenopáusicas de 7% y de 23% en las posmenopáusicas (tabla 5).

El porcentaje de metástasis fue en nuestra serie de 56%. La topografía metastásica no mostró predominio en ninguna de las localizaciones, ni siquiera para las formas cerebro-meníngeas como señalan Buzdar⁽⁵⁾ y Chevallier⁽⁷⁾.

La sobrevida media del total de la población fue de 22 meses; llegando a 26 para las premenopáusicas y 15 meses para las posmenopáusicas (figuras 1 y 2). A su vez, en las enfermas con metástasis viscerales de inicio, la sobrevida media fue de 12 meses; 24 meses cuando existió participación gan-

glionar y de 36 meses para las portadoras de cáncer inflamatorio con compromiso mamario exclusivo (figura 3). El período libre de enfermedad llegó a 18 meses para la media de la población (figura 4). A su vez el porcentaje de recidivas fue de 30% (tabla 6).

Discusión

La frecuencia del CIM que arroja nuestra serie coincide no solo con la de anterior publicación, sino también con la de trabajos internacionales^(1,2,4,6,8,9). Resultados discordantes son los de Mourali, en Túnez, quien refiere 55% de formas inflamatorias⁽¹⁰⁾. No se ha podido explicar si esta variación se debe a peculiares factores biológicos o a distintos criterios diagnósticos.

El CIM puede presentarse en cualquier edad. En serie anterior marcábamos la existencia de 2 picos máximos; pero en esta población la máxima incidencia es en torno a la década de los 50 años, variación en la presentación etaria que no tiene significado, en la medida en que el número de pacientes analizados es reducido.

Desde la publicación de Bell en 1914, se reconoce la gravedad de los tumores mamaros acompañados de dolor, calor, rubor cutáneos. Se le designó sucesivamente mastitis carcinomatosa, carcinoma agudo de mama y cáncer inflamatorio. La observación histológica de la invasión linfática del dermis profundo por émbolos neoplásicos, permitió no solo explicar los mecanismos fisiopatogénicos de esta presentación clínica, sino que llevó a Ellis y a Taylor⁽⁶⁾ a imponer la necesidad de la «prueba patológica» de la enfermedad. Esta condición sine qua non para el diagnóstico de CIM está en revisión a punto de partida de los resultados de Lucas⁽³⁾, quien parece demostrar que basta la presencia de signos inflamatorios para que el pronóstico sea similar, exista o no invasión linfática. Creemos, sin embargo, que la biopsia de piel sigue siendo aconsejable en el estudio de estos tumores como forma de disponer de un sustrato anatómico definido de la enfermedad.

La categorización clínica de las enfermas pretendió definir grupos de diferente significación pronósti-

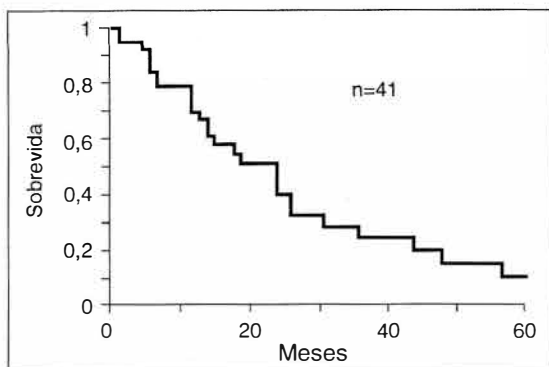


Figura 1. Sobrevida global

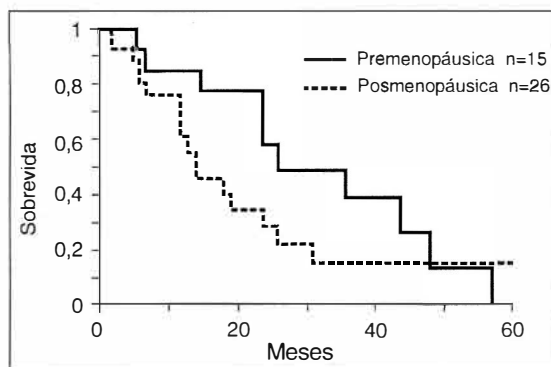


Figura 2. Curva de sobrevida

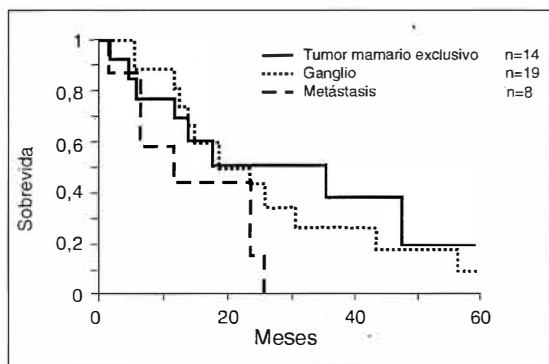


Figura 3. Sobrevida global

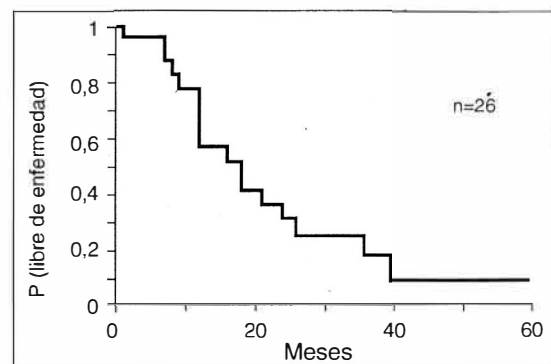


Figura 4. Intervalo libre de enfermedad

ca, en una afección considerada de curso agresivo y con corta sobrevida. En esta serie hay 34% de pacientes que consultaron con compromiso mamario exclusivo, siendo solo de 17% en la casuística anterior ⁽⁶⁾. Las cifras seguramente reflejan no un cambio en la modalidad de presentación del CIM, sino una mayor precocidad en la consulta frente a cualquier síntoma o signo mamario detectado por las enfermas.

Las curvas de sobrevida no muestran diferencias significativas, si se comparan entre sí el grupo de pacientes con aparente compromiso local exclusivo (afectación mamaria), contra el de aquellas con una mayor participación locorregional (mamaria y ganglionar simultáneas), ya que ambas poblaciones tienen como causa de muerte más frecuente las complicaciones metastásicas. Por su parte, las ocho enfermas que consultaron por primera vez con lesiones metastásicas evidentes, fallecen todas antes de los 25 meses.

Es a tener en cuenta el trabajo de Chevallier ⁽⁷⁾ sobre la importancia relativa de algunos hechos clínicos que presentan valor pronóstico en el CIM. Como metodología de estudio maneja la clasificación del Instituto Gustave Roussy en la que se jerarquiza el potencial evolutivo de los tumores o PEV.

Sus conclusiones destacan que la presencia de eritema cubriendo la mayor parte de la superficie cutánea de la mama, o que si el eritema no regresa al fin de la quimioterapia de inducción, o que exista participación ganglionar, son todos factores de mal pronóstico, con sobrevida y períodos libre de enfermedad más cortos.

La actividad genital, no marca, en esta población, diferencias de significación estadística en cuanto a la sobrevida; si bien en las premenopáusicas la sobrevida media es mayor que en las no menstruantes: 28 meses contra 15 respectivamente. Hecho similar anotamos en nuestra anterior población de 53 pacientes ⁽⁶⁾. La historia menstrual es analizada por Poulliat ⁽⁹⁾, quien muestra un mejor pronóstico para las premenopáusicas; por su parte Chevallier no adjudica significación a los parámetros endocrino-genitales.

Sin duda, el problema más importante en el análisis de los CIM gira en torno a las metástasis. Antes de la incorporación de la poliquimioterapia gran número de CIM desarrollaban precozmente metástasis, en meses o a las pocas semanas de establecido el diagnóstico de la enfermedad. De acuerdo con las distintas series los porcentajes varían entre 21 y 87% ^(4, 5, 8, 11). A la luz de los conceptos actuales es

claro que todo tratamiento exclusivamente regional resultará inadecuado e insuficiente para estos tumores, con emergencia clínica temprana de focos metastásicos.

En nuestra serie se confirma la importancia de las metástasis ya que 8 de los 41 casos presentaron diseminados de inicio, y a su vez 15 enfermas evidenciaron su metástasis en el curso evolutivo de la afección.

Para Baker ^(1,4) 81% de su población metastasizó durante el primer año de seguimiento. Brun ⁽¹¹⁾ refiere 73% de metástasis en plazos que oscilaron entre 8 y 55 meses de comenzado el tratamiento. Chu ⁽⁸⁾ da cifras de 87% en un grupo de enfermas solo irradiadas, y 56% cuando además de radioterapia recibieron tratamiento citostático. Chevallier ⁽⁷⁾ observa 50 casos diseminados en una serie de 64 CIM, siendo la más precoz de las metástasis a los 3 meses y la más tardía a los 89. Finalmente, Buzdar ⁽⁵⁾ hace referencia a 44% de metástasis en aquellas mujeres solo irradiadas, descendiendo el porcentaje a 21% combinando quimio-radioterapia.

La aparente disparidad entre estos resultados se explica, entre otras causas, por las diferentes técnicas de diagnóstico utilizadas en la detección de las metástasis; por lo heterogéneo de los tratamientos con mayor o menor énfasis en su alcance sistémico; así como por los variables períodos de seguimiento de las poblaciones consideradas.

La distribución y topografía de las metástasis respecta, en nuestra serie, los patrones viscerales del cáncer de mama, no apareciendo el predominio cerebro-meníngeo que a veces se señala ⁽⁵⁾; de allí que Buzdar sugiere la irradiación profiláctica del sistema nervioso central luego de lograr el control local del tumor y no habiendo detectado focos metastásicos evidentes.

La agresividad local del CIM se traduce por su extensa diseminación cutánea y ganglionar, con infiltración difusa de casi toda la glándula. Estos caracteres son los que explican la difícil esterilización del tumor primario y la frecuencia de las recidivas. En nuestra serie, de los 33 pacientes sin aparente compromiso sistémico de inicio, 30% recidivó. La generalidad de los trabajos muestran también altos porcentajes de recidivas.

Para Buzdar ⁽⁵⁾ el tipo de fraccionamiento de la radioterapia es factor capital en el control local del tumor; pasando de 43% de recidivas con un fraccionamiento convencional a 27% con hiperfraccionamiento. Son algo más elevadas las cifras de Chu ⁽⁷⁾ 19% de recidivas, y 50% de recidivas con focos metastásicos simultáneos. En esta publicación se destacan como factores importantes, el volumen a irradiar y las dosis administradas. Chevallier ⁽⁷⁾ combinando 4 ciclos de poliquimioterapia con irradiación mamaria y ganglionar, muestra 20 recidivas en 33 pacientes en remisión clínica completa y lo hacen

promedialmente a los 15 meses de culminada la radioterapia.

La cirugía fue considerada durante décadas como recurso inadecuado en el tratamiento del CIM, dada la amplitud de la participación dérmica y ganglionar.

Sin embargo, la sustancial regresión de los signos inflamatorios y del volumen glandular, logrados con la combinación de quimio y radioterapia, impulsaron la revisión de los criterios de inoperabilidad. La cirugía comienza así a disputar su lugar en el tratamiento del CIM ^(4-7,8,11).

Hay trabajos que ya parecen mostrar la reducción de los porcentajes de recidiva en pacientes operadas.

Al ser la mama y sus linfáticos áreas de difícil esterilización, la orientación predominante en el momento actual es la de integrar la radioterapia en el manejo del CIM luego de los tratamientos sistémicos, los que optimizarían los resultados de la irradiación. La mayor eficacia de la radioterapia pasa, como ya se vio, por dosis altas —mayores de 6000 rads— y por el hiperfraccionamiento.

La poliquimioterapia constituye la base fundamental de la mayoría de los esquemas de tratamiento del CIM ^(4,7,9,11-15). Se recurre a ella tanto en etapas precoces o de inducción, como en el período de mantenimiento o de adyuvancia. La traducción clínica de su efectividad se objetiva en la prolongación de los períodos libre de enfermedad y en más largas sobrevividas. La asociación de fármacos más aceptada es la conocida como FAC.

Existe acuerdo en iniciar el tratamiento del CIM con la asociación citostática administrada por vía sistémica; su finalidad es inducir una respuesta que permita a la radioterapia y en oportunidades a la cirugía actuar sobre volúmenes tumorales francamente reducidos, facilitando el control locorregional de la enfermedad.

Con similar propósito J. Koyama ⁽¹⁴⁾, infundiendo por vía intraarterial mitomicina C y 5 fluoruracilo, obtiene cambios degenerativos de las lesiones mamarías y ganglionares en un alto porcentaje de sus pacientes.

Una de las estrategias más novedosas en el tratamiento sistémico del CIM tiene que ver con la administración de macrodosis de citostáticos. Se evita su efecto aplasante con autoinjerto de médula ósea. La idea es lograr a través de esas dosis el control simultáneo del tumor y sus metástasis. Los resultados son aún preliminares y requieren el estudio de mayor número de enfermos, con seguimientos más prolongados.

Si bien las manipulaciones hormonales se han sugerido como forma de tratamiento del CIM, hasta el presente no se confirmó el real valor de la hormonoterapia (aditiva o ablativa) en este tipo de tumores. Autores principalmente franceses han realizado

determinaciones de receptores estrogénicos en el CIM, se ha obtenido bajo porcentaje de receptores positivos, cuyos niveles son siempre muy bajos. Estos hechos parecen además correlacionarse con alto índice mitótico y con marcada indiferenciación histológica, configurando elementos de muy mal pronóstico ^(16, 17).

Conclusiones

El cáncer inflamatorio constituye una de las formas menos frecuente, pero de peor pronóstico de los tumores mamarios; esto último en función de su mayor agresividad local y su alto potencial metastásico. Esos hechos determinan en el curso de la enfermedad: recidivas y compromisos viscerales a distancia.

La edad de presentación del CIM, la extensión locoregional del tumor, así como la etapa pre o posmenopáusica de las enfermas, no permitirían configurar grupos clínicos de significación pronóstica.

La estrategia terapéutica del CIM debe considerar medidas tendientes al control del tumor primario y de los focos metastásicos. En ese sentido los adelantos pasan por una poliquimioterapia prolongada y con rotación de drogas, asociada a radioterapia a altas dosis. Por su parte la cirugía se comienza a introducir como recurso válido, en el intento de aumentar el control de las recidivas.

Si bien las manipulaciones hormonales no han demostrado, hasta el momento, tener una clara indicación en el manejo del CIM, resta un largo camino a recorrer por parte de la investigación básica.

Bibliografía

1. **Camp E.** Inflammatory carcinoma of the breast. *Ann J Surg* 1980;131:583-6.
2. **Haagensen CD.** Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1971.
3. **Lucas FV, Pérez-Mesa C.** Inflammatory carcinoma of the breast cancer 1978;41:1595-1605.
4. **Barker JL, Montague FD, Peters LJ et al.** Clinical experience with irradiation of the inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy. *Cancer* 1980;45:625-9.
5. **Buzdar AV, Montague ED, Barker JL et al.** Management of inflammatory carcinoma of breast with combined modality approach. An update. *Cancer* 1981;47:2537-42.
6. **Viola Alles A, Vasallo A.** Cáncer inflamatorio de mama. Estudio de 53 casos. Pautas de diagnóstico y tratamiento. *Cir Uruguay* 1982;52(3):277-84.
7. **Chevallier B, Assein B, Kunlin A et al.** Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis. *Cancer* 1987;60:897-902.
8. **Chu AM, Wood WC, Doucette JA.** Inflammatory breast carcinoma treated by radical radiotherapy. *Cancer* 1980;45:2730-7.
9. **Pouillart P, Palangie T, Jouve M et al.** Cancer inflammatoire du sein traité par une association de chimiothérapie et d'irradiation. *Bull Cancer* 1981;68(2):171-86.
10. **Mourali N, Muenz LR, Tabbane F et al.** Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer* 1980;46:2741-6.
11. **Brun B, Otmezguine Y, Feuilhade F et al.** Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy vs breast conservation. *Cancer* 1988;61:1096-1103.
12. **Hortobagy GN, Blumenschein GR, Spanos W et al.** Multinodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51:763-8.
13. **Israel L, Breau JL, Morere JF.** Two years of high-dose cyclophosphamide and 5-fluorouracil followed by surgery after 3 month for acute inflammatory breast cancer *Cancer* 1986;57:24-8.
14. **Koyama H, Nishizawa Y, Wada T et al.** Intra-arterial infusion chemotherapy as an induction therapy in multidisciplinary treatment for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1985;56:725-9.
15. **Wiseman CH, Jessup JM, Smith TL et al.** Inflammatory breast cancer treated with surgery, chemotherapy and allogenic tumor cell/BCG immunotherapy. *Cancer* 1982;49:1266-71.
16. **Harvey HA, Lipton A, Lawrence BV et al.** Estrogen receptor status in inflammatory breast cancer. *J Surg Oncol* 1982;21:42-4.
17. **Mauriac I, Wafflart J, Trojani M et al.** Les cancers du sein inflammatoires: corrélation entre anatomopathologie et dosage des récepteurs stéroïdés. *Bull Cancer* 1983;70(3):160-4.