

## CASO CLÍNICO

# Carcinoma inflamatorio quimiorresistente

M. E. Romero, A. Martínez-Padilla, L. Madrid, J. M. Sousa, J. M. de León

*Unidad de Patología Mamaria. Hospital de la Mujer. HH. UU. Virgen del Rocío. Sevilla*

### RESUMEN

Los casos de resistencia a poliquimioterapia en cáncer inflamatorio de mama representan un problema clínico difícil de resolver, sobre todo en pacientes jóvenes.

Se presenta el caso de una paciente tratada por un cáncer de mama que presenta una recidiva local a los 4 años en forma de carcinoma inflamatorio, que resultó resistente a múltiples pautas quimioterápicas y que finalmente fue tratada mediante cirugía radical y reparación mediante colgajo de dorsal ancho.

**Palabras clave:** Carcinoma inflamatorio. Quimiorresistencia. Cirugía radical de mama. Cirugía reconstructiva de mama.

### ABSTRACT

The cases of resistance to chemotherapy in inflammatory breast cancer represent a difficult clinical problem solving, especially in young patients.

A case of a patient for breast cancer that has a local recurrence at 4 years in the form of inflammatory carcinoma, which were resistant to multiple chemotherapy regimens and eventually was treated by radical surgery and repair of latissimus dorsi flap.

**Key words:** Inflammatory carcinoma. Chemoresistance. Radical breast surgery. Reconstructive breast surgery.

*Recibido:* 28-07-09.

*Aceptado:* 15-02-10.

*Correspondencia:* M<sup>º</sup> Estela Romero. Unidad de Patología Mamaria. Hospital de la Mujer. HH. UU. Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. e-mail: estelary@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

Actualmente, la tendencia de la cirugía de la mama se dirige a una cada vez menor agresividad en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, hay casos, como el que nos ocupa, en el que las terapias sistémicas se muestran tan ineficaces, que obligan a una radicalidad ya poco común en nuestros días. La técnica reconstructiva necesaria implica la intervención directa de los cirujanos plásticos, resultando un abordaje multidisciplinar en el tratamiento quirúrgico del caso. Así mismo obligó a los oncólogos a plantear todo un abanico de esquemas terapéuticos que se mostraron ineficaces.

### CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años, premenopáusica, que fue intervenida por un cáncer de mama derecha cuatro años antes. Se realizó una cuadrantectomía con disección axilar. Como antecedentes personales, la paciente refiere una herniorrafia inguinal a los 14 años, aparte la mencionada intervención de mama. Se registra como antecedente familiar una tía paterna intervenida por cáncer de mama a los 63 años.

La anatomía patológica de la primera intervención fue de carcinoma papilar de 3,7 cm de diámetro, sin afección de ganglios. La inmunohistoquímica resultó negativa para receptores de progesterona y estrógenos (RP, RE), Ki 67 positivo en el 75% y Her-2 negativo. Recibió quimioterapia adyuvante CEF en 6 ciclos y radioterapia del lecho quirúrgico. En revisiones desde entonces adelanta una de sus citas por presentar enrojecimiento de la mama derecha, con retracción de pezón y adenopatía axilar. Tras un tratamiento de una semana con antibióticos y antiinflamatorios, presenta una discreta mejoría, pero persisten los signos exploratorios. En la exploración física de la mama derecha se aprecia enrojecimiento de la piel, con piel de naranja y sen-

sación de reborde superior amarillento, retracción de pezón y edema de toda la mama. En el CSE próximo a la axila existe empastamiento, dureza casi pétrea, compatible con carcinoma localmente avanzado o bien carcinoma inflamatorio. Se realiza BAG que confirma carcinoma ductal infiltrante en la biopsia de la mama y tejido fibroadiposo sin evidencia de infiltración tumoral en piel y tejido subdérmico. Ante la sospecha de carcinoma inflamatorio, se realiza seno y ecografía (Fig. 1), así como biopsia con aguja gruesa (BAG). El resultado del estudio es de carcinoma ductal infiltrante que no afecta a piel, aunque sí infiltra tejido celular subcutáneo. Los receptores de progesterona y estrógenos fueron negativos, con Ki-67 positivo (30%) y Her-2 negativo en el informe inmunohistoquímico, como en el tumor inicial. Se plantea de nuevo tratamiento quimioterápico previo a una mastectomía completa. La paciente se somete a quimioterapia con taxanos (TxT) sin experimentar mejoría clínica, por lo que se le asocia carboplatino (CBDCA) 5 x 3 ciclos, ambos esquemas con

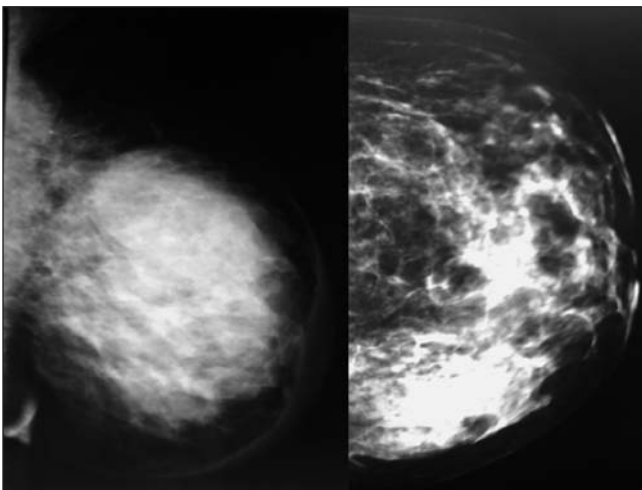


Fig. 1.

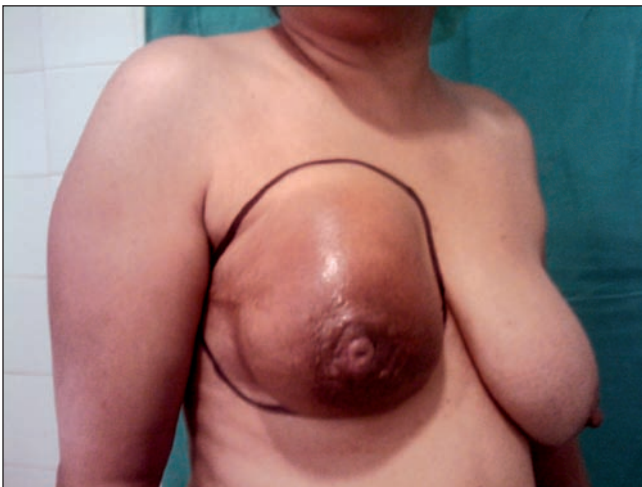


Fig. 2.

soporte de factor estimulante de granulocitos (G-CSF). Tras una mejoría inicial después de los 2 ciclos de TxT + CBDCA, al tercer ciclo comienza una regresión al estado inicial, con empeoramiento del cuadro local. Tras recibir el cuarto ciclo, se le propone nuevo cambio de esquema quimioterápico. Inicia tratamiento con taxol y gemcitabina semanal recibiendo 3 infusiones semanales. El resultado es bastante discreto, sin mejoría evidenciable, por lo que se realiza un nuevo cambio, asociando taxol con bevacizumab. La enfermedad local parece estabilizarse durante unos meses hasta que comienza de nuevo con un empeoramiento clínico evidente. Tras estudio de extensión negativo se deriva a cirugía de mama que desestima por el momento intervención por lo avanzado de la enfermedad local. Tras comentar caso en sesión clínica se decide iniciar nueva línea de quimioterapia con capecitabina e ixabepilona.

Ante la paupérrima respuesta al tratamiento quimioterápico (Fig. 2) se decide en sesión clínica realizar TAC multicorte y estudio virtual virSPA (Figs. 3 y 4). Este es-

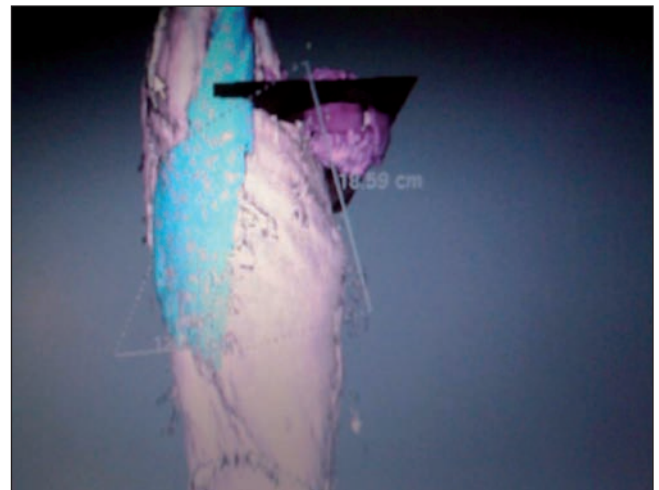


Fig. 3.

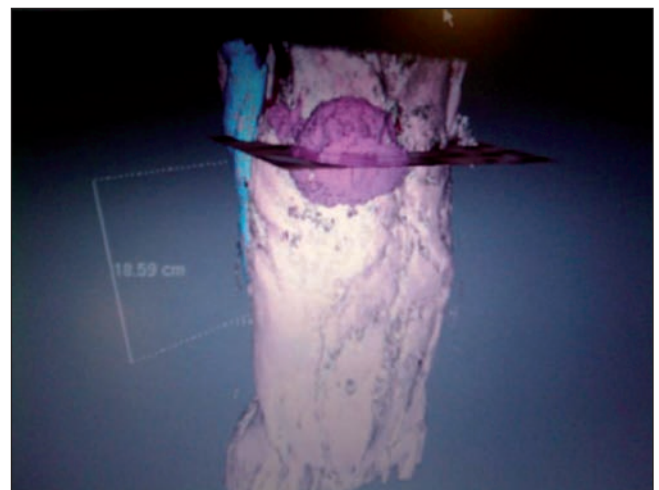


Fig. 4.

tudio evidencia enfermedad local evolucionada con afectación de pectoral mayor y expansión lateral hacia la axila derecha. Se programa cirugía radical de la mama derecha. Ante la evidencia de invasión del músculo pectoral mayor y la invasión axilar, se plantea mastectomía radical tipo Patey y reconstrucción con dorsal ancho. A pesar de encontrarse la axila completamente invadida por ganglios tumorales, se logra completar la disección y preservar el paquete del dorsal ancho, imprescindible para la subsiguiente reconstrucción. El defecto cutáneo se cubrió con injerto de la piel del muslo.

El estudio definitivo de la pieza informa de carcinoma ductal infiltrante, grado III, de 13 cm, que infiltra el músculo pectoral y respeta los márgenes de resección. Abundante componente intraductal con alto grado de necrosis y escasa respuesta inflamatoria peritumoral. Existe permeación vascular linfática masiva e infiltración perineural. El pezón se halla infiltrado por carcinoma, describiéndose infiltración cutánea con permeación de linfáticos dérmicos. El diagnóstico final es de carcinoma inflamatorio. Se evidencian metástasis de carcinoma en 17 de las 23 adenopatías extraídas. Se define pues un estado tumoral IIIC (pT<sub>4</sub>N<sub>3a</sub>M<sub>0</sub>).

Actualmente, la paciente se encuentra bien, con el injerto perfectamente prendido y pendiente de comenzar el tratamiento radioterápico local, con intención radical, que consistirá en irradiación de pared costal derecha, axila y área supraclavicular, mediante radioterapia tridimensional conformada basada en imágenes de TAC.

## DISCUSIÓN

El carcinoma inflamatorio de mama se suele diagnosticar en mujeres que no han tenido nunca un cáncer de mama, pero puede desarrollarse sobre mamas que ya han contenido otro cáncer que ha sido previamente tratado (1). Esto es lo ocurrido en el caso que actualmente nos ocupa. Estos casos “secundarios” se comportan de forma similar a los casos “primarios” de carcinoma inflamatorio, y por lo tanto, el diagnóstico no puede quedar excluido en las pacientes que ya han tenido otro tipo conocido de cáncer de mama (2).

El tratamiento del carcinoma inflamatorio es, de base, neoadyuvante. Sin embargo, muchos de estos pacientes no responden bien y sólo un porcentaje (habitualmente menor al 30%) obtiene una respuesta completa (3). Sin ir más lejos, los taxanos, agentes estabilizadores de los microtúbulos (3), ampliamente reconocidos como agentes muy activos en el cáncer de mama, presentan, a pesar de una respuesta inicial favorable, un tiempo hacia la progresión de la enfermedad relativamente corto (3) cuando esta tiene lugar. Hay varios estudios que describen además la recidiva tumoral en pacientes sometidos a este tratamiento (3), a pesar de ser agentes de gran efectividad probada en la

mayoría de los casos. Un amplio abanico de mecanismos se ha descrito en la literatura para el desarrollo de quimiorresistencia (4): sobreexpresión de las moléculas transportadoras de membrana –mdr 1, mpr, lrp, bomba de ATP, sobreexpresión de la bomba extractora de drogas MDR1/p-gp (3) alteraciones del receptor EGF (5)...–, incremento del número de “stem cells” (6), cambios en las proteínas celulares involucradas en el proceso de detoxificación (glutación-s-transferasa, metalotioneínas), disregulación de la apoptosis, activación de oncogenes o modificaciones de la diana molecular –como el punto de ensamblaje del huso acromático (3)–. Sin embargo, ninguno de estos biomarcadores se ha revelado como el predictor ideal de respuesta a quimioterapia. Los actuales estudios sobre genómica y perfiles genéticos tienen bastante más que decir en este sentido que los marcadores aislados. El caso de nuestra paciente posiblemente corresponda, por su triple negatividad y la evolución agresiva, a un carcinoma *basal-like*, por lo que la mala respuesta a quimioterapia probablemente no hubiese podido ser predicha. Los carcinomas triple negativos están caracterizados por una buena respuesta a quimioterapia, cosa que no ha ocurrido en este caso.

No está nada claro aún el papel de la cirugía en el control local de la enfermedad en el caso del carcinoma inflamatorio (1). Teóricamente la radioterapia asociada a la cirugía consigue un control local óptimo y si la cirugía es previa a la radioterapia, implica una reducción en la dosis requerida de esta, con el consiguiente menor riesgo de toxicidad a largo plazo (1). La cirugía posterior a la quimioterapia proporciona información pronóstica respecto al control local y al periodo libre de enfermedad (1). Un estudio encontró una significativa mayor tasa de recidiva local en las pacientes tratadas con radioterapia y quimioterapia asociadas respecto a las que recibieron un tratamiento combinado de quimioterapia, cirugía y radioterapia (63% de recidiva y 21%, respectivamente) (7). Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que la asociación de cirugía a la radioterapia posterior al tratamiento quimioterápico no produce ningún beneficio en términos de periodo libre de enfermedad, supervivencia global o tasas de recurrencia local (1). No obstante el estudio de Morali (8) sí demostró diferencias a favor de la rama que empleó cirugía, aunque sin significación estadística. Un estudio prospectivo más reciente realizado por el Instituto de Desarrollo Contra el Cáncer de Florida, en el que se analizaban factores étnicos, socioeconómicos y terapéuticos, demostró, no obstante, que el pronóstico mejora de forma significativa cuando al tratamiento sistémico se asocia una cirugía radical posterior (9). Si bien los estudios son contradictorios, parece que cada vez se da mayor importancia al tratamiento quirúrgico asociado al sistémico en el control de esta enfermedad. No obstante, se siguen precisando estudios prospectivos randomizados que

definan el papel de la cirugía asociada a quimioterapia y radioterapia respecto a la radioterapia y quimioterapia sin cirugía (1). En este caso, quizás se hubiese debido plantear la cirugía en un momento más precoz, y este es el punto más controvertido del caso. El hecho de no haber abordado antes el tratamiento quirúrgico se debió a la gran extensión locorregional desde el inicio de la sintomatología, que llevó a intentar todos los tratamientos posibles antes de someter a una paciente joven a una cirugía tan traumática y mutilante como la planteada.

La radicalidad empleada finalmente en esta paciente queda justificada por varios factores: la edad de la paciente, las buenas condiciones generales de salud de la misma, la ausencia de metástasis y el agotamiento de las medidas terapéuticas disponibles. Se emplearon todos los esquemas posibles de quimioterapia, incluyendo el uso compasivo de bevacizumab. Actualmente hay en estudio otras opciones sistémicas, como el empleo de células "stem" autólogas de rescate tras quimioterapia a altas dosis con mitroxantona, tiotepa y carboplatino (10-13), aún en fases experimentales, o nuevos esquemas como epirubicina, vinorelvina y fluoruracilo (11), bastante prometedores, pero de momento hay pocos datos. La cirugía de rescate era pues la única opción disponible para esta paciente.

La cirugía radical de mama es aún una opción a tener en cuenta en casos como este, en los que las demás medidas ya no pueden ofrecer nada al manejo de la paciente, siempre y cuando la interesada, convenientemente informada, acepte las implicaciones de morbimortalidad que esta actuación conlleva, sin poder asegurar, hasta ahora, una mayor supervivencia, aunque sí una calidad de vida aceptable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol* 2000; 11: 1147-53.
2. Molckovsky A, Fitzgerald B, Freedman O, Heisey R, Clemons M. Approach to inflammatory breast cancer. *Can Fam Phys* 2009; 55: 25-31.
3. McGrogan BT, Gilmartin B, Carney DN, McCann A. Taxanes, microtubules and chemoresistant breast cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1785(2): 96-132.
4. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 912-20.
5. Dickson RB, Deb TB. EGF receptor in breast cancer chemoresistance. *Adv Experim Med Biol* 2007; 608: 113-8.
6. Chuthapisith S, Eremin JM, El-Sheemy M, Eremin O. Neoadjuvant chemotherapy in women with large and locally advanced breast cancer: chemoresistance and prediction of response to drug therapy. *Surgon* 2006; 4(4): 211-9.
7. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, Philpott G, Soares RL Jr., Taylor ME, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994; 74 (Supl. I): 466-76.
8. Murali N, Tabbane F, Muenz LR, Behi J, Ben Moussa F, Jaziri M, et al. Ten-years results utilizing chemotherapy as primary treatment in nonmetastatic rapidly progressive breast cancer. *Cancer Invest* 1993; 11: 363-70.
9. Yang R, Cheung MC, Hurley J, Byrne MM, Huang Y, Zimmers TA, et al. A comprehensive evaluation of outcomes for inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(3): 631-41.
10. Yalamanchili K, Lalmuanpuii J, Waheed F, Farjami S, Kancherla R, Qureshi Z, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in stage IIIB inflammatory breast cancer. *Anticancer Res* 2008; 28(5B): 3139-42.
11. Ardabani A, Scorilas A, Tryfonopoulos D, Orphanos G, Missitzis I, Karamouzis M, et al. Multidisciplinary therapy of locally far-advanced or inflammatory breast cancer with fixed preoperative sequence of epirubicin, vinorelvine, and fluoruracile chemotherapy, surgery and radiotherapy: long term results. *Oncologist* 2006; 11: 563-73.
12. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 521-30.
13. Ayash LJ, Elias A, Wheeler C, Tepler I, Schwartz G, Schnipper L, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support for breast cancer: a review of the Dana-Farber Cancer Institute/Beth Israel Hospital experience. *J Hematother* 1993; 2(4): 507-11.