

CARCINOMA INFLAMATÓRIO DA MAMA

MARIA V. VALSASSINA

Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

O carcinoma inflamatório corresponde a cerca de 1 a 6% dos tumores da mama.

É uma entidade clínica agressiva, caracterizando-se por uma incidência de recidiva local e de disseminação à distância superiores às das outras entidades malignas da mama. A sua abordagem terapêutica nem sempre foi a mesma. Adoptaram-se progressivamente estratégias terapêuticas inovadoras, tendencialmente multimodais, na tentativa de alterar o rumo desta patologia de prognóstico tão desfavorável. Apresenta-se uma revisão dos factos mais significativos na evolução do diagnóstico e tratamento do carcinoma inflamatório da mama até ao seu actual desenvolvimento e quanto às perspectivas futuras. São realçados os aspectos relativos ao diagnóstico clínico e sua corroboração com técnicas complementares de diagnóstico assim como a evolução face a diferentes abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Carcinoma Inflamatório; Terapêutica multimodal; Factores de prognóstico; Sobrevivência

THE INFLAMMATORY BREAST CANCER

The inflammatory breast cancer corresponds to 1-6% of breast tumors. It is an aggressive clinical entity being characterised by the incidence of local relapse and distant metastases superior to the other breast malign entities. Changes in its therapy have been observed: progressive innovating therapeutic strategies have been adopted, tendentially multimodal ones, trying to alter the course of this pathology of such a unfavourable prognosis. Here we show a revision of the most significant facts in the evolution of the inflammatory breast carcinoma diagnosis and treatment, both as to the present development and future perspectives. Aspects of clinical diagnosis are emphasized as well as their corroboration with complementary diagnosis technics and their evolution before different approaching therapies.

Key words: Inflammatory breast cancer; Multimodal therapy; Prognostic indicators; Survival.

INTRODUÇÃO

O carcinoma inflamatório da mama foi descrito pela primeira vez em 1814 por Charles Bell, apresentando-se ao longo dos anos sob diferentes denominações: mastite carcinomatosa, carcinoma agudo da mama, carcinoma cirroso da mama, linfocitoma da mama, carcinomatose aguda da mama ou carcinoma da lactação. Foram Lee e

Tannenbaum quem primeiro o denominou de *Carcinoma Inflamatório*¹.

Trata-se de um tipo de neoplasia muito agressiva, sendo a forma mais letal de carcinoma avançado da mama. Caracteriza-se por um crescimento rápido associado a um elevado risco de recidiva local e distante após o tratamento. Devido às suas características considera-se já como

disseminado na altura do diagnóstico. A progressão dos sintomas é rápida, verificando-se uma duração média de 2,5 meses entre o seu início e o diagnóstico. A doente recorre ao médico, mais precocemente que no carcinoma não inflamatório¹⁻².

As características clínicas, por vezes exuberantes não se acompanham de alterações laboratoriais. A citologia ou biópsia aspirativa confirmam o diagnóstico clínico, sendo de preferir a biópsia incisional.

EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma inflamatório da mama corresponde a 1-6%^{3,4} do carcinoma da mama nos EUA e 55% na Tunísia; é mais frequente na raça negra, sendo a idade média de aparecimento aos 52 anos. É um tumor raro no sexo masculino e, contrariamente ao que se pensava inicialmente, a gravidez e a lactação não são factores predisponentes¹.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de carcinoma inflamatório é essencialmente clínico, resultando de uma história clínica detalhada, em que o exame objectivo assume um papel fundamental. Os principais critérios clínicos de carcinoma inflamatório são o edema, eritema, calor, pele em *casca de laranja*, sinais de permeação linfática dérmica, massa tumoral, aumento de volume da mama, mastodinia e retracção mamilar, podendo acontecer que não estejam todos presentes. O edema e o eritema constituem os factores mais importantes estando intrinsecamente ligados ao diagnóstico. Resultam do bloqueio linfático pelo tumor com conseqüente congestão vascular^{2,3-14}.

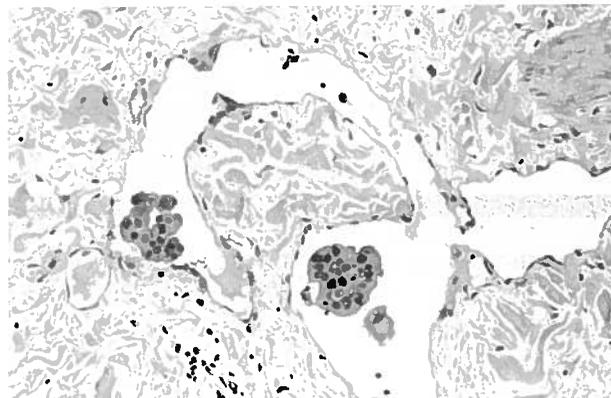
Os meios complementares de diagnóstico mais utilizados são a mamografia, a ecografia e técnicas anatomo-patológicas.

Na mamografia há espessamento cutâneo, opacidade difusa heterogénea, aspecto cinzento e uniformidade na tradução radiológica, manifestações claras dos sinais inflamatórios observados clinicamente. Os sinais tumorais traduzem-se por uma opacidade estrelar e/ou microcalcificações. Na ecografia observa-se uma zona hipoecogénica heterogénea e espessamento cutâneo.

Morfologicamente o carcinoma inflamatório é uma forma de carcinoma ductal, frequentemente pouco diferenciado e com um grau de histoprogóstico elevado. Em 1887, Bryaut descreveu a invasão linfática dérmica pelo carcinoma^{1,3}, pondo a hipótese de a obstrução linfática daí decorrente ser a causa das características clínicas. Ellis e Teitelbaum concluíram que a presença desta invasão linfática era condição necessária para o diagnóstico de carcinoma inflamatório. De facto o carcinoma inflamatório,

traduz-se por uma embolização vascular e linfática sobretudo a nível da derme.

Na avaliação global do doente e inerente ao diagnóstico há que efectuar um despiste completo; análises biológicas gerais, calcémia, provas de função hepática, marcadores tumorais (CEA, CA15-3), radiografia do tórax, cintigrafia óssea, ecografia hepática e biópsia medular.



Embolização linfática por células neoplásicas

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entidades patológicas distintas podem apresentar semelhanças clínicas com o carcinoma inflamatório, sendo importante fazer o diagnóstico diferencial. Entre estas destacamos o abscesso mamário, a ectasia ductal, a distrofia quística inflamatória da mama, doenças infecciosas como a tuberculose e a sífilis, doença linfossarcomatosa, doença de Lyme, doença de Mondor, doença de Fox e Fordyce, tumor filóide e sarcoma da mama.

CLASSIFICAÇÃO

A classificação da patologia maligna da mama foi a primeira classificação TNM proposta pela UICC e foi publicada em 1954. Sofreu no entanto alterações desde essa data e após consulta e aprovação pela AJC (American jointe committee). De acordo com esta classificação, o carcinoma inflamatório insere-se no Est. IIIb / T4d.

A classificação utilizada no Instituto Gustave Roussy, baseia-se no crescimento tumoral e nas características inflamatórias do tumor: PEV2 (sinais inflamatórios localizados) / PEV3 (sinais inflamatórios generalizados).

A classificação usada na Universidade de Columbia (Haagensen) - Est. D.

FACTORES DE PROGNÓSTICO

Os factores de prognóstico do carcinoma inflamatório da mama são os mesmos que os do carcinoma da mama em geral, tais como: idade, volume tumoral, receptores

hormonais, status ganglionar, difusão dos sinais inflamatórios, metastização à distância na altura do diagnóstico, sobreexpressão do gene c-erbB2, índice de fixação da Timidina, taxa de receptores de EGF e sobreexpressão da proteína P53.

Paradiso et al verificaram que no carcinoma inflamatório os receptores hormonais são menos frequentemente positivos e apresentam títulos mais baixos que nos carcinomas da mama não inflamatórios; RE+ 44% vs. 66%, RP+ 30% vs 51%. Conclusões semelhantes tiraram em relação ao índice de fixação da Timidina, 3,5% vs 1,6%.

Publicou-se também recentemente, que no carcinoma inflamatório da mama existe uma associação com a sobreexpressão do gene c-erbB2, sobreexpressão da proteína P53 e taxas elevadas de receptores do factor de crescimento epidérmico. Factores que estão associados à agressividade deste tipo de tumores.

TRATAMENTO

O carcinoma inflamatório tem historicamente um prognóstico desfavorável, o que levou ao desenvolvimento de protocolos terapêuticos de forma a melhorar a sobrevivência.

A primeira abordagem terapêutica do carcinoma inflamatório da mama foi a cirurgia. Mais tarde surgiu a Radioterapia isoladamente ou em associação à cirurgia. No entanto, com a instituição apenas de terapêutica localizada, os resultados eram desapontadores, com uma sobrevivência média de 12-32 meses, e uma sobrevivência aos cinco anos inferior a 10%¹⁻⁶. Ensaio comparativos demonstram que a radioterapia ou a cirurgia radical apresentam o mesmo resultado terapêutico. Segundo Perez, obtém-se uma taxa de recidiva de 30% se se utilizar apenas uma terapêutica local. A terapêutica local combinada está associada a uma taxa de recidiva de 5-10%¹⁹. A maioria dos doentes morre com metástases à distância com ou sem falência loco-regional, quando tratados apenas com abordagem terapêutica localizada (cirurgia e/ou radioterapia). Pelo que se passou a utilizar a partir de 1970 também a terapêutica sistémica, afim de limitar a metastização. A introdução, na última década, de terapêutica multimodal, sistémica e localizada, permitiu alterar o prognóstico desta condição letal, quer em termos de sobrevivência livre de doença quer global^{1,11,12,16-18,19-23}.

A abordagem combinada com quimioterapia, cirurgia e radioterapia permitiu o incremento da sobrevivência para níveis de 25-50%^{1-3,11}. No entanto o prognóstico mantém-se mau, com recidiva inevitável e desfecho frequentemente fatal.

O esquema ideal de quimioterapia está ainda por definir, seja em termos de dose, número de ciclos, combinação de agentes ou respectiva sequência^{3,10}. O uso de quimioterapia com antraciclinas permitiu duplicar a média de sobrevivência sem que se possa falar de sobrevivência livre de doença^{4,15}. A pesquisa clínica é orientada para a intensificação terapêutica com ou sem transplante autólogo de medula óssea^{1,24}. A maioria dos esquemas incluem antraciclinas que permitem obter uma taxa de resposta importante (40-90%) com regressão dos sinais inflamatórios e da massa tumoral.

Quimioterapia com alta dose com transplante autólogo de medula é uma técnica que aumenta a taxa de resposta e a remissão completa entre 54-68% dos doentes. A sua aplicação tem aumentado com o uso de factores de crescimento, que permitem modular a rápida recuperação hematopoiética reduzindo as toxicidades relacionadas com o tratamento. A excelente taxa de resposta obtida com esta técnica sugere que este tipo de quimioterapia de indução deverá ser mais investigado no carcinoma inflamatório^{1,20}.

A terapêutica multimodal apresenta vantagens na medida em que se prescreve quimioterapia antes de haver alterações vasculares induzidas pela terapêutica local, antes da existência de clones tumorais resistentes, e, ao ser prescrita antes da terapêutica local, diminui as margens de ressecção tumoral, com diminuição do estadio permitindo tornar operáveis tumores inicialmente inoperáveis.

A radioterapia é feita num tumor de menores dimensões, havendo também uma diminuição das complicações ósseas da radioterapia após mastectomia. Por outro lado é possível uma avaliação da eficácia da quimioterapia.

As desvantagens da terapêutica multimodal, traduzem-se por um atraso da instituição da terapêutica local em semanas, havendo a hipótese de a quimioterapia ser ineficaz.

FUTURO

A execução de estudos controlados para avaliar a eficácia da quimioterapia de alta dose com transplante autólogo de medula, de estudos que avaliem a eficácia da terapêutica com citoquinas, de estudos randomizados que avaliem os resultados de novas abordagens terapêuticas nomeadamente quimioradioterapia pré-operatória e radioterapia com esquemas de hiperfraccionamento acelerado¹³, poderá modificar a evolução clínica desta entidade nosológica¹.

A determinação do significado e repercussão dos dados fornecidos pela citometria de fluxo, em termos de ploidia do DNA, percentagem de células em fase S e sua aplicação informativa como factor de prognóstico, assim como a determinação da utilidade do índice de fixação da

Timidina²⁶, grau nuclear, expressão de oncogenes, e sua aplicação em termos de prognóstico e de decisão terapêutica, terá no futuro um papel fulcral no desenvolvimento e melhoria dos resultados na abordagem desta doença.

AGRADECIMENTOS

A autora agradece o apoio da Biblioteca do Instituto Português de oncologia, Lisboa.

BIBLIOGRAFIA

1. JAIYESIMI IA, BUZDAR AV, HORTOBAGYI G: Inflammatory Breast Cancer: A review. *J Clin Oncol* 1992; 10:1014-24
2. THOMAS F, ARRIAGADA R, SPIELMANN M, MOURIESSE H, LE CHEVALIER T, FONTAINE F, TURSZ T: Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1995;76:2286-90
3. GLASS JL, FRAZEE RC: Inflammatory breast cancer. *The american surgeon*.1995;61:121-124
4. ESPIÉ M, EXTRA JM, DE ROQUANCOURT A, BOURSTYN E, HENNEQUIN C, MORVAN F, MARTY M: Cancer du sein inflammatoire revue et experience de l'Hôpital Saint-Louis. *Arch. Anat. Cytol.Patch*.1995;43:n°1-2,36-43
5. BRUCKMAN JE, HARRIS JR, LEVENE MB, et al: Results of treating stage III carcinoma of the breast by primary radiation therapy. *Cancer*. 1979;43:985-993.
6. BEDWINEK J, RAO DV, PEREZ C, et al: Stage III and localized stageIV breast cancer.: Irradiation alone vs irradiation plus surgery. *Int J Radiat Oncol Phys*. 1982; 8: 31-36
7. VERONESI V, ZURRIDA S: Breast Cancer surgery: a century after Halsted. *J Cancer res clin oncol* 1996;122:74-77
8. RAJKUMAR T, HOLLYWOOD DP, HURST HC, GULLICK WJ: C-erbB3 expression in breast tumor derived cell lines. *The Breast*.1995; 4:84-91
9. BEDWINEK JM, LEE J, FINEBERG B, OCWIEZA M: Prognostic indicators in patients with isolated locoregional recurrence of breast cancer. *Cancer*. 1981;47:2232
10. BONADONNA G, VALAGUSSA P: Dose intensive adjuvant treatment of high- risk breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1990; 82:542
11. BUZDAR AU, MONTAGUE ED, BARKER JL, et al: Management of inflammatory carcinoma of breast with combined modality approach: An update. *Cancer*.1981;47:2537-2542.
12. BRUN B, OTMEZGUINE Y, FEUILHADE F, et al: Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer*. 1988;61:1096-1103
13. KOVARIK J, SVOBODA VHJ: Early tolerance of different organs to fast fractionation in clinical practice. *I. J. Radation Oncology* 1995; 32:1451-54
14. ELLIS DL, TEITELBAUM SL: Inflammatory carcinoma of the breast: A pathologic definition. *Cancer*. 1974; 33:1045-11047
15. FASTENBERG NA, MARTIN RG, BUZDAR AU, et al: Management of inflammatory carcinoma of the breast: A combined modality approach. *Am J Clin Oncol*. 1985;8:134-141
16. GRISCOM NT, WANG CC: Radiation therapy of inoperable breast carcinoma. *Radiology*. 1962;79:18-23
17. HENDERSON MA, MCBRIDE CM: Secondary inflammatory breast cancer: Treatment options. *South Med J* 1988; 81:1512-1517
18. HORTOBAGYI GN, BLUMENSCHEN GR, SPANOS W, et al: Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. *Cancer*. 1983;51:763-768
19. PEREZ CA, FIELDS JN, FRASSO PM, et al: Management of locally advanced carcinoma of the breast: Inflammatory carcinoma. *Cancer*. 1994;74:466-476
20. PETERS WP, ROSS M, VRERDENBURGH JJ, et al: High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standart dose adjuvant therapy for high risk primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1132.
21. SANCHEZ-FORGACH ER, MAMOUNAS EP, WARNEKE J, et al: Factores affecting outcome in locally advanced breast cancer. *Surg Oncol* 1993;1:347-355
22. SCHABEL FM: Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 1976;35:15
23. SCHAFFER P, ALBERTO P, FORMI M, et al: Surgery as part of a combined modality approach for inflammatory breast carcinoma. *Cancer*.1987; 59:1063-1067
24. SWAIN SM, SORACE RA, BAGLEY CS, et al: Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced non-metastasis breast cancer. *Cancer* 1980; 47:3889-3984
25. O'NEILL KL, GRIGSBY RV, FAIRBAIRN DW: Thymidine kinase: the future in breast cancer prognosis. *The Breast*. 1995;4:79-83
26. TAYLOR ME, PEREZ C, LEVITT SH. BREAST: Locally advanced (T3 and T4), inflammatory, and recurrent tumors. In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers 1997:1416-1423
27. HAAGENSEN CD. In: Haagensen CD, editor. Diseases of the breast. Philadelphia: Saunders, 1986: 808-814.