

Carcinoma inflamatorio de mama

ADRIANA GÓMEZ-ALDERETE, JORDI RECUERO, TAMARA MARTOS, MARÍA CASTRO-HENRIQUES, SÒNIA SERVITJA

Servicio de Oncología Médica. Hospital del Mar. Universidad Pompeu Fabra de Barcelona. Barcelona

RESUMEN

El carcinoma inflamatorio de mama es una entidad infrecuente, pero representa una presentación agresiva del cáncer de mama. A pesar de los avances en cáncer de mama, el pronóstico del carcinoma inflamatorio sigue siendo pobre. Los estudios son retrospectivos, con muestras pequeñas o extrapolaciones del carcinoma de mama no inflamatorio. No obstante, hay suficiente evidencia para sugerir que difiere del no inflamatorio.

El manejo óptimo se basa en un tratamiento multimodal que consiste en quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia. El tratamiento sistémico se basa en esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas y taxanos. En enfermedad HER2 positiva debe asociarse doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab, lo que genera un incremento de respuesta completa patológica. La mastectomía con linfadenectomía continúa siendo el tratamiento estándar, independientemente de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.

La investigación traslacional puede ayudar a aclarar la etiología y la biología de esta entidad agresiva.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma inflamatorio de mama. Tratamiento neoadyuvante. Pronóstico.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma inflamatorio de mama (CIM) fue descrito por primera vez en 1814 por Sir Charles Bell. Lee

ABSTRACT

Inflammatory breast cancer is rare but represents the most aggressive presentation of breast cancer. Despite the progress in breast cancer treatment, the prognosis remains poor. Available data were from retrospective studies, small prospective studies, and extrapolation from prospective trials evaluating women with non-inflammatory tumours. There is sufficient evidence to suggest that inflammatory breast cancer differs from non-inflammatory breast cancer.

The key approach for the optimal management is a multimodality treatment that includes neoadjuvant systemic treatment, surgery and radiotherapy. Neoadjuvant chemotherapy based on anthracycline and taxanes is the standard of care. For HER2-positive disease the addition of both anti-HER2 agents trastuzumab and pertuzumab to systemic therapy increases pathologic complete response rate. Mastectomy with axillary dissection followed by radiotherapy remains the standard locoregional treatment regardless of the response to preoperative therapy.

Translational research efforts should be directed to clarify the etiology and biology of this aggressive entity.

KEYWORDS: *Inflammatory breast cancer. Neoadjuvant treatment. Outcome.*

y Tannenbaum fueron los primeros en utilizar el término *cáncer inflamatorio de mama* y en 1924 realizaron su descripción clínica: concluyeron que el CIM es un tipo de cáncer de mama único, agresivo y fatal (1).

Actualmente, el CIM se considera un tipo específico de cáncer de mama localmente avanzado, por lo que debe abordarse como una entidad aparte. El diagnóstico es clínico. Presenta unos criterios específicos que muy frecuentemente tienen una rápida aparición, hechos que los distinguen del carcinoma no inflamatorio evolucionado. Además, es esencial la confirmación histológica de carcinoma invasivo mediante biopsia (2).

EPIDEMIOLOGÍA, PRONÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO

El CIM es una entidad infrecuente. Representa un 1-5 % de todos los cánceres infiltrantes de mama (1). El pronóstico a largo plazo continúa siendo pobre, pero con los avances en el manejo multidisciplinar se ha conseguido mejorar la supervivencia a los 5 años, que llega al 68 % (3).

Se han asociado diferentes factores de riesgo con el CIM: la raza (con una incidencia mayor entre la población negra e hispana), la obesidad, el primer parto a edad temprana, un nivel socioeconómico bajo y un mayor tiempo acumulativo de lactancia materna (4). Cabe decir que el CIM se presenta a edad más joven que el cáncer de mama localmente avanzado, con una mediana de edad de 58 años para el carcinoma inflamatorio frente al 63 años para el no inflamatorio (5). Como factores pronósticos, se ha observado en varios estudios la relación entre respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante y mejor supervivencia (6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es principalmente clínico y es de especial relevancia que sea de forma precoz. Debe cumplir alguno de los siguientes criterios: rápida aparición de eritema, de edema y “piel de naranja”, con o sin masa palpable en la mama afectada (solo presente en el 30 % de los casos), eritema que ocupa más de un tercio de la mama afectada y una duración de historia inferior a los 6 meses. Los signos clínicos plantean el diagnóstico diferencial con la mastitis infecciosa o el absceso mamario, la ectasia ductal y otras neoplasias, como el linfoma o la leucemia (6).

Al diagnóstico debe obtenerse una confirmación anatomopatológica de carcinoma invasivo y se recomienda realizar una biopsia de piel para documentar la presencia de infiltración linfovascular. Los cambios inflamatorios de la piel son secundarios a la presencia de invasión linfática dérmica, que puede objetivarse por biopsia y que constituye un alto potencial de metástasis a distancia. Aunque este hallazgo es patognomónico de diagnóstico de CIM, no es un criterio necesario para el diagnóstico y se identifica en < 75 % de estas pacientes (7).

Debe determinarse el subtipo histológico, el grado tumoral histológico y los factores predictivos de res-

puesta: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y el estatus de HER2 para definir mejor el tratamiento sistémico (7).

En referencia a los factores pronósticos y predictivos, varios estudios han documentado una menor expresión de RE y de RP en CIM. Presentan una menor frecuencia de tumores con perfil luminal A (8) y una mayor frecuencia de tumores triples negativos. Esto último se correlaciona con una evolución clínica más agresiva y se asocia con una disminución de la supervivencia global respecto a las pacientes que expresan receptores hormonales (9). También se ha reportado una mayor incidencia de sobreexpresión de HER2 en el CIM. Existe evidencia de que las pacientes con enfermedad HER2 positiva se benefician de la terapia anti-HER2. Estas pacientes presentan mayor tasa de respuesta completa patológica al tratamiento neoadyuvante con terapia anti-HER2 y mejores datos de supervivencia global. Este biomarcador tiene un rol predictivo de respuesta y de pronóstico (10,11).

Otros biomarcadores se han estudiado en carcinoma inflamatorio de mama. Por ejemplo, la mutación de p53 se ha asociado a mal pronóstico (1). La mutación de PI-K3CA se objetiva en el 40 % de los casos, que es más frecuente que en el carcinoma no inflamatorio, por lo que presenta mayor resistencia al tratamiento hormonal (8).

En cuanto al estadiaje, en el TNM se define como cT4d. Se diferencia de una neoplasia de mama evolucionada (cT4a-c). El estadio mínimo es IIIB si no hay metástasis a distancia al diagnóstico. Aproximadamente el 30 % de las mujeres son diagnosticadas en estadio IV (9).

En todas las pacientes con sospecha de CIM debe realizarse una mamografía acompañada de una ecografía de mama y axilar, dada la elevada probabilidad de adenopatías axilares patológicas, para detectar distorsiones parenquimatosas o masas y localizar la zona a biopsiar (3). Para optimizar el estadiaje locoregional puede realizarse una resonancia magnética o una mamografía con contraste (12). También debe realizarse un estudio de extensión con TC abdominotorácico y gammagrafía ósea o PET-TC si está disponible en el centro (13).

TRATAMIENTO

En las últimas dos décadas se ha consensuado como el mejor abordaje para el CIM un tratamiento multimodal que consiste en la combinación de quimioterapia, de cirugía y de radioterapia (11,13).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia neoadyuvante estándar para el cáncer de mama localmente avanzado se basa en an-

traciclina y taxanos (12), ya que consigue una mayor tasa de respuesta completa patológica (RCp) y un aumento en supervivencia global (14,15). El empleo secuencial de antraciclina y de taxanos es superior a su empleo concomitante y menos tóxico (16). Algunos estudios sugieren que la secuencia taxano-antraciclina es ligeramente superior a la secuencia antraciclina-taxano (17,18), pero ambos esquemas son aceptables (19). No hay datos de ensayos clínicos asignados aleatoriamente con el objetivo de buscar el esquema óptimo de tratamiento en el CIM. Las recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos, estudios prospectivos pequeños y extrapolación de datos de estudios prospectivos de carcinoma de mama no inflamatorio (20-24). El mayor estudio específico en CIM incluía 178 mujeres, asignadas aleatoriamente en 4 grupos a recibir 3-4 ciclos de quimioterapia basada en antraciclina seguidos de un tratamiento local. La tasa de supervivencia global a los 5 y a los 10 años fue del 40 y del 33 %, respectivamente (20).

Numerosos estudios han demostrado que el esquema de dosis densa de antraciclina y de taxanos (ddAC) supone un incremento en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en el cáncer de mama (25). Ellis y cols. (26) llevaron a cabo un ensayo clínico de fase III para comparar los esquemas de quimioterapia neoadyuvante estándar basada en antraciclina y taxanos frente al esquema ddAC, que incluía a 116 pacientes con CIM y a 256 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. La RCp en pacientes con CIM fue numéricamente superior en el grupo que recibía tratamiento con ddAC comparado con el tratamiento estándar, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (27 % frente al 13 %, $p = 0,60$).

Por otro lado, añadir carboplatino al esquema de quimioterapia neoadyuvante aumenta la tasa de RCp en cáncer de mama triple negativo (27,28), pero los ensayos clínicos realizados hasta la fecha o bien excluían a pacientes con CIM o bien no mostraban los resultados específicos para esta población.

El empleo de capecitabina adyuvante en pacientes con cáncer de mama triple negativo con enfermedad residual después del tratamiento neoadyuvante se basa en los resultados del estudio CREATE-X, que obtuvo un incremento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global a los 5 años con capecitabina frente a observación (29). No obstante, no disponemos de datos específicos de pacientes con CIM.

TRATAMIENTO DIRIGIDO

La terapia anti-HER2, sobre todo en combinación, es un pilar terapéutico básico en las pacientes con CIM HER2 positivo.

Doble bloqueo HER con trastuzumab y pertuzumab

En el estudio de tratamiento neoadyuvante de fase II NeoSphere, solo el 6,9 % de las pacientes incluidas presentaban CIM. Las pacientes se asignaron aleatoriamente en 4 ramas: trastuzumab + docetaxel, pertuzumab + trastuzumab + docetaxel, pertuzumab + trastuzumab y pertuzumab + docetaxel. Con el doble bloqueo + quimioterapia se consiguió un incremento significativo de la tasa de RCp, que fue del 46 % (30), así como una mayor tasa de supervivencia libre de progresión a los 5 años (86 %) (31).

En el estudio de neoadyuvancia de fase II TRYPHAE-NA, el 5,7 % de las pacientes incluidas presentaban CIM. Las tres ramas de tratamiento contenían doble bloqueo con trastuzumab + pertuzumab asociado a quimioterapia (con o sin antraciclina y concomitando o no las antraciclina con el tratamiento anti-HER2) y se obtuvieron tasas de RCp de alrededor del 60 % (32). Aun así, no se han encontrado diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global a los 3 años de seguimiento (33).

Cabe decir que en estos estudios se incluyó un número pequeño de pacientes con CIM y sus datos no se han reportado por separado.

TRASTUZUMAB-EMTANSINA (TDM1)

En el estudio de fase III KRISTINE, que incluía a 444 pacientes, solo un 3 % de estas presentaba CIM. Se evaluaba el tratamiento neoadyuvante con 6 ciclos de TDM1 + pertuzumab frente a la combinación de docetaxel, carboplatino, trastuzumab, y pertuzumab durante 6 ciclos. La tasa de RCp fue significativamente superior con la combinación quimioterapia + trastuzumab y pertuzumab que con TDM-1 + pertuzumab (56 % frente al 44 %, respectivamente; $p = 0,016$) (34). Por ello, actualmente la asociación de quimioterapia, trastuzumab y pertuzumab constituye el tratamiento estándar neoadyuvante en pacientes con CIM HER2 positivo.

El estudio de fase III KATHERINE evaluó la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que no presentaron RCp tras el tratamiento con taxanos y trastuzumab. Un total de 1486 pacientes, incluyendo a 22 pacientes con CIM (1,5 %), se asignaron aleatoriamente en dos grupos: adyuvancia con TDM1 o con trastuzumab durante 14 ciclos. Se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 88,3 % y del 77 %, respectivamente, con un *hazard ratio* de 0,50 (IC 95 %, 0,39-0,64, $p < 0,001$) (35) (Tabla I).

Como conclusión, el tratamiento neoadyuvante estándar en mujeres con enfermedad HER2 positiva es quimioterapia + terapia dirigida anti-HER2 con la combinación de trastuzumab y pertuzumab, dejando atrás el uso de trastuzumab en monoterapia.

TABLA I.
ESTUDIOS DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON TERAPIA DIRIGIDA ANTI-HER2

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>N (% CIM)</i>	<i>RCp global (%)</i>
NeoSphere	D + T	107 (6,5 %)	29 %
	D + Pe + T	107 (9,3 %)	45,8 %
	Pe + T	107 (6,5 %)	16,8 %
	Pe + D	96 (5,2 %)	24 %
TRYPHAENA	FEC + T + Pe + D + T + Pe	73 (6,8 %)	50,7 %
	FEC + D + T + Pe	75 (6,3 %)	45,3 %
	DC + T + Pe	77 (5,2 %)	51,9 %
KRISTINE	TDM-1 + Pe	223(2,2 %)	44 %
	DC + T + Pe	221 (3,6 %)	56 %

D: docetaxel; DC: docetaxel/carboplatino; FEC: fluoracilo/epirrubicina/ciclofosfamida; P: paclitaxel; Pe: pertuzumab; T: trastuzumab; TDM1: trastuzumab-emtansina.

Por otro lado, en adyuvancia, trastuzumab en monoterapia constituye el tratamiento estándar en pacientes con CIM HER2 positivo que presentan Rcp, completando un año de tratamiento. En el caso de pacientes con CIM HER2 positivo y enfermedad residual tras tratamiento neoadyuvante está aprobada la adyuvancia con T-DM1 (19).

Panitumumab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR)

En torno a un tercio de los casos de CIM expresa EGFR, hecho que se correlaciona con un peor pronóstico (36,37). En un ensayo de fase II (38) en pacientes con CIM HER2 negativo se evaluó la combinación de panitumumab, carboplatino y nab-palicitaxel seguida de 5FU, epirrubicina y ciclofosfamida como tratamiento neoadyuvante. Se obtuvo una tasa de RCp global del 28 % y del 42 % en el subtipo triple negativo.

A pesar de estos resultados, el uso de anti-EGFR no está indicado como tratamiento del CIM fuera de ensayo clínico.

ANTIANGIÓGENICOS

Bevacizumab (anticuerpo monoclonal contra VEGF) también se ha evaluado en el CIM, basándose en el principio de que esta entidad presenta alta vascularización y alta expresión de factores angiogénicos. En el estudio de fase II BEVERLY-1 se incluyeron a 100 pacientes afectadas de CIM HER2 negativo y se evaluó el tratamiento neoadyuvante con bevacizumab + con 5-FU, epirrubicina y ciclofosfamida en los ciclos 1-4 y docetaxel + bevacizumab en los ciclos 5-8. Se obtuvo una tasa de RCp del 19 % (39). En el estudio de fase II BEVERLY-2 se trataron 52 pacientes con CIM HER2 positivo con bevacizumab + epirrubicina y ciclofosfamida en los ciclos

1-4 y docetaxel + bevacizumab + trastuzumab en los ciclos 5-8. El 63,5 % alcanzó la RCp. Sin embargo, un tercio de las pacientes presentó efectos adversos graves (40). Otro estudio de fase II evaluó la combinación de bevacizumab, carboplatino y paclitaxel neoadyuvante en 34 pacientes con CIM. Además, se asociaba terapia endocrina en caso de expresión de receptores hormonales y trastuzumab en casos HER2 positivos. La tasa de RCp global fue del 29 % (41). Tras analizar todos estos datos, actualmente bevacizumab no se considera parte del tratamiento estándar neoadyuvante en CIM.

INHIBIDORES DE CICLINAS CDK4/6 (PALBOCICLIB, RIBOCICLIB Y ABEMACICLIB)

Ante la actividad de los CDKi en cáncer de mama metastásico, se ha estudiado el papel de estos nuevos fármacos en adyuvancia. No tenemos datos de la actividad de los CDKi en pacientes con CIM, ya que los estudios de adyuvancia PALLAS, PENELOPE-B y MonarchE (42-44) no permitían la inclusión de pacientes con CIM.

HORMONOTERAPIA

En relación a la terapia endocrina (tamoxifeno e inhibidores de la aromatasia) no disponemos de ensayos clínicos asignados aleatoriamente que incluyan a pacientes con CIM, así pues, las recomendaciones se basan en datos extrapolados de los estudios realizados en cáncer de mama no inflamatorio. Un punto clave a considerar es el alto riesgo de recurrencia del CIM. Se recomienda el empleo de hormonoterapia adyuvante durante 10 años (45). En pacientes premenopáusicas, se recomienda añadir supresión ovárica, extrapolando los resultados de los estudios SOFT y TEXT, que mostraron beneficio en

la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global, aunque no permitieron inclusión de pacientes con CIM (46).

INMUNOTERAPIA

En el CIM se ha objetivado una mayor sobreexpresión de PD-L1 que en el cáncer de mama no inflamatorio, tanto por las células tumorales como por los linfocitos que infiltran el tumor (47,48). Con esta premisa, se han realizado varios estudios sobre el papel de la inmunoterapia y el cáncer de mama triple negativo en los que se han incluido pacientes con CIM.

En el estudio de fase III IMpassion031 (49), en el que un 1,2 % de las 333 pacientes incluidas presentaban CIM, se evaluaba la combinación de quimioinmunoterapia neoadyuvante con nab-paclitaxel/atezolizumab seguida de adriamicina/ciclofosfamida frente a nab-paclitaxel/placebo y adriamicina/ciclofosfamida. Se obtuvo una mejoría significativa en la tasa de RCp, que fue del 58 % con la combinación quimioinmunoterapia frente al 41 % con quimioterapia-placebo ($p = 0,0044$). También se observó mayor beneficio al añadir pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante basada en antraciclinas y carboplatino-paclitaxel en el estudio de fase III KEYNOTE-522 (50). En este estudio, la tasa de RCp con quimioinmunoterapia fue del 64,8 % frente al 51,2 % con quimioterapia-placebo. Otro estudio a destacar es I-SPY2 (51), un ensayo de fase II que evalúa múltiples líneas de investigación en paralelo en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo empleando como control común el tratamiento estándar neoadyuvante basado en taxanos y antraciclinas. Una combinación interesante es paclitaxel semanal por 12 ciclos, durvalumab cada 4 semanas por 3 ciclos y olaparib oral dos veces al día durante las semanas 1 a 11 en concomitancia con paclitaxel, seguido de antraciclinas, con la que se obtiene una tasa de RCp del 37 % en comparación con el 22 % en el grupo control que recibía el esquema estándar basado

en taxanos y antraciclinas. Se observa mayor beneficio en las pacientes con cáncer de mama triple negativo.

En otro estudio de fase II, GeparNuevo (52), se evaluó la asociación de durvalumab a la quimioterapia neoadyuvante estándar en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Se obtuvo una tasa de RCp con quimioinmunoterapia del 53,4 % en comparación con el 44,2 % con quimioterapia estándar. En los estudios mencionados se incluyeron a pacientes afectadas de CIM, aunque no se dispone del porcentaje que suponía de pacientes ni de resultados de subgrupo. Finalmente, se esperan datos de eficacia de la combinación de atezolizumab con el inhibidor de MEK cobimetinib y eribulina en pacientes con CIM recurrente o metastásico que han progresado a una primera línea de quimioterapia (NCT03202316). Este estudio de fase II se focaliza en pacientes con CIM, por lo que sus resultados pueden ser muy relevantes para este conjunto de pacientes (Tabla II).

CIRUGÍA

Para las pacientes con CIM tributarias de cirugía, el único procedimiento quirúrgico aceptado, e independientemente de la respuesta obtenida al tratamiento neoadyuvante, es la mastectomía radical modificada (mastectomía + linfadenectomía), ya que las técnicas conservadoras y la mastectomía conservadora de piel se han asociado a un incremento de recaídas locales (3,10). La cirugía se realiza normalmente en las 4-6 semanas tras finalizar la neoadyuvancia (53). A nivel axilar no se acepta la biopsia selectiva de ganglio centinela. Se realiza siempre linfadenectomía de los niveles I y II, así como del nivel III en caso de identificar adenopatías sospechosas durante la cirugía o antes. En caso de presentar afectación del músculo pectoral, también debe resecarse en bloque (3).

Actualmente la reconstrucción inmediata no se recomienda debido al elevado riesgo de recaídas locorre-

TABLA II.
ESTUDIOS DE QUIMIOINMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN LOS QUE SE PERMITIÓ LA INCLUSIÓN DE PACIENTES CON CIM

<i>Estudio</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>RCp global (%)</i>
IMpassion031	Nab-P/A+ AC	165	58 %
	Nab-P/ + AC	168	41 %
KEYNOTE-522	Pem/C/P + Pem/AC	784	64,8 %
	C/P + AC	390	51,2 %
I-SPY2	P + O + Du + AC	73	37 %
	P + AC	299	22 %
GeparNuevo	Nab-P/D + AC	88	53,4 %
	Nab-P + AC	86	44,2 %

A: atezolizumab; C: carboplatino; Du: durvalumab; Nab-P: nab-paclitaxel; O: olaparib; P: paclitaxel; Pem: pembrolizumab.

gionales. No existe un momento concreto óptimo para realizarla, pero se ha observado en varios estudios que la reconstrucción puede realizarse de forma óptima 12 meses después de la radioterapia posmastectomía y que presenta menos efectos adversos (3,4). Este hecho es muy relevante en el CIM dado que las complicaciones quirúrgicas pueden atrasar tratamientos adyuvantes fundamentales, como la radioterapia, lo que generaría peores resultados oncológicos.

RADIOTERAPIA

Todas las pacientes con CIM deben recibir radioterapia sobre pared y áreas ganglionares después de la mastectomía. La adición de radioterapia posmastectomía aumenta la supervivencia y disminuye las recaídas locorregionales, independientemente de la respuesta a la neoadyuvancia (10).

Las recurrencias locorregionales se dan más frecuentemente en la pared torácica y las regiones supraclaviculares e infraclaviculares. Por tanto, la radioterapia también debe incluir los niveles ganglionares I, II y III (4,54).

La radioterapia habitualmente se inicia de 4 a 6 semanas después de la cirugía. La dosis estándar son 50-50,4 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy, aunque puede considerarse un esquema de 40-42,5 Gy en 15-17 fracciones. Puede añadirse un *boost* de 10 a 16 Gy en 5-8 sesiones en la cicatriz de la mastectomía (4,54). El mayor beneficio del aumento de dosis a 66 Gy se ha observado en casos de alto riesgo de recurrencia: respuesta no completa a quimioterapia, márgenes quirúrgicos afectados, 4 o más ganglios afectados tras neoadyuvancia o pacientes menores de 45 años (54). En caso de no presentar sospecha clínica o confirmación histológica de afectación de cadenas ganglionares mamarias internas, la ampliación del campo de irradiación a dichas cadenas se considera a discreción del tratante.

PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA

Hace más de dos décadas se estableció la clasificación del carcinoma de mama según sus perfiles de expresión génica (luminal A y B, HER2 y *basal-like*), que mostró tener implicaciones pronósticas tanto en CIM como en carcinoma no inflamatorio de mama (55). Asimismo, se describió que ambas entidades se diferenciaban por sus expresiones génicas. En el CIM se observó una frecuencia más alta de mutaciones de genes como *TP53* y *MYC*, entre otros, pero sin poder llegar a identificar ningún patrón génico que en la práctica clínica permitiera predecir supervivencia ni respuesta a los tratamientos en el CIM (56).

FUTURAS DIRECCIONES EN CARCINOMA INFLAMATORIO DE MAMA

Actualmente están realizándose estudios para intentar identificar firmas genómicas o transcriptómicas de los tumores de las pacientes con el objetivo de predecir mejor los resultados y poder dar tratamientos de forma dirigida.

Están realizándose estudios de perfiles de genes relacionados con la inmunidad (respuestas de células TCD8+), la inflamación (interleucinas), la angiogénesis y la transición epitelio/mesénquima (p-cadherina), esta última relacionada con las capacidades de migración e invasión tumoral a distancia (57).

El rol de la investigación traslacional es crucial para aumentar nuestro conocimiento sobre los mecanismos subyacentes del carcinoma inflamatorio de mama y de los mecanismos de acción de fármacos potenciales.

CORRESPONDENCIA:

Sònia Servitja
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital del Mar
 Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29
 08033 Barcelona
 e-mail: sservitja@parcdesalutmar.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, et al. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World J Oncol* 2018;9(5-6):129-35.
2. Aurit SJ, Devesa SS, Soliman AS, et al. Inflammatory and other breast cancer incidence rate trends by estrogen receptor status in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (2001-2015). *Breast Cancer Res Treat* 2019;175(3):755-64. DOI: 10.1007/s10549-019-05193-0
3. Adesoye T, Irwin S, Sun SX, Lucci A, Teshome M. Contemporary surgical management of inflammatory breast cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2021;10(6):57. DOI: 10.21037/cco-21-113
4. Van Uden DJP, van Laarhoven HWM, Westenberg AH, et al. Inflammatory breast cancer: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(2):116-26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.09.003
5. Biswas T, Jindal C, Fitzgerald TL, et al. Pathologic complete response (pCR) and survival of women with inflammatory breast cancer (IBC): An analysis based on biologic subtypes and demographic characteristics. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(1).
6. Chaititikun S, Mingmalairak S, Parinyanitikul N. What is the best systemic treatment for newly diagnosed inflammatory breast cancer?-a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2021;10(6):55. DOI: 10.21037/cco-21-81
7. Zhang Y, Xu Z, Chen H, et al. Survival comparison between postoperative and preoperative radiotherapy for stage I-III non-inflammatory breast cancer. *Sci Rep* 2022;12(1).
8. Van Uden DJP, van Maaren MC, Strobbe LJA, et al. Metastatic behavior and overall survival according to breast cancer subtypes in stage IV inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Research* 2019;21(1).
9. Liu J, Chen K, Jiang W, et al. Chemotherapy response and survival of inflammatory breast cancer by hormone receptor- and HER2-defined molecular subtypes approximation: an analysis from the National Cancer Database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(1):161-8.

10. Kupstas AR, Hoskin TL, Day CN, et al. Biological subtype, treatment response and outcomes in inflammatory breast cancer using data from the National Cancer Database. *B J Surg* 2020;107(8):1033-41.
11. National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
12. Patel MM, Le-Petross HT. Baseline FDG PET-CT imaging is necessary for newly diagnosed inflammatory breast cancer patients: a narrative review. *Chin Clin Oncol* 2021;10(6):56. DOI: 10.21037/cco-21-82
13. Ueno NT, Espinosa Fernández JR, Cristofanilli M, et al. International consensus on the clinical management of Inflammatory Breast Cancer from the Morgan Welch Inflammatory Breast Cancer research program 10th anniversary conference. *J Cancer* 2018;9(8):1437-47.
14. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3(Suppl.2):S69-74. DOI: 10.3816/cbc.2002.s.015
15. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Significantly Enhanced Response with Docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1456-66. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.6.1456
16. Shao N, Wang S, Yao C, et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: A meta-analysis of phase III randomized control trials. *Breast* 2012;21(3):389-93.
17. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): An open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):201-12.
18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.
19. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40(4):321-9. DOI: 10.1007/s002800050664
20. Harris EER, Schultz D, Bertsch H, et al. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1200-8.
21. Baldini E, Gardin G, Evangelista G, et al. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer* 2004;5(5):358-63.
22. Low JA, Berman AW, Steinberg SM, et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4067-74.
23. Cristofanilli M, González-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor-negative inflammatory breast cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4(6):415-9.
24. Ditsch N, Vodermaier A, Hinke A, et al. Dose-dense Intensified Sequential Versus Conventionally-dosed Anthracycline and Taxane-containing Neoadjuvant Therapy in Patients with Inflammatory Breast Cancer. *Anticancer Res* 2012;3539-45.
25. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, et al. Phase III comparison of standard doxorubicin and cyclophosphamide versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer: SWOG 0012. *J Clin Oncol* 2011;29(8):1014-21.
26. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13-21.
27. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):747-56.
28. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New Engl J Med* 2017;376(22):2147-59.
29. Reina Sofi H, Gianni L, Pienkowski T, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
30. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):791-800.
31. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
32. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer* 2018;89:27-35.
33. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):115-26.
34. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *New Engl J Med* 2019;380(7):617-28.
35. Matsuda N, Lim B, Wang X, et al. Early clinical development of epidermal growth factor receptor targeted therapy in breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26(4):463-79. DOI: 10.1080/13543784.2017.1299707
36. Cabioglu N, Gong Y, Islam R, et al. Expression of growth factor and chemokine receptors: New insights in the biology of inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18(6):1021-9.
37. Matsuda N, Wang X, Lim B, et al. Safety and efficacy of panitumumab plus neoadjuvant chemotherapy in patients with primary HER2-negative inflammatory breast cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1207-13.
38. Bertucci F, Fekih M, Autret A, et al. Bevacizumab plus neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-negative inflammatory breast cancer (BEVERLY-1): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(5):600-11.
39. Pierga JY, Petit T, Delozier T, et al. Articles Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13:375-84.
40. Palazzo A, Dellapasqua S, Munzone E, et al. Phase II Trial of Bevacizumab Plus Weekly Paclitaxel, Carboplatin, and Metronomic Cyclophosphamide With or Without Trastuzumab and Endocrine Therapy as Preoperative Treatment of Inflammatory Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* 2018;18(4):328-35.
41. Mayer EL, Dueck AC, Martin M. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;22(2):212-22.
42. Loibl S, Marmé F, Martin M. Phase III study of palbociclib combined with endocrine therapy (ET) in patients with hormone-receptor-positive (HR+), HER2-negative primary breast cancer and with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (NACT): First results from PENELOPE-B. San Antonio

- Breast Cancer Symp. *Cancer Res* 2021;81(Suppl.4):GS1-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS1-02
43. D Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR1, HER2, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987-98.
 44. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *New Engl J Med* 2016;375(3):209-19.
 45. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New Engl J Med* 2018;379(2):122-37.
 46. Bertucci F, Finetti P, Colpaert C, et al. PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy. *Oncotarget* 2015;6(15):13506-19. DOI: 10.18632/oncotarget.3642
 47. Van Berckelaer C, Rypens C, van Dam P, et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. *Breast Cancer Research* 2019;21(1).
 48. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMPasion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet* 2020;396(10257):1090-100.
 49. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med* 2020;382(9):810-21.
 50. Pusztai L, Yau C, Wolf DM, et al. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: Results from the adaptively randomized I-SPY2 trial. *Cancer Cell* 2021;39(7):989-998.e5.
 51. Loibl S, Schneeweiss A, Huober JB. Durvalumab improves long-term outcome in TNBC: results from the phase II randomized Gepar-NUEVO study investigating neoadjuvant durvalumab in addition to an anthracycline/taxane based neoadjuvant chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2021;39(15).
 52. Li ZW, Zhang M, Yang YJ, et al. Radiotherapy after mastectomy has significant survival benefits for inflammatory breast cancer: A SEER population-based retrospective study. *PeerJ* 2020;2020(2).
 53. Orecchia R. Radiation therapy for inflammatory breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1148-50.
 54. Bertucci F, Finetti P, Birnbaum D, et al. Gene expression profiling of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010;116(Suppl.11):2783-93. DOI: 10.1002/cncr.25165
 55. Bonito M di, Cantile M, Botti G. Pathological and molecular characteristics of inflammatory breast cancer. *Transl Cancer Res* 2019;8(Suppl.5):S449-S56. DOI: 10.21037/tcr.2019.03.24
 56. Chakraborty P, George JT, Woodward WA, et al. Gene expression profiles of inflammatory breast cancer reveal high heterogeneity across the epithelial-hybrid-mesenchymal spectrum. *Transl Oncol* 2021;14(4).