

Consenso internacional sobre el manejo clínico del cáncer de mama inflamatorio de la conferencia del décimo aniversario del Programa de Investigación del Cáncer de Mama Inflamatorio de Morgan Welch

Naoto T.Ueno^{1*}, *Jose Rodrigo Espinosa Fernandez*^{1*}, *Massimo Cristofanilli*², *Beth Overmoyer*³, *Dan Rea*⁴, **Naoto T. Ueno*¹, *Fedor Berdichevski*⁴, *Mohamad El-Shinawi*⁵, *Jennifer Bellon*⁶, *Huong T. Le-Petross*¹, *Anthony Lucci*¹, *Gildy Babiera*¹, *Sarah M. DeSnyder*¹, *Mediget Teshome*¹, *Edward Chang*¹, *Bora Lim*¹, *Savitri Krishnamurthy*¹, *Michael C Stauder*¹, *Simrit Parmar*⁶, *Mona M Mohamed*⁷, *Angela Alexander*¹, *Vicente Valero*¹, *Wendy A. *Woodward*¹

Abstract

Expertos nacionales e internacionales en cáncer de mama inflamatorio (IBC) de centros de gran volumen que tratan IBC se reunieron recientemente en la Conferencia del décimo aniversario del Programa de Investigación del Cáncer de Mama Inflamatorio Morgan Welch en el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas en Houston, Texas. Se discutió, resumió y revisó posteriormente un consenso sobre el manejo clínico de los pacientes con IBC. Se preguntó a todos los participantes de la conferencia (pacientes, defensores, investigadores, aprendices y médicos) mediante la encuesta electrónica MDRing sobre cuestiones clave de gestión. Se presenta un resumen del consenso de expertos y la votación de los participantes. La evaluación bilateral mamaria y ganglionar, la resonancia magnética mamaria, la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada y las fotografías médicas se aprobaron como óptimas. Terapia sistémica neoadyuvante, La mastectomía radical modificada y la disección de los ganglios axilares ipsolaterales de nivel I y II, la radioterapia posterior a la mastectomía, la terapia adyuvante dirigida y la terapia hormonal según lo indicado, y la reconstrucción tardía fueron premisas fundamentales acordadas del tratamiento estándar no basado en protocolos para el IBC. Se respaldó la consideración de la terapia local-regional en el IBC de novo en estadio IV para proporcionar control local siempre que sea posible. Se discutieron las variaciones entre los centros y las circunstancias especiales. Se respaldó la consideración de la terapia local-regional en el IBC de novo en estadio IV para proporcionar control local siempre que sea posible. Se discutieron las variaciones entre los centros y las circunstancias especiales. Se respaldó la consideración de la terapia local-regional en el IBC de novo en estadio IV para proporcionar control local siempre que sea posible. Se discutieron las variaciones entre los centros y las circunstancias especiales.

Introducción

En los últimos 10 años, el enfoque coordinado en el tratamiento y la biología del cáncer de mama inflamatorio (CMI) ha producido un progreso significativo en el resultado clínico. Los avances incrementales en terapias sistémicas, estadificación, cirugía, radioterapia basada en nueva tecnología, opciones de tratamiento para la recurrencia, enfoque estandarizado para un

manejo multidisciplinario y ensayos clínicos de terapia dirigida basados en datos específicos de IBC han mejorado los resultados con el tiempo.

La colaboración entre los médicos del MD Anderson Cancer Center (MDA) de la Universidad de Texas y los legisladores estatales de Texas y Nuevo México llevó a la formación de una clínica de IBC dedicada en MDA en 2006. Esto marcó el comienzo de la coordinación de un Consorcio Mundial de IBC de expertos nacionales e internacionales y condujo al desarrollo de centros de IBC formalizados en varios otros centros importantes. Expertos nacionales e internacionales en IBC de centros de gran volumen que tratan IBC se reunieron recientemente en la Conferencia del 10º Aniversario del Programa de Investigación del Cáncer de Mama Inflamatorio Morgan Welch en MDA. La revisión de la experiencia de la MDA muestra que la supervivencia general actuarial en estadio III a 5 años ha aumentado del 40% al 50% (para los pacientes tratados en las décadas de 1970, 1980 y 1990) a 68% para los pacientes tratados desde 2008, como se informó en la conferencia. .

En este documento, revisamos las prácticas específicas entre los centros y profesionales de IBC de gran volumen, destacando dónde hubo un consenso claro y dónde los expertos acordaron que múltiples enfoques son razonables dada la evidencia insuficiente para un solo enfoque superior. En los casos de opiniones discrepantes importantes, se abordaron la justificación y la refutación. En general, hubo un consenso sustancial para la recomendación de estudios que incluían evaluación bilateral de mama y ganglios, imágenes de resonancia magnética (IRM) de mama, tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada (PET / CT) y fotografías médicas. Terapia sistémica neoadyuvante (NST), mastectomía radical modificada y disección ganglionar axilar de nivel I y II, radioterapia posmastectomía en la pared torácica y cuenca ganglionar, y la reconstrucción retrasada fueron premisas fundamentales acordadas del tratamiento estándar no basado en protocolos para IBC. Se respaldó la consideración de la terapia local-regional en el IBC de novo en estadio IV para proporcionar control local siempre que sea posible.

Participantes

Los médicos que participaron en la conferencia representaron una amplia cohorte de expertos en IBC de centros de gran volumen. Incluimos aquí una breve descripción de los programas representados.

Debido a que la MDA es un centro de referencia terciario, el volumen de pacientes de IBC es mayor, lo que llevó a la creación en 2006 del Programa y Clínica de Investigación del Cáncer de Mama Inflamatorio Morgan Welch, un programa dedicado que atiende más de 100 nuevos casos de IBC por año. De manera similar, el programa dedicado de IBC en el Centro Susan F. Smith para Cánceres de Mujeres en el Dana-Farber Cancer Institute ha brindado atención de IBC en el noreste de los Estados Unidos desde su creación por la Dra. Beth Overmoyer en 2009 y actualmente atiende de 60 a 80 pacientes por año. El Dr. Massimo Cristofanilli, en la conferencia en representación del Centro Oncológico Integral Robert H. Lurie de la Universidad Northwestern, fue parte integral de la inauguración del programa MDA y del consorcio internacional y ha practicado en programas clínicos de IBC en múltiples centros académicos.

Durante y después de la conferencia, los asistentes, así como otros médicos que administran IBC, fueron encuestados utilizando MDRing, una aplicación móvil y basada en la web que permite a los usuarios responder preguntas de opción múltiple en tiempo real ¹⁻³. A través de un formato simple de preguntas y respuestas que incluía escenarios clínicos comunes relacionados con el manejo clínico del IBC, se encuestó a los profesionales sobre el enfoque que utilizan en la práctica diaria. Estos diversos escenarios, así como las respuestas a la encuesta, se describen a lo largo del consenso. Se está trabajando para continuar identificando y encuestando a los líderes clínicos internacionales de IBC. Todas las partes interesadas pueden ponerse en contacto con los autores correspondientes para obtener más información.

Análisis de estadificación en el contexto de síntomas clínicos de IBC y una biopsia que demuestre carcinoma mamario invasivo

El panel apoyó firmemente el valor de la fotografía médica inicial para documentar los hallazgos necesarios para el diagnóstico e informar a todos los miembros del equipo multidisciplinario de oncología que pueden reunirse con los pacientes solo después de la resolución de los hallazgos cutáneos. En algunos casos, los pacientes pueden haber tomado estas fotos ellos mismos si se presentan después de iniciar la quimioterapia sistémica. Las fotos obtenidas por los pacientes deben archivar en la historia clínica.

No se llegó a un consenso sobre la mejor herramienta de diagnóstico inicial, y la mayoría de los expertos coincidieron en que, en pacientes sin diagnóstico, la mamografía bilateral seguida de ecografía bilateral de mama y de la cuenca ganglionar son las modalidades de imagen iniciales estándar, debido al costo relativamente bajo y a accesibilidad fuera de una institución académica ⁴. Los hallazgos mamográficos relevantes incluyen engrosamiento de la piel (84-93%), engrosamiento trabecular (62-81%), distorsión trabecular (37%), aumento de la densidad mamaria (93%), calcificaciones (47-56%) y adenopatía axilar (24 %), aunque la mamografía es el método menos sensible para la detección primaria de lesiones mamarias ^{5,6}. Se describió la utilidad de las imágenes de mama bilaterales para evaluar tanto el cáncer de mama bilateral en el momento de la presentación como la metástasis linfática cruzada a la mama contralateral o la cuenca ganglionar, debido a la prevalencia de cáncer de mama contralateral en hasta el 5% de las pacientes con IBC a los 2 años en comparación con aproximadamente 1,1% a los 2 años para pacientes sin IBC ⁷. Los hallazgos ecográficos relevantes incluyen engrosamiento de la piel, una masa mamaria o tejido hipoecoico no masa anormal difuso con sombra acústica posterior, focos hiperecoicos que representan calcificaciones y enfermedad ganglionar ^{5,8,9}. Si se puede identificar una lesión mamaria primaria (masa o lesión sin masa) mediante ecografía, se debe realizar una biopsia central de la lesión mamaria primaria y una aspiración con aguja fina o una biopsia central de los ganglios linfáticos axilares o infra / supraclaviculares sospechosos. ^{5,10}.

Aunque faltan datos sobre el papel de la RM de mama y la PET / TC para el CMI específicamente, se revisaron pruebas retrospectivas y la utilidad clínica de ambas modalidades. La resonancia magnética mamaria puede detectar una lesión mamaria primaria hasta en el 100% de los casos y la lesión puede ser objeto de una biopsia central ¹¹. La resonancia magnética también se ha descrito como el estudio más sensible para diagnosticar enfermedades multicéntricas ¹². Por último, la resonancia magnética demuestra mejor la extensión de la enfermedad, incluida la afectación cutánea ipsilateral y contralateral, las lesiones cutáneas intensificadas o el engrosamiento difuso de la piel (97%) y el edema mamario y / o de la pared torácica. En la mayoría de los casos de IBC (97%) se observa un realce rápido inicial con lavado retardado o curva de meseta ^{11,13}. Un estudio que comparó los patrones vasculares en 57 pacientes con IBC con los de 54 pacientes sin IBC demostró una diferencia significativa en el patrón de angiogénesis. Se observó más configuración de cúpula en IBC que en no IBC (64% en comparación con 42%, $p = 0,03$) y aparecieron grupos vasculares prepectores más altos en IBC que en no IBC (75% en comparación con 41%, $p = 0,001$). Estos hallazgos sugieren que el componente inflamatorio puede desencadenar un aumento de la vascularización y características vasculares únicas en IBC (HT Le-Petross, datos no publicados).

No se ha establecido claramente el papel de la PET / CT en la estadificación del cáncer de mama, especialmente las formas agresivas como el IBC. La PET / TC puede mostrar no solo los tumores primarios de mama como lesiones hipermetabólicas, sino también afectación ganglionar (90% de las pacientes) y metástasis distantes insospechadas hasta en un 49% de las pacientes con CMI ^{14,15}. Los datos retrospectivos han demostrado que, a diferencia del entorno de cáncer localmente avanzado sin IBC, para los pacientes con IBC en estadio III, la adición de PET / TC a la estadificación sobre la base de imágenes convencionales podría detectar metástasis no detectadas por imágenes convencionales, por lo que tiene un valor estadísticamente significativo. efecto sobre la supervivencia libre de recurrencia ($p = 0,014$) ¹⁶. Estos son hallazgos retrospectivos que deben confirmarse de manera prospectiva. Sin embargo, debido al comportamiento agresivo del IBC, los expertos tienden a recomendar PET / CT como una

herramienta de evaluación por etapas; aunque una gammagrafía ósea y estudios de tomografía computarizada del tórax, abdomen y pelvis podrían servir como alternativa.

Finalmente, se destacó la importancia de las imágenes transversales de la terapia presistémica en los casos de afectación ganglionar regional, señalando que la precisión de la radioterapia se basa en una comprensión de la distribución anatómica específica de la enfermedad al principio (o antes de la terapia sistémica). Las imágenes de PET / CT previas al tratamiento también han proporcionado información sobre la extensión de la enfermedad local, lo que resulta en modificaciones en los campos de tratamiento de radiación y dosis de radiación posteriores a la mastectomía. Se revisaron los estudios que destacaban el papel de la PET / TC para cambiar los campos de etapa, cirugía o radioterapia ¹⁶⁻¹⁸. Algunos expertos opinaron que en pacientes con síntomas clásicos de IBC, la mamografía no agrega información clínica relevante. Un algoritmo propuesto para ser validado clínicamente en el futuro para la sospecha clínica de IBC es la resonancia magnética de mama (para identificar la lesión mamaria primaria para una biopsia guiada por ultrasonido y para detectar lesiones cutáneas o realce de la piel que sugiera émbolos tumorales en la piel), ultrasonido después de la resonancia magnética (para biopsia de la lesión primaria más probable detectada en la resonancia magnética y para la estadificación ganglionar locorregional con posible biopsia ganglionar), y PET / CT (para el estudio de la enfermedad local y a distancia).

Patología

Se discutió el papel de la patología en el diagnóstico, manejo y desarrollo de ensayos clínicos de IBC. Debido a que el IBC es una entidad clínico-patológica, la confirmación patológica del carcinoma de mama invasivo mediante biopsia con aguja gruesa guiada por imágenes (CNB) de la mama afectada es una parte esencial del diagnóstico ¹⁹. Se recomienda la biopsia por punch cutáneo para el examen de carcinoma invasivo y émbolos tumorales dérmicos, con dos muestras cutáneas de 2 mm a 8 mm del área más prominente de decoloración de la piel de la mama, sin embargo, no es obligatorio para hacer el diagnóstico.

La embolia tumoral linfovascular es una característica frecuente de IBC, demostrada en biopsia cutánea en sacabocados hasta en el 75% de los pacientes, pero su ausencia no descarta el diagnóstico ²⁰.

El IBC es generalmente de origen ductal. Sin embargo, se pueden encontrar otras variantes histológicas de carcinoma de mama. Las características histológicas del tumor invasivo no parecen influir en la supervivencia de los pacientes con IBC, lo que indica que el IBC es una entidad clínico-patológica distinta que trasciende la distinción histológica ²¹.

Un sello distintivo del tumor invasivo y la embolia tumoral linfovascular en el IBC es la sobreexpresión de E-cadherina, una glicoproteína transmembrana dependiente del calcio responsable de la adhesión celular. Se sugiere que un eje hiperactivo de E-cadherina beta-catenina es crítico para la génesis de los émbolos tumorales linfovascuales en IBC ²². El IBC puede pertenecer a cualquiera de los subtipos intrínsecos actualmente conocidos de cáncer de mama. La evaluación patológica de las muestras de mastectomía después de la finalización de la NST implica un muestreo detallado y extenso del parénquima mamario y la piel, para determinar la extensión de la carga tumoral residual para una estadificación patológica final precisa del paciente.

Es importante destacar los desafíos de la obtención de tejido para realizar estudios correlativos que están diseñados como parte integral de los ensayos clínicos para pacientes con IBC. Las características patológicas únicas del tumor invasivo que son intrínsecas al IBC, incluidas las áreas de infiltración no contiguas, la densidad reducida de las células tumorales y el edema del estroma que separa los grupos de células tumorales, son características que plantean problemas importantes a la hora de obtener precorte de alta calidad. biopsias centrales de tratamiento de pacientes con IBC. La calidad del tejido obtenido es proporcional al calibre de la aguja utilizada, la longitud del núcleo, la celularidad del tumor invasivo y la densidad de las

células. La celularidad tumoral de la biopsia con aguja gruesa obtenida (CNB) es impredecible independientemente de si están fijados en formalina, congelados instantáneamente, incrustado en una solución de temperatura de corte óptima, o guardado en una solución posterior de ARN (Ambion) para análisis genómico y proteómico diseñado. Las pautas informadas para la recolección de CNB en ensayos clínicos no garantizan la recolección de tejido de alta calidad.²³ . Nuestra incapacidad para evaluar la celularidad tumoral de los BNC en el momento de la obtención es de hecho una limitación importante que puede impedir la finalización satisfactoria de los estudios correlativos que están planificados en el ensayo clínico. Existe la necesidad de una mejor evaluación de la celularidad del tumor de la muestra en el momento de la obtención.

Están surgiendo modalidades de imágenes ópticas que pueden permitir la visualización del tejido junto a la cama sin la necesidad de procesar el tejido. Estas modalidades son prometedoras para la estimación inmediata de la calidad de la CNB, lo que permite una recolección óptima de tejido en el momento de la obtención. Los resultados de un estudio de viabilidad, que evalúa el uso de la microscopía de fluorescencia confocal para la evaluación rápida de la celularidad tumoral en los BNC obtenidos de pacientes con IBC, necesitan una mayor validación antes de que puedan incorporarse a la práctica clínica habitual ²⁴. La disponibilidad actual de plataformas de pruebas genómicas de alto rendimiento nos permite obtener datos genómicos siempre que se extraiga la cantidad requerida de ácidos nucleicos del tejido recolectado. La práctica actual de utilizar secciones de tejido individuales fijadas con formalina e incluidas en parafina para los biomarcadores de proteínas propuestos que se estimarán mediante inmunohistoquímica puede agotar el tejido y limitar el número de biomarcadores que se pueden estimar. La plataforma de multiplexación disponible actualmente para evaluar múltiples biomarcadores está en fase de investigación y necesita validación para la evaluación estándar de múltiples biomarcadores de una sola sección de tejido. Existe una gran necesidad de plataformas proteómicas de alto rendimiento que permitan la evaluación de múltiples biomarcadores de proteínas de tejido limitado.

Terapia sistémica

Todos los participantes estuvieron de acuerdo en que la terapia sistémica primaria inicial, que incluye quimioterapia o quimioterapia más terapia dirigida, está indicada en pacientes con IBC en estadio III. En pacientes con IBC de novo en estadio IV, los participantes también recomendaron terapia sistémica primaria para lograr una respuesta óptima, y los pacientes deben ser evaluados para cirugía y radioterapia mediante un enfoque multidisciplinario. Aunque el impacto de la cirugía y la radioterapia en términos del tiempo hasta la progresión y la supervivencia general son controvertidos en este contexto, la morbilidad de la progresión locorregional es obvia y amerita una intervención multidisciplinaria en aquellos pacientes que tienen una respuesta clínica significativa a la terapia sistémica lo suficiente para someterse a una terapia local-regional intensiva y tener una esperanza de vida lo suficientemente larga como para esperar que la progresión local sea un problema.

Los regímenes de terapia sistémica estándar utilizados fuera del protocolo en todas las instituciones incluyeron múltiples enfoques concordantes con las pautas nacionales, y tal variación refleja la ausencia de datos que demuestren un régimen superior para el IBC.

Todos los expertos estuvieron de acuerdo en que el tratamiento secuencial con doxorubicina y ciclofosfamida, luego un taxano con o sin carboplatino, debe administrarse antes de la cirugía en pacientes con enfermedad HER2 negativa.

La columna vertebral de la quimioterapia primaria son los regímenes que incluyen una antraciclina y taxanos. Esta recomendación se basa principalmente en la extrapolación de los datos disponibles de ensayos prospectivos que evalúan a pacientes que no padecen IBC. Algunos de estos ensayos han incluido análisis específicamente en las poblaciones de IBC, con resultados inconsistentes en términos de resultados clínicos entre IBC y las poblaciones no IBC ^{25 - 27} . Se sugirió que la respuesta clínica de los no IBC no es un sustituto apropiado para IBC. Por lo tanto, la inclusión de pacientes con IBC en ensayos clínicos para el tratamiento del

cáncer de mama localmente avanzado puede diluir la interpretación de los resultados y se necesitan con urgencia ensayos clínicos dedicados que investiguen nuevas estrategias específicamente para IBC.

El estudio más grande que analizó específicamente a pacientes con IBC que recibieron un régimen basado en antraciclinas seguido de terapia locorregional informó una tasa de supervivencia general a 10 años del 33% ²⁸, por lo que la recomendación de la MDA es el uso de terapia inicial basada en antraciclinas. Con el objetivo de aumentar las tasas de pCR, Dana Farber Cancer Institute ha incorporado un régimen de antraciclina y taxanos de dosis alta para pacientes ^{de} alto riesgo ²⁵. Por lo tanto, la recomendación fue que los pacientes recibieran taxano y doxorubicina y ciclofosfamida para el IBC primario, para lograr la tasa más alta de pCR.

Para la enfermedad positiva para HER2, todas las instituciones y los participantes acordaron que se debe usar una terapia dual dirigida contra HER2 con pertuzumab y trastuzumab. En el ensayo NOAH, un ensayo fundamental que demostró el beneficio del agente anti-HER2 trastuzumab en el entorno neoadyuvante, el 20% de los pacientes tenían IBC. Un análisis de subgrupos en esta población mostró que trastuzumab agregado a la quimioterapia aumentó la tasa de RCp al 48%, lo que se tradujo en una mejora de la supervivencia libre de eventos a 5 años (64% en comparación con 24%, índice de riesgo 0,34) y la supervivencia global a 5 años (74% en comparación con 44%, cociente de riesgo 0,38) específicamente en pacientes con IBC ²⁹. Se presentaron datos que respaldan el paclitaxel (T), pertuzumab (P) y trastuzumab (H) como terapia sistémica preoperatoria para cánceres positivos para HER2 (Overmoyer et al., San Antonio Breast Cancer Symposium 2017, resumen n. ° 501; manuscrito en proceso). El bloqueo dual anti-HER2 se estudió en el ensayo NeoSphere, en el que el 7% de los pacientes tenían IBC, y la combinación de pertuzumab y trastuzumab con quimioterapia elevó la tasa de pCR al 45,8% (intervalo de confianza del 95%: 36,1-55,7) ³⁰. Por lo tanto, todos los asistentes acordaron considerar la terapia dual anti-HER2 (pertuzumab y trastuzumab) combinada con quimioterapia como primera opción, con el objetivo de lograr tasas superiores de pCR.

Algunos de los participantes recomendaron un régimen sin antraciclina, que consistía en un taxano, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (TCHP), según el ensayo TRYPHAENA (en el que el 6% de los pacientes tenían IBC y el carboplatino elevó el pCR tasa al 64%) ³¹. Debido a que la eficacia no fue el objetivo principal del ensayo TRYPHAENA, no hubo evidencia suficiente para la sustitución de antraciclinas por carboplatino, por lo que no se logró un consenso. La mayoría de los participantes estuvieron de acuerdo en que el régimen que contiene carboplatino debe seleccionarse cuidadosamente debido a consideraciones de toxicidad. Por lo tanto, los participantes acordaron que para los cánceres tóxicos para HER2, la doxorubicina y ciclofosfamida (AC) x 4 seguida de TPH es el régimen estándar para el IBC primario HER2 positivo para lograr la tasa más alta de pCR.

En una discusión sobre la terapia adyuvante para la enfermedad positiva para HER2, la MDA y el Dana-Farber Cancer Institute acordaron que la terapia anti-HER2 estándar de 1 año debe ser trastuzumab y pertuzumab. Esta recomendación ahora se basa en los resultados recientemente publicados del ensayo APHINITY que mostró una reducción modesta en los eventos de recurrencia de la enfermedad (7,1% en comparación con 8,7%, cociente de riesgo 0,81; p = 0,045), con la adición de pertuzumab al régimen que contiene taxano / trastuzumab. en el ajuste adyuvante. Este efecto es más detectable entre pacientes con un mayor riesgo de recaída de la enfermedad (es decir, afectación de los ganglios linfáticos o negatividad del receptor de hormonas) ³². Aunque este ensayo no se realizó específicamente en la población de pacientes con IBC, la alta tasa de recaída observada en los pacientes con IBC y el mayor beneficio observado en pacientes de alto riesgo con cáncer de mama hizo que los participantes se inclinaran por recomendar esta intervención. A través del sistema de preguntas y respuestas (MDRing) proporcionado durante la reunión, el 73% de los expertos que asistieron a la conferencia respondieron favorablemente a considerar la terapia adyuvante doble dirigida por HER2 durante 1 año.

Para la enfermedad con receptor de estrógeno positivo, todas las instituciones participantes acordaron que el tamoxifeno debe administrarse durante 10 años en mujeres premenopáusicas y los inhibidores de la aromatasa deben administrarse durante 5 años en mujeres posmenopáusicas. Según el ensayo SOFT, se recomienda la supresión ovárica para mujeres premenopáusicas con IBC ³³ positivo para receptores de hormonas debido al beneficio de la SSE, siempre que la calidad de vida sea aceptable y los efectos secundarios a largo plazo estén bien explicados a las pacientes. Se debatió sin consenso si utilizar inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno con supresión ovárica como terapia endocrina adyuvante en mujeres premenopáusicas.

No surgió consenso sobre el uso de carboplatino para IBC triple negativo. Los representantes tanto de la MDA como del Dana-Farber Cancer Institute estuvieron de acuerdo en que, aunque se ha demostrado que el carboplatino neoadyuvante aumenta las tasas de pCR en el cáncer de mama triple negativo ^{34, 35}, todavía no hay suficiente evidencia que respalde la eficacia clínica a largo plazo para justificar su uso rutinario. Además, los datos del ensayo disponibles actualmente han excluido a los pacientes con IBC o no muestran resultados específicos para esta población de pacientes. Por lo tanto, no surgió un consenso y la mayoría de los participantes no recomendaron agregar carboplatino a la terapia con taxanos fuera de un ensayo clínico.

En pacientes con enfermedad invasiva residual después de NST, se discutió la adición de seis a ocho ciclos de capecitabina a la terapia adyuvante estándar, sobre la base de los resultados del estudio CREATE-X que muestran un aumento en la supervivencia libre de enfermedad y en general, en HER2- pacientes con cáncer de mama negativo con resultados desfavorables conocidos ³⁶. Sin embargo, esto no fue acordado por todos los expertos, y la recomendación de algunos participantes fue considerar agregar capecitabina al tratamiento adyuvante, para los pacientes con IBC triple negativo que no logran una RCp.

Para la enfermedad en estadio IV, no surgió un consenso sobre un régimen de tratamiento preferido y todas las instituciones acordaron el uso de sus propios regímenes de quimioterapia estándar para la enfermedad localmente avanzada. Todos los participantes estuvieron de acuerdo en que se debe utilizar el régimen de quimioterapia de mejor respuesta, con el objetivo de alcanzar una ventana de oportunidad para el control local, teniendo en cuenta el estado funcional y la calidad de vida del paciente.

Finalmente, debido a la clara falta de ensayos controlados prospectivos aleatorizados específicamente en la población de pacientes con IBC, se hizo una recomendación para alentar a los cuidadores y a los pacientes a participar en ensayos clínicos diseñados específicamente para pacientes con IBC, que pueden producir evidencia de nivel I que pueda respaldar la clínica. decisiones de cuidado.

Cirugía

Hubo un consenso generalizado, pero no unánime, de que la mastectomía radical modificada y la disección de los ganglios axilares de nivel I y II con reconstrucción tardía es la única opción quirúrgica compatible con las pautas para el CMI. Una preocupación fundamental es no dejar atrás las enfermedades; por lo tanto, lograr márgenes negativos y eliminar la piel afectada se considera estándar. La mastectomía con conservación de la piel y la cirugía con conservación de la mama (BCS) no se han estudiado de forma prospectiva en pacientes con IBC. La terapia de conservación de la mama se considera en gran medida contraindicada para pacientes con IBC en las pautas nacionales porque estas pacientes no se incluyeron en los ensayos aleatorios que muestran equivalencia de conservación de la mama y radioterapia en comparación con la mastectomía. La progresión local en IBC puede ser un problema grave y, en el peor de los casos, conducir al carcinoma *en cuirasse* con invasión muy extensa que puede ser dolorosa, ulcerarse, sangrar e infectarse y es angustiante para los pacientes y sus cuidadores. Incluso en pacientes con un alto riesgo de metástasis a distancia competidoras, la expectativa de una tasa mejorada de beneficio del control local en sí misma es considerada por muchos como una razón de peso para recomendar la mastectomía. Los ensayos en desarrollo en el cáncer de mama en etapa

temprana están probando si la respuesta patológica completa puede predecir para aquellos que pueden someterse a menos cirugía; sin embargo, estos no se han extendido para incluir pacientes localmente avanzados. Por supuesto,³⁷. Por tanto, se recomienda la mastectomía independientemente de la respuesta en pacientes operables. La cobertura de la pared torácica con técnicas reconstructivas (es decir, colgajo dorsal ancho) se puede utilizar cuando es necesaria una resección cutánea extensa dada la extensión de la enfermedad. Otro punto práctico que se debe enfatizar aquí es que los pacientes que experimentan progresión de la enfermedad durante la terapia sistémica requieren un monitoreo particularmente cercano con una transición oportuna a la cirugía si la progresión a un estado inoperable es inminente. Solo cuando esta ventana operable se ha cerrado, se ofrece radioterapia o quimiorradiación preoperatoria.

Se señaló que las directrices recientes del Reino Unido no llegan a recomendar la mastectomía en todos los casos, sobre la base de una revisión retrospectiva de la práctica nacional que sugirió que los resultados fueron favorables en el subconjunto de pacientes con IBC que recibieron BCS³⁸. Una publicación reciente de la Unidad de Senos de Edimburgo en el Reino Unido recomendó la BCS en pacientes seleccionadas con IBC, después de revisar 35 pacientes de una base de datos recopilada prospectivamente durante un período de 14 años. Durante un largo período de seguimiento (mediana de 80 meses), se demostraron excelentes resultados en la supervivencia libre de recidiva locorregional (87,5% a los 5 años) y la supervivencia actuarial (70,3% a los 5 años)³⁹. Esta cohorte representa un subconjunto seleccionado de pacientes diagnosticados con IBC con baja carga de enfermedad. Es probable que la selección de casos tenga relación con varias otras series informadas en las que se utilizó un enfoque de conservación de la mama^{40, 41}. En grandes series retrospectivas, el resultado después de un enfoque conservador parece inferior, aunque nuevamente se reconocen las advertencias de los estudios retrospectivos⁴². En resumen, todos los autores estuvieron de acuerdo en que el IBC clásico e inequívoco debe tratarse mediante mastectomía independientemente de la respuesta. El papel de la conservación de la mama sigue siendo controvertido. Se podría probar un enfoque de conservación de la mama en el contexto de pacientes cuidadosamente seleccionadas y seguidas en ensayos clínicos prospectivos. Se debe asesorar a las pacientes consideradas para la conservación de la mama o que la soliciten sobre la posibilidad de una recurrencia locorregional incontrolada.

Además, la recomendación para el uso de la disección del ganglio linfático centinela en pacientes con enfermedad clínicamente positiva para los ganglios tratados con NST, basada en los resultados del ensayo Z1071 del American College of Surgeons Oncology Group, debe darse con precaución en pacientes con IBC porque esto La población de pacientes fue activamente excluida del estudio^{43, 44}. Se presentaron los resultados de un ensayo clínico prospectivo que demostró la falla en el mapeo en el 75% de los pacientes con IBC, destacando la importancia de la disección de los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II⁴⁵. Hubo acuerdo en que la mastectomía profiláctica contralateral debe posponerse para asegurar que las complicaciones relacionadas con esta cirugía no oncológica no retrasen la administración de radioterapia.

Radiación

Todos los participantes estuvieron de acuerdo en que la radioterapia posterior a la mastectomía está justificada en todos los casos y que los objetivos incluyen la pared torácica y los ganglios de la cadena mamaria supraclavicular, infraclavicular e interna. La radiación debe enfocarse específicamente en cualquier enfermedad geográfica atípica observada en los ganglios supraclaviculares y del cuello según las imágenes de corte transversal inicial. Del mismo modo, se debe tener cuidado de revisar las fotografías médicas para proporcionar una cobertura generosa de todas las enfermedades de la piel. Los patrones de recurrencia a lo largo de la cicatriz medial justifican la extensión de la cobertura hacia la mama contralateral si es necesario. Aunque pueden ser factibles múltiples enfoques, la mayoría de los expertos estuvieron de acuerdo en que las recomendaciones mínimas son el refuerzo de la pared torácica a 60 Gy, el tratamiento de todas las enfermedades ganglionares macroscópicas no disecadas y el uso de bolo para obtener una dosis cutánea adecuada. Mayor aumento a 66 Gy dos veces al

día,⁴⁶, ⁴⁷ . Sobre la base de esta evidencia, el tratamiento en pacientes con falta de respuesta y que son relativamente jóvenes puede personalizarse aún más y es estándar en la MDA. Recientemente se publicó y presentó una tasa de control local sobresaliente a 4 años del 95%, similar a la de los pacientes sin IBC, utilizando el enfoque personalizado de MDA de escalada de dosis acelerada para pacientes no metastásicos de alto riesgo, cuando se presentó un protocolo de resección cutánea agresiva Se utilizó márgenes negativos y disección axilar completa, junto con terapia trimodal completa⁴⁸ . En el contexto de la enfermedad en estadio IV, se aprobó la radioterapia, utilizando la misma dosis para el control local.

Reconstrucción

Todos estuvieron de acuerdo en que la reconstrucción retrasada debería considerarse en IBC. Se reiteró la importancia de eliminar la piel afectada en el IBC, destacando el consenso de que no hay ningún papel para la reconstrucción inmediata basada en expansores de tejido, dado que esto preserva la piel en un cáncer que afecta la piel. También se observó que la reconstrucción inmediata era subóptima dado el requisito de radioterapia posterior a la mastectomía y la probabilidad de que la radioterapia llevara a detrimento de la estética de la reconstrucción inmediata, así como la dificultad impuesta por la reconstrucción para proporcionar la dosis adecuada a las personas en riesgo. ganglios mamarios internos y pared torácica profunda. Se presentaron datos que resumen la viabilidad de la reconstrucción tisular autóloga retrasada en pacientes con IBC muy irradiados del MD Anderson, que muestran tasas de éxito superiores al 95%.⁴⁹, ⁵⁰ . Se revisaron las opciones quirúrgicas para el linfedema, incluida la derivación linfovenosa y la transferencia de ganglios linfáticos vascularizados; El 87% de los pacientes ha informado de mejoras subjetivas⁵¹, ⁵² .

Ir a:

Conclusiones

En resumen, según el consenso de expertos internacionales de los participantes de la conferencia, el marco clínico ideal de IBC incluye imágenes bilaterales iniciales de mama y cuenca ganglionar con MRI y PET / CT cuando sea posible y fotografías médicas iniciales. La secuencia de tratamiento es quimioterapia sistémica para HER-2 normal y quimioterapia y terapia dual antiHER-2 para subtipos HER-2 positivos, seguida de mastectomía radical modificada que permite la resección quirúrgica de la piel, la mama y los ganglios axilares cuando ocurre la respuesta máxima a la enfermedad. La mastectomía con preservación de la piel, la reconstrucción inmediata, la biopsia del ganglio linfático centinela y la mastectomía profiláctica contralateral no están indicadas. Radioterapia posterior a la mastectomía en la pared torácica y linfáticos de drenaje no seccionados, incluyendo la cadena mamaria interna y los ganglios supraclaviculares y los campos de refuerzo a la pared torácica y cualquier ganglio regional afectado en la presentación, es uniformemente apropiado. La terapia endocrina es apropiada después de la radioterapia posmastectomía. Se aprueba la reconstrucción retrasada (de 6 meses a 1 año) dada la mejora de las tasas de control local actuales y la viabilidad demostrada. La microcirugía de linfedema es una consideración razonable en este período de tiempo.

Hubo áreas de no consenso que no se consideraron polémicas. La amplia variación en los regímenes de NST específicos destaca la evidencia en desarrollo en el entorno no IBC para el uso de carboplatino en el cáncer de mama triple negativo, así como el papel de la terapia de focalización dual HER2-neu, el uso de regímenes de dosis densas y el momento de regímenes que contienen doxorubicina. En general, la mayoría de los participantes continúan respaldando el uso de regímenes que contienen doxorubicina y taxanos. Los regímenes de radioterapia también variaron en los contextos en los que se podían revisar estos datos, aunque los objetivos y el enfoque estaban unificados. Sigue habiendo discusión sobre el uso de la supresión ovárica con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa en mujeres premenopáusicas, y no hubo consenso sobre el uso de terapia sistémica adyuvante para los casos de respuesta inadecuada.

El área principal de polémica falta de consenso fue el uso de cirugías para preservar la piel, como la conservación de la mama, en pacientes cuidadosamente seleccionadas. Aunque la declaración de consenso del Reino Unido ha eliminado la mastectomía como cirugía obligatoria, se expresó un fuerte desacuerdo en contra de considerar la conservación de la mama como una opción para las pacientes con, por definición, cánceres globales de la piel y altas tasas de progresión local. Esta puede ser un área de interés para el desarrollo de ensayos en pacientes motivados y bien informados.

Finalmente, se introdujeron nuevas discusiones para el trabajo futuro para optimizar el sistema de estadificación. Los datos epidemiológicos han demostrado claramente que los pacientes sin eritema que presentan características consistentes de IBC, como un inicio rápido de inflamación global de la mama, piel de naranja y retracción del pezón, se diagnostican correctamente con IBC, y el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer debe reconocer que el eritema explícito puede no ser evidente en todos los pacientes con IBC.

Si bien no son científicas, las tasas de respuesta de los médicos participantes reflejaron el consenso de los expertos en general. Las áreas de no consenso pueden reflejar un malentendido o una afirmación de preferencia y merecen un estudio más a fondo.

tabla 1

Diagnóstico óptimo para el cáncer de mama inflamatorio

| Modalidad | Justificación y advertencias |
|---|--|
| Fotografía médica | Las fotografías y los exámenes médicos antes de la quimioterapia neoadyuvante son fundamentales para determinar visualmente el grado de afectación de la piel en relación con los campos de radioterapia futuros y la planificación de la cirugía. |
| Mamografía bilateral | Para detección de microcalcificaciones y enfermedad contralateral. Se puede observar un engrosamiento global de la piel. |
| Ultrasonido | Para realizar una biopsia guiada por imágenes de una lesión mamaria primaria y para la estadificación ganglionar. |
| Imágenes de resonancia magnética de mama | Para detectar una lesión mamaria primaria (realce masivo o no masivo), engrosamiento de la piel, edema mamario y de la pared torácica, afectación de la pared torácica y de los ganglios y valoración de la mama contralateral. |
| Tomografía por emisión de positrones / tomografía | Para detectar enfermedad metastásica a distancia y evaluar la extensión de la enfermedad |

| Modalidad | Justificación y advertencias |
|---|--|
| computarizada (PET / CT) | local-regional, ayudando a la planificación de la radiación y la cirugía. |
| Gammagrafía ósea y tomografía computarizada del tórax, abdomen y pelvis | Análisis de estadificación estándar para enfermedad ósea metastásica si no se realiza PET / CT. Si no se dispone de PET / CT, se debe combinar una gammagrafía ósea con una tomografía computarizada estándar (tórax, abdomen y pelvis). |
| Patología | Biopsia con aguja gruesa y biopsia con punción cutánea para un examen histopatológico estándar para establecer un diagnóstico de carcinoma mamario invasivo y para la evaluación de biomarcadores. |

Tabla 2

Respuestas de MDRing para la evaluación del cáncer de mama inflamatorio

| Pregunta | Respuestas | |
|---|-------------------|-----------|
| | sí | No |
| La resonancia magnética está indicada para todas las pacientes con cáncer de mama inflamatorio recién diagnosticado. | 66% | 34% |
| La tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada es apropiada para todas las pacientes con cáncer de mama inflamatorio recién diagnosticado | 71% | 29% |

Tabla 3

Regímenes de terapia sistémica adyuvante y neoadyuvante respaldados en todos los centros

| Institución | Quimioterapia neoadyuvante | | Comentarios | Terapia adyuvante |
|---------------------------------|--|--|--|---|
| | HER2 positivo | HER2 negativo | | |
| MD Anderson | AC × 4 seguido de THP | AC × 4 seguido de paclitaxel semanalmente (o la secuencia opuesta) | Terapia de antraciclina por adelantado; no hay evidencia de carboplatino en la enfermedad triple negativa fuera de un ensayo clínico | HER2 positivo: trastuzumab × 1 año (consulte el texto para obtener datos sobre pertuzumab adyuvante); ER positivo: tamoxifeno o LHRH / AI para premenopáusicas e IA para posmenopáusicas; sin quimioterapias sistémicas estándar |
| Instituto de cáncer Dana-Farber | THP semanalmente seguido de; AC × 4 (neoadyuvante o adyuvante) * | AC de dosis densa seguida de paclitaxel de dosis densa | * Todos los pacientes reciben AC después del tratamiento quirúrgico; para aquellos con una mala respuesta a la TPH, se administra AC antes de la cirugía; no hay evidencia de carboplatino en la enfermedad triple negativa fuera de un ensayo clínico | HER2 positivo: trastuzumab y pertuzumab para completar la terapia de 12 meses; ER positivo: LHRH / AI para premenopáusicas e IA para posmenopáusicas; considerar agregar capecitabina al tratamiento adyuvante para pacientes con IBC triple negativo que no logran una RCp |
| Northwestern University | Paclitaxel y trastuzumab semanalmente; CA × 4 | C.A; paclitaxel | | |

Abreviaturas: AC, doxorubicina y ciclofosfamida; THP, paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab; TCHP, docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab; pCR, respuesta patológica completa; ER, receptor de estrógenos; LHRH, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante; IA, inhibidores de la aromatasa.

Cuadro 4

Respuestas de MDRing para la terapia sistémica en el cáncer de mama inflamatorio (IBC)

| Pregunta | Respuestas |
|---|--|
| Una paciente premenopáusica de 39 años con IBC ER positivo, PR negativo y HER2 negativo tiene un nivel de estradiol de 95 pg / ml después de completar la quimioterapia sistémica y la terapia locorregional. ¿Cuál es la terapia hormonal adyuvante estándar? | 62% respondió agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante más inhibidor de la aromatasa 38% respondió tamoxifeno |
| Un paciente de 45 años con IBC triple negativo recibió cuatro ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida de dosis alta × 4 seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel y carboplatino. Después de la cirugía, tiene enfermedad multifocal residual (diámetro mayor de 2,5 cm), dos de los 16 ganglios linfáticos axilares son positivos para metástasis. ¿Consideraría la quimioterapia sistémica adyuvante con seis ciclos de capecitabina? | 80% respondió que sí 20% respondió que no |
| En un paciente con IBC que ha progresado después de la terapia sistémica, el mejor paso siguiente es ... | 3% respondió radioterapia definitiva sin cirugía 3% respondió mastectomía inmediata El 84% respondió a la nueva terapia sistémica con un plan de mastectomía si se produce una mayor progresión y amenaza la ventana operable. |

Pregunta**Respuestas**

| | |
|--|--|
| | 10% respondió radioterapia preoperatoria |
| ¿Es el carboplatino un componente de quimioterapia estándar en el IBC en estadio III triple negativo? | 46% respondió que sí 54% respondió que no |
| ¿Es apropiada la terapia locoregional integral, la mastectomía radical modificada, más la disección de los ganglios linfáticos axilares y la radioterapia posterior a la mastectomía en la pared torácica y la cuenca ganglionar en pacientes con IBC de novo en estadio IV que mejora después de la quimioterapia con o sin terapia dirigida? | 82% respondió que sí 18% respondió que no |
| ¿Es la combinación de pertuzumab y trastuzumab durante un año una terapia dirigida estándar para el IBC en estadio III HER2 +? | 54% respondió que sí 46% respondió que no |

Abreviaturas: ER, receptor de estrógenos; PR, receptor de progesterona.

Cuadro 5

Recomendaciones de manejo quirúrgico por institución

| Institución | Seno | Nodos | Consideración |
|---------------------------------|-------------|------------------|----------------------|
| MD Anderson | MRM | Disección axilar | Sin BCS |
| Instituto de cáncer Dana-Farber | MRM | Disección axilar | Sin BCS |

| Institución | Seno | Nodos | Consideración |
|-------------------------|------|------------------|----------------------------|
| Northwestern University | MRM | Disección axilar | Sin BCS |
| Universidad de Michigan | MRM | Disección axilar | Sin BCS |
| Egipto | MRM | Disección axilar | Sin BCS |
| Senegal | MRM | Disección axilar | Sin BCS |
| Reino Unido | MRM | Disección axilar | BCS en casos seleccionados |

Abreviaturas: MRM, mastectomía radical modificada; BCS, cirugía conservadora de mama.

Tabla 6

Respuestas de MDRing para cirugía en cáncer de mama inflamatorio (IBC)

| Pregunta | Respuestas |
|---|--|
| Todo lo siguiente podría disminuir la probabilidad de lograr el control local en pacientes con IBC EXCEPTO: | <p>20% respondió cirugía conservadora de mama</p> <p>El 10% respondió retrasar u omitir la cirugía porque la biopsia de piel sigue siendo positiva después de la quimioterapia</p> <p>52% respondió incluyendo los ganglios linfáticos mamarios internos y supraclaviculares en los campos de radiación</p> <p>Mastectomía con preservación de piel al 5% respondida</p> |

Pregunta

Respuestas

13% respondió el expansor de tejido colocado después de la mastectomía

Creo que el mapeo de ganglios linfáticos centinela tiene un papel en pacientes con IBC

71% respondió que sí

29% respondió que no

Consideraría la conservación de mamas para IBC

13% respondió que sí

87% respondió que no

Consideraría la mastectomía con IBC en estadio IV

73% respondió que sí

27% respondió que no

Ofrecería mastectomía profiláctica contralateral en el momento de la terapia quirúrgica primaria para el seno afectado para un paciente con IBC

13% respondió que sí

87% respondió que no

La mastectomía con conservación de piel es apropiada para IBC

16% respondió que sí

84% respondió que no

Tabla 7

Recomendaciones de manejo de radioterapia por institución

| Institución | Objetivos | Dosis | Aumentar |
|---------------------------------|-------------------------------|---|---|
| MD Anderson | Pared torácica, ICV, SCV, IMN | 50 Gy; 51 Gy dos veces al día si <45 años, sin respuesta patológica completa y márgenes estrechos | Pared torácica y ganglios regionales anteriores no seccionados afectados: 16 Gy o 15 Gy si dos veces al día |
| Instituto de cáncer Dana-Farber | Pared torácica, ICV, SCV, IMN | 50 Gy | 10 Gy |

Abreviaturas: ICV, infraclavicular; SCV, supraclavicular; NMI, nódulo mamario interno.

Tabla 8

Respuestas MDRing para la radioterapia en el cáncer de mama inflamatorio (IBC)

| Pregunta | Respuestas |
|---|---|
| ¿Qué enfoques están bien descritos para mejorar el control local de los pacientes con IBC con un mayor riesgo de recurrencia local? | Bolo respondido al 8% para promover un eritema enérgico 23% dosis respondida > 60 Gy 13% respondió dos veces al día, regímenes acelerados 56% respondió todas las preguntas anteriores |

| Pregunta | Respuestas |
|---|---|
| ¿Qué pacientes con IBC pueden beneficiarse del aumento o la aceleración de la dosis de radiación? | 5% respondió márgenes cercanos o positivos |
| | 2% respondieron menores de 45 años |
| | 8% respondió enfermedad residual patológica significativa después de la terapia sistémica |
| | 85% respondió todas las preguntas anteriores |

Cuadro 9

Respuestas MDRing para la reconstrucción en el cáncer de mama inflamatorio (IBC)

| Preguntas | Respuestas |
|--|----------------------|
| Creo que es apropiado realizar una reconstrucción inmediata para IBC | 18% respondió que sí |
| | 82% respondió que no |
| Recomendaría colocar expansores de tejido en la mastectomía inicial para permitir la reconstrucción basada en implantes en IBC | 27% respondió que sí |
| | 73% respondió que no |

Abreviaturas

| | |
|----------------------|--|
| IBC | cáncer de mama inflamatorio |
| MDA | MD Anderson |
| NST | terapia sistémica neoadyuvante |
| Resonancia magnética | imagen de resonancia magnética |
| MASCOTA | Tomografía de emisión de positrones |
| Connecticut | tomografía computarizada |
| CNB | biopsia con aguja gruesa |
| T | paclitaxel |
| PAG | pertuzumab |
| H | trastuzumab |
| TCHP | taxano carboplatino trastuzumab pertuzumab |
| C.A. | ciclofosfamida de doxorrubicina |
| pCR | respuesta patológica completa |
| ER | receptor de estrógeno |

| | |
|------|---|
| LHRH | agonistas liberadores de hormona luteinizante |
| AI | inhibidores de la aromatasa |
| BSC | cirugía conservadora de mama |
| MRM | mastectomía radical modificada |
| ICV | infraclavicular |
| SCV | supraclavicular |
| IMN | nódulo mamario interno. |

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929089/>

Referencias

1. Lu J, Hou J, Liu KY, Parmar S, De La Fuente A, Andersson B. et al. Informe del Consorcio de Hematología de Asia y el Pacífico sobre el abordaje del mieloma múltiple. Resultados de la encuesta de la Sexta Conferencia Internacional sobre Malignidades Hematológicas: Bridging the Gap 2015, Beijing, China. *Linfoma de Leuk.* 2016; 57 : 1534–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
2. Liu K, Malhotra P, Parmar S, Wong R, Kornblau S, Mathews V. et al. Enfoque del tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Resultados de la encuesta de la 6ª Conferencia Internacional sobre Neoplasias Hematológicas: Bridging the gap 2015, Beijing, China. *J Leuk.* 2015; 3 : 186. [[Google Académico](#)]
3. Kerbauy LN, Parmar S, Kutner JM, Gusmao BM, Hamerschlag N. Enfoques hematológicos del mieloma múltiple: tendencias de un subconjunto brasileño de hematólogos. Estudio transversal. *Sao Paulo Med J.* 2016; 134 : 335–41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
4. Yamauchi H, Woodward WA, Valero V, Alvarez RH, Lucci A, Buchholz TA. et al. Cáncer de mama inflamatorio: lo que sabemos y lo que necesitamos aprender. *Oncólogo.* 2012; 17 : 891–9. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S. et al. Cáncer de mama inflamatorio: hallazgos de PET / CT, MRI, mamografía y ecografía. *Tratamiento para el cáncer de mama.* 2008; 109 : 417-26. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
6. Günhan-Bilgen I, Üstün EE, Memiş A. Carcinoma inflamatorio de mama: hallazgos mamográficos, ecográficos, clínicos y patológicos en 142 casos. *Radiología.* 2002; 223 : 829–38. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
7. Schairer C, Brown LM, Mai PL. Cáncer de mama inflamatorio: alto riesgo de cáncer de mama contralateral en comparación con el cáncer de mama no inflamatorio de estadificación comparable. *Tratamiento para el cáncer de mama.* 2011; 129 : 117-24. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Chow CK. Imágenes en carcinoma inflamatorio de mama. *Dis de mama* 2005; 22 : 45–54. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
9. Le-Petross H, Uppendahl L, Stafford J. Características ecográficas del cáncer de mama inflamatorio. *Semin Roentgenol.* 2011; 46 : 275–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
10. Abeywardhana DY, Nascimento VC, Dissanayake D, Taylor D, Metcalf C, Saunders C. et al. Revisión de la apariencia ecográfica en el cáncer de mama inflamatorio: un ensayo pictórico. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016; 60 : 83–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

11. Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S, Krishnamurthy S, Jackson EF, Harrell RK. et al. Características de la resonancia magnética del cáncer de mama inflamatorio. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 197 : W769–76. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
12. Iacconi C, Galman L, Zheng J, Sacchini V, Sutton EJ, Dershaw D. et al. Cáncer multicéntrico detectado en la resonancia magnética de mama y no en la mamografía: ¿importante o no? *Radiologia.* 2016; 279 : 378–84. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Imágenes de RM de mama de Liberman L. para evaluar la extensión de la enfermedad. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2006; 14 : 339–49. vi. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
14. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindie E, Vercellino L, Cuvier C. et al. PET / TC con 18F-FDG en la estadificación de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio: comparación con la estadificación convencional. *J Nucl Med.* 2013; 54 : 5–11. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
15. Carkaci S, Sherman CT, Ozkan E, Adrada BE, Wei W, Rohren EM. et al. (18) La PET / TC con F-FDG predice la supervivencia en pacientes con cáncer de mama inflamatorio que se someten a quimioterapia neoadyuvante. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40 : 1809–16. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
16. Niikura N, Odisio BC, Tokuda Y, Symmans FW, Hortobagyi GN, Ueno NT. El último enfoque de biopsia para la sospecha de metástasis en pacientes con cáncer de mama. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; 10 : 711–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
17. Walker GV, Niikura N, Yang W, Rohren E, Valero V, Woodward WA. et al. La tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada de estadificación previa al tratamiento en pacientes con cáncer de mama inflamatorio influye en los diseños de los campos de tratamiento con radiación. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83 : 1381–6. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
18. Jacene H, DiPiro P, Bellon J, Nakhli F, Hirshfield-Bartek J, Yeh E. et al. Resumen P5-02-01: Discrepancia entre CT y FDG-PET / CT en la estadificación de pacientes con cáncer de mama inflamatorio: Implicaciones para la planificación del tratamiento de radioterapia. *Cancer Res.* 2012; 72 : P5–02. -1-P5-1. [[Google Académico](#)]
19. Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA. et al. Panel internacional de expertos sobre cáncer de mama inflamatorio: declaración de consenso para un diagnóstico y tratamiento estandarizados. *Ann Oncol.* 2011; 22 : 515–23. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B. et al. Carcinomas inflamatorios de mama: ¿una definición clínica, patológica o clínica y patológica? *Int J Cancer.* 1995; 62 : 382–5. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
21. Raghav K, French JT, Ueno NT, Lei X, Krishnamurthy S, Reuben JM. et al. Cáncer de mama inflamatorio: una entidad clínico-patológica distinta que trasciende la distinción histológica. *Más uno.* 2016; 11 : e0145534. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH. Un eje E-cadherina / alfa, beta-catenina sobreexpresado intacto caracteriza los émbolos linfocelulares del carcinoma inflamatorio de mama. *Cancer Res.* 2001; 61 : 5231–41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
23. Loi S, Symmans WF, Bartlett JM, Fumagalli D, Van't Veer L, Forbes JF. et al. Propuestas para la recolección uniforme de biospecímenes de ensayos clínicos de cáncer de mama neoadyuvante: tiempo y tipos de muestras. *Lancet Oncol.* 2011; 12 : 1162–8. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
24. Dobbs J, Krishnamurthy S, Kyrish M, Benveniste AP, Yang W, Richards-Kortum R. Microscopía de fluorescencia confocal para la evaluación rápida de la celularidad tumoral invasiva de biopsias con aguja de núcleo de carcinoma de mama inflamatorio. *Tratamiento para el cáncer de mama.* 2015; 149 : 303–10. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I. et al. Dosis intensiva densa en comparación con la quimioterapia preoperatoria programada convencionalmente para el cáncer de mama primario de alto riesgo. *J Clin Oncol.* 2009; 27 : 2938–45. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
26. Ditsch N, Vodermaier A, Hinke A, Burghardt S, Lenhard M, Lohrs B. et al. Terapia neoadyuvante con dosis densa secuencial intensificada versus dosis convencional con antraciclina y taxanos en pacientes con cáncer de mama inflamatorio. *Anticancer Res.* 2012; 32 : 3539–45. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
27. Ellis GK, Barlow WE, Gralow JR, Hortobagyi GN, Russell CA, Royce ME. et al. Comparación de fase III de doxorubicina y ciclofosfamida estándar versus doxorubicina semanal y ciclofosfamida oral diaria más factor estimulante de colonias de granulocitos como terapia neoadyuvante para el cáncer de mama inflamatorio y localmente avanzado: SWOG 0012. *J Clin Oncol.* 2011; 29 : 1014–21. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA. et al. Tratamiento de modalidad combinada del carcinoma inflamatorio de mama: veinte años de experiencia en MD Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997; 40 : 321–9. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
29. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M. et al. Trastuzumab neoadyuvante y adyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (NOAH) positivo para HER2: seguimiento de un ensayo de superioridad controlado aleatorio con una cohorte paralela negativa para HER2. *Lancet Oncol.* 2014; 15 : 640–7. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
30. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC. et al. Eficacia y seguridad de pertuzumab y trastuzumab neoadyuvantes en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o temprano HER2 positivo (NeoSphere): un ensayo de fase 2, aleatorizado, multicéntrico, abierto. *Lancet Oncol.* 2012; 13 : 25–32. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
31. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R. *Pertuzumab más trastuzumab en combinación con regímenes de quimioterapia neoadyuvante estándar que contienen antraciclina y sin antraciclina en pacientes con cáncer de mama temprano con HER2 positivo: una fase aleatorizada II estudio de seguridad cardiaca (TRYPHAENA)* *Ann Oncol.* 2013. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G. *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer.* *N Engl J Med.* 2017. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M. et al. Supresión de ovario adyuvante en el cáncer de mama premenopáusico. *N Engl J Med.* 2015; 372 : 436–46. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolane SM. et al. Impacto de la adición de carboplatino y / o bevacizumab al paclitaxel neoadyuvante una vez por semana seguido de doxorubicina densa y ciclofosfamida en las tasas de respuesta patológica completa en el cáncer de mama triple negativo en estadio II a III: CALGB 40603 (Alliance) *J Clin Oncol.* 2015; 33 : 13–21. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M. et al. Carboplatino neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano triple negativo y HER2 positivo (GeparSixto; GBG 66): un ensayo aleatorizado de fase 2. *Lancet Oncol.* 2014; 15 : 747–56. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
36. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I. et al. Capecitabina adyuvante para el cáncer de mama después de la quimioterapia preoperatoria. *N Engl J Med.* 2017; 376 (22): 2147–2159. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
37. Baja JA, Berman AW, Steinberg SM, Danforth DN, Lippman ME, Swain SM. Seguimiento a largo plazo de pacientes con cáncer de mama inflamatorio y localmente avanzado tratadas con terapia multimodal. *J Clin Oncol.* 2004; 22 : 4067–74. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

38. Rea D, Francis A, Hanby AM, Speirs V, Rakha E, Shaaban A. et al. Cáncer de mama inflamatorio: es hora de estandarizar la evaluación y el tratamiento del diagnóstico y de unir fuerzas para facilitar una investigación eficaz. *Br J Cancer*. 2015; 112 : 1613–5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Brzezinska M, Williams LJ, Thomas J, Michael Dixon J. Resultados de pacientes con cáncer de mama inflamatorio tratados mediante cirugía conservadora de mama. *Tratamiento para el cáncer de mama*. 2016; 160 : 387–91. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
40. Bonev V, Evangelista M, Chen JH, Su MY, Lane K, Mehta R. et al. Seguimiento a largo plazo de la terapia conservadora de mama en pacientes con cáncer de mama inflamatorio tratadas con quimioterapia neoadyuvante. *Am Surg*. 2014; 80 : 940-3. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Chen H, Wu K, Wang M, Wang F, Zhang M, Zhang P. Una mastectomía estándar no debería ser el único tratamiento quirúrgico de mama recomendado para el cáncer de mama inflamatorio no metastásico: un gran estudio poblacional en Surveillance, Base de datos de epidemiología y resultados finales 18. *Mama*. 2017; 35 : 48–54. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
42. Dawood S, Lei X, Dent R, Gupta S, Sirohi B, Cortes J. et al. Supervivencia de mujeres con cáncer de mama inflamatorio: un gran estudio poblacional. *Ann Oncol*. 2014; 25 : 1143–51. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B. et al. Cirugía de ganglio linfático centinela después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos: ensayo clínico ACOSOG Z1071 (Alliance). *JAMA*. 2013; 310 : 1455–61. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. La linfadenectomía centinela después de la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama puede representar de manera confiable la axila, excepto para el cáncer de mama inflamatorio. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9 : 235–42. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
45. DeSnyder SM, Mittendorf EA, Le-Petross C, Krishnamurthy S, Whitman GJ, Ueno NT, *Ensayo prospectivo de viabilidad de la biopsia del ganglio linfático centinela en el contexto del cáncer de mama inflamatorio*. *Clin Breast Cancer*; 2017. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
46. Woodward WA. Radioterapia posmastectomía para el cáncer de mama inflamatorio: ¿es mejor? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89 : 1004–5. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, Cristofanilli M, Dominio D, Singletary SE. et al. Resultados del tratamiento locorregional después del tratamiento multimodal del cáncer de mama inflamatorio. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72 : 474–84. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Rosso KJ, Tadros AB, Weiss A, Warneke CL, DeSnyder S, Kuerer H, *Control locorregional mejorado en una cohorte contemporánea de pacientes con cáncer de mama inflamatorio no metastásico sometidos a cirugía*. *Ann Surg Oncol*; 2017. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
49. Chang EI, Chang EI, Ito R, Zhang H, Nguyen AT, Skoracki RJ. et al. Desafiando un paradigma tradicional: experiencia de 12 años con reconstrucción mamaria autóloga con colgajo libre para el cáncer de mama inflamatorio. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135 : 262e – 9e. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
50. Chang EI, Chang EI, Soto-Miranda MA, Zhang H, Nosrati N, Crosby MA. et al. Evaluación integral de los factores de riesgo y manejo de la pérdida inminente del colgajo en colgajos libres de mama 2138. *Ann Plast Surg*. 2016; 77 : 67–71. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
51. Scaglioni MF, Arvanitakis M, Chen YC, Giovanoli P, Chia-Shen Yang J, Chang EI. *Revisión completa de las transferencias de ganglios linfáticos vascularizados para el linfedema: resultados y complicaciones*. *Microcirugía*; 2016. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Nguyen AT, Chang EI, Suami H, Chang DW. Un enfoque algorítmico para la transferencia simultánea de ganglios linfáticos vascularizados con reconstrucción mamaria microvascular. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22 : 2919-24. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

Los artículos de Journal of Cancer se proporcionan aquí por cortesía de **Ivyspring International Publisher**