

Herkennen van inflammatoir mammacarcinoom

INLEIDING

Inflammatoir mammacarcinoom is een zeldzame vorm van borstkanker, die bij relatief jonge vrouwen voorkomt en een agressief beloop kent. Een knobbel in de borst is vaak afwezig, en het beeld lijkt meer op een ontsteking dan op kanker. Toch zijn spoedige herkenning door de huisarts en verwijzing cruciaal voor een optimale behandeling. Dit artikel geeft hiervoor handvatten in de huisartsenpraktijk.

ACHTERGROND

Inflammatoir mammacarcinoom, ook wel bekend als mastitis carcinomatosa of *inflammatory breast cancer* (IBC), komt zelden voor en betreft minder dan 1% van alle mammacarcinomen. Als uitzonderlijk ziektebeeld is het opgenomen in de classificatie voor *rare diseases* van het Amerikaanse National Institute of Health.¹ Inflammatoir mammacarcinoom zien we bij relatief jonge patiënten met een mediane leeftijd van 56 jaar. Inflammatoir mammacarcinoom heeft een agressief beloop, dat zich bijvoorbeeld kenmerkt doordat op het moment van diagnose al tot 85% van de patiënten lymfekliermetastasen en 30 tot 40% afstandsmetastasen heeft.² Maar ook los van het stadium van de ziekte en ongeacht intensieve behandeling met pre-operatieve chemotherapie, mastectomie en radiotherapie is inflammatoir mammacarcinoom prognostisch ongunstig (vergeleken met niet-inflammatoir mammacarcinoom; hazardratio 1,43 met 95%-BI 1,10-1,86; overleving bij stadium-IV mediaan 2,3 versus 3,4 jaar).^{3,4}

ANAMNESE EN DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

De anamnese is kort: patiënten met inflammatoir mammacarcinoom vertellen dat de klachten in weken of hooguit maanden tijd zijn ontstaan [figuur 1]. Oedeem en erytheem geven een gevoel van een zware – soms pijnlijke – borst, waarvan de omvang kan zijn toegenomen. Dit kan gepaard gaan met putjes in de huid, de zogenaamde *peau d'orange* [figuur 2], veroorzaakt door vergrote haarfollikels met het oedeem. Ook kan er sprake zijn van een warme of jeukende borst, zonder koorts. Bij lichamelijk onderzoek ontbreekt vaak een knobbel in de borst. Wel kunnen eventueel al pathologische okselklieren te palperen zijn.

Differentieel diagnostisch denkt men vaak het eerst aan een infectieuze oorzaak, bijvoorbeeld mastitis of een abces. Ook hierbij is de anamnese van belang, want mastitis of een abces komen niet vaak voor bij vrouwen die geen borstvoeding geven. Een andere differentieel diagnostische overweging is dat het wel om een maligniteit zou kunnen gaan, maar bijvoorbeeld om een lokaal gevorderd mammacarcinoom (*locally*

advanced). Hierbij is het beloop in de tijd cruciaal, aangezien de klachten bij inflammatoir mammacarcinoom sinds kort bestaan, terwijl dit bij een (verwaarloosd) *locally advanced* mammacarcinoom veel langer is.²

Kortom, hoewel inflammatoir mammacarcinoom makkelijk te verwarren is met andere ziektebeelden kan de anamnese al richting geven. Daarnaast kunnen het uitblijven van een reactie op antibiotica en de afwezigheid van koorts of leukocytose de verdenking inflammatoir mammacarcinoom verder ondersteunen. Zoals de NHG-Standaard Borstkanker (revisie 2016) aangeeft is verwijzing naar de mammapoli aangewezen bij non-puerperale mastitis die na één week antibioticabehandeling aanhoudt.⁵

Ook mannen kunnen inflammatoir mammacarcinoom krijgen. Met minder dan 1% van de gevallen van mannen met borstkanker is dat echter extreem uitzonderlijk (retrospectieve Nederlandse Male Breast Cancer Registry, ongepubliceerde gegevens).

DIAGNOSTIEK

Het daadwerkelijk vaststellen van inflammatoir mammacarcinoom is de volgende uitdaging. Het betreft een *klinisch* beeld met oedeem en erytheem in ten minste een derde deel van de borst.^{6,7} Voor het bevestigen van een invasief carcinoom is het noodzakelijk een histologisch biopt van de aangedane huid te doen. In vergelijking met mammacarcinoom in het algemeen is inflammatoir mammacarcinoom relatief vaak ongevoelig voor hormonen (tripel negatief of HER2-positief).⁸ Dit past bij het agressieve karakter van de ziekte. Wat betreft radiologische diagnostiek zijn er op dit moment geen specifieke radiologische onderzoeken om de diagnose inflammatoir mammacarcinoom vast te stellen. Wel is, naast de standaard diagnostiek met mammografie en/of echo,⁹ een mamma-MRI

De kern

- Inflammatoir mammacarcinoom is een zeldzame vorm van borstkanker.
- Een agressief beloop met korte anamnese, bij relatief jonge patiënten, en aanwijzingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek, kunnen helpen onderscheid te maken met infectie of *locally advanced* mammacarcinoom.
- Non-puerperale mastitis die na één week antibioticabehandeling aanhoudt is reden voor verwijzing naar mammapoli voor diagnostiek en een spoedige start met pre-operatieve chemotherapie.
- Wetenschappelijk onderzoek kan bijdragen aan behandelingen die specifiek op inflammatoir mammacarcinoom zijn gericht. Gezien het zeldzame karakter van deze ziekte is het van groot belang dat zo veel mogelijk patiënten aan onderzoek deelnemen.

UMCG, afdeling Medische Oncologie, Groningen: dr. C.P. Schröder, internist oncoloog; L. Jansen, chirurg oncoloog, Meander, Coevorden; G. van der Woude, huisarts, Erasmus MC, Rotterdam; J. Martens, medisch bioloog, NKI/AVL, Amsterdam; J. Wesseling, patholoog; G. Sonke, internist oncoloog • Correspondentie: c.p.schröder@umcg.nl • Mogelijke belangenverstremgeling: niets aangegeven.

Algemeen		Diagnostiek	
kenmerken		klinische diagnose!	
zeldzaam (<1% van de mammacarcinomen)		oedeem, erytheem >1/3 ^e deel mamma, al dan niet met:	
agressief (30-40% van patiënten met metastasen bij presentatie)		peau d'orange	
relatief jonge vrouwen (gemiddeld 56 jaar)		warmte	
Bij presentatie		zwelling	
anamnese		palpabele lymfeklieren axillair, infra- of supraclaviculair	
ontstaan in weken-hooguit maanden		radiologisch	
geen koorts		standaard mammografie, echo	
geen borstvoeding of recente zwangerschap		MRI mammae	
symptomen		stageringsonderzoek (FDG PET/CT)	
knobbel vaak afwezig		pathologisch	
mogelijk:		huidbiopsie ter bevestiging mammacarcinoom	
		+/- lymfovasculaire tumoremboliën	
rood/warm		+/- E-cadherine aanwezigheid	
pijn/jek		relatief vaak ER negatief, triple negatief of HER2 positief	
zwelling		Behandeling	
peau d'orange		1. pre-operatieve chemotherapie, als HER2 positief: met anti-HER2 therapie (trastuzumab, pertuzumab)	
aanwijzingen		2. optimale lokale behandeling, zo mogelijk OOK in gemetastaseerde setting: mastectomie, radiotherapie (inclusief thoraxwand)	
geen leukocytose		3. als ER positief: post-operatief anti-hormonale therapie	
geen reactie op antibiotica			

Figuur 1 Kenmerken, anamnese, onderzoek, diagnostiek en behandeling van inflammatoir mammacarcinoom

van belang om de lokale uitbreiding te evalueren, en FDG-PET/CT ter stadiëring,¹⁰ gezien de grote voorafkans op metastasen.

BEHANDELING

Primair lokale behandeling (met chirurgie en radiotherapie) leidde in het verleden tot een fors lokaal recidiepercentage bij 50% van de patiënten en uiteindelijk tot een ongunstig beloop van inflammatoir mammacarcinoom. Hierin is verbetering gekomen met pre-operatieve systeemtherapie. De consensus van het internationale expertpanel (2011) geeft dan ook aan dat pre-operatieve chemotherapie, gevolgd door lokale behandeling, de standaardbehandeling is voor inflammatoir mammacarcinoom.⁷ De systeemtherapie omvat in ieder geval chemokuren met antracyclines en taxanen. Zo mogelijk neemt een patiënt deel aan wetenschappelijk onderzoek. Een pathologisch complete remissie na de chemotherapie verbe-

tert de prognose, maar wordt helaas maar bij 20 tot 30% van de patiënten bereikt. Dit percentage kan voor HER2-positief inflammatoir mammacarcinoom flink verhoogd worden (tot ruim 50%) als anti-HER2-therapie wordt toegevoegd.² Postoperatieve chemotherapie verbetert de prognose niet, zelfs niet bij een persisterende tumor na pre-operatieve behandeling.¹¹ Na de pre-operatieve systeemtherapie is niet-sparende chirurgie van borst en oksel geboden, in de vorm van een radicale gemodificeerde mastectomie. Vrije sneevlakken sluiten verdere huiduitbreiding door tumorembolieën niet uit, waardoor aanvullende radiotherapie van de thoraxwand noodzakelijk is.¹² Een dergelijke intensieve lokale behandeling lijkt zowel bij aan- als afwezigheid van afstandsmetastasen zinvol te zijn. In een analyse van Amerikaanse gegevens afkomstig van Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) resulteerde chirurgie in een halvering van het overlijdensrisico bij patiën-

ten met gemetastaseerd inflammatoir mammacarcinoom.⁸ Lokale controle heeft bij deze ziekte dus vermoedelijk een gunstig effect op het systemische ziektebeloop. Het gaat hier echter om retrospectieve gegevens, die bij voorkeur bevestigd zouden moeten worden in prospectieve onderzoeken.

BESCHOUWING

Op dit moment bestaat er veel belangstelling voor immuuntherapie, waarbij immuun-checkpointremmers ervoor kunnen zorgen dat het immuunsysteem de tumorcellen kan herkennen en opruimen. Van oudsher beschouwde men mammacarcinoom als een niet-immunogene ziekte, die genetisch relatief stabiel zou zijn.¹³ Het inflammatoir mammacarcinoom, met veel mutaties en instabiliteit,¹⁴ vormt daar echter een uitzondering op. Inmiddels lopen de eerste onderzoeken met immuuntherapie voor inflammatoir mammacarcinoom.

Vanwege de noodzaak van nationale en internationale samenwerking bij onderzoeken naar deze zeldzame ziekte is in 2015 het Nederlandse INFLAME-initiatief gestart (met ondersteuning van KWF-Alpe d'HuZes, samen met de Borstkanker Onderzoeksgroep BOOC) voor alle ziekenhuizen in Nederland. In dit multidisciplinaire project wordt in samenwerking met huisartsen en patiëntgeledingen een prospectieve registratie en biobank voor inflammatoir mammacarcinoom opgezet. Als iedere nieuwe patiënt met inflammatoir mammacarcinoom wordt geïnccludeerd, worden unieke gegevens verkregen over aard en omvang van dit probleem in Nederland, en kunnen de kennis en alertheid bij patiënten en professionals worden geoptimaliseerd. Een prospectief interventieonderzoek maakt ook deel uit van het INFLAME-project. Het uiteindelijke doel is om te komen tot daadwerkelijke verbetering van de vooruitzichten van patiënten met inflammatoir mammacarcinoom.

CONCLUSIE

Inflammatoir mammacarcinoom is een zeldzame vorm van borstkanker, die bij relatief jonge patiënten voorkomt en een agressief beloop kent. Praktische handvatten bij anamnese en lichamelijk onderzoek kunnen richting geven, bijvoorbeeld de korte duur van de klachten (zoals roodheid, zwaar gevoel, pijn, jeuk, warmte) bij een vrouw die geen borstvoeding geeft, noch onlangs zwanger is geweest. Geen reactie op een week antibiotica ondersteunt de verdenking op inflammatoir mammacarcinoom. Verwijzing naar een mammapoli is dan aangewezen voor diagnostiek en spoedige start van de preoperatieve chemotherapie.

Gezien het zeldzame karakter van deze ziekte is het van groot belang dat zo veel mogelijk patiënten aan wetenschappelijk onderzoek deelnemen. Dit kan tot behandelingen leiden die specifiek op inflammatoir mammacarcinoom zijn gericht, waardoor de vooruitzichten voor patiënten kunnen verbeteren.



Figuur 2 Beeld van inflammatoir mammacarcinoom

Dankbetuiging

Met dank aan dr. Beth Overmoyer, hoofd Inflammatory Breast Cancer Program, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School (Boston, VS) voor behulpzaam commentaar. ■

LITERATUUR

- 1 <http://rarediseases.info.nih.gov>
- 2 Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, et al. Inflammatory breast cancer, the disease, the biology, the treatment. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:351-75.
- 3 Dawood S, Ueno NT, Valero V, Woodward WA, Buchholz TA, Hortobagyi GN, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer* 2011;117:1819-26.
- 4 Fouad TM, Kogawa T, Liu DD, Shen Y, Masuda H, El-Zein R, et al. Overall survival differences between patients with inflammatory and noninflammatory breast cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:407-16.

De rest van de literatuur staat bij dit artikel op www.henw.org.

LITERATUUR

- 1 <http://rarediseases.info.nih.gov>.
- 2 Robertson FM, Bondy M, Yang W, Yamauchi H, Wiggins S, Kamrudin S, et al. Inflammatory breast cancer, the disease, the biology, the treatment. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:351-75.
- 3 Dawood S, Ueno NT, Valero V, Woodward WA, Buchholz TA, Hortobagyi GN, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer* 2011;117:1819-26.
- 4 Fouad TM, Kogawa T, Liu DD, Shen Y, Masuda H, El-Zein R, et al. Overall survival differences between patients with inflammatory and noninflammatory breast cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:407-16.
- 5 <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/borstkanker>.
- 6 <https://cancerstaging.org>.
- 7 Dawood S, Merajver SD, Viens P, Vermeulen PB, Swain SM, Buchholz TA, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22:515-23.
- 8 Dawood S, Ueno NT, Valero V, Woodward WA, Buchholz TA, Hortobagyi GN, et al. Identifying factors that impact survival among women with inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2012;23:870-5.
- 9 Kamal RM1, Hamed ST, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J* 2009;15:367-80.
- 10 Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindié E, Vercellino L, Cuvier C, et al. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med* 2013;54:5-11.
- 11 Gonçalves A, Pierga JY, Ferrero JM, Mouret-Reynier MA, Bachelot T, Delva R, et al. UNICANCER-PEGASE 07 study: a randomized phase III trial evaluating postoperative docetaxel-5FU regimen after neoadjuvant dose-intense chemotherapy for treatment of inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2015;8:1692-7.
- 12 Makower D, Sparano JA. How do I treat inflammatory breast cancer? *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:66-74.
- 13 Rooijen JM van, Stutvoet T, Schröder CP, Vries EGE de. Immunotherapeutic options on the horizon in breast cancer treatment. *Pharmacol Ther* 2015;156:90-101.
- 14 Goh G, Schmid R, Guiver K, Arpornwira WM, Chitapanarux I, Ganju V, et al. Clonal evolutionary analysis during HER2 blockade in HER2 positive inflammatory breast cancer: a phase II open-label clinical trial of afatinib +/- vinorelbine. *PLoS Med* 2016;13:e1002136.