

# סרטן שד דלקתי

יצחק רויזמן, עופר קלס, גיא רפאלי

מכללת הכרמל, חיפה

מען להתכתבות :

M.D., Dip. Surg., M. Surg., D.Sc. , יצחק רויזמן,

ת"ד 45470,

חיפה 31454

טל' : 04-8388393 ; נייד : 050-5304183 ; פקס' : 04-8379503

דוא"ל : [itroisman@gmail.com](mailto:itroisman@gmail.com)

## סרטן שד דלקתי

### ת ק צ י ר

סרטן שד דלקתי הוא הצורה הממאירה ביותר של סרטן השד. המאפיינים הקליניים העיקריים הם: אודם ניכר שבהדרגה משנה צבעו מאדום לאדום כהה ומתפשט על פני עור השד במהירות מפליאה. בעיה קשה היא האיבחון המוקדם והטיפול שניתן בעקבותיו. הטיפול הרב-תחומי בסרטן שד דלקתי השתנה בשלושת העשורים האחרונים כשהדגש היה על טיפול ניאואג'ובנטי לפני הניתוח. הטיפולים באנטיציקלינים ובטקסנים הם התוצרים הציטוטוקסיים, בעיקר בסרטן השד הדלקתי. טיפול פנימי כולל רדיותרפיה עם או בלי ניתוח. צירוף של angiogenic modulators farnesyl transferase inhibitors הם קרדינליים בטיפול התרופתי של סרטן שד דלקתי. בסקירה הנוכחית נדון בהיבטים ההיסטוריים של המחלה, הגדרה ואיבחון, אפידמיולוגיה, פתולוגיה, מאפיינים מולקולאריים, המיית השד, גורמים פרוגנוסטיים וטיפול הרב תחומי בסש"ד.

#### 4 מילות מפתח

1. אודם בשד
2. נפיחות בשד
3. פתולוגיה של השד
4. טיפול רב-תחומי

# **Inflammatory Breast Cancer**

Isaac Roisman, Ofer Klemm, Guy Raphaeli  
Carmel College, Haifa

## **Abstract**

Inflammatory breast cancer (IBC) is the most aggressive manifestation of primary breast carcinoma, with the clinical and biological characteristics of a rapidly proliferating disease. The multidisciplinary management of IBC has changed in the past 3 decades and is presently clearly outlined in sequence, with preoperative or neoadjuvant chemotherapy representing the mainstay of treatment. Anthracyclines and taxanes are the most effective cytotoxic agents in the management of primary breast cancer and should be the standard of treatment for women with IBC. Locoregional treatment includes radiotherapy with or without surgery and continues to play a major role after appropriate medical treatment. Combination regimens that include angiogenic modulators, farnesyl transferase inhibitors, and p53 modulators hold great promise in the medical management of IBC.

סרטן שד דלקתי (להלן סש"ד) הינו צורה לא שכיחה של סרטן שד. סרטן שד דלקתי הוא הצורה הממאירה ביותר של סרטן מקומי מתקדם והוא בעל הפרוגנוזה הגרועה ביותר.

mastitis carcinomatosa, acute mammary carcinoma, מחלה זו ידועה במספר רב של שמות: acute brawny cancer, acute scirrhus carcinoma, lymphocytoma of the breast, acute encephaloid cancer, acute cancer of the breast, acute mammary carcinomatosis, lactation cancer.

### היבטים היסטוריים

סש"ד אובחן לראשונה ב-1816 ע"י Charles Bell<sup>(1)</sup>. הוא כתב: "When a purple colour is on the skin over the tumor, accompanied with shooting pains, it is a very unpropitious - begging. The operation should not be long delays".<sup>(2)</sup> תיאר זאת כ-mastitis carcinomatosa ב-1887 Bryant<sup>(3)</sup> מצא את הקשר בין הסימנים הקליניים ובין הפלישה של תאי שאת לצינוריות הלימפה התת-עוריות. ב-1924 Lee and Tannenbaum<sup>(4)</sup> תיארו בפרטים את האיפיונים הקליניים ב-24 חולות. Donnelly<sup>(5)</sup> תאר 5 נשים וחלק את סש"ד לראשוני וסש"ד מישני. המונח occult inflammatory carcinoma תואר ע"י Saltzstein<sup>(6)</sup> שתיאר 4 נשים ללא סימנים קליניים של סש"ד, אך עם עדות של תאי סרטן בצינוריות הלימפה שבתת העור.

Haagensen & Stout<sup>(7)</sup> פרסמו את הקריטריונים לסרטן שד דלקתי ואלה הם:

תסמין	שכיחות (%)
מסה בשד	57
אודם בעור	57
הגדלת השד	48
כאב בשד או בפטמה	29
רגישות בשד	16
נוקשות כללית בשד	16
שקיעת פטמה	13
בצקת בעור	13
מסה בבית השחי	9
חום מקומי בעור	8

העור נראה כ"עור תפוז" (Peau d'orange). השד גדל בממדיו בשל חסימה בצינוריות הלימפה ב-plexus השטחיים של papillary and high reticular dermis.

## הגדרה ואיבחון

הביטוי הקליני של שש"ד הוא אופייני ומתואר בהרחבה בספרות<sup>(8)</sup>. האשה פונה לרופא בד"כ עקב הופעה מהירה וחדה של נפיחות בשד החולה. סימנים אלה מתקדמים בד"כ במהירות. ברוב המקרים בשלב זה מעורבות קשריות הלימפה בבית השחי. ב- 55% - 83% הסימנים הראשוניים הם enythema. צבע העור הינו pink. הצבע משתנה במהירות לאדם כהה המתפשט בכל השד. ב- 1/3 מהמקרים אין גוש. לפעמים יש הפרשה מהפיטמה.

## אבחנה מבדלת

איבחון מאוחר שכיח ונובע בד"כ מטעות באיבחון בין שש"ד לזיהום חיידקי של השד. בהעדר חום, לויקוציטוזיס ורגישות מקומית, האבחנה המבדלת של אודם בשד (שאינו מניק) חייבת להיות - ובמקום הראשון ברשימה - סרטן שד דלקתי. אבחנות נוספות יכולות לחקות שש"ד, כמו: זיהום חיידקי, לויקמיה, לימפומה, סרקומה, שחפת duct ectasia, שהם כולם שאתות ממאירות וכן דלקת של העור לאחר הקרנות (post-radiation dermatitis). על מנת לבסס את האבחנה של שש"ד חייבים לקחת ביופסיה.

שש"ד ראשוני מוגדר כהתחלה בו זמנית של שינויים דלקתיים בעור ושאת ממאירה בשד הבריא. שש"ד שניוני הוא התפתחות של שינויים דלקתיים בשד חולה, ז"א שהיה נגוע בסרטן שד בעבר ואח"כ טופל ע"י הקרנות או שינויים בבית החזה לאחר כריתת שד. ההבדלה בין השניים מאד בעייתית. Piera וחב'<sup>(8)</sup> דיווחו שסרטן שד מקומי מתקדם המלווה בשינויים דלקתיים הניתנים לזיהוי קליני הוא בעל פרוגנוזה גרועה יותר מסרטן שד דרגה III ללא שינויים עוריים. Bonnier וחב'<sup>(9)</sup> תארו 3 סוגי שש"ד: (1) טיפוסי - ב 76% מהמקרים. שש"ד עם הגדלת השד, אודם ובצקת המכסים יותר משליש מעור השד, תסחיפי שאת בכלי הלימפה התת-עוריים שכיחים, וכן עירוב קשריות לימפה כשבד"כ לא נמוש גוש. (2) סמוי - 13%. ממאירות ללא סימני דלקת אך עם תסחיפי שאת בכלי הלימפה של תת העור. (3) פסוידו (דמוי) שש"ד - 11%, תסמינים דומים לאלה שבקבוצה הטיפוסית עם גוש מוגדר, ללא תאי שאת בכלי הלימפה ובד"כ ללא ערוב קשריות לימפה. שש"ד יכול בקלות לא להיות מאובחן בזמן.

## אפידמיולוגיה

ההיארעות המדווחת בספרות היא 1% - 6% בארה"ב<sup>(10)</sup>. מתוך 174,994 חולות עם סרטן שד<sup>(11)</sup> 2,237 לקו בשש"ד 1.3%, 7,985 חולות עם סרטן שד מקומי מתקדם 4.6%. היארעות שש"ד דווח על ידי Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) שישנה עלייה מ- 0.3 ל-0.7 ל-100,000 נשים בשנים 1957 - 1977 ובשנים 1990 - 1992. זוהי עלייה גדולה יותר מהעלייה של סרטן שד לצורותיו השונות. סה"כ בשנים 1994 - 1998 אובחנו 3,626 נשים שלקו בשש"ד. ב 97.8% הייתה אבחנה היסטופתולוגית (זהה בין נשים שחורות להיספניות), ללא קשר לגזע. שיעור העלייה 0.2 × 100,000 בנשים בגיל 40, מגיע לשיאו בגיל 60 - 69, 3.4 × 100,000 בלבנות 4.2 × 100,000 בשחורות, השיעור בנשים שחורות מעל גיל 70 גבוה יותר 3.6 × 100,000 - 3.7. שיעור ההיארעות לגבי שש"ד. קיימת עלייה עד גיל 50 ואח"כ הקצב מתאזן (כולל לגבי +/- ER), בעוד שבחולות עם סרטן מקומי מתקדם השיעור גדל מאוד עד גיל 50 ואח"כ מתמתן. היארעות שש"ד שונה גם בין

קבוצות אתניות. בארה"ב נמצאה הארעות גבוהה ביותר בשחורות ממוצא אמריקאי (10.1%) לעומת לבנות (6.2%). חולות אמריקאיות ממוצא אפריקאי היוו 9.1% מכלל חולות סרטן השד, 13% מחולות שש"ד ו- 14.2% מסרטן שד מקומי מתקדם. בטוניס נמצאו 55% ממקרי סרטן השד כסרטן שד דלקתי.

שש"ד שכיח יותר בנשים צעירות ובעודף משקל. במרץ 2008 ה- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) הציגו את ההנחיות והטיפול בחולות עם שש"ד.

נשים עם שש"ד היו צעירות יותר מחולות עם סרטן שד מקומי מתקדם 58.4 לעומת 60.6. הגיל הממוצע של חולות עם שש"ד הוא 52, ונע בין 48 ל-55 לעומת גיל ממוצע 57.6 (50.5 נשים היספניות, 58.1 לבנות). החולה הצעירה ביותר שדווחה עם שש"ד הייתה בת 12. נתונים אלה זהים לאלה של חולות בסרטן השד בצורותיו השונות.

הערכת שעורי ההיארעות של שש"ד בעבודה זו נחשבים שמרנים, כאשר מידת ההערכה המופחתת יכולה להיות גדולה מ- 35%. נמצא שעור כפול בסיכון לשש"ד מאשר לסרטן מקומי מתקדם בסיווג poor grade. הסיכון למוות היה כפול בחולות שש"ד מחולות עם סרטן מקומי מתקדם. כמו סוגים אחרים של סרטן שד, שש"ד הוא נדיר בגבר. השכיחות בגבר - 0.59%. בניגוד לדיווחים קודמים על המחלה, הריון והנקה לא נמצאו כגורמים מקדימים [predisposing] להתפתחות שש"ד.

הפרוגנוזה של חולות בסש"ד היא גרועה יותר. שיעור ההיוותרות בחיים הוא פחות מ- 5%. כ- 17% - 32% מהחולות מופיעות עם גרורות בזמן האיבחון; פיזור: מקומי עד 2%, איזורי כ- 70%, פיזור ישיר 21.7%. קשריות לימפה 5.1%.

### פתולוגיה

שש"ד איננו סוג היסטופתולוגי ייחודי של סרטן שד. כל אחד מהסוגים הפתולוגיים של סרטן השד יכולים להופיע כסרטן שד דלקתי, סרטן שד צינורית מסתננת, סרטן אוניות, סרטן תאים קטנים, סרטן מדולרי וסרטן תאים גדולים ללא התמיינות.

השינויים הדלקתיים החדידים שנצפו בחולות עם שש"ד תוארו באופן היסטופתולוגי לראשונה ע"י Bryant<sup>(3)</sup> ב-1887, אשר הבחין בחדירת השאת לכלי הלימפה של התת-עור. הוא הציע שהחסימה הנגרמת ע"י חדירת תאי השאת היא זו שגורמת להופעת הממצאים הקליניים המאפיינים (אודם, חום, נפיחות, הגדלת השד, כאב, רגישות ובצקת).

שש"ד מסווג כT4d (דרגה IIIb) סרטן שד ע"פ שיטת הסיווג שפורסמה במהדורת 1988 של American Joint Committee on Cancer Manual for staging cancer, שהוצאה לאור ע"י

חוקרים מהמכון Gustave-Roussy [IGR] נקטו בשיטה שונה לסיווג השאת הנקראת Poysee Evolutive [PEV] השונה משיטת גוש קשריות לימפה וגרורות [TNM]. שיטת סווג זו נמצאת בשימוש משנת 1959 ע"י החוקרים בIGR ומתחשבת בסימני דלקת ובתוקפנות השאת. שש"ד מסווג בקטגוריות PEV2 או PEV3.

## מרכיבים מולקולאריים בהתפתחות סש"ד

עקב איפיונו הממאיר מאד של סש"ד סביר שאיפיונו המולקולרי שונה מזה של סרטן שד רגיל. גילוי מאפיינים גנטיים אלה יעזור לפתח טפול תרופתי יעיל נגד סש"ד. סש"ד הינו סוג של סרטן שד בעל ממאירות גבוהה, המתבטאת בקליניקה בדרגה ההיסטופתולוגית ובנוכחות סמנים מולקולריים המאפיינים שאתות ממאירות, כמו: פאזת S גבוהה, אנופלואידיות, העדר ביטוי לקולטן אסטרוגן (-ER) וביטוי מוגבר של P<sub>53</sub> ו-EGF. תכונה דומה היתה ב- neuroblastoma<sup>(12)</sup>.

להלן מספר קולטנים:

קולטנים לאסטרוגן ופרוגסטרוגן

ב-85% אין ביטוי יתר ל-ER.

ב-65% מסרטי השד הדלקתיים הם עם קולטנים ER ו-PR שליליים.

HER-2 ו-C-erb-2 – זהו קולטן להורמון גדילה אשר נוכחותו בשאת מראה על פרוגנוזה גרועה. כ-40% מסש"ד מראים שיפור גבוה של C-erb-2 בהשוואה ל-25% משאתות סרטן שד מתקדם מקומי, המבטאת יתר של EGFA ושל C-erb-2.

P53 זהו גן שתוצרו התקין יכול לעכב צמיחת שאת באמצעות עצירת מחזור התא או השראת הרס התא. תפקידו הוא שמירה על יציבות הגנום ומניעת מוטציות מזיקות. P53 נמצא בסש"ד.

סש"ד הינו בעל חדירה גבוהה לכלי הדם. לפיכך, נמצאים גורמי צמחיה אנטיגניים, כמו: FGF, IL-3, IL-6, E-Cadherin, VEGF ו-Muc-1.

החלבון קדהין הינו חלבון ממברנלי היושב בצמתי הדבקות של התאים. חלבון זה הוא מעכב שאתות והיעלמותו תורמת לעלייה בתרבות תאים עליה, בחדירה ובגרורות של השאת. האנדותרליליים ??? Muc-1 הינו ליגנד היושב על שטח פני התאים האנדותרליליים. בסש"ד חלבון זה אינו פעיל.

RHO-C 6TP הוא חלק מקבוצת גנים הקשורה לתהליכי תמסורתבין גורמי צמחיה חוץ-תאיים לציטופלסמה. כ-90% מסש"ד הכילו את הגן הזה.

WISP3 חסר ב-80% מהשאתות הדלקציות של שד. חסרונו בתאי סש"ד ביחד עם נוכחות RHO-C משמש "טביעת אצבע" גנטית לשאתות דלקתיות.

נבדקו ערכים של דפוי LOH כסמנים פרוגנוסטיים ואבחנתיים בסש"ד.

תוצאות: תהליך דלקתי ממושט בזמן האבחנה היה הגורם העיקרי הקשור עם פרוגנוזה גרועה.

תדירות ה-LOH היתה גבוהה יותר בקבוצה זו.

דפוי LOH בין חולות עם הליך דלקתי מקומי או ממושט.

תדירות ההגברה של MYc (6%) CCND1 (15%) erb-2 (18%) זהות בסש"ד ובסרטן שד, אך לא נמצא קשר בין סמנים אלה למאפיינים קליניקו-פתולוגיים.

נמצא שרק 17q21 הראה תדירות גבוהה יותר של LOH.

בסרטן השד יש כ-30% amplification DNA ו-LOH.

relapse free - HI Homozygoty Index גבוה לא היה בעל השפעה פרוגנוסטית אלא נקשר ל- interval homozygoty קצר יותר יותר בחולות עם שאת PEV3. בעוד ש-HI נמוך נקשר ל-RFI ארוך יותר בחולות עם PEV2, ממצא המצביע לכיוון של שינוי גנטי ייחודי מתווך באמצעות LOH. כרומוזום 17q21 משתנה יתר ב-PEV3 מאשר PEV2 (מכוון ל- BRCA1) ועל כן האגרסיביות הגדולה יותר של השאת.

בעבודתם Aziz וחב' <sup>(13)</sup> הישוו בין רמות הביטוי של P53 ו- CerbB-2 ב-40 חולות עם סש"ד לאלו עם סרטן שד לא דלקתי. אכן נמצא ש-P53 הוא בביטוי מוגבר מאשר בסרטן השד הלא-דלקתי, 70% לעומת 48%, אך לא ב- CerbB-2 35% ו-38% בשתי הקבוצות בהתאמה. הבדיקה נעשתה ב-9 סמנים פרוגנוסטיים. ביטוי מוגבר של הסמן CerbB-2 נבדק גם בעבודות אחרות, ולמרות שאין הסכמה מלאה, ברוב העבודות לא נמצא ביטוי יתר של הסמן ב-27% בין סש"ד לסרטן לא-דלקתי <sup>(14, 15)</sup>.

באשר לתפקידו של P53 בסש"ד - בחלק מהעבודות נמצא תהליך של nuclear exclusion and cytoplasmic sequestration כמנגנון השולט בעצירת שפעול (inactivation) חלבונים, ממצא אשר שונה בבירור מהסברים שכיחים שעצירת שפעול נגרמת ע"י מוטציה גנטית מסוג missense <sup>(16, 17)</sup>. תהליך עצירת שיפעול P53 במנגנון של nuclear exclusion נמצא ב-37% משאתות סש"ד וב-95% מנוירובלסטומות ללא התמיינות. עבודות אחרות הראו שיצירת אגרגטים ציטופלסמטיים מתווכים ע"י קצה אתר C של P53 ונובעת בקומפלקסים בעלי משקל מולקולרי גבוה עם זמן מחצית חיים של 6 שעות.

תפקידם של Mdm2 ו- PTEN נחשב כחיוני לוויסות תיפקוד P53 <sup>(18)</sup>. אכן רמת הפעילות של P53 היא מווסתת בחלקה ע"י אונקו חלבון Mdm2. ל-PTEN תפקיד בסימן המשגר את Mdm2 לגרעין וע"י כך מאפשר לו המשך פעילות <sup>(19)</sup>. PTEN מוגדר כגן מדכא גידול וממוקם על הכרומוזום 10q23, מווסת תנועה תאית גדילה והיוותרות בחיים. אבדן של PTEN נמצא בסרטן שד פולשני וקשור לפרוגנוזה גרועה <sup>(20)</sup>.

עבודות אחרות עם מודלים של human xenograft מציעות שאנגיוגנזיס הוא כיוון טיפולי אפשרי. ע"י השתלת סש"ד מאדם לעכברים עם חסר חיסוני משולב קשה SCID נוצרה תמונה קלינית זהה לסש"ד. גם ביטוי הסמנים היה דומה לסש"ד באדם, שליליות קולטני אסטרוגן ופרוגסטרוגן, HER-2/neu שלילי וקולטנים חיובים ל-P53 ו-EGF. בעבודות אחרות בהן הושתל סש"ד בעכברים WIBC9 נראו מבנים היפר-ווסקולריים בשאת מוצקה ופלישה לכלי לימפה בעור יחד עם ביטוי מוגבר לגנים הגורמים לאנגיוגנזיס ועליה ב-VEGF.

קאדהרינים (cadherin) הם ממרכיבי דופן התא בעלי תפקיד חשוב בתאחיזה תאית (adhesion) ובמורפוגנזה של תאי אפיתל. E cadherin הוא מדכא פוטנטי של סרטן שד <sup>(21)</sup>. העדר ביטוי קשור לפרוגנוזה גרועה <sup>(22, 23)</sup>. הגן שלו נמצא על כרומוזום 16q22.1. ביטוי יתר שלו תואר כמאפיין של סש"ד, ממצא היכול להסביר נוכחות תסחיפי שאת בכלי לימפה התת-עוריים.



RhoCGTPase נמצא גם הוא בביטוי יתר בסש"ד (90% מהמקרים לעומת 38% בלבד בסרטן שד לא דלקתי) ונחשב גם לחלק ממנגנון האנגיוגנזיס<sup>(24)</sup>.

נמצאו התאמה ועקביות בביטוי של שני גנים: ביטוי יתר של RhoC GTP ואיבוד של WNT-1. כמו כן נמצא ש-RhoC GTP הוא אונקוגן עם טרנספורמציה לתאי אפיתל של שד אדם human mammary epithel (HME)<sup>(25)</sup>.

נמצא של-WISP3 תפקידים בעיכוב אנגיוגנזיס וגדילה של שאתות. עיכוב מסוג anti sense של WISP3 בתאי HME העלה את רמות RhoC GTP mRNA, שגרמו לשגשוג תאי ורמת VEGF.

בצורה הפיכה, החזרת הגן לתיפקוד בתאי סש"ד בפס תאים (cell line) SUM 149 הצליחה להקטין את ביטוי החלבון RhoC.

מעכבי פרנסיל טרנספרז (farnesyl transferase inhibitors FTIs) אשר מעכבים את חלבוני RhoC מהווים גם הם מטרה למחקר טיפולי. ניסויים בתרביות תאים עם FTIs הראו יעילות בהפחתת תנועתיות, חדירה וגדילה.

טבלה 1: סמנים מולקולאריים בסש"ד

חומר	סמן מולקולרי	קטגוריה
mABs, RTKs	Her-2/neu	אונקוגנים
FTIs	RhoCGTPase	
Gene therapy, p53 stabilizing agents	P53	גנים מעכבי גידולים
Proteasome inhibitors, PI3K-inhibitors	PTEN	
Tie-2 kinase inhibitors	Tie-2	מוסתי אנגיוגנזיס
RTKs, mAbs	Flt-1/Flk-1	
VE-cadherin inhibitors	E-cadherins, VE-cadherin	
FTIs	RhoCGTPase	

מתוך: Update on the Management of Inflammatory Breast Cancer, Cristofanilli et al. Oncologist, 2003; 8: 141-148

Abs- monoclonal antibodies, RTKs = receptor tyrosine kinase ;PI3K = .phosphatidylinositol-3-kinase; VE = vascular endothelial

Jerome וחבי<sup>(26)</sup> תיארו חולה עם היוותרות בחיים ארוכה אשר בה לשאת היתה תגובתיות יתר של תאי T ותאי B. Papakonstantinou וחבי<sup>(27)</sup> מתארים מקרה של סרטן בצינורית fallopian וסש"ד. Vermeulen וחבי<sup>(28)</sup> מתארים את המודל של סש"ד כגורם לפיזור ייחודי ע"י תאי שאת בתוך כלי הדם.

## הדמיה

### דפוסים ממוגרפיים של סרטן שד דלקתי

#### ממוגרפיה

ברוב המקרים של סש"ד ישנה התעבות של העור של המשתית והרחבה ניכרת בצפיפות השד. מסה או שינוי בארכיטקטורה של השד הוא קרדינלי בסש"ד. הסתיידויות יכולות להגיע עד 41%.

#### סונוגרפיה

גם בחולות ללא גוש ברור בשד ייכאו סימנים של שוני בארכיטקטורה של השד בצורת התכנסות של הפרנכימה בשד. כשנראה גוש ברור, נצפה מבנה לא סדיר, היפואקואיק, עם גבולות בלתי סדירים.

### Magnetic Resonance Imaging - MRI

הממצא העיקרי הוא התעבות העור ובצקת תת-עורית בשיעורים שבין 90% - 100%. בנוסף לגושים מרובים עם שוליים לא סדירים. הבדיקה יעילה ביותר בשד סמיך (dense).

בהתאם לעבודה חדשה, MRI מסה ראשונית ב-100% בהשוואה ל- PET/CT של 96%, ממוגרפיה ב-80% וסונוגרפיה של 95%.

Tardivon וחבי<sup>(29)</sup> פירסמו תוצאת מחקר רטרוספקטיבי (1997), בהם נסקרו דפוסים ממוגרפיים מ-92 חולות עם סרטן שד דלקתי. נוכחות של סימני דלקת מבודדים בממוגרפיה הם מספיקים לחשוד בסש"ד ובמקרים חשודים צריך לקחת ביופסיה. כאשר נוכחות סימני ממאירות נשאת בממוגרפיה לאחר טפול שמרני זו הוראה לניתוח רדיקלי.

Rieber וחבי<sup>(30)</sup> בדקו האם MRI של השד יעיל באבחנה המבדלת של דלקת בשד מול סש"ד (1997). המסקנות מעבודתם הראו ש-MRI לא הצליח להבדיל בין שני המצבים. אולם השינויים בהאזרה דינמית כן היו יעילים במעקב לחשד לדלקת השד במקרים בעייתיים.

Dodd and Layfield<sup>(31)</sup> מצאו שבמקרים מיוחדים אבחון של סרטן שד דלקתי יכול להתבצע ע"י FNA. אולם, שלא כמו חומר שאוב מסרטן שד רגיל, תאים המפוזרים כבודדים וחוסר הדבקות תאית cellular cohesiveness אינם מאפיינים בולטים. חומר היסטופתולוגי מחולות אלו מתאפיין בתסחיפי שאת הסותמים את כלי הלימפה בתת-העור.

מעקב בעזרת מיפוי עם Tc99 sestamibi לתוצאות טיפול כמותרפי בסש"ד ו-LABC.

### שימוש ב FDG PET לאיבחון דירוג ומעקב אחר סש"ד

(18 – Fluorodeoxyglucose position emission tomography)

עבודה על 7 חולות. נבדק השימוש ב FDG PET לאבחון ודיוג סש"ד ומעקב לאחר כימותרפיה. באיזור השאת נמצאה קליטה מוגברת עם הגברת קליטה בעור ובקשריות לימפה נגועות ובגרורות בעצמות.

במעקב לאחר טיפול כימותרפי נצפתה תגובה בשאת הראשונית בקשריות הלימפה ובגרורות שבשלב.

טכניקה זו מצליחה לזהות ולדרג את סש"ד וכן לעקוב אחר תוצאות כימותרפיה ע"י סוג אחד של בדיקה. אולם נמצא שהרגישות יורדת כאשר גודל השאת קטן מ- 1 ס"מ.

### גורמים פרוגנוסטיים

רוב הגורמים הפרוגנוסטיים המשמשים בסרטן שד אינם ישימים בסש"ד מאחר (1) לא ניתן למדוד את גודל השאת הראשונית, (2) רוב החולות מאובחנות כבר עם גרורות בבית השחי וכ-30% עם גרורות מרוחקות. (3) סש"ד מטופל ראשונית ע"י כימותרפיה יחד עם שאתות מתקדמות מקומיות. Delarue וחב' <sup>(32)</sup> בדקו קולטנים לאסטרוגן (ER) ולפרוגסטרוגן (PR) ב-59 חולות עם סש"ד. 62% מהן היו ER שלילי, ו-48% היו שליליות לגבי שני סוגי הקולטנים. מספר החולות שאובחנו כבר עם גרורות היה שווה בקבוצת ER חיובי ו-PR שלילי, אולם הייתה התפתחות טובה יותר בנשים עם ER חיובי. ההיוותרות בחיים ל-36 חודשים בחולות עם שאת ER חיובי הייתה כ-40% בהשוואה ל-5% בחולות עם שאת שלילית ל-ER. רמות ה-ER הנמוכות בסש"ד משקפות את הנטייה של סרטן שד עם שיעור מיטוזות גבוה שהוא בעל ER שלילי. הבדל זה נמצא משמעותי מבחינה סטטיסטית.

Chevallier וחב' <sup>(33)</sup> קבעו גורמים פרוגנוסטיים משמעותיים ב-178 חולות. ניתוח multivariate בידד 3 גורמים של פרוגנוזה גרועה: אודם המערב את כל השד בזמן האבחנה, אודם הנמצא בסוף השראת הכימותרפיה, ומעורבות קשריות לימפה. Fields וחב' <sup>(34)</sup> בדקו 15 משתנים אצל 107 חולות עם סש"ד ללא גרורות. לחולות עם גרורות בקשריות לימפה בבית השחי בזמן האיבחון ממוצע ההיוותרות בחיים היה 19 חודשים לעומת 30 חודשים לחולות עם N0-N1. גורמים נוספים שנמצאו בעלי השפעה משמעותית על ההיוותרות בחיים היו גודל השאת בהתחלה מעל 8 ס"מ, מצב קולטנים להורמונים, מתן כימותרפיה אדג'ובנטי, והשילוב של כריתת שד והקרנות (לאחר מתן השראה ע"י כימותרפיה), בהשוואה לחולות שטופלו בהקרנה ללא ניתוח.

### הטיפול הרב תחומי בסש"ד

בעבר כריתת שד נרחבת היוותה את הטיפול הראשוני בסש"ד, אך התוצאות היו מאכזבות <sup>(35)</sup>. ממוצע ההיוותרות בחיים של חולות שעברו כריתת שד בלבד נע בין 12-32 חודש. גם הוספה של הקרנות, אשר שפרה את השליטה המקומית במחלה, לא שיפרה את ההיוותרות בחיים <sup>(36-39)</sup>.

Cristofanilli וחב' (42-40) טיפלו ב-2222 חולות ששי"ד ע"פ 5 פרוטוקולים (1), הפרוטוקולים השונים כללו פרוטוקול A טיפול מושרה FAC אחריו הקרנות ואח"כ כימותרפיה נוספת עם Paclitaxal ב או CMF. פרוטוקול B השראה עם FAC כריתת שד כימותרפיה עם FAC והקרנות. פרוטוקול C – FACVP תוספת של וינקריסטין ופרדניזון. פרוטוקול D- השראה עם FACVP, כריתת שד ושוב כימותרפיה FACVP בחולות עם תגובה מלאה, או תוספת של מטוטרקסט ו-ונבלסטין בחולות עם תגובה חלקית או מינימלית.

סה"כ שעור התגובה לכל הפרוטוקולים היה 72%. לא נמצאו הבדלים ב-DFS או OS בין ארבעת הפרוטוקולים. תוספת של כירורגיה לפרוטוקול B ו-C לא שינתה את הסיכון של הישנות מקומית בחולות עם תגובה מינימלית. אולם עקב מספר קטן של הקבוצות יתכן שהבדלים קיימים ייראו רק במספר גדול יותר של חולות.

DFS המוערך לגבי 178 חולות ל-5, 10, 15 שנים היה 28%, 32%, 28% בהתאמה. חולות עם תגובה מלאה או חלקית לאחר השראה עם כימותרפיה היו עם DFS של 44% ו-31% בהתאמה, ו-OS ל-15 שנה היה 51% ו-31% בהתאמה. בחולות עם תגובה מזערית או מחלה יציבה לטיפול DFS ל-15 שנים ו-OS היו 7% בלבד. פרוטוקולים אלו נוסו בשנים 1974-1993.

הפרוטוקול החמישי E הוחל ב-1994 וכלל את השימוש בפקליטקסל. 44 חולות טופלו השראה עם FAC ולאחר מכן ניתוח. פקליטקסל הוסף לחולות תגובה מזערית או מחלה יציבה לפני ניתוח. טיפול מקומי היה כריתת שד ואח"כ הקרנות בתום הכימותרפיה. סה"כ התגובה היתה 77%, שלא נמצא שונה באופן משמעותי. OS ו-PFS בנשים שטופלו עם פקליטקסל בתוספת לאנטרציקלן השתפר ב-ER.

פרוטוקול חדש F כולל את פקליטקסל במינון גבוה כאינדוקציה אחריו כימותרפיה עם ציקלופוספאמיד, אטופוזיד וציספלטין לגיוס מח עצם עם מינון גבוה של ציקלופוספאמיד, קרמוסטין וטיותפה והשתלת תאי גזע ממח עצם. אחרי הטיפול הני"ל בוצעה כריתת שד. נתונים ראשוניים הראו 31% תגובה קלינית מלאה וברובן (61%) תגובה פחות ממלאה (שהוגדרה כנוכחות מחלה קלינית ורדיולוגית. עקב התוצאות נבחנו הנשים שבעברן טופלו עם פקליטקסל. התוצאות לתגובה מלאה או חלקית ב-OS וב-PFS היו טובות יותר אך לא בעלות משמעות סטטיסטית, אך היו כן משמעותיות בשאתות השליליות לקולטן אסטרוגן. שליטה מקומית אזורית 5Y- 78%, חופשי מגרורות 5Y- 45%.

בשנת 1997 פרסמו Fleming וחב' (36) עבודה שבדקה את יעילות הטיפול של כריתת שד לאחר השראה ע"י כימותרפיה ע"מ להשיג שליטה בסרטן שד דלקתי. הוא מצא שהוספת כריתת שד לשלב של כימותרפיה והקרנות שיפר את השליטה המקומית בחולות עם סרטן שד דלקתי. עבודה אחרת ע"י ויינס [1999], הראתה שמתן כימותרפיה במינון גבוה והשתלת מח עצם ב-95 נשים (גיל חציון 46, טווח גילאים 26-56) עם ששי"ד ללא גרורות היא אפשרית. בחולות אלו נצפה שיפור ב-OS ו-PFS של המינון הגבוה 50% ו-28% בהתאמה לעומת המינון הרגיל 18% ו-15% בהתאמה.

עבודתם של Ueno וחב' <sup>(37)</sup> ממרכז הסרטן ע"ש ד"ר אנדרסון במשך 20 שנה הראתה ששילוב סוגי טיפולים במעקב לטווח ארוך 28% מהחולות נותרו בחיים ללא מחלה 15 שנה, לעומת טיפול בסוג אחד [mode] שבו פרק הזמן ללא מחלה היה פחות מ-5%.

### סרטן שד דלקתי שליטה מקומית מוגברת

השליטה המקומית במחלה קטנה מ-50% במסלול טפול סטנדרטי של כימותרפיה והקרנה. Gurney וחב' <sup>(38)</sup> בדקו 19 נשים (טווח גילאים 40-65, ממוצע 58 שנה), עם שש"ד שקיבלו טיפול קרינתי hyperfractionated (HFRT) בין שני מחזורים של טיפול כימותרפי תוך ורידי של VIE (vincristine, isofosfamide, epirubicin). שיעור השליטה המקומית במחלה בשילוב הנ"ל היה 58% למרות שזמן הטיפול הופחת בהרבה (22 שבועות) וזה בהשוואה למסלולי טיפול אחרים. כישלון טיפול אופייני יותר ע"י הופעת גרורות 39%, הישנות מקומית 20%, המשכיות המחלה 2%, (רוב הכישלונות הם בשנתיים הראשונות). בחולות שעברו ניתוח קודם לטיפולים כימותרפיים נצפה שיעור הישנות טוב יותר (60% לעומת 50%) וגם הופעת גרורות 44% לעומת 65%, אך אלו לא בעלי משמעות סטטיסטית.

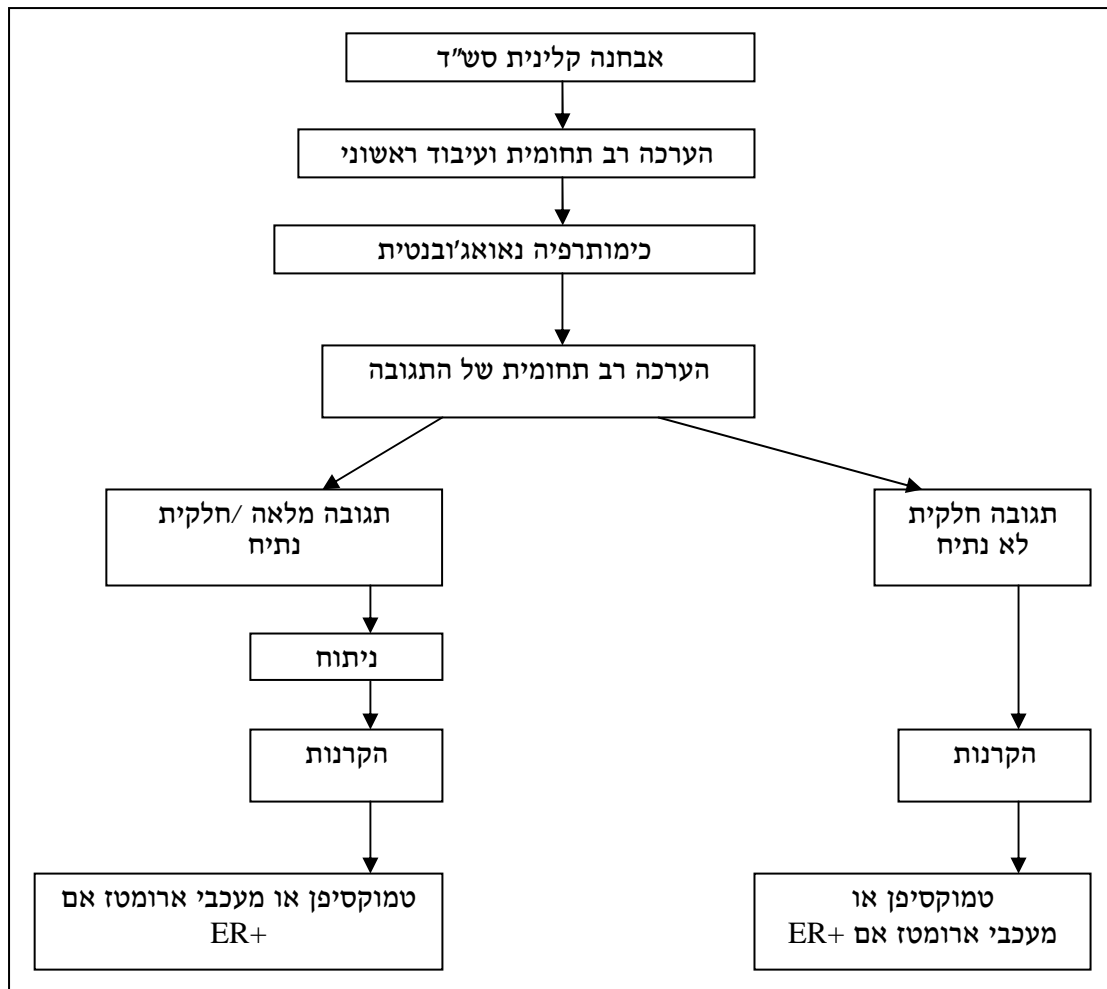
מכל שצוין עד כה, ברור ששש"ד נחשב זמן רב כמחלה סיסטמית, ועל כן אין זה מפתיע שהשיפור בהיוותרות בחיים לא יחול ללא כימותרפיה יעילה. במשך ה-20 שנה האחרונות הצטבר ניסיון ניכר בטפול בסרטן שד דלקתי ע"י שימוש בטיפול סיסטמי כקו טפול ראשון. המונחים השראה או ניאו-אדג'ובנט משמשים בספרות העכשווית לתאר צורת טיפול רב תחומית המכילה מספר מחזורים של כימותרפיה ולאחר מכן כריתת שד או הקרנות או שניהם, ואח"כ תוספת של כימותרפיה.

הופעתו של טיפול סיסטמי הגדיר מחדש את תפקיד הטיפול המקומי במחלה זו. רוב הניסיון שהצטבר ב-20 שנה האחרונות הוא בעיקר בטפול במחלה בדרגה IIIb, חלק ממחקרים אלו מכילים מספר קטן של חולות עם סרטן שד דלקתי ולא ניתן להסיק מהם מסקנות ברורות. הרעיון של כימותרפיה ניאו-אדג'ובנטית התחיל בשנות ה-70 המוקדמות בעבודה פרוספקטיבית אקראית. חוקרים ממילנו, National Cancer Institute, באיטליה, דיווחו על יעילות של כימותרפיה אדג'ובנטית בסרטן שד מקומי מתקדם. למרות שחולות עם סרטן שד דלקתי לא נכללו בעבודה זו ממצאי העבודה היו מכשיר להגברת העניין בצורת טיפול זו.

תוארו מקרים המחקים שש"ד כמו עבודתם של Krishman וחב' <sup>(43)</sup> על Intravascular ALK-positive anaplastic large cell lymphoma, או עבודתם של Kelten וחב' <sup>(44)</sup> על תיאור של secondary involvement of the breast in T-Cell non-Hodgkin lymphoma, או מקרה של granulomatous mastitis המחקה שש"ד של Fernandez וחב' <sup>(45)</sup> המתארים מקרה של לופוס מסטיטיס המחקה Erysipelatoides של סרטן שד.

טבלה 2 : עבודות על חולות שטופלו בכירורגיה ורדיותרפיה או בשילוב.

Mean survival (Months)	5-Year Survivors	Number of Patients	Treatment
<b>Mastectomy</b>			
15	0	4	Lee and Tannenbaum
NA	4	114	Treves
16	0	12	Robbins et al
18.5	0	12	Donegan and Padrta
19	1	30	Haagensen and Bodian
12	0	8	Bozzetti et al
<b>Radiotherapy</b>			
11	0	3	Lee and Tannenbaum
9	0	19	Taylor and Meltzer
29	NA	28	Chu et al
17	NA	20	Bozzetti et al
33	17	60	Rouesse et al
18	NA	28	Perez et al
<b>Mastectomy and radiotherapy</b>			
28	0	47	Meyer et al
21	1	20	Rogers and Fitts
16	0	9	Donegan and Padrta
12	0	17	Barker et al
18	0	24	Bozzetti et al
42	0	12	Perez et al



מתוך –

Update on the management of inflammatory breast cancer  
The Oncologist, 2003; 8:141-148

**סיכום**

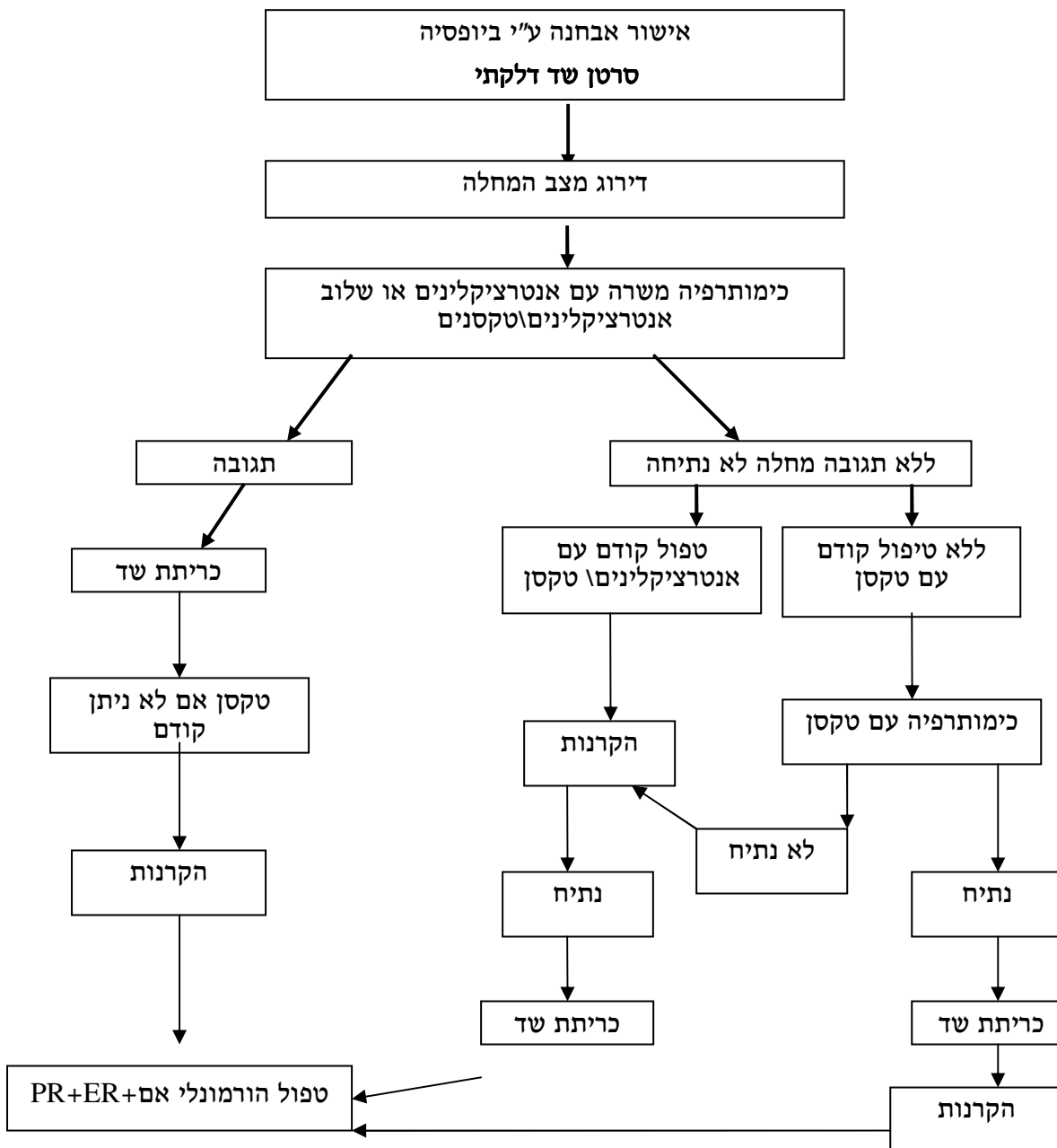
ש"ד הוא הצורה הממאירה ביותר של סרטן שד עם מאפיינים קליניים וביולוגיים. הטיפול בש"ד השתנה ב-3 העשורים האחרונים והוא כיום רב תחומי, כאשר כימותרפיה נאואג'ובנטית מהווה את עמוד התווך העיקרי של הטיפול. הטיפול המקומי והאזורי, המתבסס על הקרנה עם או בלי כריתת שד, הוא בעל חשיבות רבה לאחר הטיפול המערכתי. ההחלטה על רצף הטיפול נקבעת בעיקר ע"פ התגובה לכימותרפיה. ברוב החולים לאחר נסיגה אופטימלית, המוגדרת כנסיגה קלינית אובייקטיבית חלקית והיעלמות השינויים בעור, מומלצת כריתת שד ולאחריה הקרנות.

אנטרציקלינים וטקסנים הם מהתרופות היעילות ביותר בטיפול בסרטן שד וגם הראו יעילות בטיפול בש"ד. על כן שילוב טיפולים צריך לכלול את קבוצת התרופות הזו באופן קבוע וסטנדרטי. עדיין נותר לקבוע ולמצוא את תכנית הטיפול האופטימלית. חולות שעברו כריתת שד ונמצאה שאת מחלה נרחבת הן בעלות פרוגנוזה גרועה, ולכן עדיין צריך לקבוע טפול הולם.

לחולות ללא תגובה מספקת, הקרנה (בלבד או בתוספת עם כריתת שד) מהווה טיפול מקומי אזורי מספק.

קיימות עבודות מעבדה רבות אשר בודקות את המאפיינים המולקולריים של סש"ד ע"מ לכוון בעתיד טיפולים חדשניים יעילים יותר (טבלה 2). שילוב של טיפולים שיכללו מווסתים של תהליך האנגיוגנזיס טומנות הבטחה טיפולית. כמו כן טיפולים בעזרת חומרים אשר יכולים לשחזר את פעילות P53 יכולים להניב תוצאות טיפוליות טובות יותר.

טבלה 4: טיפול עדכני בסש"ד





## References

1. Bell C. A System of Operative Surgery, Volume 2. Hartford, CT: Hale and Homser, 1816; 2:136.
2. Klotz Hu. Ueber Mastitis Carcinomatosa Gravidarum et Lactantium. Halle, Germany: Lipke, 1869:30.
3. Bryant T. The Diseases of the Breast. Cossell company Limited, London. 1887: chapter 4, pp. 19-45, Inflammation of the breast.
4. Lee BJ, Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast. A report of twenty-eight cases from the breast clinic of Memorial Hospital. Surg Gynecol Obstet, 1924; 39:580-595.
5. Donnelly BA. Primary inflammatory carcinoma of the breast: A report of five cases and review of the literature. An Surg, 1948; 128: 918-930.
6. Saltzstein SL. Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast. Cancer 1974; 34:382-384.
7. Haagensen CD, Stout AP. Carcinoma of the breast: Criteria of Operability. An Surg, 1943; 118:859-870.
8. Piera JM, Alonso MC, Ojeda MB, et al. Locally advanced breast cancer with inflammatory component: a clinical entity with a poor prognosis. Radiother Oncol, 1986; 7:199-204.
9. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al. Inflammatory carcinoma of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? Int J cancer, 1995; 62: 382-385.
10. Levine PH, Steinhore SC, Ries LG, et al. Inflammatory breast cancer. The experience of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. J Natl Cancer Inst, 1985; 74:291- 297.
11. Chang S, Parker SL, Pham T, et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the Surveillance, Epidemiology, and End Results program of the National Cancer Institute, 1975-1992. Cancer, 1998; 82:2366-2372.
12. Moll UM, LaQuaglia M, Bénard J, et al. Wild-type p53 protein undergoes cytoplasmic sequestration in undifferentiated neuroblastomas but not in differentiated tumors. Proc Natl Acad Sci USA, 1995; 92:4407-4411.
13. Aziz SA, Pervez S, Khan S, et al. Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical

- experience. *Breast J*, 2001; 7:398-404.
14. Guérin M, Gabillot M, Mathieu MC, et al. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance. *Int J Cancer*, 1989; 43:201-208.
  15. Pro B, Cristofanilli M, Buzdar AU, et al. The evaluation of p53,HER-2/neu, and serial MDR protein expression as possible markers of chemoresistance and their use as prognostic markers in inflammatory breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 17:553a. *Asco 1998 Annual meeting*.
  16. Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol*, 2001; 14:672-676.
  17. Bose S, Crane A, Hibshoosh H, et al. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression. *Hum Pathol*, 2002; 33:405-409.
  18. Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, et al. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res*, 1999; 59:5079-5084.
  19. Shirakawa K, Tsuda H, Heike Y, et al. Absence of endothelial cell, central necrosis, and fibrosis are associated with aggressive inflammatory breast cancer. *Cancer Res*, 2001; 61:445-451.
  20. Shirakawa K, Wakasugi H, Heike Y, et al. Vasculogenic mimicry and pseudo-comedo formation in breast cancer. *Int J Cancer*, 2002; 99:821-828.
  21. Wheelock MJ, Soler AP, Knudsen KA. Cadherin junctions in mammary tumors. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2001; 6:275 -285.
  22. Parker C, Rampaul RS, Pinder SE, et al. E-cadherin as a prognostic indicator in primary breast cancer. *Br J Cancer*, 2001; 85:1958-1963.
  23. Kleer CG, van Golen KL, Braun T, et al. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Mod Pathol*, 2001; 14:458-464.
  24. Van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, et al. RhoC GTPase over-expression modulates induction of angiogenic factors in breast cells. *Neoplasia*, 2000; 2:418-425.
  25. Van Golen KL, Bao LW, Pan Q, et al. Mitogen activated protein kinase pathway is involved in RhoC GTPase induced motility, invasion and angiogenesis in inflammatory breast cancer. *Clin Exp Metastasis*, 2002; 19:301-311.
  26. Jerome KR, Kirk AD, Pecher G, et al. A survivor of breast cancer with

- immunity to MUC-1 mucin, and lactational mastitis. *Cancer Immunol Immunother*, 1997; 43: 355-360.
27. Papakonstantinou K, Antoniou A, Palialexis K, et al. Fallopian tube cancer presenting as inflammatory breast carcinoma. Report of a case and review of the literature. *Eur J of Gynaecol Oncol*, 2009; 30: 568-571.
  28. Vermeulen PB, Van Laere SJ, Dirix LY. Inflammatory breast carcinoma as a model of accelerated self-metastatic expansion by intravascular growth. *Br J Cancer*, 2009; 1028-1029.
  29. Tardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, et al. Mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases. *Eur J Radiol*, 1997; 24:124-130.
  30. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, et al. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr*, 1997; 21(1): 128-132.
  31. Dodd LG, Layfield LJ. Fine needle aspiration of inflammatory carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol*, 1996; 15: 363-366.
  32. Delarue JC, May-Levin F, Mouriesse H, et al. Oestrogen and progesterone cytosolic receptors in clinically inflammatory tumors of the human breast. *Br. J*, 1981; 44:911-916.
  33. Chevallier B, Bastit P, Graic Y, et al. The Center H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer. Combined modality approach in 178 patients. *Br J cancer*, 1993; 67:594-601.
  34. Fields JN, Perez CA, Kuske RR, et al. Inflammatory carcinoma of the breast, treatment results on 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17:249-255.
  35. Barker JL, Montague ED, Peters LJ. Clinical experience with irradiation of inflammatory carcinoma of the breast with and without elective chemotherapy. *Cancer*, 1980; 45:625-629.
  36. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 1997; 4:452-461.
  37. 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; 40:321-329.

38. Gurney H, Harnett P, Kefford R, et al. Inflammatory breast cancer: enhanced local control with hyperfractionated radiotherapy and infusional vincristine, ifosfamide and epirubicin. *Aust N Z J Med*, 1998; 400-402.
39. Liauw SL, Benda RK, Morris CG, et al. Inflammatory breast carcinoma: outcomes with trimodality therapy for nonmetastatic disease. *Cancer*, 2004; 100:920-928
40. Cristofanilli M, Kau SW, Buzdar AU, et al. Paclitaxel significantly improves the prognosis in ER-negative inflammatory breast cancer (IBC): The M. D Anderson Cancer Center Experience (1974-2000). *Breast Cancer Res Treat*, 2002; 76(suppl 1):S158a.
41. Cristofanilli M, Fratarcangeli T, Esteva F, et al. Weekly high-dose paclitaxel (HD-P) has significant antitumor activity in inflammatory breast cancer (IBC). *Proceedings of the ECCO 11. Eur J Cancer*, 2001; 37:S173.
42. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer*, 2001; 92:1775-1782.
43. Krishnan C, Moline S, Anders K. Intravascular ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma mimicking inflammatory breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27:2563-5.
44. Kelten C, Kabudcu S, Sen N, et al. Secondary involvement of the breast in T-cell non-Hodgkin lymphoma, an unusual example mimicking inflammatory breast carcinoma. *Archives of Gynecology & Obstetrics*, 2009; 280:149-52.
45. Fernandes Torres R, Sacristan F, Del Pozo J, et al. Lupus mastitis, a mimicker of erysipelatoïdes breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60:1074-1076.