

İLTİHABİ MEME KANSERİ

Abut Kebudi, Uğur Deveci

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

INFLAMMATORY BREAST CANCER

ABSTRACT

Inflammatory breast cancer is one of the rarest and most aggressive forms of breast cancer, having relatively distinct clinicopathological features and the lowest survival rates. It has characteristic clinical findings, but may be confused with locally advanced breast cancer, which can present with the same physical findings. Biopsy can certainly help confirm the diagnosis. This type of breast cancer has not benefited significantly from the recent advances that have been made for the more common forms of the breast cancer. Breast conserving surgery for inflammatory breast cancer is contraindicated. Radical mastectomy alone for this disease resulted in less than a 5% survival rate at 5 years. Currently, the management of inflammatory breast cancer requires a multidisciplinary approach, which combines chemotherapy, surgery, and radiotherapy. This combination has improved the 5-year overall survival to 50%.

Key words: inflammation, breast, cancer

ÖZET

İltihabi meme kanseri (İMK), meme kanserleri arasında en nadir görülen ve kendine özgü patolojik yapısı ile, en düşük sağkalımı olan, en agresif seyirli hastalıktır. İMK'nin kendine özgü özellikleri olmasına rağmen lokal ileri meme kanseri ile karıştırılabilmektedir. Biyopsi tanının teyit edilmesini sağlar. Meme kanserinin bu türünde, diğer yaygın görülen meme kanseri türlerinde olan aksine, yeni gelişmelerden anlamlı fayda sağlanamamıştır. İMK için meme koruyucu cerrahi uygulanması kontrendikedir. Bu hastalık için tek başına radikal mastektomi uygulandığında 5 yıllık sağkalım %5'in altındadır. Günümüzde İMK tedavisi kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiden oluşan multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Bu yaklaşım 5 yıllık genel sağkalımı %50'ye çıkarabilmektedir.

Anahtar sözcükler: enflamasyon, meme, kanser

1914 yılında, ilk kez Bell tarafından "üzerindeki cildin mor renkte olduğu ciddi ağrılı tümör" şeklinde tanımlanmıştır (1). "Memenin inflamatuvar karsinomu" terimini 1924'te ilk kez kullanan Lee ve Tannenbaum, ciltte eritem ve portakal kabuğu görünümünü (peau d'orange) olan, hastalığın hızlı ilerlediği ve kötü prognozlu olduğu 28 meme kanseri olgusu tanımlamışlardır (2). Karakteristik histopatolojik bulgu, bazı olgularda gözlenen dermal lenfatiklerin tümör embolileri ile yaygın invazyonu olarak ifade edilmiştir.

Günümüzde, Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) İMK'ni T4d olarak ve "sıklıkla memede kitle olmadan ciltte diffüz eritem, ödem ve peau d'orange olan klinikopatolojik bir antite" şeklinde sınıflandırmaktadır. Burada özellikle İMK tanısının klinik bir tanı olduğu, dolayısıyla klinik tablonun olmadığı durumlarda dermal lenfatiklerin tutulumunun tanı için yeterli olamayacağı vurgulanmaktadır (3).

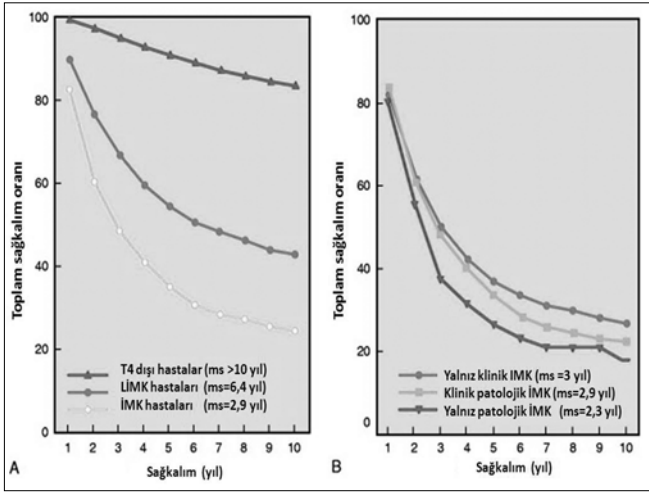
İltihabi semptomların mekanizmasında lenfovasküler tıkanmanın yanı sıra, tümörden kaynaklanan veya tümörün yol açtığı bazı inflamatuvar sitokinlerin etkisi olabileceği de ifade edilmektedir (4).

Ne yazık ki, hastalığın erken tanısı mümkün olmamaktadır (öncesinde kendi kendine muayene, klinik muayene ve mamografide belirti olmamaktadır). Genellikle İMK tanısı konduğunda hastalık ilerlemiştir ve bu durum hasta ve hekim arasında bazı huzursuzluklara yol açabilmektedir.

Epidemiyoloji

ABD'de İMK sıklığı tüm invazif meme kanserleri içinde %1-6 olarak belirtilmektedir (1,4). Fas, Cezayir, Tunus ve Mısır gibi dünyanın belli bölgelerinde ise, meme kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini İMK oluşturmaktadır (5).

Epidemiyolojik çalışmalar, İMK insidans oranının 1988-1990 arası yılda 100.000 kadında 2.0 iken, 1997-1999'da 100.000 kadında 2.5'a yükseldiğini göstermektedir (6). Bu değişim, bu dönemlerde diğer meme kanserleri tiplerinde azalma olurken meydana gelmiş olup anlamlıdır (7). İMK sıklığı siyah ırkta (100.000'de 3.1), beyaz ırka göre (100.000'de 2.2) ciddi derecede yüksektir (4). Ayrıca bu hastalıktaki medyan yaş, İMK'li olmayan meme kanserli hastalardan daha gençtir (58'e 63 gibi). Yine İMK'de yaşa bağlı sıklık



Şekil 1. Meme kanseri spesifik sağkalım eğrileri (SEER [Surveillance, Epidemiology, and End Results] verileri), **LİMK:** Lokal ileri meme kanseri, **İMK:** İltihabi meme kanseri, ms: medyan sağkalım)

oranları 50 yaşına kadar artmakta ve daha sonra düşerken, İMK'li olmayan kanserli hastalarda ise bu oran 50 yaşından sonra artmaya devam etmektedir (4).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1988-2000 arası verileri incelendiğinde, İMK'li kadınlarda medyan sağkalım süresi (2.9 yıl), lokal ileri meme kanserli (6.4 yıl) veya T4 olmayan meme kanserli hastalara (> 10 yıl) göre önemli derecede daha düşüktür (Şekil 1) (7). Ayrıca siyah ırkta sağkalım, beyaz ırka göre daha düşük bulunmuştur (2 yıla 3 yıl gibi). İMK'lı ve östrojen reseptörü (ER) negatif olan hastalarda sağkalım, ER pozitif hastalara göre daha kötü bulunmuştur. Yeni tanı konmuş İMK'lı hastaların %23'ünde metastatik hastalık saptanırken, İMK'lı olmayan kanser olgularında bu durum %4 gibidir (7).

Klinik özellikler

İMK hızla tipik olara 3 ayda gelişen cilt değişiklikleri ve memede büyüme ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta sıklıkla üç klinik varyantın olduğu düşünülmektedir: primer, sekonder ve gizli (okult) (Tablo 1). Gizli tipin daha iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (8). İMK'da duktal kanser bulunmakla beraber, lobüler ve medüller kanser de bulunabilmektedir. İMK sıklıkla ER negatiftir (yaklaşık %83), ve yüksek nükleer grad ve diğer kanser tiplerine göre daha yüksek oranda lenf nodu tutulumu vardır (9). Ek olarak, İMK'da tanı sırasındaki uzak metastaz oranı (yaklaşık %20), diğer kanser tiplerine göre daha yüksektir. Yüksek vücut kitle indeksine sahip meme kanserli hastalarda genel olarak daha kötü bir sağkalım da bildirilmiştir (10). Buna karşın, Chang ve ekibi İMK'li hastalarda obezitenin sağkalımı etkilemediğini bildirmişlerdir (10). Ayrıca İMK'li premenopozal kadınlarda sağkalım oranının, postmenopozal olanlara göre daha kötü bulunmuşlardır (10).

Tablo 1. İnflamatuvar Meme Kanseri'nin türleri.

| Tür | Özellik |
|----------|---|
| Primer | İnflamasyon bulguları Memede kitle palpe edilmez İpsilateral aksiller lenf nodlarında büyüme Klinik, radyolojik ve patolojik belirsiz invazif karsinom varlığı |
| Sekonder | Daha önce kanser bulunan memede cilt tutulumu Mastektomi sonrası karşı meme ya da Uzak ciltte nüks |
| Okult | Klinik gidiş ve davranış primer İMK'ya benzer Klinik inflamasyon bulgusu yoktur Histolojik örneklerde dermal lenfatiklerde tümör embolisi varlığı Daha iyi prognoz |

Genel olarak, İMK tanısı kötü prognoz belirtisidir ve mortalitesi diğer meme kanseri tiplerine göre yaklaşık iki kattır diyebiliriz. Meme kanserinde erken tanı, daha sınırlı cerrahi ile eşdeğer sonuçların alınması, radyoterapi, medikal tedavi ve hormonoterapi-deki yeni gelişmeler, genetik çalışmalar sonucu hasta sağlığı ile ilgili ciddi olumlu gelişmeler olmasına rağmen, İMK tedavisi ve sonuçlarında ne yazık ki önemli bir gelişme olmamıştır (11-16). Bu durum, aşağıdaki maddelerle açıklanabilir:

1. İMK'de çok erken evrede lenfovasküler invazyon veya emboli gelişmektedir. Bu durum, memede kitle olmasa da uzak metastaz geliştirebilmektedir (17).
2. Bu lenfovasküler embolilerin olması ve hastalığın memede yayılmaya eğilimli olması sonucu, meme koruyucu cerrahi bir seçenek olamamaktadır.
3. İMK'de aksiller lenf ganglionlarının tutulma şansı yüksek olduğu için, sentinel lenf bezi biyopsisi uygulamasının yeri yoktur.
4. İMK'de sıklıkla kitle olmamakta, hastalık lenfovasküler embolilerle vücuda yayılabilmektedir. Bu bakımdan erken tanı amacıyla yapılacak tarama mamografileri yararlı olmamaktadır.
5. İMK olgularının çoğu ER negatif oldukları için, tamoksifen ve kemoprevansiyon olguların çoğunda etkili değildir.
6. BRCA1, BRCA2 ve PTEN genetik yapıları birçok meme kanserinde predispozan faktör olmalarına rağmen, İMK'de predispozan faktör oldukları düşünülmemektedir.
7. İMK olgularında ciddi sayıda ER pozitif veya HER-2/neu ekspresyonunda artış görülebilmekte ve dolayısıyla tamoksifen veya trastuzumab'tan yarar görmeleri beklenmesine rağmen, genel sağkalımın bu ve benzer tedavilerle yalnızca minimal düzeldiği gösterilmiştir (18).

Ayrırcı tanı

Karakteristik klinik bulguları olmasına rağmen, İMK lokal ileri meme kanseri (LİMK) ile karıştırılabilmektedir. İyi bir anamnez, tedavi ve prognozunda ciddi farklılık olabilen bu iki hastalığı

Tablo 2. Lokal İleri Meme Kanseri (LİMİK) ile İnflamatuvar Meme Kanseri'nin (İMİK) karşılaştırılması.

| LİMİK | İMİK |
|--|---|
| Oluşumu uzun zaman alır (>3 ay) | Oluşumu kısadır (<3 ay) |
| Dermal lenfatik tutulumu yoktur | Dermal lenfatik tutulumu olasıdır |
| Sıklıkla hasta kitle palpe eder | Hasta hızlı, ilerleyici cilt değişikliklerini tarifler |
| Yaşlı hastalardır | Genç hastalardır |
| ER / PR pozitifliği sıktır | ER/PR negatifliği sıktır |
| | Sıklıkla pozitif lenf nodu tutulumu |
| | Sıklıkla yüksek tümör gradi |
| Mikrometastaz yoktur | Mikrometastaz olasıdır |
| Anjiyogenez ve lenfanjiyogenezde artış mümkündür | Anjiyogenez ve lenfanjiyogenezde artış olasıdır |
| Her-2/neu, Rhoc GTPase ve NF-κB sentezinde artış mümkündür | Her-2/neu, Rhoc GTPase ve NF-κB sentezinde artış olasıdır |
| Yaşla sıklık artar | Sıklık >50 yaşta plato yapar |
| 5 yıllık genel sağkalım %44-79 | 5 yıllık genel sağkalım %41 |

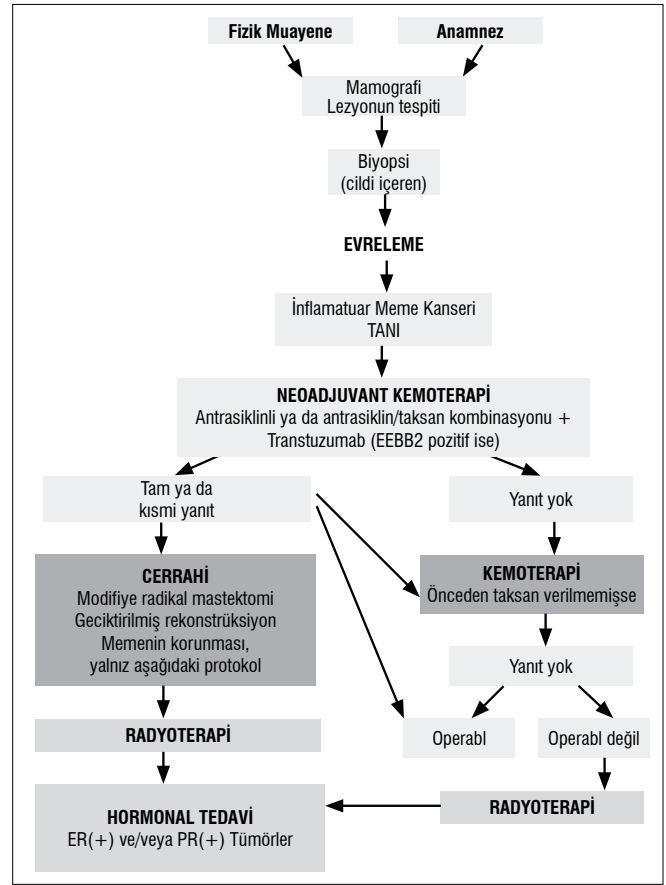
ayırma önemlidir. Önceleri LİMİK ve İMİK'nin aynı hastalık spektrumunun farklı noktaları olduğu düşünölmekteydi. Ancak, yapılan çalışmalar bu iki hastalık tablosunun klinik görünüm ve seyri açısından farklı antiteler olduğunu ortaya koymuştur (Tablo 2).

Tedavi stratejisi olarak, her iki hastalıkta da neoadjuvan kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi vardır. Ancak, uygulanan lokal tedavi ve beklenen sağkalım oranları farklıdır. İMİK'li hastalarda beklenti LİMİK hastalarından daha düşüktür, mortalite İMİK'lilerde LİMİK'lilerin iki katıdır (3). Hortobagyi ve ekibinin serisinde 5 yıllık genel sağkalım LİMİK evre IIIA hastalarında %79, IIIB'de %44 ve İMİK'lilerde ise %41 olarak saptanmıştır (19).

Mastit de ayırıcı tanıda önemlidir. Mastit tablosu genellikle laktasyon döneminde gelişmekte, cilt değişiklikleri (kızarıklık, hassasiyet, ödem) ve ateş, titreme, bitkinlik ve lökositoz ile kendini belli etmektedir (8). Abse gelişebilir. Mamografide normal bulgular veya artmış dansite görünümü, ultrasonografide artmış kanlanma, ciltte kalınlaşma ve abse görölebilmektedir (20). Mastit antibiyotik tedavisinden yarar görür, 2 haftalık tedaviye cevap vermezse İMİK'yi atlamamak için biyopsi yapmak gereklidir.

Radyasyon dermatiti İMİK'nden ayrılması gereken diğer bir durumdur. Burada sadece radyasyon sahasında ve güneş yanığı şeklinde bir görünüm vardır. Nemli bir cilt döküntüsü gelişebilir, bu da 2-3 haftada geçer. Ödem gelişmesi tipik değıldir (8).

Ayırıcı tanıda düşünölmeli gereken diğer hastalıklar meme lenfoması, Paget hastalığı, erizipel, tüberküloz, metastatik mide veya over kanseri, atopik dermatit, psöriazis, ekzema, idyopatik



Şekil 2. İnflamatuvar meme kanserinde tanı ve tedavi algoritması.
ER(+): Östrojen reseptör pozitif, PR(+): Progesteron reseptör pozitif

granülatöz mastit, sistemik lupus eritematozis, ve kalsiflaksis sayılabilir (21,22). Bu şekilde ayırt edilmesi gereken birçok hastalıkta için iyi bir anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, gerek göröürse steroidlerle deneme tedavisi ve biyopsi tanıda yardımcı olacaktır. Unutulmamalıdır ki, İMİK'nde tanıyı bir an önce koymakta hayati önem vardır.

Tanı yöntemleri

Radyolojik çalışmalar

İMİK klinik bir tanı olmasına rağmen, görüntüleme çalışmaları medeki hastalığın tanımlanması, karşı memenin ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesi, uzak metastazın araştırılması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi bakımından hastanın tam olarak incelenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu konuda mamografi, ultrasonografi (USG), Manyetik Rezonans (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografisi –Bilgisayarlı Tomografi birlikte görüntülemesi (PET-BT) önemlidir.

Mamografi: İMİK'nde en sık mamografik bulgular yaklaşık %83 oranında ciltte kalınlaşma ve %73 oranında trabeküler distorsiyon şeklindedir (22). 1988- 2000 yılları arasında yapılan geniş çalışmalarda İMİK'nde mamografide kitle görüntülenmesi %16 oranında

gerçekleşmiştir (23). 2003-2007 arası yapılan çalışmalarda ise, bu oran %32'ye kadar çıkmıştır (22). Bu farkın, mamografideki gelişmeye bağlı olduğu düşünölmektedir.

USG: İMK'nde ultrasonografi gerek memedeki lezyonun tanımlanmasında, gerekse de bölgesel lenf nodlarının durumunun saptanmasında faydalıdır. Farklı çalışmalarda memede kitle, yapısal distorsiyon ve ciltte kalınlaşma yaklaşık %95 oranında görölmüş ve bölgesel aksiller lenf nodlarındaki tutulum %93 oranında saptanabilmiştir (22). Ayrıca infraklavikuler, supraklavikuler ve internal mammarya nodlarının tutulumu da sırasıyla %50, %33 ve %13 oranlarında saptanmıştır (24). Ultrasonografi, bazı olgularda yapılacak bir biyopsi öncesi kitlenin yerinin saptanmasında da yararlıdır.

MR: MR görüntüleme İMK tanısında mamografi ve ultrasonografiden daha üstün bulunmuştur (20,22). Yang ve ekibinin yaptığı çalışmada primer meme lezyonunun ortaya konmasında MR %100, PET-BT % 96, USG %95 ve mamografi de %80 oranında başarılı bulunmuştur (22). MR'in hastanın MR cihazı içinde çektiği sıkıntı, tek koil çapının olması ve bu nedenle çok büyük veya küçük memeli hastaların MR'ının çekilememesi gibi dezavantajları vardır.

PET-BT: Bu yöntem aynı görüntü üstünde fonksiyonel ve anatomik bir görüntüleme sağlamaktadır (25). Yang ve ekibi PET-BT'yi İMK'li 24 hastada memedeki lezyonu tanımlamada %96 oranında başarılı bulmuşlar (22), Le-Petross ve ekibi de PET-BT'nin kendi olgularının %63'ünde multisentrisiteyi, %88'inde bölgesel nodal hastalığı ve %38'inde de uzak metastazı göstermekte başarılı bulmuşlardır.

İMK'li hastaların yaklaşık %25inde tanı sırasında uzak metastaz saptanmaktadır (26). Bu bakımdan bu hastalarda iyi bir anamnez, fizik muayene ve yukardaki tetkiklere ilaveten tüm vücut kemik sintigrafisi, toraks, karın ve baş BT tetkikleri, karaciğer enzimleri ve alkalin fosfat tetkiki gerekebilir.

Biyopsi

İMK klinikopatolojik bir hastalıktır ve biyopsi kesinlikle tanıyı doğrulamakta önemlidir. Dermal lenfatiklerde tümör embolileri olması İMK için spesifik kabul edilir; ancak, bu durum olguların ancak %75'ine varan oranda görölmektedir, yani tanı bu olmadan da konabilmektedir (8). Cerrahi cilt biyopsisi, ciltten punch biyopsi, palpabl kitle veya adenopati varsa bunlardan kor biyopsi tanıda yardımcıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin yararı sınırlıdır.

İMK'nde moleküler patogene z

Primer İMK'li kadınların hemen hemen tamamında tanı sırasında lenf nodu tutulumu ve yaklaşık üçte birinde de uzak metastaz vardır (27,28). Dolayısıyla, sağkalımı da düşük olan bir hastalıktır. İMK'nin bu kadar agresif seyretmesi bazı moleküler patolojik bulgularla açıklanabilir. İMK'indeki moleküler belirteçler Tabo 3'te ve rilmıştır.

Tablo 3. İnflamatuar Meme Kanseri'nde moleküler belirteçler.

| | İMK | İMK dışı |
|---------------|-----------|-------------|
| ER(-) | %56(88) | %36(88) |
| PR(-) | %70(88) | %49(88) |
| ERBB2(↑) | %52(118) | %25-30(119) |
| P53 (↑) | %57(95) | %37(95) |
| E-cadherin(↑) | %100(120) | %68(120) |
| RhoC (↑) | %90(101) | %38(101) |
| WISP3 (-) | %80(101) | %21(101) |

İMK: inflamatuar meme kanseri, ER: östrojen reseptör, PR: progesteron reseptör, (-): ekspresyonun olmaması, (↑): aşırı ekspresyon

Tedavi

İMK'nin tedavisi son 30 yılda çok değişmiştir. Tarihi olarak, İMK'nde tedavi olarak sadece radikal mastektomi uygulanması 5 yıllık sağkalımda %5'ten daha düşük bir sonuca yol açmıştır (29,30). Cerrahiye radyoterapi (RT) eklenmesi, genel sağkalımda bir düzelmeye yol açmadan lokorejyonal hastalık kontrolünü düzeltmiş ve bu durum İMK'nin erken aşamalarda bile sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmüştür (31,32). Ayrıca, en geniş serilerde cerrahi ve RT öncesi uygulanan primer sistemik kemoterapinin (KT) 5 yıllık sağkalımı %30-50'lere taşıdığı gösterilmiştir (33,34).

Bugün için, İMK'nin tedavisi içinde KT, cerrahi ve RT'nin bulunduğu multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir (24).

Kemoterapi

İMK tedavisinde tanıyı takiben ilk uygulanması gereken tedavi primer sistemik tedavi (neoadjuvan KT) olmalıdır. Bunun iki ana macı vardır: 1. Bu hastalıkta daha çok başlarda sistemik mikrometastazlar olduğu düşünölmekte kötü sağkalımda bu durumun önemi vurgulanmaktadır (4,24). Metastazlara etki etmek ilk amaçtır. 2. Tümör ve varsa aksilladaki tutulumun KT'ye verdiği cevabı görmek, hastalığın ciddiyetini anlamak ve hastayı operabl hale getirmek te ikinci amaçtır. Bu konuda İtalya'da Milan Ulusal kanser enstitüsü (35), Teksas Üniversitesi M.D. Anderson Kanser Merkezi (27,36-38) , Fransız Adjuvan Çalışma Grubu GETIS 02 (34), İngiliz Columbia çalışması (39) gibi birçok prospektif çalışma mevcuttur.

Ana tedavi antrasiklin bazlı kombinasyon şeklindedir. Tipik olarak FAC (siklofosamid, doksorubisin, 5-florourasil) veya FEC (siklofosamid, epirubisin, 5-florourasil) tedavisi uygulanmaktadır. Farklı gruplar karşılaştırıldığında hastaliksız sağkalım bakımından ana etken, "patolojik tam cevap" olarak bulunmuştur. Uzatılmış KT (dört veya daha fazla kez) bu cevabın alınmasında üç veya daha az KT uygulanmasından daha etkili bulunmuştur (27,40,41). Klinik tam cevap oranı, birkaç istisna hariç patolojik tam cevap ile uyumludur. Patolojik tam cevap, %13-30 arasında iken, klinik tam cevap daha yüksek oranda olup %70-90 gibidir. Antrasiklinli tedaviye taksanların (paklitaksel ve dosetaksel) eklenmesi özellikle

tedaviye yeterli yanıt alınmayan olgularda patolojik tam cevabı yükseltmiş ve genel sağkalımı da 41 aydan 52 aya uzatmıştır (42).

Son 10 yılda, daha iyi sonuçlar almak amacıyla yüksek doz KT ve stem hücresi veya kemik iliği nakli çalışmaları yapılmıştır (43-45). Toksisitesi yüksek olan bu yöntemde artmış yanıt gösterilse de genel ve hastalısız sağkalımda fark görülmemiştir. Ayrıca HER-2/neu pozitif hastalarda tedaviye trastuzumab ve lapatinib eklenmektedir. Dawood ve ekibinin yaptığı 111 hastalık seride %95 klinik cevap alınmış, ancak sağkalım karara bağlanmamıştır (46). Neoadjuvan tedaviye ek olarak antianjiyojenik bevakizumab (Avastin) tedavisi, tirozin kinaz inhibitörleri gibi tedaviler de gündemdedir (47).

Hormonal Tedavi (HT)

İMK'leri genellikle östrojen ve progesteron reseptör (ER ve PR) negatifler (48). Ancak, az sayıda ER veya PR pozitif hastada hastanın menopoz durumuna göre tamoksifen veya aromataz inhibitörleri ile adjuvan hormonoterapi eklenmelidir (49).

Cerrahi tedavi

İMK'li hastalarda KT sonrası mastektominin rolü tartışmalıdır. De Boer ve ekibinin 54 hastalık önce neoadjuvan KT, sonrasında yalnız RT veya cerrahi ve RT uygulanmış serisinde cerrahinin lokal nüksü azaltmada bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (50). Burada ilk grupta %42, ikinci grupta ise %34 gibi anlamlı farkı olmayan sonuçlar gözlenmiş, ayrıca hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın Kell ve Morrow tarafından literatür üzerinde yapılan çalışma, cerrahinin hastalığın kliniği hakkında ek bilgiler sağlanması, KT'ye yanıtın öğrenilmesi, ve lokal hastalık kontrolünü kolaylaştırılması ve dolayısıyla hastanın geleceği hakkında fikir yürütülebilmesi açısından yararlı olduğunu göstermiştir (51).

Günümüzde, üçlü tedavi (neoadjuvan KT+ cerrahi+ RT) ile ikili tedavinin (neoadjuvan KT+ cerrahi veya RT) kıyaslandığı randomize bir çalışma yoktur. Bu bakımdan, KT sonrası hastalığın lokal kontrolünün sağlanması, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımın en iyi şekilde sağlanması açısından tek mi yoksa ikili tedavinin mi verilmesinin daha etkili olacağını söylemek kolay değildir.

Cerrahi tedavi olarak, seçilecek tedavi modifiye radikal mastektomidir (MRM) (50). Ameliyat, KT tamamlandıktan 2-3 hafta sonra yapılmalıdır. Ameliyatta sınır negatifliğinin sağlanması çok önemlidir, çünkü pozitif sınır olduğu zaman lokal kontrol, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım olumsuz etkilenmektedir. Curcio ve ekibi İMK'li hastalarda yaptıkları çalışmada, 3 yıllık lokal kontrol, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı negatif sınırı olanlarda sırasıyla %60.3, %37.5 ve %47.4 olarak, pozitif sınırı olanlarda ise %31.3, %16.7 ve %0 olarak saptamışlardır (52). Retrospektif yapılan 485 İMK'li hastayı kapsayan İngiliz Columbia çalışmasında 1980-2000 yılları arasında mastektominin artan kullanımı lokorejyonel nüksüz sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelttiği gösterilmiştir (39). Mastektomi oranı 1980-1985 arası

%11 iken, 1996-2000 yılları arasında %69'a çıkmıştır. Lokorejyonel nüksüz 10 yıllık sağkalım mastektomi grubunda %63, mastektomi yapılmayan grupta ise %34 olarak saptanmıştır. 10 yıllık meme kanserine özel sağkalım mastektomi grubunda %37, meme koruyucu grupta ise %23 olarak saptanmış olup, bu değerler ise istatistiki olarak anlamlı değildir. Tüm bulgular ve meme koruyucu cerrahi yapıldığında kalabilecek hastalığın boyutu hakkında bir görüş ileri sürmenin zor olması bakımından İMK'li hastaların tedavisinde Meme koruyucu cerrahi önermek zordur (53). Ayrıca, mastektomi sonrası aynı seansta vücudun kendi dokusu veya protez ile rekonstrüksiyon, lokal nüks oranlarının yüksekliği, uygulanacak RT sonrası doku flebi veya protezin göreceği zarar, verilecek RT dozunun daha fazla olmasının gerekliliği bakımından önerilmemektedir (54-56). Aynı şekilde hastalığın lokal kontrolü yapılamayacağından cilt koruyucu mastektomi de kesinlikle önerilmemektedir.

İMK'li hastalarda %55-85 oranında aksiler tutulum bildirilmektedir (1). Gerek aksiler tutulum oranlarının yüksekliği ve gerekse de lenf yollarının tümör hücreleri tarafından tıkalı olması bakımından aksillayı değerlendirmede sentinel lenf bezi biyopsisi önerilmez, aksiler disseksiyon önerilir (57).

Radyoterapi

Sistemik KT ve mastektomiye takiben, radyasyon tedavisi metastazı olmayan tüm İMK'li hastalara önerilmektedir (1). Bu tip kanserlerde tüm çalışmalarda olmasa da genel olarak RT'nin lokal kontrolü arttırdığına dair kuvvetli eğilim vardır (58,59).

Bu konuda, Eastern Cooperative Onkoloji Grubu'nun lokal ileri meme kanseri olan ve 6 kez neoadjuvan kemohormonal tedavi sonrası progresyonu olmayan 332 kadında yaptığı çalışma değerlidir (59). Kadınlar yalnızca cerrahi uygulanan veya cerrahi ve sonrasında RT uygulanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. 9 yıllık takip sonucunda, genel sağkalım bakımından iki grup arasında bir fark görülmemiştir. Ancak, lokorejyonel başarısızlık oranları birinci grupta %27 iken, ikinci grupta %4 olarak saptanmıştır. Dolayısıyla, İMK gibi yüksek riskli meme kanseri hastalarında ek olarak RT önerilmektedir (60,61).

RT uygulamasında tüm lokorejyonel bölgenin (aksilla, supra, internal mammarya, göğüs duvarı) alan içine alınması çok önemlidir.

RT uygulamasında, ciltte fibrozis, telanjiektazi, lenfödem, iç organlarda yapabileceği olumsuz etkiler iyi değerlendirilmeli ve gerekli önlemler (bölgenin fotoğrafının çekilmesi, 3 boyutlu BT ile değerlendirme gibi) alınmalıdır.

Gelecekle ilgili görüşler

İMK, genellikle erken tanı konamayan, sıklıkla tanı konduğu anda zaten metastaz yapmış bulunan oldukça agresif seyirli bir hastalıktır. Neoadjuvan KT, cerrahi ve RT'nin de içinde bulunduğu kombine bir tedavi ile 5 yıllık sağkalım %50 oranına kadar getirilebilmiştir. Daha etkin bir tedavi için hastalığın moleküler yapısı araştırılmaktadır. Buradaki gelişmeler yeni tedavilere ışık

tutabilecektir. Bugün için, bazı moleküler belirteçler (anjiojenik faktörler, E-cadherin ve RhoC) ortaya konmuştur. Bir antianjiojenik inhibitörü olan bevacizumab araştırılmaktadır. Anti-VEGF ajanları, farnesyl transferaz inhibitörleri araştırılmaktadır (1,62).

Bir diğer çalışma M.D. Anderson'da yapılmakta, capecitabine (Xeloda) ve RT'nin birlikte uygulanması ile inoperabl meme kanserli hastaların %91 oranında operabl hale getirilebildiği ifade edilmektedir (63).

Sonuç olarak; İMK'nde bugün için olumsuz olan tablo, ancak erken tanı konabilir ve etkili tedaviler bulunabilirse değişebilecektir.

Özet

- İMK meme kanserinin en agresif bir türü olup, en kötü bir sonuca sahiptir. Fizik muayenede ödem, eritem ve peau d'orange gibi cilt değişiklikleri ile birlikte büyümüş bir meme mevcuttur. Bulgu ve semptomlar hızla ilerler.
- Ayırıcı tanıda mastit, travma, enflamatuvar bağ dokusu hastalıkları, bazı malign hastalıklar düşünölmeli ve şüphede durumunda biyopsi yapmakta acele edilmelidir.
- Biyopside dermal lenfatiklerin tutulması tipiktir.

Kaynaklar

1. Gonzales VN, Oh JL, Cristofanilli M, Babiera GV. Inflammatory Breast Cancer. In: Kuerer HM ed. Kuerer's Breast Surgical Oncology. China: The McGraw-Hill Companies 2010: 927-935.
2. Lee BJ, Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of the Memorial Hospital. Surgery, Gynecology & Obstetrics 1924;39:580-595.
3. Anderson WF, Chu KC, Chang S. Inflammatory breast carcinoma and noninflammatory locally advanced breast carcinoma: distinct clinicopathologic entities? J Clin Oncol 2003;15:2254-9. (PMID: 1280532)
4. Barsky SH, Mrozek E, Love R. Inflammatory Breast Cancer. In: Bland KI, Copeland EM. eds. The Breast, Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2009:1393-1401
5. Mourali N, Muenz LR, Tabbane F, Belhassen S, Bahi J, Levine PH. Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. Cancer 1980;15:2741-6. (PMID: 7448713)
6. Haagensen CD. Inflammatory carcinoma. In Disease of Breast, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1971:576-584
7. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005;6;97:966-75. (PMID: 15998949)
8. Resetskova E. Pathologic aspects of inflammatory breast carcinoma: part 1. Histomorphology and differential diagnosis. Semin Oncol 2008;35:25-32. (PMID:18308143)
9. Gong Y. Pathologic aspects of inflammatory breast cancer: part 2. Biologic insights into its aggressive phenotype. Semin Oncol 2008;35:33-40. (PMID: 18308144)

- Mamografide yoğunluk artışı, ciltte kalınlaşma, meme başında içeri çekilme gözlenebilir. Tümör yatağının markır ile işaretlenmesi gereklidir.
- USG lenf nodlarını değerlendirmede yararlıdır.
- MR tanı, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlıdır.
- Sistemik değerlendirmede fizik muayene, tüm vücut kemik sintigrafisi, toraks, karın ve baş bölgelerinin BT'si ve PET-BT kullanılabilir.
- CA 15-3 ve CEA gibi tümör belirteçleri geç nüksleri saptamakta yararlı olabilir.
- İMK tedavisinde neoadjuvan KT-cerrahi-RT ve eğer uygunsu HT ile birlikte kombine bir tedavi önerilmektedir.
- Standart KT antrasiklin ve taksanları kapsamaktadır.
- Cerrahi olarak MRM önerilmektedir.
- SLN biyopsisi, lenf yolları tümör embolileri ile tıkalı olup hatalı boyalı maddenin lenf noduna gitmesinin mümkün olamayabileceği bakımından ve ayrıca lenf nodu tutulumu yüksek oranda pozitif olup zaten aksiler disseksiyon gerekeceğinden önerilmektedir.
- cERBB2 pozitif tümörü olan hastalara trastuzumab verilecektir.

10. Chang S, Alderfer JR, Asmar L, Buzdar AU. Inflammatory breast cancer survival: the role of obesity and menopausal status at diagnosis. Breast Cancer Res Treat 2000;64:157-63. (PMID:11194451)
11. Abeloff MD, Wolff AC, Wood WC, et al. Cancer of the breast. In Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al (eds): Clinical Oncology, 3rd ed. Philadelphia, Chuechill Livingstone, 2004:2439.
12. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, Theriault RL, Singh G, Binkley SM, Sneige N, Buchholz TA, Ross MI, McNeese MD, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Singletary SE. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17:460-9. (PMID:10080586)
13. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. Eur Radiol 2004;14:1371-9. (PMID:14986052)
14. Greene FL, AJCC staging manual, 6th ed. New York: Springer Verlag 2002:235-281
15. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, Willett WC. Body size and risk of breast cancer. Am J Epidemiol 1997;1:1011-1019. (PMID:9169910)
16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, Pusztai L, Green MC, Arun BK, Giordano SH, Cristofanilli M, Frye DK, Smith TL, Hunt KK, Singletary SE, Sahin AA, Ewer MS, Buchholz TA, Berry D, Hortobagyi GN. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005;1:3676-3685. (PMID:15738535)

17. Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 1999;15:5079-5084. (PMID:10537277)
18. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Doxorubicin and cyclophosphamid followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with Her-2/neu positive operable breast cancer. Joint analysis of Clinical NSABP-B-31 and NCCTG-N9831. Presentation for American Society of Clinical Oncology, 2005; San Antonio Breast Cancer Conference, 2005.
19. Hortobagyi GN, Singletary SE, Buchholz TA. Locally advanced breast cancer. In: Singletary SE, Robb GL, Hortobagyi GN. *Advanced Therapy of Breast Disease*. 2nd ed. Hamilton ON: BC Decker. 2004:498-508
20. Candenosa G, Stroma. In: Candenosa G. *Breast Imaging Companion*. 3rd ed. Philadelphia: PA: 2008;368-423.
21. Bonilla LA, Dickson-Witmer D, Witmer DR, Kirby W. Calciphylaxis mimicking inflammatory breast cancer. *Breast J* 2007;13:514-6. (PMID:17760676)
22. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S, Resatkova E, Hortobagyi GN, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:417-26. (PMID: 17653852).
23. Günhan BI, Ustün EE, Memiş A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology* 2002;223:829-38.
24. Merajver SD, Iniesta MD, Sabel MS. *Inflammatory Breast Cancer*. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK eds. *Disease of the Breast* 4th. Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2010:762-773
25. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-1379. (PMID: 10945530)
26. Wingo PA, Jamison PM, Young JL, Gargiullo P. Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2004;15:321-328. (PMID: 15090727)
27. Merajver SD, Weber BL, Cody R, Zhang D, Strawderman M, Calzone KA, LeClaire V, Levin A, Irani J, Halvie M, August D, Wicha M, Lichter A, Pierce LJ. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997;15:2873-2881. (PMID: 9256131)
28. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024. (PMID: 1588366)
29. Treves N. The inoperability of inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1959;109:240-242. (PMID: 13676000)
30. Bozzetti F, Saccozzi R, De Lena M, Salvadori B. Inflammatory cancer of the breast: analysis of 114 cases. *J Surg Oncol* 1981;18:355-361. (PMID: 7321565).
31. Atkins LH, Horrigan WD. Treatment of locally advanced carcinoma of the breast with roentgen therapy and simple mastectomy. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1961;85:860-864.
32. Toonkel LM, Fix I, Jacobson LH, Bamberg N, Wallach CB. Locally advanced breast carcinoma: results with combined regional therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1583-1587. (PMID: 3759583)
33. Bauer RL, Busch E, Levine E, Edge SB. Therapy for inflammatory breast cancer: impact of doxorubicin-based therapy. *Ann Surg Oncol* 1995;2:288-294. (PMID: 7552616)
34. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P, Fumoleau P, Fargeot P, Clavere P, Chevallier B. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 2006;110:2535-2544. (PMID: 17054108)
35. De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P, Veronesi U, Bonadonna G. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981;4:229-236. (PMID: 7026073)
36. Chevallier B, Bastit P, Graic Y, Menard JF, Dauce JP, Julien JP, Clavier B, Kunlin A, D'Anjou J. The Centre H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer. Combined modality approach in 178 patients. *Br J Cancer* 1993;67:594-601. (PMID: 8439510)
37. Fastenberg NA, Martin RG, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Montague ED, Blumenschein GR, Jessup JM. Management of inflammatory carcinoma of the breast. A combined modality approach. *Am J Clin Oncol* 1985;8:134-141. (PMID: 3841746)
38. Rouëssé J, Friedman S, Sarrazin D, Mouriesse H, Le Chevalier T, Arriagada R, Spielmann M, Papacharalambous A, May-Levin F. Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: a study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1986;4:1765-1771. (PMID: 3783202)
39. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, Allan SJ, Truong PT. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:1941-1950. (PMID: 15774787)
40. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN Jr, Bader J, Wesley MN, Steinberg SM, Lippman ME. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987;15:3889-3894. (PMID:3036348)
41. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;15:2507-2516. (PMID: 3056604).
42. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004;4:415-419. (PMID: 15023242)
43. Fields KK, Elfenbein GJ, Perkins JB, Ballester OF, Goldstein SC, Heimenz JW, Saez RA, Sullivan DM, Partyka JS, Kronish LA. Defining the role of novel high-dose chemotherapy regimens for the treatment of high-risk breast cancer. *Semin Oncol* 1998;25:1-6. (PMID: 9578055).
44. Schwartzberg LS, Weaver CH, Campos L, Tauer K, Smith R, Zhen B, Birch R, Murphy MN, Buckner CD. High-Dose Chemotherapy with Peripheral Blood Stem Cell Support for Operable Locally Advanced Noninflammatory Carcinoma of the Breast. *Breast J* 1999;5:238-245. (PMID: 11348294)
45. Arun B, Slack R, Gehan E, Spitzer T, Meehan KR. Survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with inflammatory breast carcinoma. 1999;1:93-99. (PMID: 9921979)
46. Dawood S, Broglio K, Gong Y, Yang WT, Cristofanilli M, Kau SW, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM; Inflammatory Breast Cancer Research Group. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;119:1905-1911. (PMID: 18300243)
47. Wedam SB, Low JA, Yang SX, Chow CK, Choyke P, Danforth D, Hewitt SM, Berman A, Steinberg SM, Liewehr DJ, Plehn J, Doshi A, Thomasson D, McCarthy N, Koeppen H, Sherman M, Zujewski J, Camphausen K, Chen H, Swain SM. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;10:769-777. (PMID: 16391297)
48. Paradiso A, Tommasi S, Brandi M, Marzullo F, Simone G, Lorusso V, Mangia A, De Lena M. Cell kinetics and hormonal receptor status in inflammatory breast carcinoma. Comparison with locally advanced disease. *Cancer* 1989;1:1922-1927. (PMID:2790702)

49. Giordano SH, Hortobagyi GN. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed. *Breast Cancer Res* 2003;5:284-288. (PMID: 14580242)
50. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, Walsh G, Ashley S, Smith IE. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol* 2000;11:1147-1153. (PMID: 11061610)
51. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis* 2006;22:67-73. (PMID: 16735788)
52. Curcio LD, Rupp E, Williams WL, Chu DZ, Clarke K, Odom-Maryon T, Ellenhorn JD, Somlo G, Wagman LD. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer--a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol* 1999;6:249-254. (PMID: 10340883)
53. Singletary SE. Surgical management of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008;35:72-77. (PMID: 18308148)
54. Chin PL, Andersen JS, Somlo G, Chu DZ, Schwarz RE, Ellenhorn JD. Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? *J Am Coll Surg* 2000;190:304-309. (PMID: 10703855)
55. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2000;108:78-82. (PMID: 11420508)
56. Kronowitz SJ, Robb GL. Breast reconstruction with postmastectomy radiation therapy: current issues. *Plast Reconstr Surg* 2004;15;114:950-960. (PMID: 15468404)
57. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;20:7703-7720. (PMID: 16157938)
58. Buchholz TA, Tucker SL, Moore RA, McNeese MD, Strom EA, Jhingrin A, Hortobagyi GN, Singletary SE, Champlin RE. Importance of radiation therapy for breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;15:337-343. (PMID: 10661340)
59. Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, Richter MP, Solin LJ, Gilchrist KW, Tormey DC, Veeder M, Falkson G. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997;15:1138-1149. (PMID: 9070491)
60. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 2:949-955. (PMID: 9395428)
61. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivetto IA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 2:956-962. (PMID: 9309100)
62. Cristofanilli M, Boussem H, Beselga J, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC) [abstract]. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: S5
63. Woodward WA, Buchholz TA. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008; 35:78-86. (PMID: 18308149)

Correspondence

Uğur Deveci
Tel : +90(216) 444 06 20
E-Posta : opdrdeveci@yahoo.com