

İLERLEMİŞ MEME KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE YENİ BİR GELİŞME: NEO-ADJUVAN KEMOTERAPİ VEYA PREOPERATİF KEMOTERAPİ

A recent improvement in the treatment of advanced breast cancers:
Neo-adjuvant chemotherapy

Nihat Bengisu¹, Oktay Banlı²

Özet: Son yıllarda teşhisi iyi yapılmış lokal veya sistemik, ilerlemiş meme kanserlerinde yeni bir tedavi şekli olarak tavsiye edilen neo-adjuvan kemoterapinin başarılı sonuçlar verdiği, öteden beri prognozu en kötü ve inoperabl kabul edilmiş olan inflamatuvar meme kanserlerinin (İMK) dahi bu metod ile kürabl ve operabl olabileceği gözlenmiştir. Neo-adjuvan kemoterapiyle İMK gibi lokal veya sistemik, ilerlemiş bütün meme kanserlerinde %37 lere varan komplet ve % 97 lere varan kısmi remisyon saptanmıştır (9,18). Öte yandan, inoperabl T3 ve T4 meme kanserlerinin operabl duruma gelebildikleri, hatta bunların %27 sinde memeyi koruyucu ameliyat imkânı elde edilebildiği görülmüştür (6,15). Sistemik Neo-adjuvan kanser tedavisine alternatif bir başka preoperatif kemoterapi olan primer intraarterial (loko-regional) kemoterapi ile de %78-100'e varan remisyon ve %14'e düşürülebilen residiv saptanmıştır.(1,5,8,13,21) Henüz standart şemalar belirlenmemiş olmakla beraber sağkalım dahil erken sonuçları olumlu görülen neo-adjuvan kemoterapi, kısa sürede genel kabul görmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Neo-adjuvan Kemoterapi

Summary: The neo-adjuvant chemotherapy which is presented as a new method of treatment, promised excellent results in the recent years in the locally progressed or systemic breast cancers. It is reported that even the inflammatory breast cancer (IMC), which is believed as an inoperable cancer and having the worst prognosis for many years, observed to be operable and curable after the introduction of the preoperative chemotherapy. As for the many reports the neo-adjuvant chemotherapy may supply complete remission in 37% and partial remission in 97% of the locally progressed or systemic breast cancers, like IMC (9,18). On the other hand, the T3 or T4 (inoperable) breast cancers may turn to be operable, even a conserving operation may be induced in 27% of such cases. (6,15). An alternative method to systemic neo-adjuvant chemotherapy, is the primary intraarterial (loco-regional) chemotherapy; which may increase the remission to 78% or even to 100%, and may decrease the residual tumor rate to 14%, (1,5,8,13,21). Although no standart protocol has been described, yet, the neo-adjuvant chemotherapy has afforded a general accept in a short time.

Key Words: Chemotherapy, Neo-adjuvant Chemotherapy

Her meme kanseri, klinik olarak teşhis edildiğinde, hem lokal, hem de sistemik bir hastalık olarak ele alınmalıdır.

Lokal olarak kanserin kontrolü en iyi, cerrahi ile sağlanır. Hastanın ve hastalığın durumuna göre buna radyoterapiyi ve/veya kemoterapiyi eklemek daha iyi sonuçlar vermektedir. Sistemik olarak kanser-

rin en iyi kontrolü artık kombine kemo-hormonoterapi ve immünoterapi ile sağlanmaktadır. Kombine tedavilerin amacı hastalısız dönemi uzatmak, iyileşme hızını artırmak, yaşam süresini uzatmaktır.

Premenapozal kadınlarda adjuvan kemoterapi ve ablativ hormon tedavisi (ooforektomi) sayesinde; post menapozal kadınlarda ise özellikle hormon reseptörü pozitif olanlarda, Tamoxifen (adjuvan hormon) tedavi sayesinde hastalısız dönemin ve yaşam süresinin anlamlı olarak uzatılması sağlanmaktadır (2).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 38039 KAYSERİ
Genel Cerrahi, Prof.Dr.1, Araş.Gör.Dr.2.

Geliş tarihi : 03 Şubat 1993

İnflamatuar meme kanseri gibi, lokal ilerlemiş T4d meme kanserlerinde, preoperatif kemoterapi (neo-adjuvan kemoterapi) sayesinde operabilite şansının yükseldiğine (2) ve kombine uygulamaların etkin bir tedavi sağladığına yönelik yayımlar giderek çoğalmaktadır (3,21). İlerlemiş meme kanserlerinde preoperatif verilecek böyle bir tedavinin etkinliği en iyi, cerrahi örneklerin incelenmesi ile anlaşılmaktadır (11).

Neo-adjuvan kemoterapi, preoperatif kemoterapi ve postoperatif uygulanacak kemoterapi protokolleri birlikte mütalâ edilmelidir. Böylece kanserin lokal kontrolü ve hastalısız döneminin uzaması temin edilmiş olur (2).

Preoperatif kemoterapi başlanmadan önce hastalığın kesin bir histopatolojik teşhisinin ve sistemik yaygınlığının veya evresinin saptanması gereklidir. TNM sınıflaması bu amaçla kullanılabilen en uygun yöntemdir (Tablo 1).

Tablo 1. TNM sınıflaması

| | | | |
|------|-------|----------------------------|---|
| Evre | 0 : | Tis-No - M ₀ | T (Tümör) |
| Evre | I : | T1 -No - M ₀ | Tx : Primer tümör belirsiz |
| Evre | IIa | To - N1 M ₀ | To : Primer tümör yok |
| | | T1 N1M ₀ | Tis : Karsinoma insitu |
| | | T2NoM ₀ | T1 : En geniş tümör çapı ≤ 2 cm |
| | IIb | T2 N1 M ₀ | T1a : 0.5 |
| | | T3 No M ₀ | T1b : 0.5-1 cm |
| Evre | III a | To N2 M ₀ | T1c : 1-2 cm |
| | | T1 N2 M ₀ | T2 : 2-5 cm |
| | | T2 N2 M ₀ | T3 : 5 cm |
| | | T3 N1-2 M ₀ | T4: Herhangi bir büyüklükte ancak göğüs duvarı ve deriye yayılmış tümör |
| | IIIb | T4 Tüm N M ₀ | T4a: Göğüs duvarına yayılmış, |
| | | Tüm T N3 M ₀ | T4b : Ödem, ülserasyon, satelit deri nodülleri |
| | | Tüm T Tüm N M ₀ | T4c : T4a + T4b |
| | | Tüm T Tüm N M ₀ | T4d: İnflamatuar meme Ca |
| Evre | IV | Tüm T Tüm N M ₁ | N (lenf nodları) |
| | | | Nx : Değerlendirilemeyen lenf nodları |
| | | | No : Rejyonel lenf nodu metastazı yok |
| | | | N1 : İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı |
| | | | N2 : Pake yapmış ipsilateral lenf nodu metastazı |
| | | | N3 : İpsilateral parasternal lenf nodu metastazı |
| | | | M (Uzak Metastaz) |
| | | | Mx : Uzak metastaz belirsiz |
| | | | Mo : Uzak metastaz yok |
| | | | M1 : Uzak metastazlar var |
| | | | (supraklavikuler lenf nodlarına metastaz dahil) |

Lokal ilerlemiş meme karsinomlarında primer kemoterapi: Lokal ilerlemiş meme kanserleri tüm meme kanserlerinin % 10-15'ini oluştururlar. Bu gruba yavaş büyüyen T3-T4 tümörler veya agresif lenf metastazı yapmış N2 - N3-M1 olan T1-T2 kanserleri ve T4d inflamatuvar Meme Kanseri (IMK) dahildir.

Uzun yıllardır IMK inoperabl kabul edilmiş olan, prognozu son derece kötü bir meme kanseridir. Son zamanlarda bunlarda neoadjuvan kemoterapi ile remisyon sağlanarak radikal bir rezeksiyon ve radyoterapi ile hayli başarılı neticeler görülmektedir (2).

İlk defa 1982 yılında Dr. Perloff ve Dr. Lesnick ilerlemiş (Stage III) meme kanseri bulunan 17 hasta üzerinde pre ve postoperatif kombine tedavi uygulamışlar ve hastalısız süreyi 29 ve yaşam süresini de ortalama 40 aya yükseltebilmişlerdir. Preoperatif neoadjuvan kemoterapi uygulanan bu hastalarda primer tümörün küçülerek rezektabl hale geldiği görülmüş ve ciddi bir cerrahi komplikasyona yol açmadığı saptanmıştır (17).

Tablo 2. Evre III ve IV meme kanserlerinde uygulanmış kemoterapi protokolleri

| | |
|-----------|---|
| 1. Grup : | Cyclophosphamide - Methotraxate-5 FU (CMF); 3 veya 4 siklus |
| 2. Grup : | 5 FU - Adriamycin - Cyclophosphamide (FAC); 3 veya 4 siklus |
| 3. Grup : | 5 FU - Epirubycin - Cyclophosphamide (FEC); 3 siklus |
| 4. Grup : | 5 FU - Mitoxantrone - Cyclophosphamide (FMC); 3 siklus |

Hortobagyi ve arkadaşları lokal ilerlemiş İMK'li 193 hastaya preoperatif neo-adjuvan tedavi uygulamışlar ve 3 siklustan fazla Vincristine-Adriamycin-Cyclophosphamide-Prednisone (VACP) vererek bunların 17'sinde komplet remisyona sağlamışlar ve 54'ünde de tümörün çapını 1 cm'nin altına düşürmüşlerdir (14).

Gardin ve ark; 51'i İMK olan ilerlemiş meme kanserli 125 hastada preoperatif 3 siklus 5 FU-Adriamycin-Cyclophosphamide kombinasyonu ile 12 hastada histolojik komplet remisyona, 69 hastada kısmî remisyona sağlamışlardır (12).

Wygoda ve arkadaşları yine benzer 24 hastaya preoperatif 5 FU-Adriamycin-Cyclophosphamide vermişler ve 3 hastada komplet remisyona sağlamışlardır. Ortalama 15 aylık bir gözlemlerde hastalarında rezidiv tümör görmediklerini bildirmişlerdir (20).

Cocconi ve arkadaşları yine benzer 49 hastaya Tamoxifen'li ve Tamoxifen'siz Cyclophosphamide + Mitomycine C+5 FU (CMF) protokolü uygulamışlardır. Tamoxifen'li grupta % 64, Tamoxifen'siz grupta % 71 remisyona sağlamışlardır. Bu hastalarda yaşam süresini birinci grupta ortalama 7.5, ikinci grupta 17 ay olarak bildirmişlerdir (7).

İnflamatuvar meme kanserlerinde neo-adjuvan kemoterapi: Öteden beri inoperable kabul edilen İnflamatuvar meme kanserlerinde (İMK) son zamanlarda neo-adjuvan kemoterapi + cerrahi tedavi ile çeşitli başarılı çalışmalar yayınlanmıştır. De Lena ve arkadaşları 36 hastaya 4 siklus Adriamycin ve Vincristine uygulamışlar ve 7 hastada komplet, 17 hastada parsiyel remisyona bildirmişlerdir (9).

Fastenberg ve arkadaşları, 63 hastada 5 FU - Adriamycin- Cyclophosphamide şeması ve Etiny-lestradiole kombinasyonunda, 9 komplet, 34 parsiyel remisyona bildirmişlerdir (10). Roche ve arkadaşları 29 hastaya 5FU-Epirubycin-Cyclophosphamide şemasını 4 siklus uygulamışlar ve 11'inde komplet olmak üzere % 97'sinde yüksek remisyona rapor etmişlerdir. Ancak bu seride yaşam süreleri bildirilmemiştir (18).

Memeyi koruyucu kanser cerrahisini kolaylaştırmaya yönelik neo-adjuvan kemoterapi çalışmaları: Cloesen-Dejardin ve arkadaşları 5 FU-Mitoxantrone ve Cyclophosphamide ile 40 hastayı tedavi etmişler % 25'inde komplet, % 20'sinde parsiyel, % 10'unda histolojik remisyona bildirmişlerdir. Cerrahi spesimenlerin histopatolojik incelenmesinde, % 50'sinde nekroz ve fibrozis gibi kemoterapinin etkili olduğunu gösteren bulgular saptamışlardır (6).

Hortobagyi ve arkadaşları % 43'ü T4, % 30 'u T3 olan 86 meme kanserini 4 siklus 5 FU-Adriamycin-Cyclophosphamide ile tedavi ettikten sonra segmentektomi yapmışlar, 12 vakada komplet, 52 vakada parsiyel remisyona saptamışlardır. Bu seride % 27 vakada memeyi koruyucu tedavi yapmışlar ve bütün vakaların % 16'sının T4 evresinde olduğunu bildirmişlerdir. Sekizbuçuk aylık gözlemlerde tüm vakalarda lokal rezidivin, anlamlı derecede düştüğünü saptamışlardır. Yine aynı ekip preoperatif Vincristine - Adriamycin - Cyclophosphamide - Prednisone (VACP) şemasını 100 hastaya 3 siklus halinde uygulamışlar, ardından tüm hastalarda mastektomi yapmışlardır; 19 hastada histolojik komplet remisyona, % 70 vakada ise parsiyel remisyona göstermişlerdir (15).

Misser ve arkadaşları gonadotropin releasing hormon (GnRH) analogu olan Triptorelin ve Antracycline içeren kemoterapi kombinasyonunu 6 ay uyguladıkları 40 hastada % 75'lik klinik remisyona sağlamışlardır. Klinik remisyona sağlanan 13 hastanın 7'sinde remisyona histolojik olarak da gösterilmiştir. Parsiyel remisyona için histolojik remisyona ek olarak rezidiv tümörün 5 mm den küçük olması kriter kabul edilmiştir. Yine aksiller metastaz bulgusu olan 16 hasta ile geç dönemdeki 5 hastada tümörün histolojik olarak kaybolduğu gösterilmiştir (16).

Bonadonna ve arkadaşları ise, daha değişik neo-adjuvan kemoterapi protokolleri denemişlerdir. Meme kanseri üç cm'den büyük 198 hastayı 4 gruba ayırmışlar, herbirine farklı kemoterapi kombinasyonları uygulanmıştır (Tablo 2).

Bu protokollerin uygulanması sonucunda ortalama, % 77 vakada komplet veya parsiyel remisyona, % 3'ünde ise progresyona saptanmıştır. Üç cm'den küçük tümör olan hastaların % 80'inde tümör tamamen ortadan kalkmıştır. Opere edilen 88 hastanın % 90'ında memeyi koruyucu cerrahi imkânı elde edilmiştir ve 8 vakada histolojik komplet remisyona gösterilebilmiştir. Sonuçlar üzerinde preoperatif kemoterapi şemalarının sürelerinin, yaşın ve menopozun etkili olmadığını ancak, hormon reseptörü negatif olanların pozitif olanlara göre kemoterapiye daha iyi cevap verdiklerini söylemişlerdir. Kürlerde CMF'nin en sakın, FNC'nin ise en miyelotoksik şema olduğu bildirilmiştir. Bu otörler üç cm'den büyük tümörlerde preoperatif radyoterapi ile preoperatif kemoterapi kombinasyonunun primer mastektomiye üstün bir alternatif olduğunu ileri sürmüşler; ancak bu vakalarda yaşam sürelerine ait bilgiler vermemişlerdir (4).

Geniş lokal rezidivlerde preoperatif kemoterapi: Geniş lokal rezidivlerde prensip, aynen ilerlemiş lokal tümörlerde olduğu gibidir. Çünkü çoğunda uzak metastaz vardır. Bunlara adjuvan kemoterapi ardından kısa etkili kemoterapi uygulanmaktadır. Bu tedaviler palyasyona yönelik olup muhtelif kemoterapi şemalarının etkili olduğu bildirilse de henüz prognoz değişmemektedir (2).

Primer intraarteriyel kemoterapi: Primer intraarteriyel kemoterapi hem primer ilerlemiş, hem de geniş lokal rezidivlerde, ayrıca inflamatuvar meme kanserlerinde, artan sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntem A. subclavia, A. femoralis veya A. brachialis'e konan kateterlerle sağlanmaktadır. Arteria subclavia yolu ile hastalıklı sahaya yeterli ilaç perfüzyonu sağlanamamaktadır. Anjio-komputerize tomografik kontrollerde A. mamaria interna veya A. thoracica lateralis yolu ile selektif meme perfüzyonunun % 40-90 arasında olduğu saptanmıştır (13).

Primer intraarteriyel kemoterapi ile Aigner ve ar-

kadaşları 49 vakadan 16'sında komplet, 23'ünde parsiyel olmak üzere % 78 remisyona elde etmişlerdir. Bu çalışmada Mitomycin C - 5 FU şeması uygulanmıştır (1).

Morere ve arkadaşları 17 hastada % 65 başarı bildirmişlerdir. Çalışmada onar günlük 2 siklus halinde, günde 8 saat süreyle Bleomycin, Cysplatin ve Mitomycin C uygulanmışlar; bir komplet, 10 parsiyel remisyona elde etmişlerdir (1).

Chen ve arkadaşları 30 hastada 5 FU - Adriamycin - Mitomycin C ile % 93'lük bir remisyona bildirmişlerdir. Bunların 3'ü komplet, 25'i parsiyel remisyondur (21). De Dycker, Mitoxantrone ile 32 hastada % 50 remisyona elde etmişlerdir. Böylece T4 b-c ve T4 d (IMK) inoperable tümörlerde 8 hafta sonunda bu monoterapi ile operabilite % 90'a yaklaşmıştır (8). Wang ve arkadaşları 25 vakada intraarteriyel infüzyon kemoterapi ile % 100'lük remisyona tespit etmişlerdir. Bunların 22'si parsiyel, 3'ü ise komplet remisyondur (19). Halen prognostik çalışmalara hız verilmiş olup, Aigner ve arkadaşları ortalama 6-8 aylık gözlem süresinde lokal rezidiv % 28 olduğunu söylemişlerdir (1). Chen, 30 hastada (T3-T4, N0-3, M0-1) olan 30 hastada 3 yıllık yaşam süresinin % 20 olduğunu ifade etmiştir (5). De Dycker, 40 aylık bir çalışmada lokal rezidiv % 14, ortalama yaşam süresinin 20 ay olduğunu bildirmişlerdir (8).

Stephens ve arkadaşları 27 hastaya Adriamycin, 5 FU, Vincristine ve Methotrexate şemasını 3-6 hafta süre ile hergün uygulamışlar ve IMK olmayan ilerlemiş vakalarda 5 yıllık yaşamı % 69 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 6 vakada cerrahi yerine radyoterapi uygulanmış ve 3 hasta 5 yıl tümörsüz yaşamıştır. İnflamatuvar meme kanserli 5 hastadan birisinde tümör kontrol edilebilmiş ve hasta 5 yıl yaşatılabilmştir.

Sonuç olarak şunu diyebiliriz; Primer neo-adjuvan kemoterapi (preoperatif kemoterapi) klinikte uygulanabilir bir metottur ve inoperabl meme kanserlerinde operabiliteyi ve yaşam süresini artırmaktadır; dolayısıyla artık inoperabl meme kanserlerinde genel kabul görmüş ve standart hale gelmesi gereken bir tedavi metodudur. Özellikle lokal ilerlemiş me-

me kanserleri veya inflamatuvar meme kanserleri gibi inoperabl vakalarda primer kemoterapi ümit vaat etmektedir.

Büyük tümörlerde ise preoperatif kemoterapi, kitleleri küçültmekte ve hastalığın evresini daha düşük bir seviyeye getirebilmektedir. Böylece operabilite sınırlarını genişletmekte hatta meme koruyucu operasyonlara imkan sağlamaktadır. Ayrıca, preoperatif kemoterapiye alınan klinik cevap postoperatif adjuvan kemoterapi için tümörün duyarlılığı konusunda bilgi vermektedir. Tümörün kemoterapiye cevap verip vermediğini operasyon spesmeninde nekroz ve fibrozis bulgularına bakarak, histolojik olarak da söylemek mümkündür. Tüm çalışmalar karşılaştırıldığında ortalama % 75'lik bir klinik remisyon olduğu, bunun % 20 vakada komplet bir remisyon olduğu görülmektedir.

Neo-adjuvan tedavi aksiller lenf bezi tutulumunda da etkili görülmektedir. Hatta lokal ilerlemiş vakalarda ve inflamatuvar meme kanserlerinde lokal tümör kontrolü ve yaşama süresi bakımından bu kemoterapinin operasyon + radyoterapi ile aynı değerde olduğunu söylemek mümkündür. Burada ayrıca radyoterapinin rolü gündeme gelmektedir. Dolayısıyla inflamatuvar meme kanserlerinde ve memeyi koruyucu tedavilerde postoperatif radyoterapinin değişmez bir konsept olduğunu bir kez daha hatırlatmakta fayda vardır.

Öte yandan yüksek perfüzyonlu primer intraarteriyel kemoterapi de ve yüksek lokal etki ve az sistemik toksik etki ile ilerisi için umut vermektedir. Neo-adjuvan kemoterapi çalışmalarımızda da olumlu sonuçlar vermekle birlikte henüz istatistikî anlam taşıyan yeterli tecrübemiz yoktur.

KAYNAKLAR

1. Aigner K R, Walther H, Thiem N, Müller H: *Intraarterial infusion of MMC, 5-FU/folinic acid for recurrent breast cancer-a phase II study in 49 patients. 4 th International Conference on Advances in Regional Cancer Therapy. Berchtesgaden. Meeting Abstract G 23, 1987.*
2. Bastert G, Schmid H: *Praoperative chemotherapie beim mammarcarcinom Der Chirurg 63: 469-476 1992.*
3. Brun B, Otmegzguine Y: *Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. Cancer 61: 1096-1103, 1988.*
4. Bonadonna G, Veronesi U, Brambila C. et al: *Primary chemotherapy to avoid mastectomy in resectable breast cancer measuring > 3 cm. Third International Congress on Neo-adjuvant Chemotherapy, Paris, Abstract B 34, 1991.*
5. Chen C M, Lui W Y, P'Eng F K: *Intraarterial infusion chemotherapy as induction therapy for locally advanced breast cancer 4th International Conference on Advances in Regional Cancer Therapy, Berchtesgaden, Meeting Abstract G 27, 1989.*
6. Closon-Dejardin M T, Lemaire M, Focan C. et al: *Neo-adjuvant chemotherapy with Mitoxantron, 5-Fluorouracil and Cyclophosphamide for T2, T3 primary breast cancer a phase-II study. Ann Oncol 1: 23 - 27, 1990. [Suppl].*
7. Cocconi G, Di Blasio B, Bisagni G, et al: *Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective randomized study. Am J Clin Oncol 13: 226-231, 1990.*
8. De Dycker R P, Timmermann J, Schumacher T: *Arterial regional chemotherapy of advanced breast cancer -4-year survival. 4th International Conference on Advances in Regional Cancer Therapy Berchtesgaden, Meeting Abstract, G 3, 1989.*
9. De Lena M, Varini M, Zucali R: *Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Cancer Clin Trials 4: 229-233, 1981.*
10. Fastenberg N A, Buzdar A U, Montague E D: *Management of inflammatory carcinoma of the breast: A combined modality approach. Am J Clin Oncol 8: 134-140, 1985.*
11. Feldman D, Hortobagyi G.N: *Pathological assesment of response to induction chemotherapy in breast. Cancer 46: 2578-2581, 1986.*
12. Fields J N, Kuske R, Perez. C.A:

- Inflammatory carcinoma of the breast: Treatment results on 107 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 17:249-255, 1989.*
13. Görich J, Brambs H J , Schmild H, et al: *Intraarterielle Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen RöFo 155:67-72, 1991.*
 14. Hortobagyi G N, Singletary E, Buzdar A U, et al: *Primary chemotherapy for breast cancer. Third International Congress on Neoadjuvant Chemotherapy, Paris, Abstract B3, 1991.*
 15. Hortobagyi G, Singletary E, McNeese M, et al; *Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. Proc. Annu. Meet. Am Soc Oncol 10 A 95, 1991.*
 16. Missea J, Despax L, Musset M, Mathe G: *Neoadjuvant hormono-chemotherapy in breast cancer: Can surgical mutilation be reduced? Proc. Annu. Meet. Am Soc Clin Oncol 9: A 105, 1990.*
 17. Perloff M , Lesnick G.J: *Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. Arch Surg 117: 879-881, 1982.*
 18. Roche H, Chevallier B, Oliver J P, Hurteloup P: *Intensive chemotherapy (FEC-BC) improves the histologic complete response rate of inflammatory breast cancer. Ann Oncol 1 [Suppl]: 24, 1990 .*
 19. Wang J S , Ho D M , Chen C M: *Intraarterial infusion chemotherapy in breast cancer-histopathologic study of 25 cases. 4 th International Conference on Advances in Regional Cancer Therapy, Berchtesgaden, Meeting Abstract G 2, 1989 .*
 20. Wygoda M, Peretz T, Sulkes A, et al: *Neoadjuvant CAF (Cytosan, Doxorubicin and 5-FU) chemotherapy for clinical stage III breast cancer patient. Third International Congress on Neo-adjuvant Chemotherapy, Paris, Abstract B 31, 1991.*
 21. Zylberberg B, Salat-Baroux J: *Initial chemoimmunotherapy in inflamatory carcinoma of the breast. Cancer 49; 1537-1543, 1982.*