

İnflamatuvar meme kanseri

Inflammatory breast cancer

Serkan KESKİN, Pınar SAİP

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

İnflamatuvar meme kanseri (İMK) meme derisinin tutulumu ile kendini gösteren en agresif meme kanseri formudur. İMK tüm meme kanserlerinin %1-6'sını oluşturmaktadır. Noninflamatuvar meme kanserlerine göre daha erken yaşta görülmektedir. Klinikopatolojik bulguları arasında eritem, "peau d'orange", hızlı progresyon, kötü prognoz ve dermal lenfatiklerin kanser hücreleri ile infiltrasyonu yer almaktadır. İMK'nin yönetiminde multimodel yaklaşım çok önemlidir. Hastalığın sistemik özelliğinden dolayı neoadjuvant kemoterapi tedavinin köşe taşıdır. Antrasiklin bazlı kemoterapi rejimleri ile cevap oranları artmakla birlikte ortalama sağkalım 2.9 yıl civarındadır. Her2/neu pozitif hastalarda trastuzumabın kullanımı standart rejim olmakla birlikte zamanla trastuzumaba direnç gelişebilmektedir. Hedefe yönelik ajanlardan lapatinib ve panitumomab ile yapılan çalışmaların ilk sonuçları olumludur. Bu derlemede nadir görülmesi ve standart tedavi modalitelerinin eksikliğinden dolayı İMK'ye genel yaklaşım ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: İnflamatuvar meme kanseri/ tanı/ tedavi/ prognoz.

Inflammatory breast cancer (IMK) is characterized by breast skin involvement and it is the most aggressive form of breast cancers. IMK constitutes 1-6% of all breast cancers. It appears at early ages than noninflammatory breast cancer. Erythema, "peau d'orange", rapid progression, poor prognosis, dermal lymphatic infiltration by cancer cells are the clinicopathological findings of the tumor. In the management of IMK, multimodel approach becomes very important. Neoadjuvant chemotherapy is the cornerstone of the treatment because of the systemic features of the disease. However the response rates increase by anthracycline-based chemotherapy regimens, the average survival is still around 2.9 years. The standard regimen in patients with Her2/neu positive is trastuzumab but can develop resistance over time to it. Preliminary results of the studies with panitumomab and lapatinib are positive. In this review, we have determined the general approach to IMK because of the lack of standard treatment and rarity of the disease.

Key words: Inflammatory breast cancer/ diagnosis/ treatment/ prognosis.

Giriş

İnflamatuvar meme kanseri (İMK) en agresif meme kanseri formudur. Tüm meme kanserleri içinde %1-6'lık yer işgal etmektedir ve sıklığı giderek artmaktadır.^[1-5] Ortalama sağkalım 2.9 yıldır.^[3] İlk tanımlandığı 1814 yılından günümüze kadar gerek hastalık karakteristikleri, gerekse tedavi modalitelerinde standart oluşturmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. Cilt tutulumu, hızlı progresyon, kötü prognoz, dermal lenfatiklerin tümör hücreleri ile infiltrasyonu en önemli özellikleridir. Tanımlamada inflamatuvar terimi kullanılmasına

karşın gerçek bir inflamasyondan söz etmek güçtür. Lenfositler dışındaki inflamasyon hücrelerinin lezyonlarda bulunması oldukça nadirdir.

İMK başlığı altında iki klinik antite tanımlanmaktadır. Birincisi, tamamen normal memede ani başlangıçlı semptomlar ile kendini gösteren primer İMK; ikincisi, cilt bulgularının gelişiminden önce memede kitle bulunması ile kendini gösteren sekonder İMK. Gerçek İMK'nin primer İMK olduğunun belirtilmesine karşın bu iki klinik antiteyi birbirinden ayırmak oldukça güçtür.^[1] Bildirilen bir diğer prezentasyon şekli ise primeri bilinmeyen kan-

ser şeklindedir. Perikardiyal metastazından 2 ay sonra ortaya çıkan İMK'lı bir olgu bildirilmiştir.^[6]

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada tüm meme kanserleri içindeki İMK sıklığı %1 (3626/363801) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada median yaş 57.6 yıl olarak tespit edilmiştir.^[7] Bir diğer çalışmada 180224 meme kanserli hasta değerlendirilmiş ve İMK sıklığı %2, median yaş 58.8 yıl bulunmuştur.^[3] Her iki çalışmada da siyah ırkta insidans daha fazladır. Japonya'da yapılan bir çalışmada ise İMK'nın sıklığı %0.4-1 olarak bildirilmiştir.^[8] Lokal ileri meme kanserinin aksine İMK sıklığı artmaktadır.^[8] Yapılan bir çalışmada 1988-1990 yılları arasındaki insidans 2/100000 iken 1997-1999 yılları arasındaki insidans artmış ve 2.5/100000 olmuştur.^[3]

Klinik Bulgular

İnflamatuvar meme kanserinin seyri o kadar hızlıdır ki semptomlar birkaç hafta içinde ortaya çıkabilir ve başvuruda hastaların çoğunluğunda bölgesel lenf nodları ve sistemik metastaz bulunur. İMK'ların sadece %2'sinin memeye sınırlı olduğu, %70'inin bölgesel lenf nodu ile birlikte olduğu, kalanının ise metastatik olduğu bildirilmektedir.^[2,7] Nadir görülmesinden ve cilt bulgularının enfeksiyöz/inflamatuvar hastalıkları andırmasından dolayı tanıda gecikmeler yaşanabilmektedir. Haagensen'in 1971 yılında tanımladığı ölçütlere göre; diffüz cilt eritemi (memenin en az 1/3'ünü infiltrate eden), ödem (memenin en az 2/3'ünü tutan), "peau d'orange", gerginlik, indürasyon, ısı artışı, hacim artışı, semptomlarda hızlı progresyon en önemli klinik bulgular arasında yer almaktadır.^[9] Memede ödem, eritem ve "peau d'orange" İMK'nın üç kardinal bulgusudur ve bu klinik bulguların birlikteliği ile tanı olasılığı artmaktadır.

Bonnier ve ark. ise İMK'yı üç grupta incelemişlerdir.^[10] Grup A; tipik İMK (memede diffüz hacim artışı, palpabl tümörün olmaması, kızarıklık ve cilt ödemi) ile birlikte aksiler lenf nodlarının infiltrasyonu ve cilt lenfatiklerinin tümör hücreleriyle infiltrasyonu ile kendini gösteren form, Grup B; inflamatuvar semptom ve bulguların yokluğu ile birlikte dermal lenfatiklerin tümör hücreleri ile infiltrate olması

ile kendini gösteren form, Grup C; semptom ve bulgular olmasına karşın dermal lenfatiklerin infiltrate olmaması ve palpabl kitle ile kendini gösteren form.

İMK ile lokal ileri meme kanserinin birbirinden ayrılması klinikopatolojik özellikleri, tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. Cilt değişikliklerinin eşlik ettiği meme kanserleri İMK olabileceği gibi öncesinde memede kitlenin eşlik ettiği bir antitede olabilir. İMK, daha genç yaşta görülmesi, tümör gradının yüksekliği ve daha sık östrojen reseptör (ÖR) / progesteron reseptör (PR) negatifliği ve daha sık HER-2/neu pozitifliği ile lokal ileri meme kanserlerinden farklı özellikler sergilemektedir.

Patoloji

İnflamatuvar meme kanserinde gerçek bir inflamasyon bulunmamaktadır. Lezyonlarda lenfosit dışındaki inflamasyon hücreleri nadiren bulunur. Tanı sırasında semptom ve bulgular ile patolojik bulguların birlikteliği önemlidir. Ancak tek başlarına ifade ettikleri anlam tartışmalıdır. Klinik ve / veya patolojik bulguların tanıda yeterli olduğunu bildiren yayınlar vardır.^[11] Baranzelli ve ark.^[12] İMK'nın patolojik değerlendirilmesinde kullanılan Chevallier's ve Sataloff's sınıflandırmalarının korelasyonunun oldukça zayıf olduğu ve klinik cevabın tedaviye cevapta kullanılan en önemli parametre olduğunu bildirmişlerdir.

Moleküler Temel

İMK'lı hastaların %53 ile %100'ünde ÖR ve PR negatiftir. 85 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ÖR %61 negatif bulunmuştur.^[12] Bu negatiflikler kötü prognoz ile ilişkilidir.^[1] HER-2/neu over ekspresyonu tüm meme kanserlerinin %15-25'inde tespit edilir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.^[13] İMK'da ise bu oran daha yüksektir (%52).^[14] Diğer bir çalışmada ise HER-2/neu pozitifliği %29 bildirilmiştir.^[12] İMK'da HER-2/neu dışında İntegrin-β-3, VEGF-A, Ang-1, Ang-2, IL1-β ve IL-8, E-katedrin aşırı ekspresyonu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.^[2]

Tanı

İMK'nın tanısı klinik / patolojik bulgulara dayanmaktadır. Mamografinin değeri sınırlıdır.^[4] Mamografi ile İMK'yı İMK dışı meme karsinomlarından ayırmak oldukça zordur. Mamografide deride kalınlık artışı, tutulu alanlarda dansite artışı en

sık görülen bulgulardır. PET-CT ve MRG tanı koymada yararlı veriler sağlayabilmektedir. Kesin tanı ancak biyopsi ile konulabilmektedir.

Evreleme

Hastaların başlangıç değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayene, bilateral momografi, biyopsi, ÖR / PR, HER-2/neu, akciğer grafisi, karaciğer ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi yeterlidir. PET-CT hastalığın başlangıç evrelemede kullanılabilir. Tüm İMK'lar "Amerikan Joint Committee on Cancer"e (AJCC) göre T4d olarak evrenlenmektedir.^[5]

Tedavi

İMK'nın tedavisinde kemoterapi (KT), cerrahi, radyoterapi (RT), hedefe yönelik ajanlar ve hormonoterapi kullanılmaktadır. Kombine model tedavi ile cevap oranları önemli ölçüde artmıştır. Tek model tedavi ile erken deneyimler nüks ve kötü bir genel sağkalım ile hayal kırıklığına neden olmuştur. Radikal veya basit mastektomi ile 5 yıllık sağkalım %10'un altındadır.^[15,16] 1971 yılında yapılan bir çalışmada sadece cerrahi ile tedavi edilen İMK'lı 30 hastanın ortalama sağkalımı 19 ay bulunmuş ve 5. yılda sadece bir hasta hayatta kalabilmiştir.^[9] Cerrahin tek tedavi modalitesi olarak kullanılması kontrendikedir.^[11] Cerrahi multimodel tedavinin bir paçası olarak kullanılır ise genel sağkalımı artırmaktadır. Neoadjuvant tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahinin yerinin olmadığını bildiren yayınlar bulunmaktadır.^[17] Meme koruyucu cerrahinin ise İMK tedavisinde yeri yoktur.^[16]

RT tek başına lokal kontrol oranlarını artırmasına karşın genel sağkalıma etkisi sınırlıdır. Sadece RT ile tedavi edilen hastalarda 5 yıllık sağkalım %28 olarak bildirilmiştir.^[16] Cerrahi ile RT'nin kombinasyonu ise lokal ve bölgesel kontrol oranlarını artırmasına karşın genel sağkalıma etkili olmamıştır.

İMK'nın günümüz tedavisinde köşe taşı neoadjuvant KT'dir. Neoadjuvant tedavinin eklenmesi hastalıksız ve genel sağkalımı önemli ölçüde artırmıştır. Subklinik sistemik hastalığın varlığı ve erken dönemde metastaz yapabilmesi en kısa zamanda başlanan neoajuvant tedavinin önemini artırmaktadır.

Kombine model tedavi ile hastaların %28'i 15 yıl-

lık hastalıksız sağkalıma ulaşırken tek model tedavi ile bu oran %5'in altındadır.^[18] Perez ve ark.^[19] 179 hastayı değerlendirdikleri retrospektif analizlerinde 33 hasta sadece RT, 25 hasta cerrahi+RT, 35 hasta KT+RT, 86 hasta KT+cerrahi+RT ile tedavi edilmiş ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım RT+KT ve sadece RT ile tedavi edilen hastalarda %6, cerrahi+RT ile tedavi edilen hastalarda %24, KT+cerrahi+RT ile tedavi edilen hastalarda ise %40 bulunmuştur.

Lokal ileri meme kanserlerindeki gibi İMK'da de ideal KT'nin ne olması gerektiği açık değildir. İdeal neoadjuvant rejimin antrasiklin içeren bir kombinasyon rejimi olması gerektiğine dair pek çok yayın bulunmaktadır.^[15,20-23] Antrasiklin içeren kombinasyon rejimlerinin CMF'den (siklofosfamid + metotreksat + flourourasil) daha etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.^[24] Taksanların lokal ileri meme kanserlerinde olduğu gibi antrasiklinlerle kombinasyonu tedavi etkinliğini artırır.^[25,26] Antrasiklin ve siklofosfamidin taksan grubu bir ajanla veya flourourasil ile kombinasyonu en çok kullanılan rejimler arasındadır. Schwartz ve ark.^[27] 2003 konsensus konferansını bildirdikleri yayında KT'nin yerini şöyle belirtilmişlerdir:

- Klinik çalışmaların dışında dördü antrasiklin içeren, dördü taksan içeren toplam 8 kür KT önerilir.
- Eğer 8 kür KT lokal tedaviden önce verilmiş ise ilave KT önerilmez.
- Eğer lokal tedaviden önce 4 kür KT verilmiş ise adjuvan 4 kür KT önerilir.

Neoadjuvant tedaviden sonra cerrahi ve/veya RT'nin değerlendirildiği çalışmalarda genel sağkalımda gruplar arasında fark olmadığı bildirilmekle beraber^[28,29] cerrahinin multimodel tedavide yer almadığı çalışmalarda cevap oranları düşmektedir.^[19] Sonuçlar tartışmalı olmakla beraber cerrahinin multimodel tedavide önemli bir yeri olduğu genel kabul gören bir görüştür.

Neoadjuvant tedavi ile sağkalım oranlarında önemli artışlar olmasına karşın tedavi yetersizliklerinin en önemli nedeni sistemik kontrol oranlarındaki düşüklüktür. Bu gözlem farklı KT ajanlarının değerlendirilmesine neden olmuş ve otolog kök hücre destekli yüksek doz KT'ler araştırılmış-

tır. Belirgin toksisitesi olan bu rejim ile cevap oranlarının arttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte hastalısız ve genel sağkalım değişmemiştir.^[29-38]

Non-İMK'ya göre İMK'lı hastaların çoğunluğunda ÖR / PR negatif olduğundan dolayı hastaların yaklaşık 1/3'ü endokrin tedavi alabilmektedir. Kontrollü çalışmalar olmamasına karşın klasik meme kanserindeki gibi ÖR / PR pozitif hastalarda 5/10 yıl süreyle tamoksifen veya aromataz inhibitörü kullanılabilir. Trastuzumabın kullanımı konusunda da lokal ileri meme kanserlerinde olduğu gibi 1 yıl süreyle, neoadjuvant KT'nin bir parçası ve/veya adjuvan tedavi olarak önerilmektedir.

İlk seçim KT'den sonra relaps eden veya refrakter İMK'ların prognozu kötüdür. Birinci seçim ajanlara cevapsız hastalarda ilave KT'nin etkinliğini bildiren kontrollü çalışmalar günümüzde yoktur. Relaps eden İMK'lı hastalar lokal ileri veya metastatik meme kanseri protokollerine göre tedavi edilmektedir. Bu grup hastalarda ikinci seri KT rejimleri ve / veya RT sonrasında cerrahi düşünülebilir. Bu tedavi stratejilerine de cevap vermeyen hastalarda kür şansı yok denecek kadar azdır. Bu grup hastalarda trastuzumab monoterapsi ile %16 cevap oranı bildirilmiştir.^[39] Doseksel, navelbin, kapesitabin monoterapsi ile cevap oranları 0 ile 27 arasında, progresyonsuz sağkalım ise 2.8 ay ile 4 ay arasında değişmektedir.^[40-42]

Trastuzumabın adjuvan olarak veya metastatik evrede kullanımının getirdiği bu önemli sağkalım avantajına rağmen zamanla trastuzumaba karşı direnç gelişebilmektedir. Bu direnci yenmek için çeşitli hedefe yönelik ajanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar tek başına veya kemoterapi ile kombine kullanılmaktadır. Bunlar arasında lapatinib, pertuzumab ve neratinib (anti-HER2 ve anti-EGFR); erlotinib ve gefitinib (anti-EGFR); bevasizumab ve pazopanib (anti-angiyojen); temsirolimus ve everolimus (anti-mTOR); tanespimisin (HSP90 inhibitörü) yer almaktadır. Bu ajanların bazıları ile yapılan sınırlı sayıda çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.^[43] Ancak lapatinib ve pazopanib ile yapılan çalışmaların sonuçları umut vericidir.

Lapatinib oral olarak kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Faz II EGF103009 çalışmasında birin-

ci seçim kemoterapiden sonra relaps eden ve en az bir seri antrasiklin içeren kombinasyon kemoterapisi alan hastalar ErbB2±ErbB1 (Grup A) veya ErbB1 pozitif ancak ErbB2 negatif (Grup B) olarak iki grupta değerlendirilmiş ve hastaların çoğunluğu evre IV ve ≥4 komoterapi rejimi ile tedavi edilmiştir.^[44] Grup A'daki 154 hastada cevap oranı %36.2 Grup B'deki 12 hastada ise cevap oranı %8.3 olarak bildirilmiştir.

İMK'nın tedavisinde araştırılan bir diğer hedefe yönelik ajan pazopanib'dir. Pazopanib oral olarak kullanılabilen VEGFR-1, -2, -3, PDGFR-α ve -β, ve C-kit'in tirozin kinaz inhibitörüdür. Lapatinib ile pazopanib+lapatinib'i karşılaştıran VEG20007 çalışmasının ön sonuçları bildirilmiştir.^[45] Bu çalışmada adjuvan veya metastatik meme kanserli hastalarda lapatinib ile pazopanib+lapatinib karşılaştırılmış ve lapatinib alan hastalarda cevap oranı %30, lapatinib+pazopanib kolunda ise cevap oranı %44 olarak bildirilmiştir.

Enstitümüzünde katıldığı uluslararası faz III bir çalışmada nüks eden Her2 pozitif İMK'lı hastalarda lapatinib ile lapatinib+pazopanib'in karşılaştırıldığı VEG108838 çalışmasına hasta alımı devam etmektedir.

Prognoz

İMK'nın prognozu kötüdür. İMK'da ortalama progresyonsuz sağkalım 24 ay iken lokal ileri meme kanserinde progresyonsuz sağkalım 42 aydır.^[1] Üç yıllık sağkalım ise İMK'da %40 iken non-İMK'da bu oran %85'lere ulaşmaktadır.^[2,46] İMK'lı hastalarda kombine model tedavinin değerlendirildiği 178 hastalık bir seride 5 yıllık sağkalım %40 ve 10 yıllık sağkalım %10 bulunmuştur.^[18] En önemli prognostik faktör lenf nodu tutulumudur.^[47] Aksiler ve / veya supraklavikuler lenf nodu tutumu farklı serilerde %46 ile %100 arasında değişmektedir. Yayın eritem, ÖR negatifliği ve p53 gen mutasyonu da kötü prognoz ile ilişkilidir.^[43,48] ÖR negatif İMK'da ortalama sağkalım 2 yıl, ÖR pozitif İMK'da 4 yıl olarak bildirilmektedir.^[3] İyi prognostik faktörler ise neoadjuvant tedavi ile klinik / patolojik tam cevap ve başvuruda sınırlı eritem yer olmasıdır.

Gelecek Yönelimler

Neoadjuvant kemoterapi genel sağkalımı önemli oranda artırmasına karşın hastaların ancak

1/3'ünde uzun dönemli sağkalımlar elde edilebilmektedir. Bu nedenle cevap oranlarını artıran yeni tedavi rejimlerinde ihtiyaç vardır. Moleküler ve biyolojik karakteristiklerinin ortaya konulması hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir adım olacaktır.

Kaynaklar

1. Cariati M, Bennett-Britton TM, Pinder SE, Purushotham AD. "Inflammatory" breast cancer. *Surg Oncol* 2005;14(3):133-43.
2. Johnston S, Trudeau M, Kaufman B, Boussem H, Blackwell K, LoRusso P, et al. Phase II study of predictive biomarker profiles for response targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) in advanced inflammatory breast cancer with lapatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1066-72.
3. 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;97(13):966-75.
4. Chen JH, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY. Inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: can magnetic resonance imaging precisely diagnose the final pathological response? *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3609-13.
5. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf;MS39 (Erişim tarihi: 02/03/2010).
6. Hideya A, Shoji M, Nobuki K, Ken F, Shunji T. A case of occult and inflammatory breast cancer developed after chemotherapy for pericardial metastasis. *Japanese Journal of Breast Cancer* 2006;67(10):2314-8.
7. 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(3):321-8.
8. Masaru I. Inflammatory breast cancer - an updated review. *Japanese Journal of Breast Cancer* 2006;21(2):125-33.
9. Haagensen C. Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1971. p. 576-84.
10. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 1995;62(4):382-5.
11. Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer* 1978;41(4):1595-605.
12. Baranzelli M, Cabaret V, Vanlemmens L, Desauw C, Giard S, Chauvet M, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for inflammatory breast cancer (IBC). Critical evaluation of Chevallier's and Sataloff's classifications. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006.
13. Sunami E, Shinozaki M, Sim MS, Nguyen SL, Vu AT, Giuliano AE, et al. Estrogen receptor and HER2/neu status affect epigenetic differences of tumor-related genes in primary breast tumors. *Breast Cancer Res* 2008;10(3):R46.
14. Parton M, Dowsett M, Ashley S, Hills M, Lowe F, Smith IE. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004;13(2):97-103.
15. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10(6):1014-24.
16. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=breastcn/13649&selectedTitle=1%7E26&source=search_result (Erişim tarihi: 27/02/2010).
17. Morris DM. Mastectomy in the management of patients with inflammatory breast cancer. *J Surg Oncol* 1983;23(4):255-8.
18. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40(4):321-9.
19. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, Philpott G, Soares RL Jr, Taylor ME, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994;74(1 Suppl):466-76.
20. Villman K, Ohd JF, Lidbrink E, Malmberg L, Lindh B, Blomqvist C, et al. A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced or inflammatory breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43(7):1153-60.
21. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Kerbrat P, et al. 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;107(11):2535-44.
22. Brandi M, Cataldi A, Di Corato GR, Altieri M, Digennaro D, Longo S, et al. Efficacy and influence of neoadjuvant epirubicin/vinorelbine chemotherapy (EN) on molecular markers in inflammatory breast cancer (IBC) and preliminary results of a randomized study testing as adjuvant chemotherapy the same EN-combination versus docetaxel (TXT). *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005:886.
23. Ozmen V, Cabioglu N, Igci A, Dagoglu T, Aydinler A, Kecer M, et al. Inflammatory breast cancer: results of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *Breast J* 2003;9(2):79-85.
24. Singletary SE, Ames FC, Buzdar AU. Management of inflammatory breast cancer. *World J Surg* 1994;18(1):87-92.
25. 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(6):415-9.

26. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Kau SW, Broglio K, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer* 2006;106(5):1000-6.
27. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004;100(12):2512-32.
28. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol* 2000;11(9):1147-53.
29. Sportès C, Steinberg SM, Liewehr DJ, Gea-Banacloche J, Danforth DN, Avila DN, et al. Strategies to improve long-term outcome in stage IIIB inflammatory breast cancer: multimodality treatment including dose-intensive induction and high-dose chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(8):963-70.
30. Chevallier B, Bastit P, Graic Y, Menard JF, Dauce JP, Julien JP, et al. The Centre H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer. Combined modality approach in 178 patients. *Br J Cancer* 1993;67(3):594-601.
31. Adkins D, Brown R, Trinkaus K, Maziarz R, Luedke S, Freytes C, et al. Outcomes of high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in stage IIIB inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2006-14.
32. Cagnoni PJ, Nieto Y, Shpall EJ, Bearman SI, Barón AE, Ross M, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor-cell support as part of combined modality therapy in patients with inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1661-8.
33. Macquart-Moulin G, Viens P, Palangié T, Bouscary ML, Delozier T, Roché H, et al. High-dose sequential chemotherapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and repeated stem-cell support for inflammatory breast cancer patients: does impact on quality of life jeopardize feasibility and acceptability of treatment? *J Clin Oncol* 2000;18(4):754-64.
34. Viens P, Palangié T, Janvier M, Fabbro M, Roché H, Delozier T, et al. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer* 1999;81(3):449-56.
35. Yau JC, Gertler SZ, Hanson J, Verma S, Grimard LJ, Malik ST, et al. A phase III study of high-dose intensification without hematopoietic progenitor cells support for patients with high-risk primary breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000;23(3):292-6.
36. Dazzi C, Cariello A, Rosti G, Tienghi A, Molino A, Sabbatini R, et al. Neoadjuvant high dose chemotherapy plus peripheral blood progenitor cells in inflammatory breast cancer: a multicenter phase II pilot study. *Haematologica* 2001;86(5):523-9.
37. Arun B, Slack R, Gehan E, Spitzer T, Meehan KR. Survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 1999;85(1):93-9.
38. Somlo G, Frankel P, Chow W, Leong L, Margolin K, Morgan R Jr, et al. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(10):1839-48.
39. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001;61:37-42.
40. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, Booser DJ, Mennel RG, Ravdin PM, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3362-8.
41. Livingston RB, Ellis GK, Gralow JR, Williams MA, White R, McGuirt C, et al. Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1395-400.
42. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):485-93.
43. Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Prognostic factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications. *Eur J Cancer* 1994;30A(7):921-7.
44. Kaufman B, Trudeau M, Awada A, Blackwell K, Bachelot T, Salazar V, et al. Lapatinib monotherapy in patients with HER2-overexpressing relapsed or refractory inflammatory breast cancer: final results and survival of the expanded HER2+ cohort in EGF103009, a phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10(6):581-8.
45. Slamon D, Gomez HL, Kabbinavar FF, Amit O, Richie M, Pandite L. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;15S:1016.
46. Chang S, Parker SL, Pham T, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992. *Cancer* 1998;82(12):2366-72.
47. Lerebours F, Bertheau P, Bieche I, Plassa LF, Champeme MH, Hacene K. Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes. *Clin Cancer Res* 2003;9(11):4184-9.
48. Riou G, Lê MG, Travagli JP, Levine AJ, Moll UM. Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(21):1765-7.