

국소진행성 유방암의 수술전 항암요법

이화여자대학교 의과대학 외과학교실, 연세대학교 의과대학 외과학교실*

박 병 우 · 이 우 정* · 이 경 식*

= Abstract =

Induction Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer

Byeong Woo Park, M.D., Woo Jung Lee, M.D.* and Kyong Sik Lee, M.D.*

Department of Surgery, Ewha Womans University College of Medicine

*Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine**

The definition of locally advanced breast cancer includes stage IIB, IIIA, IIIB categories, as well as some in the stage IV category of the TNM classification. Most of these patients have very poor survival with standard treatment modalities, and over 20 years combined modality therapy have been used to improve local and systemic control.

This retrospective study evaluates the clinical and pathologic responses to induction chemotherapy, and relapse as well as the relapse free survival rates of 29 patients with locally advanced breast cancer(Stage IIIA 16, IIIB 9, IV 4) treated with induction chemotherapy+surgery+postoperative adjuvant chemotherapy from December 1985 to August 1992. Median follow-up was 34 months(range 12-71 months). The objective response rate to induction chemotherapy was 72.4% ; 17.2% complete response(CR), 55.2% partial response(PR), 20.7% minor response(MR), and 6.9% no change(NC). However pathologic down-staging was achieved in only 51.7% of the patients. Of 14 patients with relapse, 9 were from stage IIIA, 3 stage IIIB, and 2 stage IV. Three patients have locoregional relapse alone, 2 locoregional as well as distant, and 9 distant alone. Four year-relapse free survival rate was 64% under IIB and 33% for over IIIA(p =0.0283) of pathological staging. This aggressive induction chemotherapy followed by surgery and postoperative adjuvant chemotherapy appears to provide encouraging early results in terms of local and systemic disease control. We suggest that the prognostic marker after induction chemotherapy is pathologic response to induction chemotherapy rather than initial clinical stage or clinical response.

As a prognostic indices we suggest that a pathological response rate obtained from induction chemotherapy is important than clinical response rate or initial clinical stage.

Key Words: Locally advanced breast cancer, Induction chemotherapy

서 론

최근 여성들의 건강에 대한 관심증대와 건강교육의

활성화 및 진단도구의 발달로 인하여 유방암의 조기진단의 빈도가 증가하고 있으나 국소진행성 유방암의 빈도는 여전히 전체 유방암의 약 10~15% 정도를 차지하고 있고, 이 경우 대부분 잠재성전이(occult me-

tastasis)를 일으키고 있는 상태여서 예후 역시 불량하여 임상적 관심이 되고 있다. 이런 경우 대부분 수술불가로 판정되었고, 방사선 단독치료나 수술 및 방사선치료의 병합요법은 결과의 차이는 다소있지만 56~89%의 높은 원격전이와 낮은 5년생존율을 보고^{1,2)}하고 있다.

1970년대 중반 이후 이러한 국소진행성 유방암에서의 잠재성전이에 대처하고 생존율을 높이기 위해 수술전 항암요법을 시행한 후 수술을 시행함으로써 훨씬 향상된 생존율을 보고^{3,20,23)}해 왔다. 반대로 처음부터 절제 가능한 국소진행성 유방암의 경우 수술을 선행하여 정확한 병기결정후 적절한 보조적 항암요법을 시행함으로써 수술전항암요법군과 차이없는 향상된 치료성적을 보고⁴⁾하고 있어 치료의 순서에 있어서는 논란이 있다. 이에 저자들은 1985년 12월 부터 1992년 8월까지 신촌 세브란스병원 외과와 암센터 화학요법실과 공동으로 항암제 치료후 수술을 시행한 국소진행성 유방암 29명에 대해 임상적으로 분석, 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 방법

대상기간은 1985년 12월 1일부터 1992년 8월 31일 까지 약 6년 9개월간 신촌세브란스 병원에서 원격전이가 없는 국소진행성 유방암으로 진단받고 수술전 항암요법+수술+수술후 항암요법을 시행후 1년이상 추적조사를 받은 29명의 환자를 대상으로 하였다.

환자의 나이는 30세 부터 70세 까지로 평균 46.8세였으며, 추적기간은 최단 12개월 부터 최장 71개월 (median; 34개월)이었다. 환자의 내원당시 임상적 병기는 병기IIIA 16명, IIIB 9명, IV 4명이었는데 이중 병기 IV의 4명은 모두 동측 상폐골림프절전이가 발견된 경우였다. 환자의 월경상태는 폐경전 17명, 폐경후 12명이었다. 에스트로젠 수용체 양성인 환자가 13명, 음성인 환자가 10명이었고 나머지 6명은 호르몬수용체 상태가 조사되지 않았다.

원격전이여부는 흉부 X-선, 동위원소 골격주사 및 복부초음파검사를 일차로 시행하였고, 확실하지 않은 경우 전산화단층촬영(CT scan)도 시행하였다. 수술전 항암요법의 약제는 1예에서만 4차례의 CMF요법을 시행하였으며 나머지 28예는 모두 adriamycin을

Table 1. General characteristics of the patients

1. Duration: 1985.12~1992.9
2. Age: 30y~70y(mean; 46.8y)
3. Follow-up: 12M~71M(median; 34M)
4. Cl. stage: IIIA-16, IIIB-9, IV-4
5. Menopause: Premenopause-17 Postmenopause-12
6. ER: Positive-13, Negative-10
7. Chemotherapy: Including adriamycin-28

포함하는 약제로 최소 3회 최대 12회 화학요법후 수술하였고 대부분 3또는 4회의 수술전 화학요법후 수술하였다. 수술술식은 29예 모두 Patey술식을 시행하였다(Table 1).

회복후 항암제치료는 같은 방법으로 6 내지 12회로 종결하였으며, 추적관찰은 3 내지 6개월마다 정기적인 이학적 검사와 6 내지 12개월마다 흉부 X-선검사, 복부초음파 및 동위원소 골격주사를 시행하였고 임상적 증상이 발견된 경우에는 그에 따른 적절한 검사를 시행하였다. 환자의 무병생존기간은 수술일로 부터 암의 재발이 확인되거나 추적이 종료된 날까지로 하였도, 전체생존기간은 유방암 진단일로 부터 추적이 종료된 날까지로 계산하였으며 생존곡선은 Kaplan-Meier 방식에 의해 산출하였다.

결 과

1) 내원당시 환자의 T 및 N 병기

T3이상이 24예(82.8%)였고, N1이상이 27예(93.1%)로 모두 병기 IIIA 이상이었다(Table 2).

2) 수술전 항암요법에 대한 반응

수술전 항암약물요법후 수술직전 검사한 임상적 반응 정도는 종양이 축소되지 않는 완전관해(complete response, CR)는 5예(17.2%), 50%이상의 종괴의 감소를 보인 부분반응(partial response, PR) 16예(55.2%), 25% 이상 50%이하의 종괴의 감소를 보인 미세반응(minor response, MR) 6예(20.7%)였고 반응이 없었던 경우(no change, NC)가 2예(6.9%)였다. 따라서 부분반응이상의 반응이 21예로 전체의 72.4%였으며(Table 3), 완전관해 5예중 1예는 병리조직학적

으로도 잔존암세포를 발견할 수 없었다.

3) 병리조직학적 반응

수술후 병리조직학적으로 병기의 호전을 보인 경우는 15예로 전체의 51.7%였는데, 임상적 반응보다는 낮게 나타났다. 특히 임상적 병기 IIIB이상 13예중 11예(84.6%)에서 병기의 호전(down-staging)이 있었으나 임상적 병기 IIIA 16예중 4예(25%)에서만 병리조직학적 병기의 호전을 보여 임상적 병기 IIIB이상에서 수술전 항암요법의 효과가 유의하게 높았음을 알 수 있었다(Table 4).

Table 2. Initial clinical T and N stages

	N0	N1	N2	N3	Total
T1	0	0	1	1	2
T2	0	0	2	1	3
T3	0	6	7	2	15
T4	2	4	3	0	9
Total	2	10	13	4	29

Table 3. Clinical response after chemotherapy

Response	Stage	IIIA	IIIB	IV	Total
CR		4	0	1	5
PR		8	5	3	16
MR		4	2	0	6
NC		0	2	0	2
Total		16	9	4	29

수술전 항암요법의 효과를 종양의 T 및 N 병기에 따라 나누어 볼 때 T병기의 경우 임상적 반응과 병리 조직학적 반응이 대부분 일치함을 알 수 있으나, N병기의 경우 항암요법후 촉진되는 액와림프절이 줄어들거나 촉진되지 않는 소견을 보였지만 수술후 병리조직학적으로는 전이된 림프절을 포함하고 있는 경우가 24예(82.8%)에 이르고 특히 4개이상의 전이양성 림프절을 포함하는 경우 역시 19예로 전체의 65%를 차지하고 있어 임상적 반응과 병리조직학적 결과와는 상당한 차이가 있음을 알 수 있었다(Table 5).

4) 재 발

추적기간중 재발은 수술후 최단 7개월, 최장 34개월 만에 발견되었다. 국소재발은 4예에서 5회 발생하여 13.8%였고, 원격전이는 10예에서 12회 발생하여 34.5%로 역시 원격전이의 빈도가 유의하게 높았다. 원격전이의 위치는 골, 경부림프절등의 순으로 높게 나타났다(Table 6).

5) 생존율

추적기간중 사망한 예는 2예였으며 27예는 수술후

Table 4. Pathologic down-staging after chemotherapy

Response	Initial stage		Total
	IIIA	Over IIIB	
No response	12	2	14
Response	4*	11*	15
Total	16	13	29

*:p=0.0014

Table 5. Correlation of initial clinical nodal status with pathologic nodal status

Clinical nodal status	No. of patients	No. of pts in pathologic nodal status			
		0	1-3	4-10	>10
N0	2	1	0	1	0
N1	10	1	3	4	2
N2	13	3	1	8	1
N3	4	0	1	3	0
Total	29	5	5	16	3

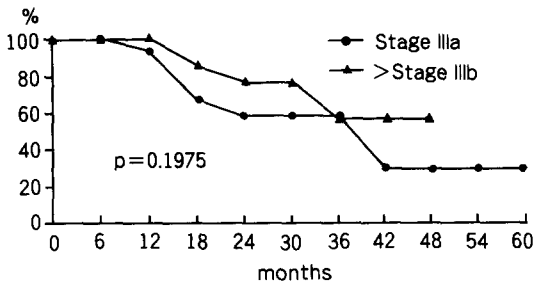


Fig. 1. Relapse free survival according to initial stage.

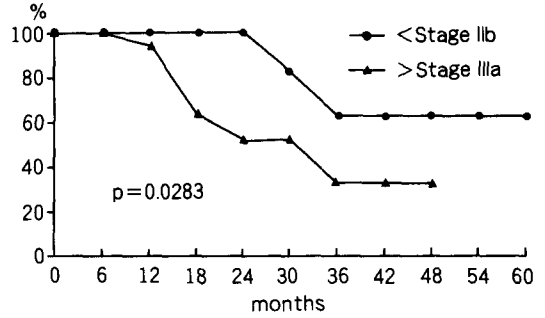


Fig. 2. Relapse free survival according to pathologic stage.

Table 6. Relapse according to initial stage

Recurrence	No of patients			Total
	IIIA	IIIB	IV	
Local				
1. flap	0	1	1	2
2. chest wall	2	0	0	2
Systemic				
1. bone	2	2	0	4
2. cervical LN	3	0	1	4
3. brain	1	0	0	1
4. multiple	1	0	0	1
Total	9/16	3/9	2/4	14/29

최소 12개월 부터 최장 71개월까지 생존하고 있는데, 전체생존율은 내원 당시의 임상적 병기 또는 최종 병리학적 병기에 따라 유의한 차이는 없었다. 내원 당시 임상적 병기에 따른 무병생존율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았으나(Fig. 1), 최종 병리조직학적 병기에 따라 병기 IIB이하의 4년 무병생존율은 64%, 병기 IIIA 이상의 4년 무병생존율은 33%로 양군간 유의한 차이를 보였다(Fig. 2).

고 찰

1943년 Haagensen과 Stout¹⁶⁾는 유방암에서 수술을 시행하였으나 그 결과가 불량하였던 환자군을 관찰한 후 임상적 특징을 모아 "criteria of inoperability"를 보고한 바 있다. 국소진행성유방암은 서로

엉겨있거나(matted) 고정된(fixed) 액와림프절이 있거나, 임상적으로 발견할 수 있는 내유림프절 혹은 상쇄골림프절은 있으나 원격전이의 증거가 없는 환자 및 염증성 유방암 환자를 포함한다^{10,23,34)}. 따라서 TNM 병기로는 병기 IIB, IIIA, IIIB 및 일부의 병기 IV를 포함하는 질병군으로 정의할 수 있으며¹⁹⁾, 이들중 병기 IIIB이상은 원칙적으로 수술적 처치의 대상이 되지 못한다^{9,15)}.

T3, T4이상의 국소진행성유방암에 대한 복합적 국소치료법(combined local control modality)은 국소치유의 향상은 가져오지만, 치료후 원격전이에 의한 재발율이 높을 뿐 아니라 대다수의 환자가 전신적전이로 사망하는 것으로 볼 때, 이미 발견초기부터 전신적 미세전이가 있는 것으로 여겨진다^{33,36)}. 이러한 국소진행성유방암의 5년생존율은 대체로 10~33%^{14,24,32)}, 10년생존율은 10%이하¹³⁾로 보고되고 있으며, 전신적치료없이 국소치료만으로는 결국 60~80%의 환자가 전신적 전이로 인하여 사망에 이르게 된다¹⁸⁾.

본 연구에서도 수술전함암요법을 포함한 복합적 치료방법에도 불구하고 모든 치료후 최단 7개월만에 원격전이가 발견되었고, 국소재발율 13.8%에 비해 전신적재발의 빈도가 34.5%로 월등히 높게 나타난 것으로 볼 때 이러한 국소진행성유방암 환자의 경우 진단당시 발견할 수 없는 전신적 미세전이의 빈도가 높은 것으로 사료된다. 따라서 이러한 국소진행성유방암의 잠재적 원격전이병소의 제거를 위해서는 전신적 함암요법이 필수적이라고 믿어진다.

국소치료법에 전신적치료법을 추가하는 경우 국소치

유 및 무병생존율의 향상을 가져온다는 보고^{4, 8, 17, 28, 31)}는 많고 절제가능한 국소진행성유방암에서 수술후 전신적치료법의 추가로 전체생존율의 향상을 확인한 보고²²⁾도 있다. 즉 국소진행성유방암환자의 대부분은 잠재적미세전이를 가지고 있기 때문에 치료에 난점이 많으나, 현재로서는 복합적 치료방법(combined modality)으로 치료하는 것이 가장 적절한 치료법이라고 생각된다.

수술전항암요법으로 국소종양에 대한 객관적 반응은 70~95%이고 완전관해율(CR)은 15~35%^{19, 20, 21, 25, 26, 30)}로 보고되어 있다. Swain등³³⁾은 약제의 용량을 증가시키고 호르몬요법을 시도함으로써 완전관해율을 50%까지 증가시킬 수 있다고 하면서 76예의 국소진행성유방암에 대해 수술전항암요법과 호르몬요법을 병행하여 완전관해 49%, 부분반응(PR) 44%를 보고하였는데, 완전관해의 경우 median 5회, 부분반응은 3회 항암요법을 시행한 결과로 더 좋은 항암약물요법의 효과를 위해 임상반응이 최대로 될 때까지 항암약물요법의 횟수를 증가시키는 것이 합당하다고 하였다. 그러나 이러한 수술전항암요법을 수술전치치방법으로만 사용한다면 매우 부적절한 데, 이는 국소치료후 항암약물치료를 지속할 때만 효과가 확실하기 때문이다³⁵⁾. Bonadonna등⁵⁾ 역시 수술전항암요법 및 국소치료후 '지속적 항암치료(maintenance chemotherapy)'를 계속할 때 그렇지 않은 경우보다 전체생존율의 향상을 가져온다고 하여 국소치료후 지속적인 보조적 항암요법의 중요성을 역설하였고 결국 국소진행성유방암에서 치료성적의 향상을 위해서는 국소치료에 덧붙여 전신적 치료가 필수적이라 하겠다.

그러나 국소진행성유방암에서 절제술을 선행할 때의 장점은 정확한 병리조직학적 병기결정이라 할 수 있다. Frank등¹⁴⁾은 수술가능한 국소진행성유방암을 우선 절제하고 수술후 보조적 항암요법을 시행한 결과 수술전 항암요법군과 비슷한 54%의 5년생존율을 보고하면서 모든 국소진행성유방암에 대해 수술전항암요법을 시도할 것이 아니라 기술적으로 수술이 가능한 환자는 1차적 수술과 수술후 보조적항암요법을 시행하고, 절제불가능한 경우는 1차적 방사선요법과 전신적 항암요법을 시행할 것을 제안하였다. 이렇게 국소진행성유방암에 대해 국소영역치료 및 전신적 항암요법의 필요성과 장점은 인정되지만 치료의 순서에 대해서는

여전히 논란이 되고 있다. 그러나 국소진행성유방암에 대한 수술전항암요법의 반응정도가 높고, historical control group에 비해 무병생존율 및 전체생존율이 향상되었으며 특히 염증성유방암에서 효과가 현저하였다^{11, 27)}. 또한 수술전 항암요법은 수술전 정상적 혈관분포를 가진 종양에 약제의 도달이 용이하고 항암약제의 효과를 반영하는 지표(marker)로 이용할 수 있기 때문에 후속적인 전신치료의 계획(design)에 도움을 줄 수 있고¹⁸⁾, 수술전항암요법이 수술후 항암요법에 비해 생존율의 향상에 도움이 되지 못하더라도 간혹 국소진행성유방암에서도 유방보존술식을 가능하게 하는 장점이 있기때문에¹⁹⁾, 항암요법과 수술의 순서에 논란은 있으나 수술전항암요법이 더 널리 인정받고 있는 것으로 생각된다.

본 연구에서도 수술전 항암요법후 객관적 임상반응은 완전관해 17.2%를 포함하여 부분반응 이상이 전체의 72.4%로 나타나 대체로 다른 보고들과 비슷한 성적을 보였으나, 이러한 환자들의 수술후 병리조직학적 병기호전은 51.7%로 임상적 반응에 비해 낮은 것으로 나타났다. 특히 N병기의 경우 임상적반응에도 불구하고 4개이상의 전이를 보인 환자가 전체의 65%였다. 따라서 정확한 예후의 예측과 수술후 치료방침의 결정을 위해 정확한 수술범위에 따른 병리조직학적 병기의 결정이 중요하리라 생각된다. Schwartz등³⁰⁾의 보고와는 상이하게 본 연구에서는 임상적 병기 IIIB이상군의 경우 84.6%에서 병리조직학적 병기의 호전(down-staging)이 있었으나, IIIA군은 25%에서만 병기의 호전을 보여 임상적 병기 IIIB이상군이 유의하게 수술전항암요법에 대한 반응이 높은 것으로 나타났다. 이렇게 볼 때, 기술적으로 절제술이 가능하고 수술전항암요법의 반응이 비교적 낮다고 생각되는 임상적 병기 IIIA는 절제술을 먼저 시행하고 수술후 정확한 병리조직학적 병기결정에 따라 보조적항암요법을 시행하는 것도 치료방법으로 고려해 볼 만 하다고 생각된다. 그러나 Scholl등²⁹⁾은 절제가능한 국소진행성유방암에 대해 수술전항암요법+수술+수술후 보조적 항암요법군과 1차적 수술+수술후 보조적항암요법군의 치료성적을 비교하여 생존율은 통계학적으로 유의하지는 않지만 수술전 항암요법을 시행한 군에서 약간 높게 나타났다고 하면서 수술전항암요법은 안전하게 시행할 수 있고 최소한 수술후 보조적 항암요법만큼

효과적이라고 하였다.

국소진행성유방암에 대한 수술전 항암요법으로 입원 기간이 길어지거나 잔류암에 대한 근치적 유방절제술의 합병증의 빈도가 증가하지는 않는 데, 근치적 유방절제술은 마지막 adriamycin 투약 4주후 혈색소치가 정상화 된 다음 시행하는 것이 수술후 이환율을 줄이고 수술후 보조적 항암요법을 적기에 시작할 수 있게 하는 방법이라고 생각된다. 즉 수술전항암요법후 수술의 시점은 ① 항암약제에 대한 최대한의 반응을 획득하고, ② 호중구감소증(neutropenia)과 혈소판감소증(thrombocytopenia)에서 회복되며, ③ 창상치유에 대한 adriamycin효과를 최소화할 수 있는 시점이 적절하므로 adriamycin투약후 약 20~30일내 백혈구와 혈소판의 수가 정상화되면 시행하는 것이 이상적이다⁷⁾. 수술후 보조적 항암요법의 시작이 30일 이상 지연되는 경우 전체생존율의 유의한 저하를 초래하기 때문에⁶⁾ 수술에 따른 이환율이 높지 않도록 유의해야 한다. 본 연구에서도 환자 모두 마지막 adriamycin 투여 3 내지 4주후 수술을 시행하였고, 수술합병증의 증가없이 수술후 14~25일 사이 보조적 항암요법을 다시 시작할 수 있었다.

Feldman 등¹²⁾은 수술전항암요법에 완전관해를 보인 경우 종양의 잔존(microscopic tumor)유무에 따른 무병생존율과 전체생존율의 유의한 차이는 없이 5년생존율이 93%였고, 거시적 잔존암(macroscopic tumor)이 있는 경우 5년생존율은 30%로 보고하면서 수술전항암요법후 조직표본의 육안적 소견이 예후의 지표가 된다고 하였다. 본 연구의 결과 병리조직학적 병기 IIB이하군의 4년 무병생존율이 64%, 병기 IIIA 이상군의 4년 무병생존율은 33%로, 예후결정인자는 환자의 수술전 병기보다는 수술전 항암요법후 이에 대한 반응에 따른 병리조직학적 병기에 따라 결정되고 특히 완전반응을 보인 경우 예후가 월등하다. 따라서 수술전항암요법에 대한 정확한 병리조직학적 평가가 가장 중요한 예후지표로 사료된다.

이상과 같이 본 연구 및 문헌고찰 결과 국소진행성 유방암의 치료에 있어 전신적항암요법은 필수적이며, 국소치료와 항암약물치료의 순서에는 논란은 있으나 대체로 수술전항암요법+수술+수술후 보조적항암요법의 치료가 장점이 많은 것으로 사료되고, 다만 절제 가능하고 수술전항암요법에 반응이 낮을 것으로 생각

되는 병기 IIIA의 경우 수술+수술후 보조적 항암요법의 치료를 고려할 수 있겠다. 이러한 수술전항암요법을 시도한 치료후 예후의 지표로는 수술전 항암요법에 대한 병리조직학적 반응정도라고 믿어진다.

REFERENCES

- 1) Akland SP, Bitran JD: *Management of locally advanced and inflammatory carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet* **161**: 399, 1985
- 2) Aisner J, Morris D, et al: *mastectomy as adjuvant to chemotherapy for locally advanced breast cancer. Arch Surg* **117**: 882, 1982
- 3) Arnold D, Lesnick GJ: *Survival following mastectomy for stage III breast cancer. Am J Surg* **137**: 362, 1979
- 4) Balawaider I, Antich PP, Boland J: *An analysis of the role of radiotherapy alone and in combination with chemotherapy and surgery in the management of advanced breast carcinoma. Cancer* **51**: 574, 1983
- 5) Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M, et al: *Locally advanced breast cancer: 10-year results after combined treatment. Proc Am Soc Clin Oncol* **7**: A33, 1988
- 6) Broadwater JR, Edwards MJ, Kuglen C, Hortobagyi GN, Ames FC, Baslch CM: *Mastectomy following preoperative chemotherapy. Strict operative criteria control operative morbidity. Ann Surg* **213**: 126, 1991
- 7) Danforth DN, Lippman ME, McDonald H, Bader J, Egan J, Lampert M, Steiberg SM, Swain SM: *Effect of preoperative chemotherapy on mastectomy for locally advanced breast cancer. Am Surg* **56**: 6, 1990
- 8) Derman DP, Brwode S, Kessel IL, et al: *Adjuvant chemotherapy(CMF) for stage III breast cancer: A randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys* **17**: 257, 1989
- 9) Davila E, Vogel CL: *Management of locally advanced breast cancer(STage III): A review. Int Adv Surg Oncol* **7**: 197, 1984
- 10) Droulias CA, Swell CW, McSweeney MB, Powell RW: *Inflammatory carcinoma of the breast: A correlation of clinical, radiological and pathological findings. Ann Surg* **184**: 217, 1976

- 11) Fastenberg NA, Buzdar AU, Montague ED, et al: *Management of inflammatory carcinoma of the breast: A combined modality approach. Am J Clin Oncol* **8**: 134, 1985
- 12) Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR: *Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. Cancer Res* **46**: 2578, 1986
- 13) Fracchia AA, Evans JF, Einsenberg BL: *Stage III carcinoma of the breast: A detailed analysis. Ann Surg* **192**: 705, 1980
- 14) Frank JL, McClish DK, Dawson KS, Bear HD: *Stage III breast cancer: Is neoadjuvant chemotherapy always necessary?. J Surg Oncol* **49**: 220, 1992
- 15) Haagensen CD: *Clinical classification of the stage of advancement of breast carcinoma. Diseases of the Breast 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1986, p 851*
- 16) Haagensen CD, Stout AP: *Carcinoma of the breast. Ann Surg* **118**: 1032, 1943
- 17) Harris JR, Sawicka J, Gelman R, Hellman S: *Management of locally advanced breast carcinoma of the breast by primary radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* **9**: 345, 1983
- 18) Hortobagyi GN: *Comprehensive management of locally advanced breast cancer. Cancer* **66**: 1387, 1990
- 19) Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al: *Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer* **62**: 2507, 1988
- 20) Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al: *Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer* **51**: 763, 1983
- 21) Hobar PC, Jones RC, Schouten J, et al: *Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. Arch Surg* **123**: 951, 1988
- 22) Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, et al: *Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. Cancer* **60**: 936, 1987
- 23) Lucas FV, Perez-Mesa C: *Inflammatory carcinoma of the breast. Cancer* **41**: 1595, 1978
- 24) MacKay EN, Sellers AH: *A prospective trial of the TNM classification of breast cancer by the Regional Cancer Treatment Centers in Ontario, 1960-1964. Int J Cancer* **6**: 517, 1970
- 25) Morrow M, Braverman A, Thelmo W, et al: *Multimodality therapy for locally advanced breast cancer. Arch Surg* **121**: 1291, 1986
- 26) Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al: *Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A cancer and leukemia group b study. J Clin Oncol* **6**: 261, 1988
- 27) Rouesse J, Friedman S, Sarrazin D, et al: *Primary chemotherapy in the treatment of inflammatory breast carcinoma: A study of 230 cases from the Institut Gustave-Roussy. J Clin Oncol* **4**: 1765, 1986
- 28) Rubens RD, Bartelink H, Engelsman E, et al: *Locally advanced breast cancer: The contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol* **25**: 667, 1989
- 29) Scholl SM, Asselain B, Palangie T, Dorval T, Jouve M, Giralt EG, Vilcoq J, Durand JC, Pouillart P: *Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. Eur J Cancer* **27**: 1668, 1991
- 30) Schwartz GF, Cantor RI, Biermann WA: *Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. Arch Surg* **122**: 1430, 1987
- 31) Sheldon T, Hayes DF, Cady B, et al: *Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. Cancer* **60**: 1219, 1987
- 32) Sicher K, Waterhouse JAH: *Evaluation of TNM classification of carcinoma of the breast. Br J Cancer* **28**: 580, 1973
- 33) Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN, Bader J, West MN, Steinberg SM, Lippman ME: *Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. Cancer Res* **47**: 3889, 1987
- 34) Treves N: *The inoperability of inflammatory carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet* **109**: 240, 1959
- 35) Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, et al: *T3b-T4 breast cancer: Factors affecting results in combined modality treatments. Clin Exp Metastasis* **1**: 191, 1983
- 36) Zucari R, Uslengih C, Kenda R, Bonadonna G: *Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. Cancer* **37**: 1422, 1976