Linee Guida AIOM 2007

Neoplasie della mammella

Aggiornamento: dicembre 2007

Responsabile: Marco Venturini

- **Segreteria Scientifica: Claudia Bighin**

- **Estensori:**
  Mariantonietta Colozza
  Giuseppe Canavese
  Cataldo Bianco
  Mimma Raffaele

Revisori indicati dalle Società Scientifiche:

- Francesco Boccardo (AIOM)
- Filippo Bertoni (AIRO)
- Alberto Costa (AIOM)
- Massimo Dessena (AIOM)
- Luciano Di Martino (SICO)
- Paola Papaldo (AIOM)
- Giuseppe Sanguineti (AIOM)
- Anna Sapino (SIAPEC)

RACCOMANDAZIONI CLINICHE AIOM

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

ESTENSORI

Coordinatore	Marco Venturini
	Mariantonietta Colozza Giuseppe Canavese Cataldo Bianco Mimma Raffaele
Segreteria Scientifica	Claudia Bighin
REVISORI	Francesco Boccardo Filippo Bertoni Alberto Costa Massimo Dessena Luciano Di Martino Paola Papaldo Giuseppe Sanguineti Anna Sapino

INDICE

1 Epidemiologia e screening…… Pag. 4
1.1 Incidenza e mortalità Pag. 4
1.2 Fattori di rischio Pag. 4
1.3 Screening Pag. 4
2 Istologia e stadiazione…….. Pag. 5
2.1 Classificazione istologica Pag. 5
2.2 Classificazione e stadiazione Pag. 7
2.3 Fattori prognostici Pag. 9
2.4 Esami richiesti per la stadiazione Pag. 10
3 Strategia terapeutica generale…….. Pag. 11
4 Carcinoma duttale in situ (DCIS)…… Pag. 12
5 Carcinoma lobulare in situ (LCIS)…… Pag. 14
6 Carcinoma microinvasivo (T1 mic)…….. Pag. 14
7 Carcinoma invasivo operabile…….. Pag. 15
7.1 Trattamenti loco-regionali Pag. 15
7.2 Trattamenti sistemici adiuvanti Pag. 18
7.3 Terapia sistemica primaria Pag. 26
7.4 Follow-up Pag. 28
8 Stadio III o carcinoma infiammatorio…….. Pag. 29
9 Recidiva loco-regionale…….. Pag. 30
10 Stadio IV…… Pag. 31
10.1 Terapie sistemiche Pag. 31
10.2 Chirurgia Pag. 36
10.3 Radioterapia Pag. 37
10.4 Terapia radiometabolica Pag. 37
11 Carcinoma mammario nella donna anziana…… Pag. 38
12 Situazioni cliniche particolari…… Pag. 42
12.1 Carcinoma mammario bilaterale Pag. 42
12.2 Carcinoma mammario maschile Pag. 42
12.3 Carcinoma mammario in gravidanza Pag. 42
13 Definizioni…… Pag. 44
14 Riferimenti bibliografici…… Pag. 45

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

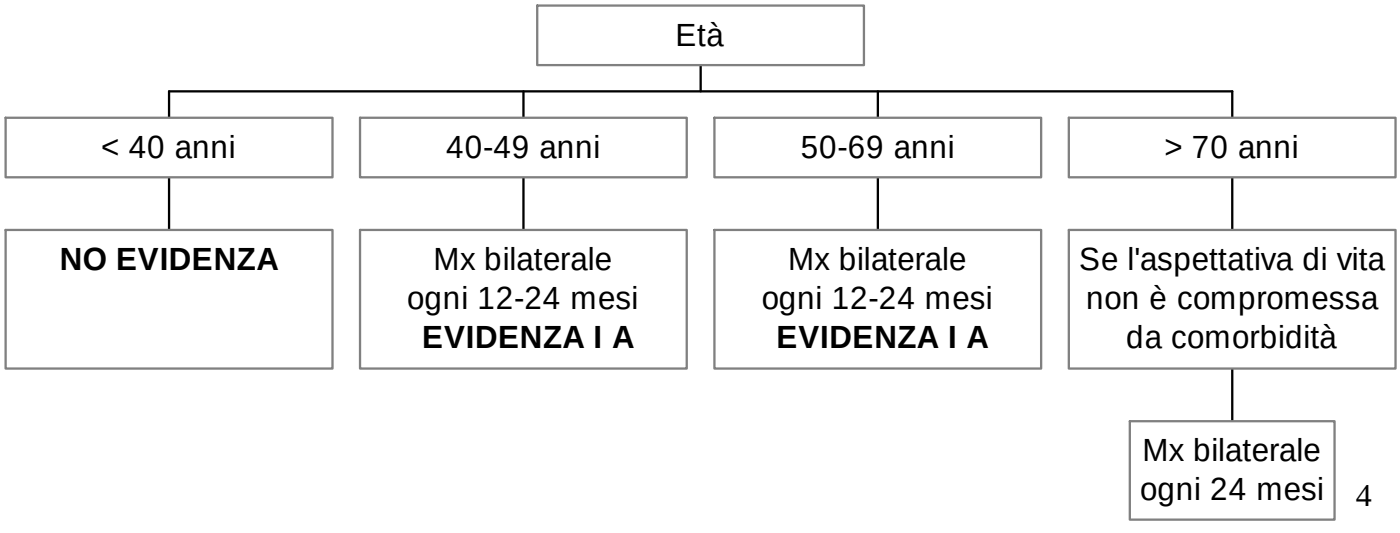
- **1.1. INCIDENZA E MORTALITA'**

  In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è 139/100.000/anno e la mortalità è 32/100.000 /anno[1]. Nell'incidenza, vi è un netto gradiente Nord Centro Sud, con rischi del 40% più elevati al Nord rispetto al Sud. Gli aumenti nel recente quinquennio sono generalizzati e vanno dal 2% al 17%. La mortalità diminuisce pressochè ovunque.

- Negli USA una significativa riduzione dell'incidenza del tumore della mammella è stata osservata nel 2003 nelle donne di età ≥50 anni e prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi. Tra le varie ipotesi quella più accreditata è che tale riduzione sia da correlare a un drastico calo delle prescrizioni della terapia ormonale sostitutiva dopo la pubblicazione dei risultati di un ampio studio (Women's Health Initiative) che aveva edenziato una aumentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica con l'uso di una terapia ormonale contenente estro-progestinici[2].

- **1.2. FATTORI DI RISCHIO[3]**
  - Età
  - Precedente radioterapia toracica (soprattutto se eseguita prima dei 30 anni)
  - Storia personale di tumore della mammella
  - Precedenti patologie mammarie (iperplasia atipica)
  - Anomalie mammografiche (microcalcificazioni)
  - Storia familiare di tumore della mammella (madre e/o sorella);
  - Menarca precoce;
  - Nulliparità;
  - Prima gravidanza a termine in età più avanzata (> 35 anni);
  - Menopausa tardiva
  - Stile di vita: obesità, scarsa attività fisica, uso di alcool
  - Terapia ormonale sostitutiva[4]
  - Fattori genetici[5]: 5-10% di forme ereditarie
    - Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2
    - Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
    - Sindrome di Cowden
    - Altre sindromi: atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers

- **1.3. SCREENING**
  - Autopalpazione: non evidenza di efficacia nello screening[6-7]
  - Valutazione clinica della mammella: non evidenza di efficacia nello screening[8-9]
  - Ecografia: non evidenza di efficacia nello screening[10]
  - **Mammografia bilaterale[11]:**



N.B. Per le donne con una storia familiare di tumore della mammella o portatrici della mutazione BRCA1 e BRCA2 i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati tra 30 e 40 anni o almeno 5 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane. (25 anni per le donne portatrici della mutazione dei geni BRCA1/BRCA2), nonostante la bassa sensitività della mammografia in questa popolazione, secondo le linee guida americane sullo screening[12]. Lo screening con la risonanza magnetica (RM) delle mammelle ha dimostrato di riuscire a diagnosticare, in questa popolazione, tumori della mammella con una maggiore sensitività ed in uno stadio più precoce in confronto alla mammografia anche associata all'ecografia[13-18]. Recentemente è stata effettuata una valutazione costo-efficacia dell'utilizzo della RM in aggiunta alla mammografia verso la sola mammografia per lo screening delle donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/BRCA2. Da questa analisi è emerso che l'utilizzo della RM è più vantaggiosa in termini di costo-efficacia nelle donne con la mutazione del gene BRCA1[19].

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

➢ 2.1. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Qui di seguito è riportata la classificazione istologica del tumore della mammella[20]. Il carcinoma duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune e comprende dal 70% all'80% di tutti i casi. La classificazione anatomo-patologica secondo WHO 2003 prevede i seguenti tipi istologici:

CARCINOMI INVASIVI

- duttale, NAS (non altrimenti specificato)
- lobulare
- tubulare
- cribriforme infiltrante
- midollare
- muncinoso
- tumori neuroendocrini
- papillare infiltrante
- micropapillare infiltrante
- apocrino
- lipid rich
- secretorio
- oncocitico
- adenoide-cistico
- a cellule aciniche
- a cellule chiare glycogen rich
- infiammatorio

Di ognuna di queste forme possono esistere varianti istologiche (vedi testo WHO 2003) o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione[21] che deve essere effettuato per tutti gli istotipi.

CARCINOMA IN SITU

Duttale

- intraduttale (in situ)*

Lobulare**
Capezzolo
- malattia di Paget, NAS
- malattia di Paget con carcinoma intraduttale
- malattia di Paget con carcinoma duttale invasivo

Altri
- carcinoma non differenziato

I tipi istologici seguenti possono insorgere nella mammella ma non sono considerati tipici tumori mammari:

- Cistosarcoma filloide
- Angiosarcoma
- Linfoma primario

In seguito alle indagini di biologia molecolare sul profilo genico[22] dei carcinomi della mammella sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi :
- carcinoma a cellule luminali tipo A,
- carcinoma a cellule luminali tipo B,
- carcinoma HER-2,
- carcinoma a cellule basali.

Le differenze nell'espressione genica, condizionano la prognosi e la terapia di questi tumori. Ad esempio i carcinomi a cellule luminali tipo A, di cui fanno parte alcuni tipi istologici specifici (carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico), sono lesioni che esprimono alti livelli di recettori per gli estrogeni e proteine correlate. Le forme HER-2 ovviamente hanno amplificazione del gene e overespressione del recettore stesso. Nei carcinomi a cellule basali rientrano alcuni tipi istologici specifici (carcinoma midollare, carcinomi metaplastici, carcino-sarcomi) e sono così classificati per gli alti livelli di espressione di citocheratine basali (citocheratina 14, e 5/6), E' stata dimostrata la loro correlazione con le mutazioni del gene BRCA1[23].
La peggiore prognosi dei carcinomi a cellule basali sembra essere correlata alla assenza completa del recettore per gli estrogeni[24].

*__CARCINOMA INTRADUTTALE E NEOPLASIA DUTTALE INTRAEPITELIALE__

Il carcinoma intraduttale viene attualmete classificato nel contesto delle neoplasie duttali intraepiteliali (DIN) come proposto da Tavassoli[25] di cui si propone di seguito la classificazione:
DIN 1a : iperplasia intraduttale benigna
DIN 1b : iperplasia intraduttale atipica
DIN 1c : estesa iperplasia intraduttale atipica, DCIS di grado 1
DIN 2 : DCIS di grado 2
Din 3 : DCIS di grado 3

__CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)__

La WHO (2003) propone la definizione di Neoplasia Lobulare Intraepiteliale (LIN), suddividendo in tre gradi:
LIN1: iperplasia lobulare atipica
LIN2: carcinoma lobulare in situ classico
LIN3: carcinoma lobulare in situ con necrosi centrale, o pleomorfo, o a cellule ad anello con castone.

➢ 2.2. CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

Il sistema di stadiazione dell'American Joint Commitee on Cancer (AJCC) fornisce una strategia per raggruppare le pazienti con una prognosi simile attraverso il sistema TNM[20].

TNM

Tumore primitivo (T):

Tx: tumore primitivo non definibile
T0: tumore primitivo non evidenziabile
Tis: carcinoma in situ:
- Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ
- Tis (LCIS) Carcinoma lobulare in situ
- Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

T1: tumore della dimensione massima fino a 2 cm
- T1mic: microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm
- T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 0.1 cm e 0.5 cm
- T1b: tumore dalla dimensione compresa tra 0.6 cm e 1.0 cm
- T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1.1 cm e 2.0 cm

T2: tumore superiore a 2.0 cm ma non superiore a 5.0 cm nella dimensione massima
T3: tumore superiore a 5.0 cm nella dimensione massima
T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute
- T4a: estensione alla parete toracica
- T4b: edema (inclusa cute a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti situati nella stessa mammella
- T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b
- T4d : carcinoma infiammatorio*
- *Nota: il carcinoma infiammatorio è un'entità clinico-patologica caratterizzata da un diffuso indurimento infiammatorio della cute della mammella con bordo erisipeloide, di solito senza una massa palpabile.

Linfonodi regionali (N):

Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio se precedentemente asportati)
N0: linfonodi regionali liberi da metastasi
N1: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili
N2: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili* in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari
- N2a: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture
- N2b: metastasi solo clinicamente rilevabili* in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari

N3: metastasi in linfonodi sottoclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili* in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni
- N3a: metastasi in linfonodi sottoclaveari e ascellari
- N3b: metastasi in linfonodi mammari interni e ascellari
- N3c: metastasi in linfonodi sovraclaveari

* Clinicamente rilevabili=rilevati mediante eseme clinico o diagnostica per immagini

Classificazione patologica (pN):

pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0: non metastasi nei linfonodi regionali (aggiungere (sn) se la classificazione e' basata sul linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare)

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali, con colorazione standard ematossilina eosina o con colorazioni immunocitochimiche[26].

pN0 (i+): non metastasi nei linfonodi regionali, identificate o con colorazione standard ematossilina eosina o con colorazioni immunocitochimiche, presenza di cellule tumorali isolate nessuna maggiore di > 0.2 mm

pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR (polymerase chain reaction) negativa

pN0 (mol+): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR positiva

pN1mi: micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0,2 e 2 mm)

pN1: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile[a]

pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm

pN1b: linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile[a]

pN1c: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile

pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili[b] in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm

pN2b: metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclaveari omolaterali

pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm); o metastasi in linfonodi sottoclavicolari

pN3b: metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili

pN3c: metastasi in linfonodo(i) sovraclaveare(i)

[a] non clinicamente rilevabile=non rilevabile mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfoscintigrafia)

[b] clinicamente rilevabile=rilevato mediante esame clinico o diagnostica per immagini o macroscopicamente visibile dal punto di vista anatomopatologico

Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: metastasi a distanza assenti

M1: metastasi a distanza presenti

- **RAGGRUPPAMENTO IN STADI**

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadio IIIB	T4	ogni N	M0
Stadio IIIC	ogni T	N3	M0
Stadio IV	ogni T	ogni N	M1

- **2.3. FATTORI PROGNOSTICI[27]**
  - Esistono fattori validati che si sono dimostrati essere importanti dal punto di vista prognostico ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:
    - Dimensioni del tumore
    - Stato dei linfonodi ascellari
    - Grado istologico
    - Tipo istologico (istologie a prognosi favorevole: tubulare, mucinoso e papillare)
    - Stato dei recettori ormonali
    - Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
  - La sovraespressione di HER-2 presente in circa il 20-30% dei tumori è attualmente riconosciuta come un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta all'anticorpo monoclonale trasuzumab e verosimilmente di resistenza al tamoxifene[28].
  - E' estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono quello immunoistochimico che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore HER-2 e l'ibridazione in situ mediante fluorescenza (FISH) che misura l'amplificazione del gene. II tumore viene definito HER-2 positivo se con la metodica immunoistochimica viene data una positività di 3 + o se c'e una amplificazione genica con la metodica FISH. Casi dubbi all'immunoistochimica sono quelli con una positività di 2+ per i quali è importante la vautazione dell' amplificazione genica.
  - Altri fattori (indici di proliferazione, invasione vascolare e/o linfatica, p53, catepsina D, UPA/PAI-1, ciclina E), pur estesamente studiati dal punto di vista biologico e clinico, o non sono ancora stati validati o come nel caso del'UPA/PAI-1, pur avendo raggiunto un livello di evidenza 1, non sono utilizzati nella pratica clinica per la necessità di disporre di una discreta quantità di tessuto tumorale congelato e per i risultati subottimali in termini di sopravvivenza libera da malattia ottenuti ad un follow up di 10 anni nelle pazienti con livelli bassi.

➢ 2.4. ESAMI RICHIESTI PER STADIAZIONE

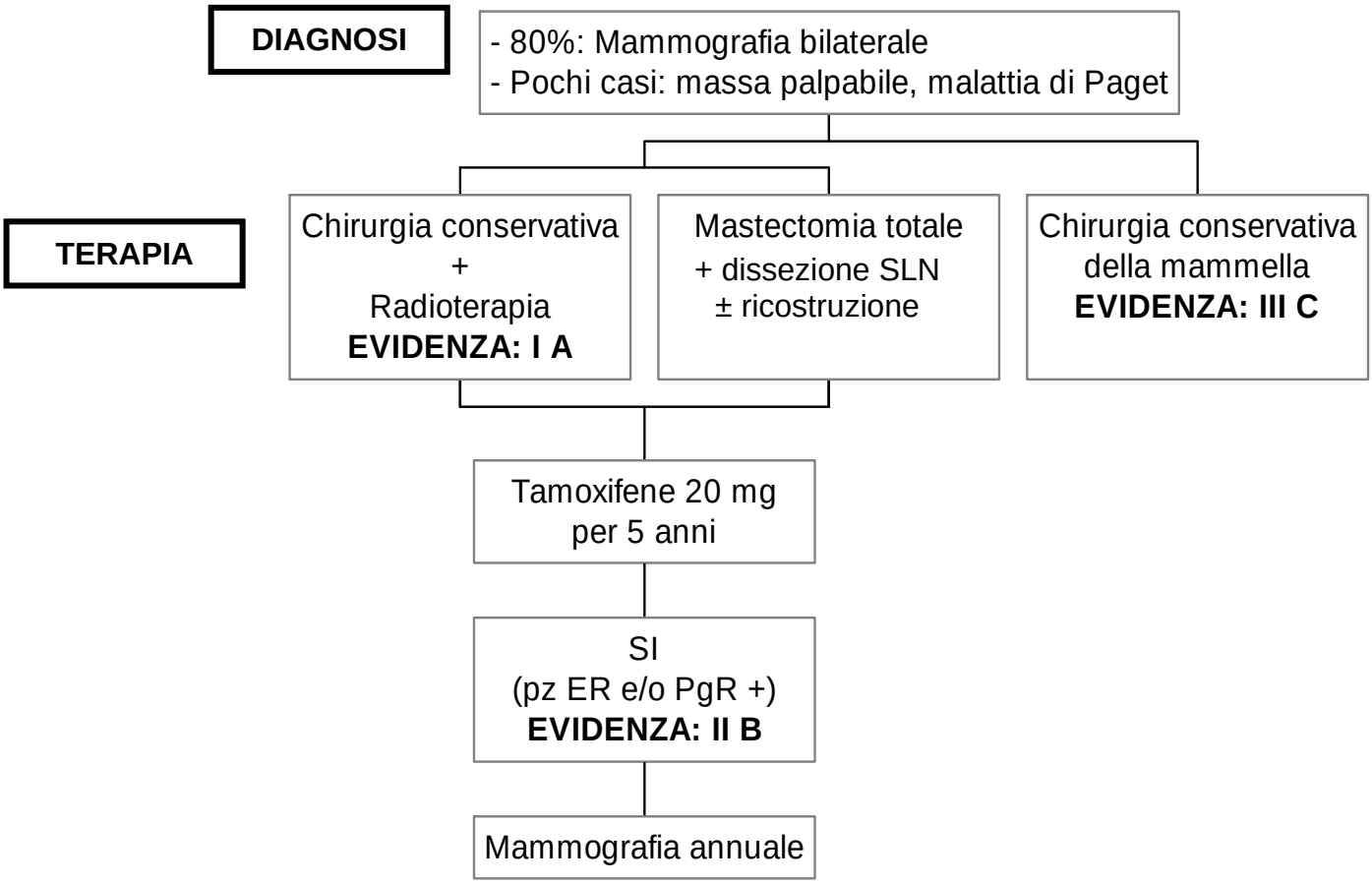
- L’esame obiettivo, un emocromo completo e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella operato.
- Una stadiazione pre-operatoria con esami strumentali non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti a basso rischio di recidiva (N-).
- Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+, T3-T4) o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie è indicata una stadiazione biochimica e strumentale completa con marcatori tumorali (CEA, CA 15-3), radiografia standard o TC del torace, ecotomografia o TC o RMN epatica e scintigrafia ossea.
- La RMN mammaria costituisce la metodica più sensibile per lo studio delle protesi mammarie e per la valutazione del tumore residuo dopo chemioterapia neoadiuvante. E’ da considerare una metodica integrata nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva, nella ricerca di un carcinoma occulto, nella stadiazione loco-regionale (multicentricità, multifocalità, infiltrazione del muscolo pettorale, linfonodi regionali).

3. STRATEGIA TERAPEUTICA GENERALE

Stadio	TNM	Strategia Terapeutica
0	Tis N0 M0	
	• LCIS	Ampia escissione ± Tam
	• LCIS (multicentrico)	Mastectomia sottocutanea* o “skin sparing”# ± ricostruzione (Evidenza IVA) ± Tam
	• DCIS (unicentrico)	Ampia escissione + RT (Evidenza IA) o Ampia escissione o Mastectomia sottocutanea o “skin sparing” (Evidenza IA) con diss. linf. Sentinella (DLS) (Evidenza VIB) ± ricostruzione ± Tam se ER+ and/or PgR+
	• DCIS (multicentrico, >5 cm)	Mastectomia totale o “skin sparing” o “nipple sparing” (Evidenza IIA) con DLS (Evidenza VIB) ± ricostruzione ± Tam se ER+ and/or PgR+
I **IIA**	T1N0M0 T2N0M0 T0N1M0 T1N1M0 T2N1M0	Tumorectomia + DLS + RT + Terapie Mediche Adiuvanti (TMA) (Evidenza IIA)
IA		Tumorectomia o Mastectomia totale (± ruzione) + dissezione ascellare (Evidenza IA)
IIB	T3N0M0	Mastectomia totale ± ricostruzione + DLS + RT + TMA (Evidenza IA) o TM Neoadiuvante + Chirurgia + RT (Evidenza IIB)
Carcinoma Mammario Localmente Avanzato (LABC)		
IIIA **IIIB** **IIIC**	T0-3 N1-2 M0 T4 N0-2 M0 T1-4 N3 M0	TM Neoadiuvante + Chirurgia + RT o Mastectomia totale ± ricostruzione + dissezione ascellare + TMA + RT (Evidenza IA)
	T4d N1-3 MO	TM Neoadiuvante + RT ± Mastectomia radicale (Evidenza IIIA)
Carcinoma Mammario Metastatico		
IV	T1-4 N1-3 M1	Terapie Mediche ± Chirurgia ± RT (Evidenza IVA)

* M. sottocutanea: conservazione del complesso areola-capezzolo
# M. skin-sparing: asportazione complesso areola-capezzolo ed ev. minima quantità di cute

4. CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS)



TERAPIA LOCALE

- Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice[29] in grado di guarire il 98% delle lesioni. Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia con margini indenni seguita da RT è diventato progressivamente l'intervento più comune per il DCIS, in assenza di controindicazioni al suo uso. Non esistono tuttavia studi randomizzati di confronto tra la mastectomia e la chirurgia conservativa + radioterapia.
- Per quanto riguarda la definizione di margini patologici negativi c'è ancora molta controversia. I margini >10mm sono generalmente accettati come negativi anche se questo limite potrebbe essere eccessivo e portare talora a risultati estetici non ottimali; i margini<1 mm sono considerati inadeguati mentre non ci sono dati sufficienti per stilare raccomandazioni per quelli compresi tra 1 e 10mm.
- La biopsia del linfonodo sentinella è indicata se viene effettuata la mastectomia[30].
- Lo studio NSABP B-17[31] ha randomizzato 818 donne trattate con biopsia escissionale a margini negativi per DCIS a radioterapia sulla mammella residua o a nessun ulteriore trattamento. La sopravvivenza libera da eventi (nuova malattia ipsilaterale, malattia controlaterale, metastasi, secondo tumore, morte per ogni causa) a 8 anni è risultata essere del 75% nel braccio con RT e del 62% nel braccio di controllo (p=.00003) con una riduzione statisticamente significativa delle riprese a carico della mammella omolaterale sia di tipo invasivo che non invasivo. Il vantaggio della RT complementare è stato osservato in tutti i sottogruppi analizzati. Quindi, l'escissione locale seguita dalla RT sulla mammella residua è

un trattamento accettabile per il DCIS localizzato. Questi risultati sono stati confermati da uno studio analogo condotto dall'EORTC[32], anche ad un follow-up di 10 anni[33], e da uno studio multicentrico con un disegno fattoriale 2x2 in cui le pazienti sono state randomizzate a ricevere RT o non RT, tamoxifene o non tamoxifene[34]. Nonostante studi retrospettivi abbiano identificato fattori di rischio di ricaduta locale dopo la sola chirurgia conservativa, al momento attuale non è possibile individuare gruppi di pazienti a rischio veramente basso di ripresa per i quali la RT complementare potrebbe non essere necessaria.

- Recentemente in uno studio prospettico 158 pazienti con DCIS grading 1-2, di diametro $\leq$2.5 cm e con margini liberi $\geq$ 1 cm sono state trattate con la sola escissione ma il rischio di recidiva locale ipsilaterale è stato elevato per cui lo studio è stato chiuso prima di aver raggiunto l'accrual previsto[35]. Pertanto la RT dovrebbe essere somministrata a tutte le pazienti indipendentemente dai fattori di rischio in attesa di studi prospettici e di ulteriori dati. In ogni caso la scelta del singolo paziente di accettare il potenziale rischio di una recidiva locale deve essere presa in considerazione, tenendo presente l'assenza di un impatto sulla sopravvivenza per tumore della mammella.
- Esperienze limitate suggeriscono che tumori molto piccoli (≤0.5 cm) unicentrici, di basso grado con istotipo solido, cribriforme o papillare possono anche essere trattati con la sola escissione.
- Per la malattia di Paget senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni). E' necessario ricorrere alla RT complementare in caso di intervento chirurgico conservativo[36].

TERAPIA SISTEMICA

- Chemioterapia:nessuna indicazione
- Ormonoterapia: l'uso del tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione terapeutica per le pazienti con DCIS e recettori ormonali positivi[37] ed è proponibile per quelle a rischio più elevato in assenza di controindicazioni al suo utilizzo (valutandone il bilancio tra benefici attesi e potenziali rischi di effetti collaterali).
- Lo studio randomizzato NSABP B-24[38] ha dimostrato che le pazienti operate per DCIS che ricevono tamoxifene 20 mg/die per 5 anni dopo chirurgia conservativa e RT ottengono un beneficio in termini di sopravvivenza libera da eventi (DFS) rispetto alle pazienti nel gruppo di controllo trattate con placebo con una incidenza totale di tumori della mammella di 8.2% verso 13.4%. Non sono state rilevate però differenze in termini di sopravvivenza globale (OS). Inoltre, le pazienti che ricevevano tamoxifene hanno avuto una maggiore incidenza di tumore dell'endometrio e di eventi cerebrovascolari.
- In un altro studio multicentrico condotto in Inghilterra, Australia e Nuova Zelanda in pazienti più anziane, reclutate da un programma di screening, con DCIS completamente escisso, il tamoxifene ha determinato una riduzione dell'incidenza dei carcinomi in situ ma non dei carcinomi invasivi mentre la radioterapia ha ridotto sopratutto l'incidenza di carcinomi in situ ma anche di quelli invasivi omolaterali. Non è stata osservata alcuna interazione tra le due modalità di trattamento[34].

5. CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)

Non è noto se questa lesione costituisca una lesione premaligna o sia piuttosto un marcatore che identifica una donna ad aumentato rischio di sviluppare un tumore mammario. Per questo motivo nell'ultima edizione della WHO (2003) è stato inserito tra le LIN. Molte pazienti con LCIS possono non ricevere alcuna terapia locale aggiuntiva dopo la biopsia diagnostica[39]. Non esiste evidenza che sia richiesta una re-escissione per ottenere margini negativi. Successivamente alla biopsia, può essere scelta una delle seguenti opzioni terapeutiche:

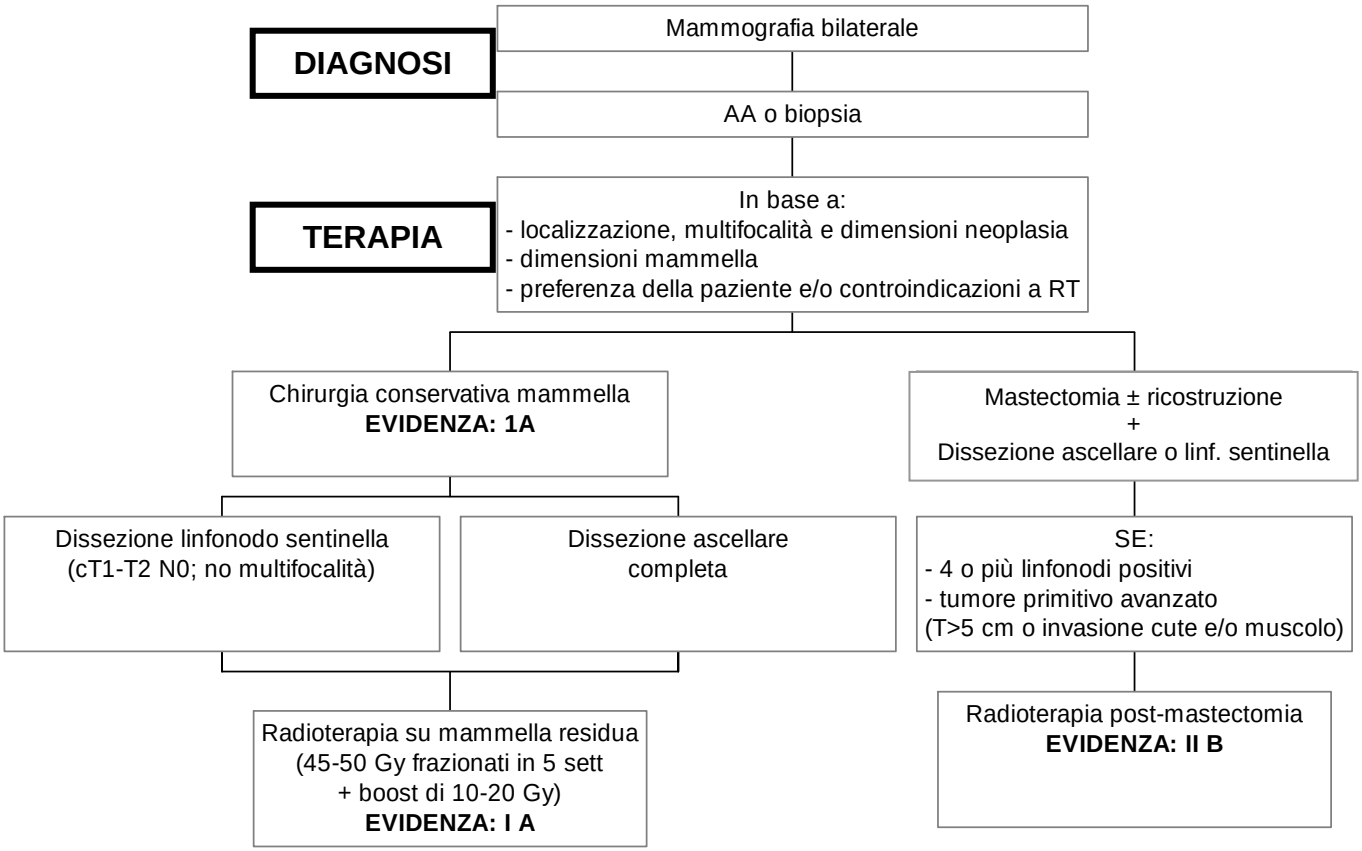
- Osservazione: esame clinico ogni 6-12 mesi e mammografia annuale
- Tamoxifene per 5 anni: come chemioprevenzione. Nello studio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P1 il tamoxifene somministrato per 5 anni ha determinato una riduzione del rischio di sviluppare un tumore della mammella invasivo del 56% nelle donne con LCIS[40]. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un altro studio di chemioprevenzione dell'NSABP, lo studio STAR, che ha confrontato il tamoxifene con il raloxifene nelle donne in postmenopausa. Il raloxifene ha dimostrato una efficacia sovrapponibile a quella del tamoxifene nel ridurre il rischio di tumori invasivi nelle donne con LCIS[41].
- Mastectomia bilaterale profilattica, senza dissezione ascellare ± ricostruzione in casi selezionati.

6. CARCINOMA MICROINVASIVO (T1 mic)

Si può eseguire sul T, come nelle altre forme invasive, un intervento chirurgico conservativo o demolitivo. Per quanto riguarda l'N, è possibile applicare la metodica del linfonodo sentinella anche dopo diagnosi istologica definitiva sulla biopsia escissionale, considerato che il metodo bioptico (agobiopsia o biopsia escissionale) e il volume del pezzo operatorio non sembrano condizionare l'accuratezza della ricerca del linfonodo sentinella, come dimostrato in due studi clinici condotti rispettivamente su 283 e 2206 pazienti[42-43] e riportato nelle linee guida ASCO[30].

7. CARCINOMA INVASIVO OPERABILE

➢ 7.1. TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI



CHIRURGIA

- Il trattamento loco-regionale standard del carcinoma invasivo in stadio I-II è costituito dalla mastectomia totale o dalla chirurgia conservativa associata alla RT, poiché gli studi randomizzati hanno dimostrato che non esistono differenze in termini di sopravvivenza tra le due modalità di trattamento anche ad un follow-up relativamente lungo[44-51]. La scelta sul tipo di intervento dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente, e dalla presenza o meno di controindicazioni alla RT.
- Le controindicazioni generali all'approccio conservativo includono: impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici, condizioni fisiche generali o psichiche della paziente compromesse, presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne, tumori multicentrici. Esistono poi controindicazioni specifiche per la radioterapia , assolute e relative. Le controindicazioni assolute sono la gravidanza (in alcuni casi tuttavia può essere presa in considerazione la chirurgia conservativa nel III trimestre se il trattamento radiante è previsto dopo il parto), l'impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata per una corretta irradiazione e alcune malattie del collageno in fase attiva (lupus, sclerodermia, dermatomiosite). Controindicazioni relative sono: precedente RT locale (inclusa l'irradiazione toracica per linfoma di Hodgkin), volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione, malattie del collageno in fase non attiva.
- Per quanto riguarda il trattamento dei linfonodi ascellari omolaterali, la dissezione ascellare completa (I-II livello) è considerata uno standard[52], l'estensione al III livello deve avvenire solo in caso di presenza di malattia macroscopica del II livello. E' stato altresì accertato e riportato che in caso di interessamento metastatico al I livello, il rischio di una diffusione ai livelli superiori è del 40% circa, o anche più in caso di T > 2 cm, e pertanto numerosi autori sono

del parere che solo la dissezione ascellare completa possa garantire la radicalità del trattamento.

- In una meta-analisi condotta da Orr[53] di quattro studi randomizzati è emerso un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza (4,7%; CI 95% = 1,9-7,5%; p<0.01) attribuibile alla dissezione ascellare di principio. Invece, nello studio B-04 condotto da Fisher et al[54], sia la sopravvivenza libera da malattia sia la sopravvivenza globale non sono risultate significativamente differenti in 1079 pazienti clinicamente N0 randomizzate in tre braccia di studio (mastectomia radicale, mastectomia totale con RT, mastectomia totale con dissezione ascellare dilazionata alla comparsa di metastasi ascellari). Infine, in uno studio condotto da Greco et al[55], 401 pazienti con tumore in stadio T1-2 N0 sono state sottoposte a dissezione solo al momento della ripresa ascellare di malattia; la frequenza di ricadute è stata del 2% nei T1a, 1,7% nei T1b, 10% nei T1c e 18% nei T2. Sulla base dei risultati ottenuti gli autori suggeriscono che nei T1a-b è possibile evitare la dissezione di principio.
- La dissezione selettiva del linfonodo sentinella è da considerare uno standard terapeutico.
- Le recenti linee guida dell'ASCO indicano che la dissezione del LS è un'appropriata alternativa per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale. La dissezione ascellare completa rimane lo standard nelle pazienti con LS positivo o in caso di mancato reperimenro del LSN. La dissezione del LS è controindicata per i tumori T4, nel carcinoma infiammatorio e nel caso di precedente chemioterapia neo-adiuvante[30].
- E' necessario sottolineare che tale tecnica deve essere eseguita presso centri con adeguato *expertise* (v. Biopsia del Linfonodo Sentinella, pag. 155-8, FONCAM).
- Dopo un intervento sulla mammella sia esso una mastectomia o un intervento conservativo se necessario è possibile praticare interventi di Ricostruzione Mammaria, sempre dopo preciso ed accurato consenso informato delle pazienti, tenuto conto anche del maggior rischio di effetti collaterali e sequele tardive previsti in caso di trattamenti radioterapici complementari.

RADIOTERAPIA

- Dopo chirurgia conservativa, la radioterapia deve comprendere tutta la mammella residua.

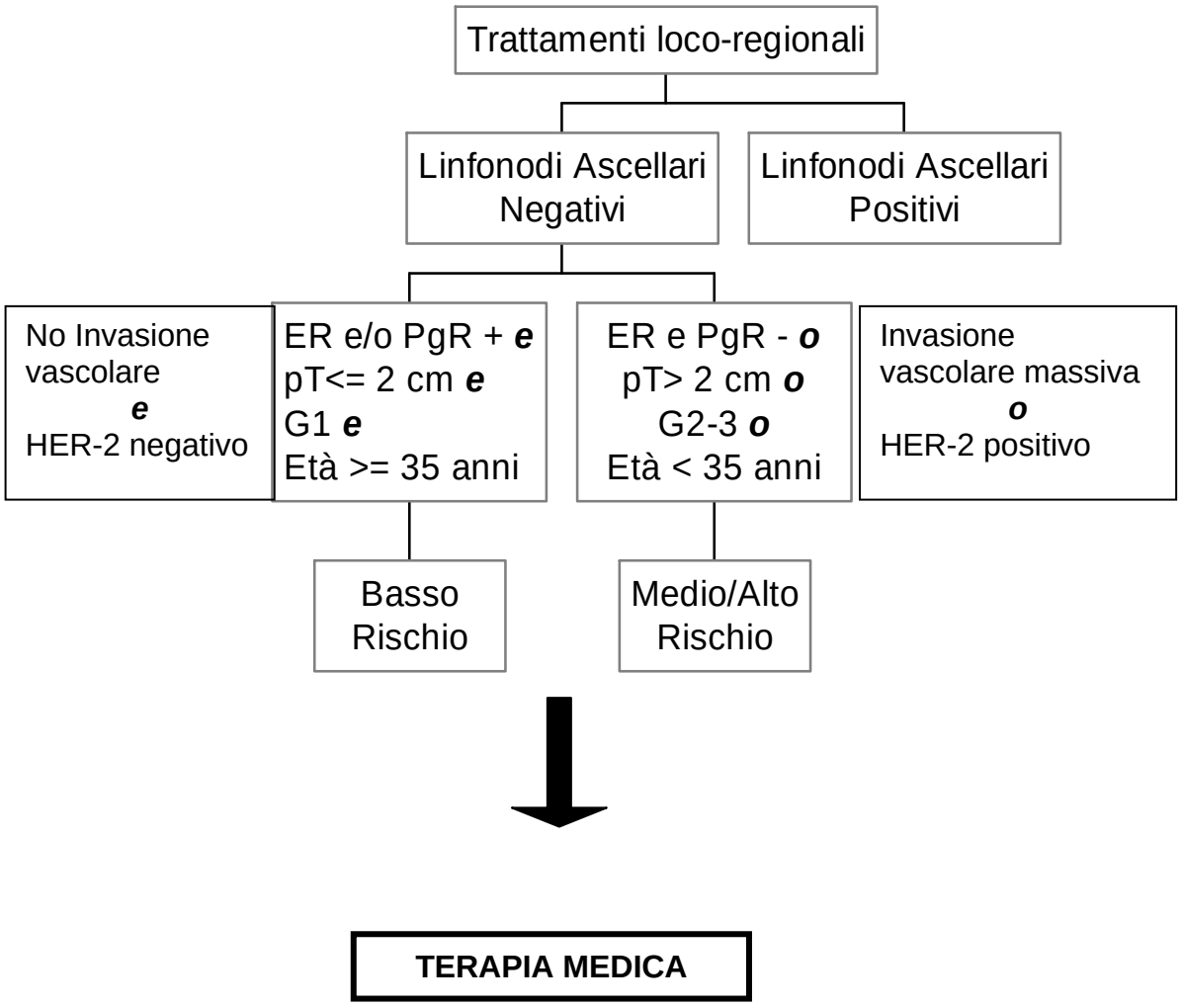
Sebbene il tipo di frazionamento "standard" sia quello di 50 Gy in 25 frazioni, 5 volte alla settimana, uno studio canadese[56] ha dimostrato che, per pazienti selezionate, uno schema di frazionamento ipofrazionato (42.5 Gy/16 frazioni/22 giorni) può essere un'accettabile alternativa sia in termini di controllo locale di malattia sia in termini di risultati cosmetici (livello I). L'aggiunta di un supplemento di dose (boost) (10-16 Gy) sul letto tumorale riduce il rischio di ricaduta locale (HR = 0,59; p<0,0001) senza generalmente aggiungere tossicità al trattamento, e con un modesto impatto sul risultato estetico. Il vantaggio assoluto in termini di controllo locale è più elevato nelle pazienti di età =< 40 anni (H.Bartelink et al. J Clin Onc. 25: 3259-3265, 2007). Il boost è un`opzione da valutare soprattutto in relazione al rischio di ricaduta locale e alla possibilita` tecnica di confinare l`irradiazione al solo letto tumorale. La tecnica piu` adeguata di irradiazione deve essere stabilita individualmente: radioterapia a fasci esterni con elettroni o brachiterapia sono in generale preferibili rispetto ad altre modalita` di irradiazione (tangenziali ridotti).

- In caso di margini di resezione positivi e` ragionevole prendere in considerazione la re-escissione chirurgica o la mastectomia soprattutto quando l`interessamento del margine non e` soltanto focale. Se non è possibile eseguire il re-intervento (comunque raccomanadato), è pratica corrente la sommistrazione di un supplemento di dose di radioterapia sul letto tumorale (15-20 Gy), pur in mancanza di studi che ne supportino l`indicazione.
- Dopo mastectomia, la radioterapia sulla parete toracica e` indicata per tumori primitivi >5 cm (pT≥3) o per interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari[57]. In quest`ultimo caso, la radioterapia aumenta sia il controllo locoregionale (livello I) sia la sopravvivenza (livello II).
  La RT sui linfonodi ascellari può essere raccomandata nelle pazienti sottoposte ad una dissezione ascellare (livelli I e II) incompleta (in presenza di residuo di malattia o di fondato sospetto di presenza di malattia residua). L`irradiazione dei linfonodi sovraclaveari è indicata

nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nei tumori pT3-T4 e nei T1-2 con 4 o più linfonodi ascellari positivi[57]. La radioterapia sui linfonodi della mammaria interna dovrebbe essere effettuata se sono clinicamente (TC o ecografia) o istologicamente positivi e in presenza di linfonodi ascellari positivi o negativi, ma con T>5cm.

- Dati di letteratura dimostrano che il possibile vantaggio in sopravvivenza che deriva da un migliore controllo locoregionale dopo RT sulla parete toracica e/o linfonodi puo` essere perso per un eccesso di mortalita` (cardiaca) legata alla inclusione di una porzione significativa di cuore nel volume irradiato (livello I). La raccomandazione e` di utilizzare modalità di irradiazione che riducano al minimo il volume di cuore (e polmone) irradiati, soprattutto quando alcuni chemioterapici (e tra questi le antracicline) sono parte del trattamento.
- Il timing ottimale, cioè la modalità più opportuna con cui la RT deve seguire la chirurgia ed integrarsi con la chemioterapia, non è noto. Nelle pazienti non candidate a trattamento chemioterapico la radioterapia dovrebbe iniziare dopo la guarigione della ferita chirurgica e comunque non oltre 12 settimane dall'intervento. Sembra esserci una riduzione della sopravvivenza se il ritardo è superiore a 12 settimane[58].
- Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la modalità preferenziale di associazione chemioradioterapica dovrebbe essere quella sequenziale soprattutto se vengono utilizzati regimi contenenti antracicline per il potenziale rischio di cardiotossicità.
  Studi di fase I-II hanno evidenziato che l`irradiazione limitata alla sede del tumore, o irradiazione parziale della mammella dopo chirurgia conservativa puo` rappresentare una strategia terapeutica adeguata in pazienti selezionate e studi di fase III sono in corso per validarne l`efficacia rispetto alla classica irradiazione di tutta la mammella[59-61]. Il vantaggio principale sarebbe la riduzione della durata del trattamento radiante con vantaggi logistici per le pazienti e/o il decongestionamento delle liste di attesa dei centri di radioterapia. Vantaggi teorici, non dimostrati, includono un minore rischio di effetti collaterali e un minore costo rispetto alla irradiazione completa della mammella. L`irradiazione parziale della mammella puo` essere ottenuta con radioterapia a fasci esterni, brachiterapia interstiziale (sia low dose rate, sia high dose rate) brachiterapia con MammoSite e radioterapia intraoperatoria. Il volume irradiato e la dose somministrabile variano considerevolmente da una tecnica all`altra. Solo la brachiterapia intestiziale ha risultati a 5 anni di follow up[59-60]. La selezione delle pazienti e` controversa. L`RTOG nei due studi finora completati [RTOG 9517 e 0319] ha selezionato pazienti in stadio T1-T2 (lesioni $\leq$3 cm), N0-1 ($\leq$3 N+), lesioni unifocali con margini di resezione negativi, assenza di estesa componente intraduttale. Nonostante la rapida diffuzione della metodica, l`irradiazione parziale della mammella e` da considerarsi un approccio sperimentale finche` gli studi randomizzati sopracitati non forniranno dati di confronto con l`approccio tradizionale. L`unica categoria di pazienti che al momento puo` essere considerata eleggibile per irradiazione parziale della mammella al di fuori di uno studio controllato e` rappresentato dalle pazienti che, in stadio iniziale di malattia e senza fattori di elevato rischio di ricaduta locale dopo chirurgia conservativa, sono nell`impossibilita` (logistica) di ricevere un trattamento di radioterapia esterna su tutta la mammella, previo consenso informato particolarmente sul rischio di effetti collaterali.

7.2 TRATTAMENTI SISTEMICI ADIUVANTI



Una terapia sistemica adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione dopo il trattamento chirurgico vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta sia con la polichemioterapia che con la terapia endocrina[62].
La decisione di utilizzarla nel singolo paziente richiede una attenta valutazione del rischio di ripresa della malattia, dei benefici attesi dal trattamento, degli effetti collaterali e delle comorbidità.
Per la definizione del rischio ci si basa ancora sui fattori prognostici “standard” e per la scelta del trattamento a tutt’oggi sono solo 2 i fattori predittivi universalmente accettati; lo stato dei recettori ormonali e quello di HER-2.
Esistono degli strumenti validati basati su modelli computerizzati e disponibili online quale ad esempio “adjuvant! Online” che possono aiutare nella definizione del rischio del singolo paziente e dei benefici attesi con l’utilizzo dei vari trattamenti.

	Tumore endocrino-responsivo		Tumore non endocrino-responsivo	
	Pre-menopausa	Post-menopausa	Pre-menopausa	Post-menopausa
Linfonodi Negativi • Basso Rischio	**TAM** **EVIDENZA I A** o nulla	**OT*** **EVIDENZA I A** **o** **nulla**	Non applicabile	Non applicabile
Linfonodi negativi • Medio Rischio	**Chemioterapia + TAM** **EVIDENZA I A** ± ablazione ovarica o Ablazione ovarica + TAM o TAM o Ablazione ovarica	**Chemioterapia →OT*** **EVIDENZA I A** o OT*	**Chemioterapia** **EVIDENZA I A**	
Linfonodi Positivi	**Chemioterapia →TAM** **EVIDENZA I A** (± ablazione ovarica) o Ablazione ovarica + TAM	**Chemioterapia →OT*** **EVIDENZA I A** o OT*	**Chemioterapia** **EVIDENZA I A**	

N.B. Per le pazienti con tumori HER-2 positivi, N+ o N- ma con T≥1 cm c'è l'indicazione alla somministrazione del trastuzumab per un anno al termine della chemioterapia adiuvante e dell'eventuale radioterapia.

***** Per quanto riguarda la scelta degli inibitori dell'aromatasi (AI), sulla base dei risultati degli studi clinici finora condotti, le seguenti opzioni sono da ritenersi valide:

- l'anastrozolo ed il letrozolo possono essere utilizzati fin dall'inizio in sostituzione del tamoxifene per 5 anni;
- dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene, l'exemestane o l'anastrozolo possono essere somministrati fino a 5 anni complessivi;
- dopo 5 anni di terapia con tamoxifene, il letrozolo può essere somministrato per altri 5 anni.

ORMONOTERAPIA

Indicata in tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi indipendentemente dallo stato linfonodale, dall'età, dallo stato menopausale e dall'utilizzo o meno della chemioterapia.
Nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi.

- **Tamoxifene**[62]: viene considerato ancora il trattamento standard per le donne in premenopausa mentre per quelle in postmenopausa può essere somministrato per 2-3 o per 5 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi . L'indicazione è inoltre per le donne che rifiutano o per le quali è controindicato l'uso degli AI
    - Dose: 20 mg al giorno
    - Durata trattamento: 5 anni (5 anni>2 anni>1 anno); se >5 anni → no aumento beneficio, aumento tossicità
    - Se indicato in combinazione alla chemioterapia va iniziato al termine di quest'ultima[63].

Inibitori dell'aromatasi (AI): Fino a qualche anno fa l'indicazione all'utilizzo di questi farmaci era per le donne in post-menopausa che presentavano delle controindicazioni assolute o relative all'uso del tamoxifene (storia di eventi trombotici o di malattie cerebrovascolari o di patologie endometriali)[64]. Attualmente gli AI sono considerati farmaci di prima scelta nelle donne in postmenopausa o da soli per 5 anni o in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni e per 5 anni complessivi o nelle pazienti che hanno completato i 5 anni di terapia con tamoxifene per altri 5 anni, soprattutto se ad elevato rischio di ripresa.

Due studi randomizzati a doppio cieco su ampie casistiche hanno confrontato il tamoxifene con un AI. Il primo, lo studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination), che ha utilizzato l'anastrozolo era stato disegnato a 3 bracci perché prevedeva anche un confronto con la combinazione di tamoxifene ed anastrozolo. Questo braccio è stato però sospeso dopo che alla prima analisi non era stato evidenziato alcun vantaggio rispetto al solo tamoxifene. Ad un follow-up di 68 mesi l'anastrozolo è risultato superiore al tamoxifene ed alla combinazione con un miglioramento in sopravvivenza libera da malattia (HR 0.87, p=0.01) e tempo alla ripresa (HR 0.79, p=0.0005) e con un vantaggio superiore in quelle con recettori ormonali positivi[65]. Retrospettivamente era stato evidenziato che le pazienti che traggono i maggiori benefici dall'anastrozolo sono quelle con ER-positivi e PgR-negativi rispetto agli altri sottogruppi. Non differenze significative in sopravvivenza globale tra i tre bracci. Recentemente però è stata effettuata una analisi retrospettiva centralizzata dei livelli degli ER, dei PgR e dello stato dell'HER-2 sui tumori di un sottogruppo di pazienti inserite nello studio e non si sono osservate differenze tra il tamoxifene e l'anastrozolo nelle pazienti ER+ e PgR- come pure in quelle con aumenta espressione dell'HER-2[66].

I risultati preliminari dello studio BIG1-98 che confronta il letrozolo con il tamoxifene e con la sequenze di entrambi i farmaci (tamoxifene seguito da letrozolo e viceversa) sono stati pubblicati come confronto diretto tra letrozolo e tamoxifene ad un follow-up mediano di 25.8 mesi escludendo tutti gli eventi occorsi dopo il cambiamento della terapia[67]. Il letrozolo ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia (HR 0.81; p=0.003) e quella libera da riprese a distanza. (HR=0.73, p=0.001) ma non la sopravvivenza globale.

Ad un follow-up di 51 mesi è stata effettuata una nuova analisi prendendo in considerazione solo le 4928 donne randomizzate a ricevere letrozolo o tamoxifene per 5 anni. Circa 1000 pazienti per braccio erano ancora in trattamento. I risultati sono stati confermati sia per la SLM (HR=0.82, p=0.007) che per il tempo alla comparsa di metastasi a distanza (HR=0.81, p=0.03)[68]. E' stata condotta una analisi centralizzata dello stato degli ER, PgR e dell'HER-2 in oltre 4000 pazienti inserite nello studio ma non sono state osservate differenze importanti tra i due farmaci nei tumori ER+PgR- o HER-2 positivi[69].

Quattro studi randomizzati hanno valutato una strategia sequenziale con un AI sommnistrato dopo 2-3 anni di terapia con tamoxifene.

- Nello studio IES (international Exemestane study) le pazienti trattate con tamoxifene per 2-3 anni e libere da malattia sono state randomizzate a proseguire lo stesso trattamento o ad iniziare l'exemestane per una durata complessiva di 5 anni[70]. Ad un follow-up di 37.4 mesi l'exemestane ha ridotto significativamente il rischio di eventi del 27% (p=0.0001) con un beneficio assoluto di 4,7% in sopravvivenza libera da malattia a 3 anni. Recentemente sono stati presentati i risultati ad un follow-up mediano di 58 mesi in termini di sopravvivenza globale. Nelle pazienti con recettori ormonali positivi, il passaggio all'exemestane dopo 2-3 anni di tamoxifene determina una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte (HR=0.83, p=0.04)[71].
- Altri 3 studi europei hanno confrontato tamoxifene per 5 anni con una sequenza di tamoxifene per 2-3 anni ed anastrozolo per 2-3 anni. Lo studio italiano ITA (The Italian Tamoxifen Anastrozole trial) ha arruolato 448 pazienti N+ e con tumori ER+ che non avevano presentato una ripresa di malattia dopo 2-3 anni di tamoxifene e alla prima analisi, ad un follow-up mediano di 36 mesi, la terapia sequenziale ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da riprese (HR=0.35, p=0.001) della sopravvivenza libera da eventi (HR=0.35, p=0.0002), della sopravvivenza libera da ripresa locale (HR=0.15, p=0.003) mentre il miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi a distanza non ha raggiunto la significatività statistica[72]. I risultati sono stati sostanzialmente confermati ad un follow-up di 64 mesi[73].
- Gli altri 2 studi con disegno simile sono uno studio multicentrico austriaco (ABCSG 8: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) ed uno tedesco (ARNO 95:ARIMIDEX/NOLVADEX) che hanno arruolato pazienti in postmenopausa N- e N+ con recettori ormonali positivi non trattate con chemioterapia adiuvante con minime differenze nei criteri di inclusione. Una differenza importante tra i due studi era la randomizzazione prevista prima dell'inizio della terapia adiuvante nello studio ABCSG 8 e dopo i 2 anni di tamoxifene nello studio ARNO 95. I risultati dei due studi sono stati analizzati insieme con 3224 pazienti incluse e ad un follow-up mediano di 28 mesi, la terapia sequenziale ha ridotto il rischio di comparsa di un evento del 40% (HR=0.60, p=0.0009) con un beneficio assoluto a 3 anni del 3.1%. E' stato osservato anche un miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi a distanza come primo evento ma non differenze significative in SG[74].
- I risultati aggiornati dello studio tedesco ARNO hanno evidenziato un vantaggio anche in sopravvivenza globale per le pazienti trattate con l'anastrozolo (HR=0.53, p=0.045)[75]. Anche lo studio ABCSG 8 è stato riesaminato separatamente ad un follow-up di 54,6 mesi ed è stato osservato solo un trend per una migliore sopravvivenza libera da eventi (HR=0.76 p=0.068) e nessun vantaggio in SG con la terapia sequenziale analizzando i dati dal momento della randomizzazione; mentre la sopravvivenza libera da eventi era significativamente superiore con l'anastrozolo (HR=0.63 p=0.01), quando però l'analisi era effettuata dopo i primi due anni di terapia con tamoxifene[76].
- La somministrazione di letrozolo per 5 anni dopo 5 anni di terapia adiuvante con tamoxifene ha ottenuto rispetto al placebo una riduzione assoluta di eventi ad un follow-up di 2,4 anni di 2,2% con una proporzione attuariale a 4 anni di 6%[77]. Sulla base di questi risultati lo studio è stato chiuso ma solo l'1% delle pazienti aveva completato il trattamento previsto. I risultati in termini di sopravvivenza indicano che il letrozolo riduce il rischio di morte nelle pazienti con linfonodi-positivi (p=0.035)[78].
- Gli effetti collaterali degli AI sono soprattutto a carico del sistema osteoscheletrico con artro-mialgie, osteoporosi e rischio di fratture. I dati non sono ancora definitivi sul possibile rischio di cardiopatia ischemica.

Complessivamente i risultati dei vari studi finora analizzati, pur se con disegni diversi e condotti in categorie diverse di pazienti, indicano un beneficio dall'utilizzo degli AI nelle donne

in postmenopausa e con tumori in stadi iniziali ed ormonoresponsivi sia se somministrati fin dall'inizio, sia se somministrati in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni o dopo 5 anni. In assenza dei risultati dei confronti diretti tra le diverse modalità di somministrazione, la strategia ottimale non è nota come pure la durata ottimale. Per le donne in premenopusa che sviluppano amenorrea o con la chemioterapia o con il tamoxifene gli AI possono determinare una ripresa del ciclo mestruale anche dopo molti mesi di amenorrea. Pertanto il loro uso da soli è sconsigliato nelle donne di età ≤40 anni mentre in quelle di età>40 anni se si decide di iniziare un AI è opportuno effettuare un monitoraggio seriato dei livelli di estradiolo e gonadotropine[79].

- **Ablazione ovarica**:
  - Analoghi LHRH o misure locali (solo in casi particolari: ovariectomia chirurgica o radioterapica)
  - Durata trattamento con analoghi LHRH: almeno 2-3 anni
  - I risultati di alcuni studi randomizzati[80-89] indicano che la ablazione ovarica nelle pazienti endocrino-responsive in pre-menopausa potrebbe essere equivalente alla chemioterapia prevalentemente con il regime CMF (un solo studio ha utilizzato un regime contenente antracicline). Tuttavia, mancano studi di confronto tra lo standard terapeutico (chemioterapia+ormonoterapia o tamoxifene da solo) e l'ablazione ovarica + tamoxifene. Su questa base, secondo le linee guida americane (NIH Consensus Conference 2000, NCCN) l'associazione di chemioterapia ed ormonoterapia rimane il trattamento standard e l'ablazione ovarica può essere considerata al posto della chemioterapia in pazienti che rifiutano la chemioterapia o che desiderano preservare la fertilità.
  - La metanalisi di Oxford globalmente non indica alcun beneficio dall'aggiunta dell'ablazione ovarica dopo la chemioterapia[62]. Studi recenti[90-91,85] indicano che l'uso dell'ablazione ovarica nelle pazienti che rimangono in pre-menopausa dopo la chemioterapia possa aumentare il beneficio della chemioterapia, in particolare nelle donne con meno di 40 anni. Questi dati derivano da analisi retrospettive e da una recente meta-analisi condotta su dati individuali che ha analizzato 16 studi in cui l'ablazione ovarica era ottenuta con analoghi LHRH[92]. Quindi, tale approccio può essere preso in considerazione ma non se ne può raccomandare un uso diffuso nella pratica clinica.

CHEMIOTERAPIA: la chemioterapia adiuvante riduce significativamente il rischio di ripresa e morte nelle pazienti con tumore della mammella operabile indipendentemente dall'età, dallo stato linfonodale, dallo stato recettoriale e dallo stato menopausale anche se il beneficio assoluto è proporzionale al rischio di ripresa della malattia e diminuisce con l'aumentare dell'età.

T**ipo**: la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia; i regimi contenenti antracicline con 3 farmaci sono superiori al CMF, anche se il beneficio assoluto è correlato al rischio di ripresa della malattia **EVIDENZA I A**[62].

- I regimi contenenti antracicline più frequentemente utilizzati:
  - ❖ A o E→CMF (Adriamicina 75 mg/mq o Epirubicina 100 mg/mq ev q 21 gg per 4 cicli → Ciclofosfamide 600 mg/mq ev; Metotrexate 40 mg/mq ev; Fluorouracile 600 mg/mq ev q 21 gg per 8 cicli oppure CMF classico x 4). Uno studio randomizzato multicentrico italiano ha dimostrato un beneficio in DFS nelle pazienti con linfonodi positivi trattate con A→CMF rispetto al CMF[93]; questi

risultati sono confermati dall'analisi combinata di due studi analoghi inglesi che indicano un beneficio sia in DFS che in OS per chi ha ricevuto E→CMF[94].

- ❖ CAF (Ciclofosfamide100 mg/mq/die per os gg 1-14; Adriamicina 30 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli
- ❖ CEF (Ciclofosfamide 75 mg/mq/die per os gg 1-14; Epirubicina 60 mg/mq gg 1,8; Fluorouracile 500 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli
- ❖ FAC (Fluorouracile 500-600 mg/mq; Adriamicina 50-60 mg/mq; Ciclofosfamide 500-600 mg/mq q 21 giorni) per 4-6 cicli
- ❖ FEC (Fluorouracile 500-600 mg/mq; Epirubicina 75-100 mg/mq; Ciclofosfamide 500-600 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli

- *Dose antracicline*:
  - ❖ Adriamicina: l'utilizzo di basse dosi di adriamicina, rispetto a dosi ottimali (30 mg/mq verso 60 mg/mq) deve essere considerato detrimentale[95]; viceversa, sembra che aumentare le dosi al di sopra di 60 mg/mq non determini alcun beneficio[96].
  - ❖ Epirubicina: uno studio randomizzato ha dimostrato che all'interno del regime FEC dosi di epirubicina di 100 mg/mq sono superiori a dosi di 50 mg/mq[97]; in un altro studio è stato concluso che nel regime EC, dosi di epirubicina di 60 mg/mq sono inferiori a dosi di 100 mg/mq[98]. Non esiste alcun studio che ha confrontato schemi contenenti epirubicina alle dosi di 75 o 90 mg/mq rispetto a schemi con dosi di 100 mg/mq. Quindi, si può concludere che dosi di epirubicina di 50 o 60 mg/mq sono sicuramente sub-ottimali mentre non si può escludere che dosi di 75 o 90 (peraltro largamente utilizzate nella pratica clinica) siano egualmente efficaci rispetto alla dose di 100 mg/mq.
- Il regime *CMF classico* (Ciclofosfamide 100 mg/mq/die per os gg 1-14; Metotrexate 40 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli e lo *schema AC* (Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 4 cicli possono essere usati solo per alcune categorie di pazienti (CMF: pazienti anziane, pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline, pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa; AC: pazienti con condizioni generali che controindicano l'uso di schemi più tossici a tre farmaci).
- *Schedula*: in adiuvante non esiste alcun studio che ha confontato sia per il regime CMF sia per regimi contenenti antracicline una somministrazione ogni 21 giorni rispetto ad una somministrazione ai giorni 1 e 8 ogni 28 giorni. Per quanto riguarda il CMF, nella malattia metastatica la schedula 1, 8 q 28 è risultata superiore alla schedula q 21[99].
- *Regimi contenenti taxani ed antracicline:*
  - ❖ A/E C (Adriamicina 60 mg/mq/Epirubicina 90 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 4 cicli seguiti da Taxolo 175 mg/mq q 21 giorni per 4 cicli
  - ❖ TAC (Taxotere 75 mg/mq; Adriamicina 50 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli

  Tredici studi randomizzati hanno valutato il ruolo dei taxani in sequenza o in combinazione con le antracicline (paclitaxel[96,100,101,102,103,104] e docetaxel[105,106,107,108,109,110,111]) nella terapia adiuvante delle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari in confronto con regimi contenenti antracicline. Un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da malattia è stato evidenziato in otto studi[96,100,101,102,105,106,109,111] ed in sopravvivenza globale in tre[96,105,106]. Tre studi sono da analizzare più in dettaglio per alcuni spunti che possono fornire per migliorare la pratica clinica. Lo studio MA21[104], pur con i limiti di un follow up ancora breve, ha mostrato come il regime CEF risulti sovrapponibile al regime AC→paclitaxel in termini di sopravvivenza libera da

recidiva. I risultati preliminari dello studio BIG 2-98[109] sembrano indicare che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore ad una chemioterapia non contenente taxani; è però necessario un follow-up più lungo per avere dati definitivi. Infine lo studio dell'US Oncology[111] è l'unico che ha confrontato un regime contenente antracicline con un regime contenente taxani ma senza antracicline (ciclofosfamide, docetaxel) e ha mostrato un beneficio in DFS per quest'ultimo che potrebbe essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazioni all'uso di antracicline.

Per quanto riguarda la scelta del migliore taxano e della migliore schedula, lo studio americano North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199, che ha confrontato dopo quattro cicli di AC il docetaxel con paclitaxel entrambi somministrati settimanalmente o ogni 3 settimane ad un follow-up di 63.8 mesi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due taxani né tra le due schedule (settimanale o trisettimanale). Considerando però il paclitaxel trisettimanale come il trattamento standard e confrontandolo con gli altri bracci si è evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia con il paclitaxel settimanale e con il docetaxel ogni 3 settimane ed un vantaggio in sopravvivenza globale con il paclitaxel settimanale. Per quanto riguarda la tossicità, una incidenza più elevata di neutropenia febbrile, di neutropenia ed infezioni è stata osservata con il docetaxel mentre la neurotossicità è stata più frequente con il paclitaxel settimanale[112].

Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, l'utilizzo dei taxani nei regimi di chemioterapia adiuvante, al di fuori di studi clinici, per le pazienti con linfonodi positivi è da ritenersi una valida alternativa terapeutica. Non è possibile stabilire quale sia il miglior regime contenente taxani o quale sia la schedula vincente da utilizzare nella pratica clinica. Analisi preliminari, pur se con importanti limiti, sembrano indicare che regimi sequenziali contenenti paclitaxel somministrato settimanalmente o docetaxel trisettimanale possano essere preferibili.Vale la pena però ricordare che in Italia gli unici regimi approvati sono il regime TAC ed il regime AC x 4→Paclitaxel x 4 ogni 21 giorni.

- **Timing:** in generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-5 settimane dall'intervento chirurgico anche se non c'è accordo unanime sul timing ottimale[113-114].
- **Durata:** 4-6 cicli di di terapia sono considerati lo standard.
- Al momento attuale una chemioterapia "dose-dense" non trova indicazione al di fuori di studi clinici. In analisi per sottogruppi sembra esserci una maggiore efficacia della terapia dose-dense nelle pazienti recettori ormonali negativi[115,116] e nelle pazienti HER2 positive[117].

IMMUNOTERAPIA

Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare dell'HER-2.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dei primi tre studi randomizzati che hanno valutato l'utilizzo del trastuzumab somministrato in sequenza o in concomitanza alla chemioterapia adiuvante nelle pazienti HER-2 positive (IHC 3+ o FISH/CISH amplificati).

Due studi condotti nel Nord America[118] hanno confrontato la chemioterapia (regime AC seguito da paclitaxel) in associazione al trastuzumab somministrato settimanalmente (in combinazione con il paclitaxel e per 52 settimane complessivamente) con la chemioterapia da sola. I due studi differivano per la schedule del paclitaxel e perché in uno dei due c'era un terzo braccio in cui le pazienti ricevevano il trastuzumab al termine della chemioterapia per 52 settimane. Vista la similarità dei due studi è stata effettuata una analisi combinata dei due bracci simili approvata dal National Cancer Institute e dal

FDA. E' stato evidenziato un netto vantaggio in riduzione del rischio di recidiva (circa il 50%) e in aumento della sopravvivenza globale. Una analisi ad interim non pianificata dello studio a 3 bracci (North Central Cancer Treatment Group Intergroup N-9831) ha revidenziato un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da malattia con il trastuzumab sommnistrato in combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia o alla chemioterapia seguita da trastuzumab[119].

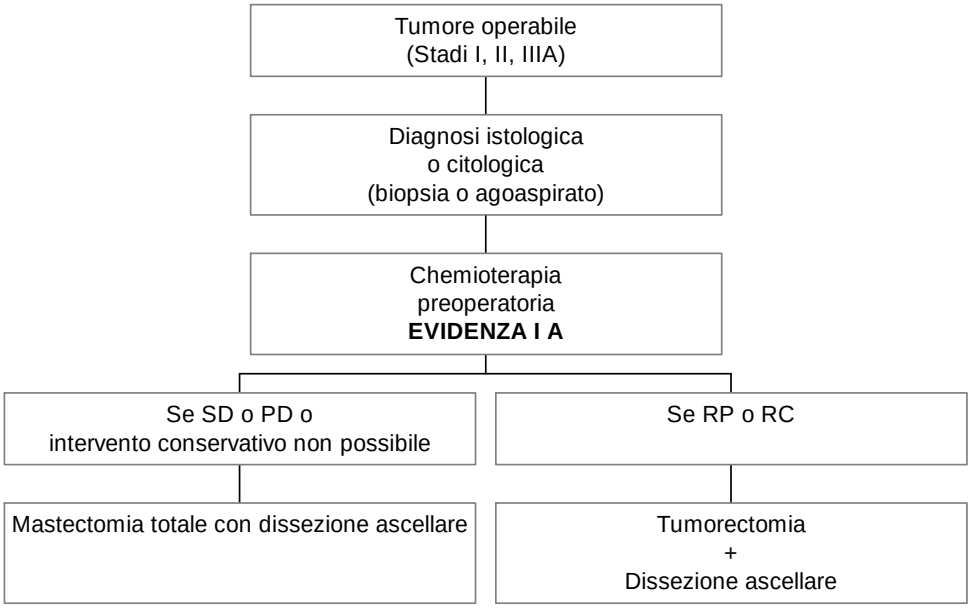
Il terzo studio[120] ha randomizzato le pazienti dopo chemioterapia e radioterapia adiuvanti a trastuzumab ogni 3 settimane (per 1 o 2 anni) o a controllo. Il trastuzumab per un anno ha ridotto in maniera significativa il rischio di recidiva. Recentemente, ad un follow-up mediano di 2 anni, è stato confermato il beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia ed è stato evidenziato anche un vantaggio significativo in sopravvivenza globale con l'uso del trastuzumab sequenziale a tutti i trattamenti adiuvanti[121]. Non sono ancora disponibili i risultati della somministrazione del trastuzumab per 2 anni.

Esistono altri due studi randomizzati che hanno confrontato una chemioterapia adiuvante con o senza trastuzumab. Il primo di questi studi[122], non ancora pubblicato in extenso, ha confrontato un regime contenente antracicline e docetaxel in sequenza con lo stesso regime in associazione al trastuzumab somministrato contemporaneamente al docetaxel o con un regime non contenente antracicline (carboplatino e docetaxel) con il trastuzumab somministrato fin dall'inizio. Il trastuzumab ha determinato una riduzione significativa del rischio di recidiva in entrambi i bracci, anche se leggermente superiore in quello contenente antracicline (51% vs 39%). Questa differenza tra i due bracci si è però notevolmente ridotta ad un follow-up mediano di 36 mesi (39% vs 33%) ed è stata evidenziata anche una differenza significativa in sopravvivenza globale con il trastuzumab[123]. Nell'altro studio[124], 232 pazienti N- ad alto rischio ed N+ con tumori HER-2 positivi con la metodica CISH sono state randomizzate a ricevere 3 cicli di vinorelbina o docetaxel in contemporanea al trastuzumab per complessive 9 settimane prima della somministrazione di 3 cicli di FEC. Ad un follow-up di 3 anni si è osservata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidive in assenza di cardiotossicità.

Nelle pazienti che hanno ricevuto trastuzumab in contemporanea ai taxani dopo un regime contenente antracicline è stato registrato un significativo aumento della cardiotossicità.

Quindi, l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia adiuvante nelle pazienti HER-2 positive (> 13.000 pazienti randomizzate) determina un sicuro beneficio in termini di rischio di recidiva ed in alcuni studi di morte. Allo stato attuale non è però ancora possibile definire la migliore modalità di somministrazione del farmaco (concomitante o sequenziale alla CT; con o senza un regime contenente antracicline) e la durata ottimale (uno o due anni oppure una durata inferiore). Per quanto riguarda la cardiotossicità è sicuramente necessario attendere un più lungo follow-up di questi studi per valutare il grado di reversibilità.

➢ 7.3. TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA

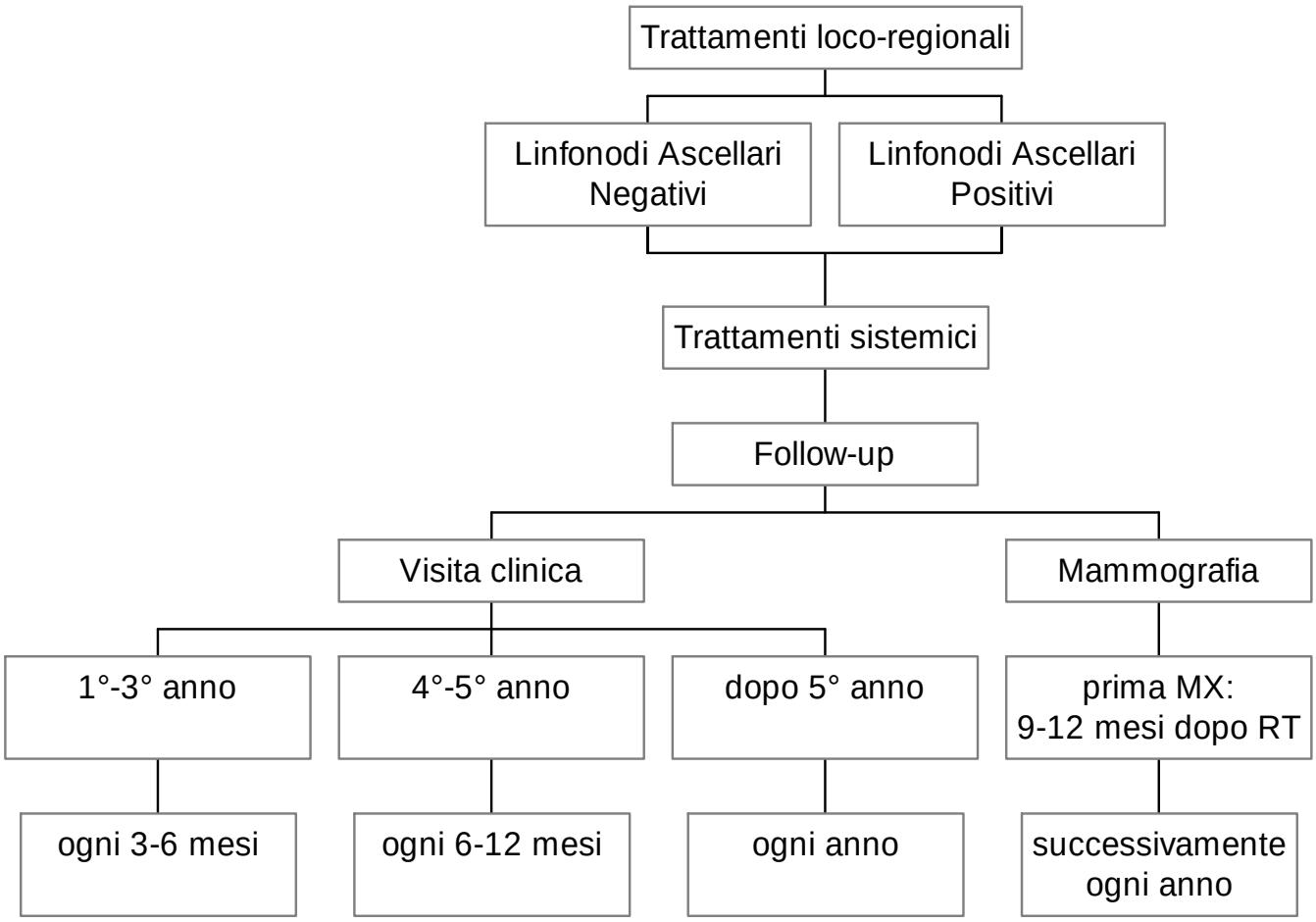


- L'uso della CT preoperatoria nei tumori operabili può essere consigliato nelle pazienti che desiderano una chirurgia di tipo conservativo ma che non sono candidabili d'emblée a questo tipo di intervento per le dimensioni della neoplasia. Dalla revisione delle varie casistiche, infatti, la percentuale di risposte cliniche risulta pari al 60-90% con una percentuale di risposte cliniche complete oscillanti tra il 6 ed il 65% e la possibilità di effettuare un intervento conservativo nei casi candidati alla mastectomia è pari al 20-30%. Viceversa la percentuale di risposte patologiche complete che sembrerebbe correlarsi ad un miglioramento della sopravvivenza, nonostante l'introduzione dei taxani, non è particolarmente elevata oscillando tra il 10 ed il 30%. E' stata pubblicata una meta analisi di 9 studi randomizzati e pubblicati su riviste internazionali che hanno confrontato la chemioterapia preoperatoria con la chemioterapia adiuvante convenzionale utilizzando lo stesso regime nei due bracci[125]. Sono stati anche inclusi studi in cui una terapia neoadiuvante era seguita dopo l'intervento chirurgico da una terapia adiuvante con lo stesso regime. Il rischio delle recidive loco-regionali (22%) è stato significativamente più elevato con il trattamento neoadiuvante anche se questo aumento si è osservato soprattutto negli studi in cui la radioterapia era utilizzata come unica terapia locale ed è compatibile con la bassa percentuale di pCR ottenuta indipendentemente dal regime chemioterapico utilizzato. La percentuale di interventi conservativi è stata estremamente variabile tra i diversi studi anche se in cinque era significativamente più elevata nel braccio della chemioterapia primaria.
- A tutt'oggi il regime chemioterapico ottimale non è noto anche se la percentuale di risposte patologiche complete più elevate è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza[126-127].
- Nelle pazienti con tumori che presentano una aumentata espressione di HER-2, uno studio randomizzato ha valutato l'aggiunta del trastuzumab ad una chemioterapia sequenziale con paclitaxel per 4 cicli e $FE_{75}C$ per 4 cicli[128]. Lo studio che prevedeva l'arruolamento di 164 pazienti è stato chiuso prematuramente con solo 42 pazienti randomizzate per un marcato aumento di pCR osservate con l'utilizzo del trastuzumab (65.2% vs 26%) anche se questo non si è tradotto in un aumento degli interventi conservativi per la difficoltà delle metodiche diagnostiche disponibili ad evidenziare la

regressione completa del tumore o per scelta delle pazienti. La cardiotossicità è stata modesta alle dosi e con il numero di cicli di epirubicina selezionati. Recentemente sono stati pubblicati i risultati aggiornati analizzando anche altre 22 pazienti trattate con chemioterapia e trastuzumab. E' stata confermata l'elevata percentuale di pCR, l'assenza di riprese di malattia e di tossicità importanti con il trattamento combinato[129].

- Una OT neoadiuvante è stata valutata nelle pazienti in postmenopausa con tumori ormonoresponsivi e non suscettibili di interventi conservativi. In due studi randomizzati il letrozolo ha determinato un aumento delle risposte obiettive e degli interventi conservativi rispetto al tamoxifene[130-131]. Un recente studio di fase II ha mostrato una buona attività dell'exemestane utilizzato come terapia primaria nelle pazienti anziane[132].
- I trattamenti radioterapico ed ormonale successivi sono identici a quelli delle pazienti trattate con terapia adiuvante (vedi paragrafi 7.1 e 7.2).

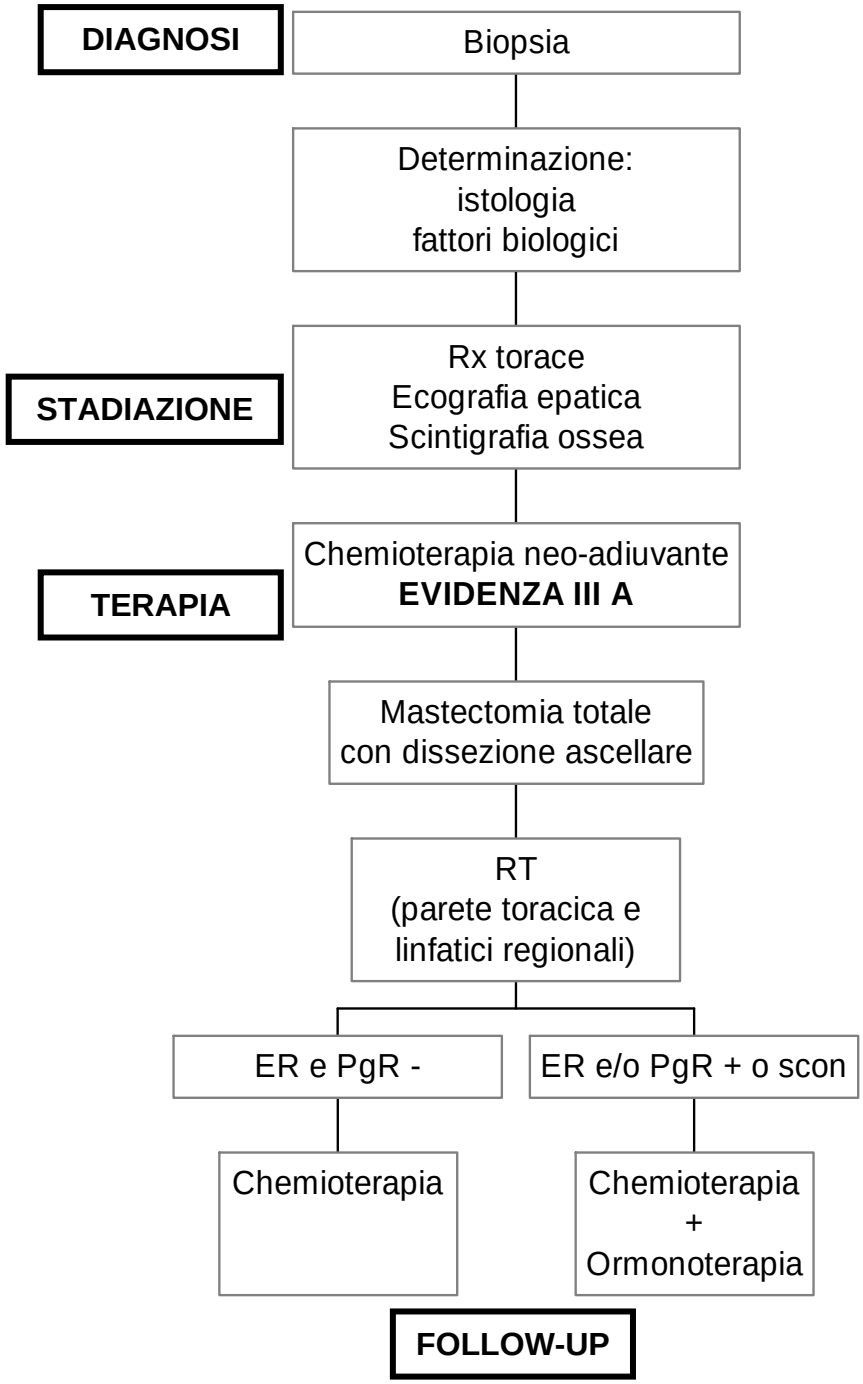
➢ 7.4. FOLLOW-UP[133-134]



- Allo stato attuale non esiste una evidenza che l'esecuzione di routine degli esami sottoindicati possa portare a dei reali benefici nella gestione del tumore della mammella:
  - Esame emocrocitometrico e profilo biochimico
  - Rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica
  - Marcatori tumorali

Tali conclusioni si basano sulle linee guida dell'ASCO la cui revisione è stata recentemente pubblicata.
Un editoriale di Hortobagyi[135] di qualche anno fa, partendo dall'osservazione che alcuni sottogruppi ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico possono essere guarite (pazienti con localizzazioni singole), propone di modificare il tipo di follow-up attuale sostituendolo con un monitoraggio postoperatorio più intensivo allo scopo di diagnosticare la malattia metastatica in una fase il più precoce possibile. Le recenti linee guida dell'ASCO però non hanno preso in considerazione tale osservazione
Per le pazienti asintomatiche in trattamento con tamoxifene è consigliabile una semplice visita ginecologica annuale senza alcun esame strumentale.
Una valutazione basale della densità ossea con la mineralometria è consigliabile per le pazienti in postmenopausa in trattamento con AI.

8. STADIO III O CARCINOMA INFIAMMATORIO



- Il regime chemioterapico ottimale non è ancora definito ma dovrebbe contenere antracicline e/o taxani[136-137,127,128].
- Per alcune categorie di pazienti non candidate alla chemioterapia (ad es.pazienti anziane con età>70 anni o con affezioni morbose concomitanti) può essere ritenuta accettabile una terapia neo-adiuvante ormonale (inibitori dell'aromatasi o, se controindicati, tamoxifene) se la neoplasia è caratterizzata da una positività per i recettori ormonali[138].
- Una chirurgia di tipo conservativo può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento neo-adiuvante[139].

- Le pazienti con carcinoma infiammatorio, in considerazione della loro prognosi particolarmente sfavorevole, possono non necessitare di un trattamento chirurgico sulla mammella ma eventualmente di un trattamento radiante.

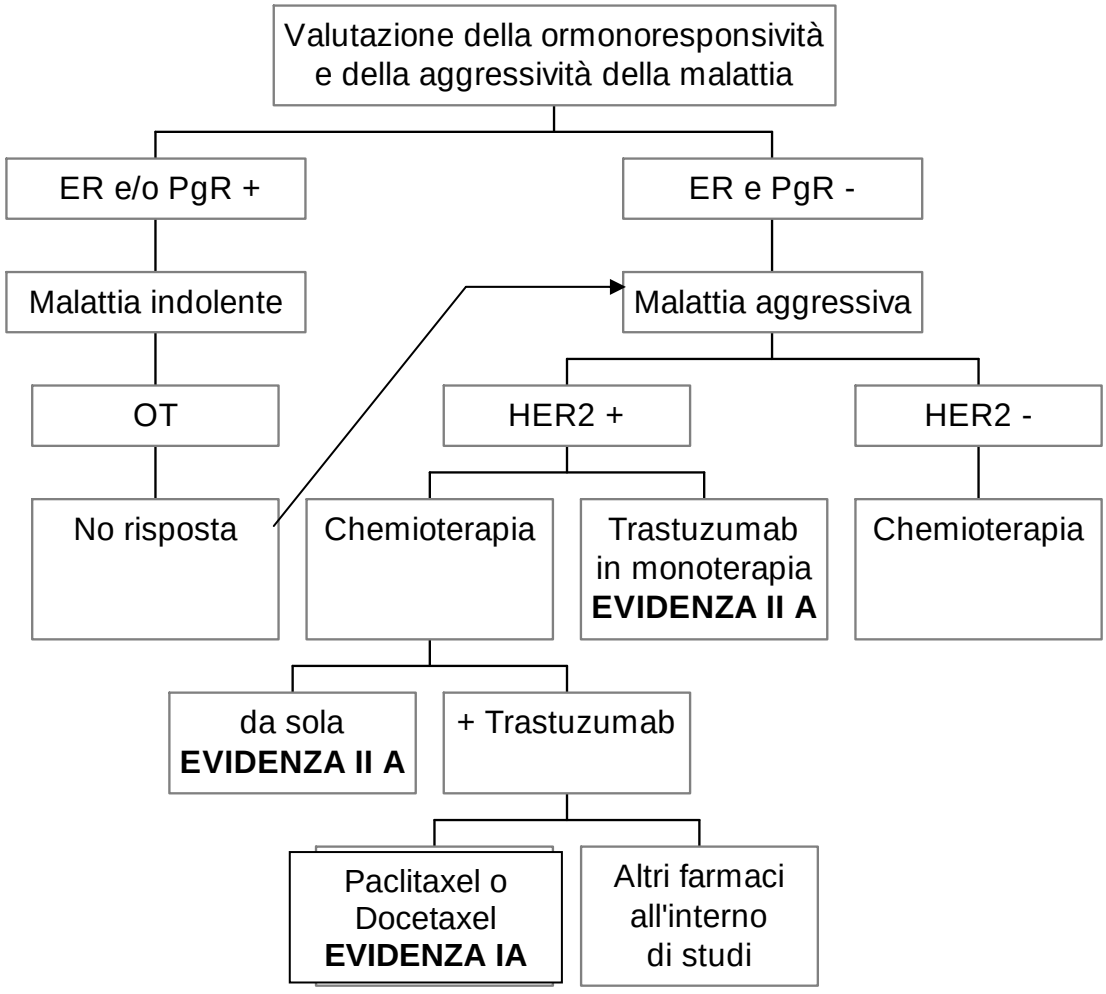
9. RECIDIVA LOCO-REGIONALE

- Tra il 10% e il 35% delle donne trattate per carcinoma mammario vanno incontro ad una recidiva locoregionale[140]. Circa l'80% di queste recidive compaiono nei primi due anni dopo la terapia. Le recidive loco-regionali possono essere accompagnate o meno da recidive a distanza.
- La prognosi delle pazienti con recidiva locoregionale sembra essere peggiore rispetto a quella delle pazienti che non vanno incontro a recidiva con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni di circa il 52%. Da un punto di vista prognostico la recidiva locale post-mastectomia ha una prognosi peggiore rispetto alla recidiva dopo chirurgia conservativa. Un trattamento loco(regionale) con intento curativo va sempre preso in considerazione nelle pazienti non metastatiche.
- Dopo asportazione di recidiva locale in paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante sulla parete è raccomandata. Il trattamento delle stazioni linfonodali, anche in caso di recidive linfonodali, non ha invece indicazioni univoche.
- Dopo una seconda chirurgia conservativa può essere presa in considerazione la possibilità di effettuare una irradiazione parziale della mammella con radioterapia a fasci esterni o brachiterapia.
- L'uso dell'ormonoterapia successiva al trattamento locale è raccomandato nelle pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti[140].
- Allo stato attuale non esiste un consenso sull'opportunità o meno di eseguire una chemioterapia in caso di recidiva loco-regionale in quanto non sono disponibili risultati di studi randomizzati e, come viene indicato da una review sull'argomento[141], viene raccomandato l'inserimento di queste pazienti all'interno di studi controllati; se non vi è la possibilità di partecipare ad uno studio di questo tipo sembra comunque ragionevole sottoporre le pazienti ad un trattamento chemioterapico che, come dimostrato da dati retrospettivi[142], potrebbe determinare un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

10. STADIO IV

Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica. La maggior parte dei casi viene diagnosticata in pazienti con pregressa storia di neoplasia mammaria già trattata. Circa il 30% delle pazienti N- ed il 70% di quelle N+ presenta a 10 anni una ripresa di malattia. Dopo aver documentato una ripresa della malattia è opportuno eseguire una ristadiazione che va effettuata con esame obiettivo, esami ematobiochimici, Rx torace, ecografia addome, scintigrafia ossea, se necessario TC torace o TC o RM addome e se possibile una biopsia di una delle lesioni per la caratterizzazione biopatologica soprattutto se non disponibile sul tumore primitivo. Una PET-TC può essere utilizzata anche se al momento i dati sono ancora limitati.
In base alle caratteristiche cliniche della malattia le pazienti vengono suddivise a basso rischio (malattia indolente) ed a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva). Pertanto la scelta della terapia sistemica verrà effettuata tenendo conto di queste caratteristiche, dei due fattori predittivi validati e cioè lo stato recettoriale ormonale e l'aumentata espressione di HER-2 e delle preferenze della paziente. E' importante ricordare che il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo con poche pazienti lungo sopravviventi (2-3%), quindi gli obiettivi sono il prolungamento della sopravvivenza ed il miglioramento dei sintomi che devono però essere bilanciati con il mantenimento di una adeguata qualità di vita e con una tossicità accettabile.

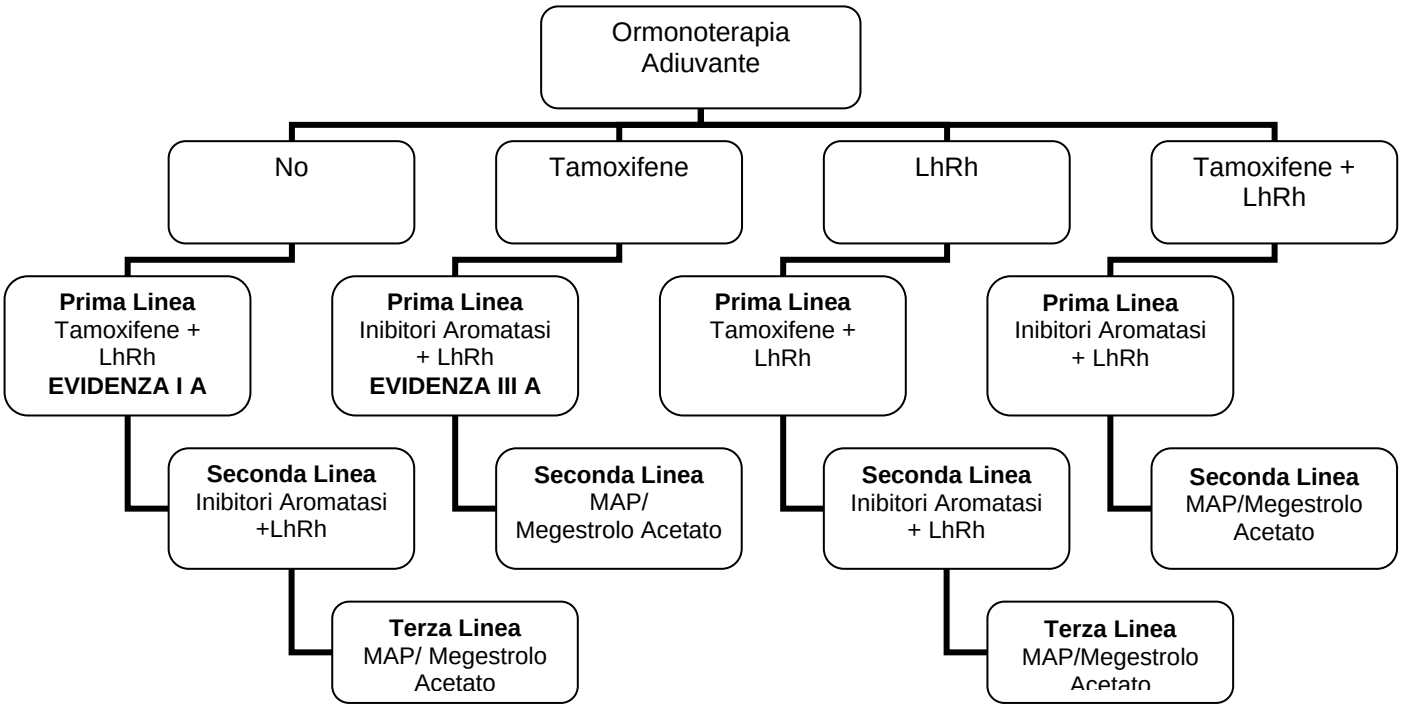
➢ 10.1. TERAPIE SISTEMICHE



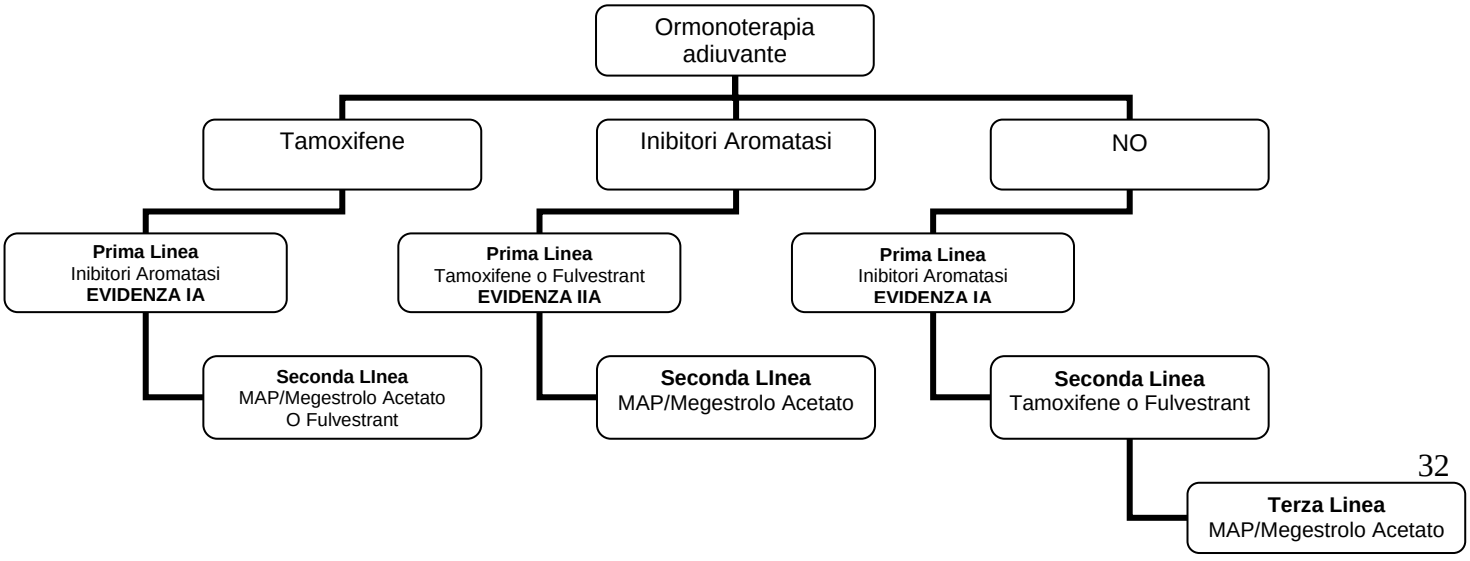
- Nella definizione di malattia indolente e malattia aggressiva rimane fondamentale il giudizio clinico e si può fare riferimento ai seguenti parametri:
    - Malattia indolente: lungo DFS, precedente risposta a OT, età > 35 anni, metastasi ossee e/o ai tessuti molli, numero limitato di lesioni metastatiche.
    - Malattia aggressiva: breve DFS, no risposta a OT, età < 35 anni, metastasi viscerali, presenza di numerose lesioni.

- **ORMONOTERAPIA: è indicata nelle pazienti con recettori ormonali positivi e in assenza di una malattia aggressiva**

- **Pre-menopausa**



- **Post-menopausa**



Premenopausa

- LhRh + Tamoxifene: nelle pazienti in premenopausa l'associazione è superiore sia all'LhRh da solo che al tamoxifene da solo[143-146].

Postmenopausa

- Inibitori dell'aromatasi[147-149]: anastrozolo, letrozolo ed exemestane sono stati confrontati con il tamoxifene in pazienti con malattia metastatica e recettori ormonali positivi o sconosciuti nel trattamento di 1ª linea ed hanno dimostrato una attività/efficacia sovrapponibile o superiore raggiungendo un livello di evidenza 1. Nel trattamento di seconda linea il confronto è stato fatto con il megestrolo acetato o con l'aminoglutetimide e ugualmente un vantaggio significativo è stato ottenuto con tutti e tre gli inibitori dell'aromatasi almeno per uno degli obiettivi di attività e/o efficacia raggiungendo un livello di evidenza 1.
- Fulvestrant[150-151]: approvato per le pazienti pretrattate o resistenti al tamoxifene negli USA ed in Europa. Nel trattamento di 2ª linea ha dimostrato una efficacia sovrapponibile all'anastrozolo nelle pazienti resistenti al tamoxifene[152] mentre paragonato al tamoxifene nel trattamento di 1ª linea è risultato inferiore al tamoxifene in termini di tempo al fallimento non sono state riscontrate differenze in tempo alla progressione[153].

- **CHEMIOTERAPIA:**
- **Indicazioni:** malattia con recettori ormonali negativi, malattia aggressiva con metastasi viscerali multiple o "life threatening", pazienti giovani con metastasi viscerali
  - **Tipo:**
- Polichemioterapia più attiva della monochemioterapia[154] anche se un aumento delle risposte obiettive determina raramente un beneficio in sopravvivenza che viene influenzata dai trattamenti messi in atto alla progressione

I regimi più frequentemente utilizzati:

- pazienti non pretrattate con antracicline:

CAF/FAC, FEC, A/ED (doxorubicina/epirubicina e docetaxel); A/ET (doxorubicina/epirubina e paclitaxel),

-pazienti pretrattate con antracicline: docetaxel/capecitabina. o paclitaxel gemcitabina (questi ultimi due regimi sono approvati per le pazienti pretrattate con antracicline), CMF

-pazienti pretrattate con antracicline e/o taxani

capecitabina, vinorelbina, gemcitabina,doxorubicine liposomiali

- ❖ Monochemioterapia
- ❖ Farmaci molto attivi:
  - o Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali
  - o Taxani: paclitaxel, docetaxel
  - o Alcaloidi della vinca: vinorelbina
- ❖ Farmaci moderatamente attivi:
  - o Ciclofosfamide
  - o Fluorouracile
  - o Metotrexate
  - o Mitoxantrone
  - o Mitomicina C
  - o Fluoropirimidine orali: capecitabina
  - o Cisplatino
  - o Carboplatino
  - o Gemcitabina

- Ifosfamide
- Altri

Tra i nuovi farmaci risultati interessanti sono stati osservati in studi di fase II con l' ixabepilone che appartiene alla famiglia degli epotiloni che agiscono a livello dei microtubuli stabilizzandoli con un meccanismo simile a quello dei taxani da cui si differenziano per la classe di appartenza e per la scarsa sensibilità ai meccanismi di resistenza ai farmaci. Nelle pazienti con tumore della mammella metastatico l'ixabepilone ha dimostrato una promettente attività antitumorale ed un profilo di tossicità accettabile sia in prima linea in pazienti che avevano ricevuto regimi di chemioterapia adiuvante contenenti antracicline[155] che in pazienti resistenti ai taxani[156] o ai taxani, alle antracicline ed alla capecitabina[157].
I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di una malattia aggressiva allorchè è necessaria una rapida riduzione della massa tumorale mentre una monochemioterapia può rappresentare il trattamento di scelta nella malattia indolente, nelle pazienti anziane (>70 anni), nelle pazienti con riserva midollare ridotta a causa di metastasi ossee multiple e/o pregressa RT palliativa o nei casi in cui sia necessario limitare gli effetti collaterali (ad es. comorbidità).
Durata: la durata ottimale del trattamento chemioterapico non è nota soprattutto con i "nuovi" agenti chemioterapici per la comparsa di effetti collaterali. L'obiettivo è quello di ottenere una risposta il più possibile duratura ma mantendo una qualità di vita accettabile.
Una volta ottenuta una stabilizzazione della malattia potrebbe essere utile sospendere il trattamento chemioterapico ed utilizzare terapie meno tossiche (ad es ormonoterapia, trastuzumab in monoterapia,ecc)

- **TERAPIE BIOLOGICHE**

- **Trastuzumab**
- **Indicazioni**: sono candidate a terapia con trastuzumab le pazienti con tumore IHC 3+ o FISH positivo; i tumori IHC 2+ dovrebbero essere ritestati con la metodica FISH o CISH[158].
- **Modalità di somministrazione**: settimanale alla dose di 2mg/Kg dopo una dose carico di 4 mg/Kg. Possibile una somministrazione trisettimanale anche se mancano studi randomizzati di confronto tra le due modalità.
  - *Monoterapia:* nelle pazienti pre-trattate con varie linee di chemioterapia, o con malattia indolente, o in presenza di comorbidità,
  - *Combinazione con agenti chemioterapici*: efficacia superiore se associato per effetto additivo o sinergico con diversi antiblastici. Le combinazioni più utilizzate: paclitaxel ogni 3 settimane (studio randomizzato di fase III) [159] o paclitaxel settimanale, docetaxel trisettimanale[160] o settimanale, vinorelbina, capecitabina, doxorubicina liposomiale, derivati del platino. Combinazioni di docetaxel e cisplatino o carboplatino con il trastuzumab sono state valutate in studi di fase II con una elevata percentuale di risposte obiettive[161]. In uno studio di fase III la combinazione di trastuzumab settimanale con paclitaxel ogni 3 settimane è stata confrontata con la la stessa più il carboplatino ogni 3 settimane[162]. L'aggiunta del carboplatino ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive e il tempo alla progressione. Entrambi i regimi sono stati ben tollerati anche se la neutropenia di grado IV è stata più frequente con la triplice associazione.
  - Il trattamento con trastuzumab andrebbe iniziato il più precocemente possibile ma se non utilizzato come terapia di prima linea dovrebbe comunque essere preso in considerazione come alternativa terapeutica nel decorso della malattia.
  - *Combinazione con agenti ormonali*. Il trastuzumab in combinazione con l'anastrozolo è stato confrontato con l'anastrozolo in uno studio randomizzato di fase III nelle pazienti

in postmenopausa con tumori positivi per i recettori ormonali e per l'HER-2 e non trattate con chemioterapia per la malattia metastatica. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione, il tempo alla progressione, la percentuale di risposte obiettive (solo risposte parziali) ed il beneficio clinico. Non differenze significative in SG ma bisogna sottolineare che il 70% delle pazienti in progressione con l'anastrozolo riceveva il trastuzumab[163].

- **Durata**: teoricamente il trattamento con trastuzumab andrebbe sospeso alla progressione della malattia ma dati recenti sembrano indicare l'utilità di continuarlo in combinazione con altri agenti chemioterapici almeno in pazienti selezionate in base alla precedente risposta al trattamento. Quindi, anche se non esistono studi confirmatori, sembra un'opzione possibile continuare il trastuzumab cambiando la chemioterapia se si ha progressione di malattia.
- **Monitoraggio**:e' consigliabile il monitoraggio della LVEF con MUGA o ecocardiogramma ogni 3 mesi ed un controllo TAC o RM dell'encefalo in condizioni basali e periodicamente vista l'elevata incidenza in queste pazienti di metastasi cerebrali.

- **Lapatinib**:
  E' una piccola molecola che inibisce in maniera reversibile l'attività tirosino-chinasi dell'EGFR e dell'HER-2. Il farmaco si somministra per os e in uno studio di fase II in 40 pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo non pretrattate con chemioterapia e con trastuzumab ha determinato il 33% di risposte obiettive dopo 12 settimane[164].
  Il lapatinib ha dimostrato una certa efficacia da solo o in combinazione con la chemioterapia in studi di fase II anche in pazienti con malattia metastatica definita cliniacamente resistenti al trastuzumab.
  In uno studio randomizzato di fase III la combinazione di lapatinib e capecitabina è stata confrontata con la sola capecitabina[165] in pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo pretrattate con regimi contenenti antracicline, taxani e trastuzumab. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente il tempo alla progressione mentre le risposte obiettive ed il beneficio clinico sono state superiori nel braccio contente lapatinib ma con differenze non statisticamente significative. La frequenza degli effetti collaterali è stata simile nei due bracci eccetto per la diarrea, la dispepsia ed il rash che si sono osservati più frequentemente con la terapia di combinazione. Merita segnalazione il riscontro di ridotta incidenza di metastasi cerebrali nelle pazienti trattate con lapatinib anche se la differenza non è statisticamente significativa a riprova che il farmaco può attraversare la barriera emato-encefalica e ridurre quindi il rischio di metastasi cerebrali. Il farmaco è in corso di registrazione in Italia in associazione alla capecitabina nelle pazienti HER-2 positive resistenti al trastuzumab.

- **Bevacizumab**
  Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (vascular endothelial growth factor).
  Uno studio randomizzato di fase III in pazienti con malattia metastatica ha confrontato il paclitaxel con il paclitaxel e bevacizumab, come terapia di 1^{a} linea. Un aumento delle risposte obiettive ed un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (HR=9.51, 95%CI 0.43-0.62, long rank test p<0.0001) sono stati osservati con l'aggiunta del bevacizumab[166].
  La sopravvivenza globale è risultata superiore con la terapia di combinazione ma senza differenze statisticamente significative.
  Tra gli effetti collaterali, l'aggiunta del bevacizumab al paclitaxel ha determinato una più elevata incidenza di ipertensione arteriosa,sanguinamenti, proteinuria di grado 3/4 e neuropatia. Una critica mossa a questo studio è la bassa percentuale di risposte obiettive

riportate con il solo paclitaxel che potrebbe essere imputabile alla schedule settimanale utilizzata (3 settimane ed una di intervallo) o alla dose o ad una selezione delle pazienti.
Il farmaco è stato approvato dall'EMEA per il trattamento di 1ª linea del tumore della mammella metastatico in combinazione con il paclitaxel.

BIFOSFONATI:

- **Indicazioni**: nelle pazienti che ricevono terapia sistemica (OT o CT) con:
  - Lesioni osteolitiche o miste visibili alla radiografia standard (**EVIDENZA I A**)
  - Lesioni visibili alla scintigrafia ossea e alla TC/RMN
  - Ipercalcemia
- **Farmaci e dosi:**
  - Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione
  - Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione (**EVIDENZA I A**)[167]
  - Ibandronato[168-169]:
    - 6 mg in infusione ev di circa 1 ora ogni 3-4 settimane.
    - 50 mg al giorno per os. Le compresse devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell'assunzione di cibi e bevande al mattino (almeno 30 minuti).

  - **Durata:**
  - La durata consigliata del trattamento con bifosfonati è 2 anni anche se non è stata stabilita una durata ottimale; si consiglia pertanto di continuare la terapia fino a quando non si verifica un sostanziale peggioramento nel performance status della paziente.

- **Tossicità:**
  Recentemente sono state rese note ulteriori informazioni in merito agli effetti collaterali dei bifosfonati ed in particolare dello zoledronato. La tossicità più importante è il rischio di danno renale dato dalla somministrazione di questo farmaco[170]; infatti, tutti i pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli della funzionalità renale e sono necessari aggiustamenti della dose per chi ha una funzione renale compromessa. Sembra però che una semplice misura della creatinina sierica possa non essere sufficiente per identificare una lieve insufficienza renale[171]. Una seconda tossicità degna di nota anche se meno frequente è l'osteonecrosi della mascella-mandibola. I primi casi sono stati segnalati in riviste di chirurgia odontoiatrica già dal 2001 e recentemente sono stati pubblicati altri lavori[172,173] che riportano una incidenza di osteonecrosi della mandibola del 2.9% nelle pazienti con tumore della mammella trattate sia con acido zoledronico che con pamidronato. La durata del trattamento sembrerebbe essere il fattore di rischio più importante ma anche il tipo di difosfonato (acido zoledronico > pamidronato) e procedure dentarie effettuate durante il trattamento avrebbero un ruolo[173]. Sono state anche preparate delle linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di questa complicanza[174].

10.2. CHIRURGIA

- Mastectomia a scopo palliativo: La rimozione del tumore primitivo in presenza di metastasi a distanza non viene abitualmente raccomandata. Recentemente però in uno studio retrospettivo viene riportata una riduzione della mortalità per le pazienti che vengono sottoposte ad intervento chirurgico sul tumore primitivo soprattutto se i margini sono liberi da malattia e se la sede metastatica sono le ossa[175]. In un altro studio sempre retrospettivo

l'intervento chirurgico sul tumore primitivo ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione e non significativamente (solo un trend) la sopravvivenza globale[176]. Studi prospettici sono quindi necessari per definire l'utilità della chirurgia sul tumore primitivo.

- Metastasi vertebrali con compressione spinale
- Metastasi viscerali singole: fegato, polmone
- Fratture patologiche
- Versamenti pleurici o pericardici
- Metastasi cerebrali singole

➢ 10.3. RADIOTERAPIA

- Ruolo palliativo:
  - Tumore primitivo sintomatico non operabile
  - Metastasi osse dolorose o litiche a rischio di frattura
  - Metastasi cerebrali sintomatiche
  - Compressione midollare metastatica
  - Consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale
  - Consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche
  - Sindrome mediastinica
- Possibile ruolo "radicale" nelle localizzazioni singole non aggredibili chirurgicamente

➢ 10.4. TERAPIA RADIOMETABOLICA

➢ Ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89(^{89}Sr) o nuovi derivati[177]. Esistono due studi che confrontano lo ^{89}Sr con radioterapia transcutanea e placebo e che indicano come lo ^{89}Sr sia più attivo del placebo e ugualmente efficace alla radioterapia transcutanea.

11. CARCINOMA MAMMARIO NELLA DONNA ANZIANA

In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne > 65 anni è 262/100.000/anno e la mortalità è 117.6/100.000/anno[1]. Sia l'incidenza che la mortalità sono sensibilmente superiori nell'anziana rispetto alla giovane ed è previsto un aumento dei casi del 72% per il 2025[178]. Molti dati mostrano che il tumore della mammella nella donna anziana ha un profilo prognostico più favorevole; il rischio di recidiva locale dopo intervento conservativo diminuisce con l'età e aumenta la frequenza di metastasi non viscerali[179,180]. Molti aspetti del trattamento del tumore della mammella possono essere influenzati dall'età della paziente e soprattutto dalle comorbidità, quali per esempio la radioterapia dopo intervento conservativo, la linfoadenectomia ascellare, l'ormonoterapia come terapia primaria, la scelta della terapia adiuvante e il trattamento della malattia metastatica.

- **Radioterapia dopo intervento conservativo**

La radioterapia rimane parte integrante del trattamento conservativo anche per la donna anziana. Due studi recenti hanno valutato il ruolo della radioterapia nella donna anziana con carcinoma della mammella. Uno studio Canadese ha incluso pazienti al disopra dei 50 anni d'età (T1-T2), e ha evidenziato a 5 anni tassi di ricorrenze locali dello 0.6% nelle pazienti trattate con chirurgia, tamoxifene e radioterapia versus il 7.7% del gruppo trattato con sola chirurgia e tamoxifene (P<.001) [181].
L'altro studio era limitato ai tumori ER+, T1, N0 in donne con > 70 anni; nelle pazienti che ha nno ricevuto la radioterapia si è osservata una diminuzione del rischio di ripresa locale del 3%[182].
Un recente report, che valuta gli effetti dell'omissione della radioterapia sulla sopravvivenza nella donna anziana con tumore della mammella sottoposta a chirurgia conservativa, ha evidenziato che la frequenza dell'omissione della radioterapia aumenta significativamente con l'avanzare dell'età (dal 7% dai 50 ai 64 aa-al 9% dai 65-74 aa, al 26% per >75aa; P< .0001) e che tale omissione è associata ad un significativo ridotto controllo locale di malattia, ad una riduzione della sopravvivenza specifica e della sopravvivenza globale. Una inadeguata terapia locale è associata con una diminuita sopravvivenza nella donna anziana trattata con terapia chirurgica conservativa[183].
La radioterapia trova indicazione dopo l'intervento conservativo anche nella donna anziana, in particolare sino ai 79 anni d'età e senza significative comorbidità[184,185].
Eccetto che per le pazienti più anziane, con più di 80 anni, o che presentino comorbidità moderate-severe, il trattamento radioterapico anche per uno stadio iniziale di malattia (T<2cm, duttale o lodulare, c-pN0) è lo standard terapeutico. **(Livello di evidenza III- Grado di raccomandazione B).**
Lo Studio ongoing PRIME (Postoperative Radiotherapy in Minimum-Risk Elderly) è volto a valutare il controllo locale, la morbilità e la qualità di vita nelle pazienti anziane, basso rischio, e quindi a meglio definire quali pazienti possono beneficiare del trattamento radioterapico.
La IORT, che ha dimostrato risultati comparabili alla radioterapia convenzionale, sembra essere un approccio interessante, specie nella paziente anziana, per la quale il rischio di ripresa di malattia al di fuori del qradrante è basso[186].

- **Linfoadenectomia ascellare**

  Nelle donne anziane è consigliata la dissezione selettiva del linfonodo sentinella e la dissezione completa del cavo ascellare deve essere eseguita solo nelle pazienti con linfonodo sentinella positivo e che non presentano controindicazioni all'anestesia generale[187, 188, 189].

- **Trattamento primario**

L'età avanzata di per se non è un fattore di rischio per il trattamento chirurgico. Principale fattore che influenza la morbilità e la mortalità chirurgica è la presenza di patologie concomitanti[190].
I dati derivanti dallo studio GRETA[138] e dallo studio di Gazet e coll[191] hanno evidenziato che la chirurgia seguita da tamoxifene è superiore, in termini di sopravvivenza libera da malattia e di tempo

alla progressione, al solo tamoxifene, sebbene tale approccio non modifichi la sopravvivenza globale.
La Cochrane review[192] conclude che la terapia endocrina primaria è inferiore alla chirurgia (con o senza terapia endocrina) per il controllo locale di malattia nelle pazienti in buone condizioni generali, anche se la chirurgia non impatta sulla sopravvivenza globale.
Tuttavia la sopravvivenza libera da malattia e la qualità di vita sono i principali end points del trattamento del tumore della mammella nella paziente anziana.
Il trattamento chirurgico rimane lo standard terapeutico e terapie alternative dovrebbero essere riservate a quelle pazienti con comorbidità importanti o " frail" per la chirurgia, o che rifiutano l'atto chirurgico. **(Livello di evidenza I; grado di raccomandazione A).**
La terapia endocrina primaria ha indicazione solo nella donna ER+ in scadenti condizioni o che rifiuta l'atto chirurgico.
La terapia endocrina primaria verrà sicuramente ridiscussa con l'avvento dei nuovi inibitori dell'aromatasi, (aggiungerei : generalmente più efficaci)più efficaci rispetto al tamoxifene sia nel setting adiuvante che metastatico, specialmente nell'anziana e/o in quei tumori che iper-esprimono HER-2[193].

- **Terapia adiuvante**
  - *Ormonoterapia*: Si rimanda alle pagine 20-21.
  - *Chemioterapia*:

La metanalisi dell'EBCTCG ha evidenziato un minor beneficio dalla chemioterapia adiuvante con l'aumentare dell'età. Tuttavia il numero di pazienti di età superiore a 70 anni incluse negli studi randomizzati era molto limitato (1224 su 28.764 donne; il 4.3%), e con una piccola minoranza di pazienti anziane in trattamento con antracicline (213 di 14.971, 1.4%): pertanto non è stato possibile trarre conclusioni circa l'efficacia della chemioterapia adiuvante nelle pazienti anziane[62].
Un beneficio nella sopravvivenza dalla CT adiuvante, nelle pazienti non endocrino responsive di età >66 aa, è stato descritto dal gruppo del Memorial Sloan- Kettering Cancer Center che ha valutato i dati derivati dai registri SEER. Gli autori hanno identificato 1.711 donne con ER-, stadio I-III, trattate dal 1992 al 1999, evidenziando una notevole riduzione nell'utilizzo della chemioterapia adiuvante con l'aumentare dell'età (52.3% nella fascia 66- 69, verso 5.3% nell'età > 85 aa; P <.0001). La chemioterapia era associata ad una riduzione, statisticamente significativa, del 15% di mortalità nella popolazione anziana ER-[194].
Tali dati sono in accordo con quelli di Giordano e coll. che hanno valutato il beneficio della chemioterapia adiuvante in pazienti con >65 aa con stadio I-III di malattia, indipendentemente dallo stato recettoriale. Una significativa riduzione della mortalità era confermata nella donna anziana con tumore ER- e linfonodi + (HR, 0.72; 95% CI, 0.54 a 0.96), e tale vantaggio era mantenuto anche nelle pazienti >70. Inoltre, l'utilizzo della chemioterapia era più che raddoppiato nel corso degli anni '90, dal 7.4% del '91 al 16.3% del '99 (P<.0001), con uno shift verso l'uso delle antracicline[195].
Questi dati sono in accordo con quelli del CALGB e del US breast Cancer Intergroup, che hanno dimostrato un maggior beneficio dalla chemioterapia adiuvante nella popolazione con stato recettoriale negativo[196].
Tuttavia, nonostante i progressi nell'ambito dei trattamenti chemioterapici adiuvanti del carcinoma mammario, per il sottogruppo di pazienti anziane il regime terapeutico ottimale, con schedule e dosaggi, non è stato definito e notevole interesse è volto alle potenziali tossicità della chemioterapia in detta popolazione. Uno studio recente del CALGB ha evidenziato che i benefici derivanti dalle nuove schedule terapeutiche non differiscono tra i vari gruppi d'età. Tuttavia le pz anziane hanno una peggior sopravvivenza rispetto alle classi più giovani, principalmente per altre cause di morte, ed anche per l'alto tasso di mortalità trattamento-

relata, che era del 1.5%. Delle 6.487 donne analizzate, solo l'8% (542) aveva > 65 anni e il 2% (159) aveva più di 70 anni d'età.
Pertanto, la conclusione che le donne giovani e quelle anziane hanno una simile riduzione di mortalità-tumore specifica e riduzione delle ricorrenze da malattia derivanti dagli attuali regimi chemioterapici, deve essere presa con cautela. In quanto non solo i dati derivano da una piccola minoranza di pazienti anziane, ma riguardano anche una popolazione altamente selezionata e non rappresentativa della popolazione di donne anziane con tumore mammario[197].
Per lungo tempo i regimi non contenenti antracicline sono stati preferiti nella scelta della terapia del carcinoma mammario della paziente anziana. Nell'analisi del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial B-16, 4 cicli dello schema AC + tamoxifene si sono dimostrati superiori al solo tamoxifene[198].
Il beneficio dell'utilizzo di un dosaggio più basso di epirubicina è stato dimostrato da uno studio francese, che aveva arruolato 338 donne anziane con linfonodi positivi, che erano state randomizzate a ricevere tamoxifene da solo o con epirubicina settimanale. Ad un follow-up mediano di 6 anni lo studio ha dimostrato un significativo miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia, che era correlato ad un basso tasso di ripresa locoregionale[199].
Dai dati SEER in una serie di 5.575 pz, si era osservato che la tossicità cardiologia continuava durante 10 anni di follow-up. Ciò enfatizza l'importanza di identificare e minimizzare gli effetti tardivi del trattamento, visto anche l'alto numero di pazienti con tumore della mammella lungo sopravviventi[200].
Attualmente diversi sono i trial ongoing volti a chiarire punti ancora insoluti, che riguardano soprattutto la safety ma anche l'efficacia della chemioterapia adiuvante nella donna anziana.

Studi ongoing di terapia adiuvante nella donna anziana:

Nome studio	Popolazione	Braccio Controllo	Braccio Sperimentale
ICE(Ibadronato +/- capecitabina In elderly with early breast cancer)	>65 , ER+ LN+ e LN- alto rischio	Ibadronato (anastrazolo nei ER+)	Capecitabina x 6+ ibadronato (Anastrazolo in ER+)
CASA (Chemotherapy Adjuvant Studies for Women at Advanced Age)	> 65, solo ER- LN+ e LN-	nessuna terapia o CM metronomico x 16 settimane	Doxorubicina peghilata liposomiale x 4
NSABP-NCI	>65, ER + e ER-, Stadio IIA o IIIA	AC x 4 o CMF X 6(Tam o anastazolo in ER+)	Capecitabina x 6 (Tam o anastrazolo in ER+)
ACTION (Adjuvant Citotoxic Chemotherapy in Older Women)	> 70, basso rischio ER – o debolmente +	nessuna terapia se ER-, Tam se ER+	AC o EC x 4 ogni 2 (+GCSF) vs ogni 3 settimane , Tam se ER+
ELDA	> 65 e < 80, LN+ e LN – alto rischio, ER +/-	CMF x 6 (Tam o anastrazolo se ER+)	Docetaxel settimanale x 4-6 (Tam o anastrazolo se ER+)

Concludendo:

- La paziente anziana si giova di un trattamento adiuvante.
- Restano tuttavia da definire gli schemi più appropriati.
- Il regime più utilizzato è il CMF x 6 cicli, che però è gravato da tossicità importanti, come è risultato dall'esperienza del IBCSG trial[201].
- Gli schemi terapeutici con antracicline hanno un ruolo importante nella terapia adiuvante, ma vanno attentamente valutati nella donna anziana, a causa della cardiotossicità.
- L'uso di monochemioterapie o trattamenti con schedule settimanali nel setting adiuvante deve essere vagliato nell'ambito di studi clinici.
- La chemioterapia adiuvante viene raccomandata nelle pazienti ad alto rischio (LN+ e /o ER-); la scelta del regime terapeutico deve tener conto sia dell'attesa di vita della paziente che di

una accurata valutazione geriatrica multidimendionale. (**Livello di evidenza VI; Grado di raccomandazione C)**

- L'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori dove il cerbB2 è iperespresso o amplificato aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, ma i trial ad oggi condotti hanno incluso solo il 16% delle pz di età >60 anni ed hanno esluso pazienti con comorbidità cardiaca[202].

- **Malattia metastatica**
  - *Ormonoterapia:* Si rimanda alle pagine 33-34.

Nelle pazienti con malattia ormono responsiva la terapia di scelta è un inibitore dell'aromatasi[203] (**Livello di evidenza I; Grado di raccomandazione A).**
In questo ambito sembra interessante il nuovo agente fulvestrant, raccomandato quale seconda linea terapeutica, anche in virtù del suo basso profilo di tossicità[150-151].
Nuove e interessanti opzioni studiate in questo setting sono per esempio uno studio randomizzato di fase II che ha comparato letrozolo con o senza ciclofosfamide per os a dosaggio metronomico in 114 pazienti anziane. La schedula a dosaggio metronomico di CTX associata a letrozolo ha dimostrato un tasso di risposte maggiori (87.7%) versus il solo letrozolo (71.9%) nel sottogruppo ER+[204].

- *Chemioterapia:* Non esiste uno standard terapeutico.

Il trattamento nella malattia metastatica ha finalità palliativa, e l'obiettivo che ci si prefigge è il controllo della malattia, il miglioramento dei sintomi e il mantenimento o miglioramento della qualità di vita.
La polichemioterapia è associata con migliori tassi di risposte e tempo alla progressione, ma maggior tossicità, e non aumenta la sopravvivenza.
La monochemioterapia, che può anche prevedere l'utilizzo sequenziale dei farmaci, permette di somministrare il dosaggio programmato dei singoli farmaci, poiché è ridotto il rischio di tossicità, senza intaccare la qualità di vita[205].
La monochemioterapia con vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, antracicline e taxani settimanali è stata molto vagliata nella progressione di malattia e nelle pazienti non eleggibili a trattamenti polichemioterapici[206-209]. **(Livello di evidenza III, Grado di raccomandazione B)**

12. SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI

➢ 12.1 CARCINOMA MAMMARIO BILATERALE

L'incidenza di carcinoma bilaterale della mammella risulta di poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari: più esattamente i tumori sincroni (bilateralità contemporanea) rappresentano lo 0.6% mentre i metacroni costituiscono il 2.2%. Sia per i tumori bilaterali sincroni, sia per il tumore controlaterale metacrono, il trattamento va programmato considerando i due tumori separatamente tenendo conto del risultato estetico.

➢ 12.2 CARCINOMA MAMMARIO MASCHILE[210]

Il carcinoma della mammella maschile rappresenta circa lo 0.8% di tutti i tumori della mammella. I fattori di rischio principali includono malattie testicolari, condizioni benigne della mammella, l'età, la famigliarità e la sindrome di Klinefelter. Le mutazioni di BRCA2 predispongno allo sviluppo di un carcinoma mammario nell'uomo e sono implicate dal 4 al 14% di tutti i casi. Un review recentemente pubblicata indica che l'81% dei tumori maschili sono ER positivi, il 74% sono PgR positivi e nel 30% sovraesprimono l'HER-2. I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli della donna e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio. La scelta della terapia adiuvante segue le stesse linee guida del tumore mammario femminile. Nella malattia metastatica la terapia di elezione è l'ormonoterapia; la chemioterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti non più responsivi alla ormonoterapia.

➢ 12.3 CARCINOMA MAMMARIO IN GRAVIDANZA

- **Incidenza** Il tumore della mammella può complicare 1 gravidanza su 3000 .
- **Prognosi** La sopravvivenza delle donne con tumore della mammella in gravidanza può essere inferiore a quella delle donne non gravide nei vari stadi[211]; tuttavia questa riduzione della sopravvivenza è il più delle volte attribuibile ad un ritardo diagnostico[212].
- **Diagnosi e Stadiazione** In presenza di una lesione clinicamente evidente gli esami da effettuare sono l'ecografia e la mammografia che può essere eseguita senza rischi particolari utilizzando schermi appropriati[213] Il 25% delle mammografie in gravidanza danno risultati falsamente negativi per cui è essenziale la biopsia di qualsiasi massa palpabile.
  Gli altri esami di stadiazione quali scintigrafia ossea oTC dovrebbero essere evitati soprattutto nel primo trimestre perché le radiazioni possono determinare malformazioni congenite e soprattutto microcefalia.
- **Trattamento** Per le donne nel primo e secondo trimestre sarà la paziente, opportunamente informata, a decidere se interrompere o meno la gravidanza. L'interruzione della gravidanza non sembrerebbe influenzare l'andamento della malattia, tuttavia può essere considerata, in base all'età del feto, se c'è una indicazione ad un trattamento chemioterapico e radioterapico che se rinviati potrebbero peggiorare la prognosi.
  La chirurgia è il trattamento primario del carcinoma della mammella operabile in gravidanza e la mastectomia modificata è l'intervento di scelta anche se l'intervento conservativo può essere preso in considerazione sapendo però che la radioterapia deve essere posticipata a dopo il parto.
  Se c'è indicazione ad un trattamento chemioterapico adiuvante questo non può essere somministrato nel 1° trimestre per gli elevati rischi di teratogenicità. La chemioterapia dopo il 1° trimestre non si associa ad un alto rischio di malformazioni fetali ma può determinare un parto prematuro o una sofferenza fetale. Gli effetti collaterali immediati ed a lungo termine non

sono perfettamente noti. Gli schemi di chemioterapia utilizzati nel 2° e 3° trimestre hanno incluso le antracicline (Il metotrexate può determinare malformazioni fetali) e gli studi pubblicati, su casistiche limitate, hanno riportato una bassa incidenza di complicanze[214-215].
Per la terapia ormonale da sola o in combinazione alla chemioterapia non ci sono dati sufficienti per dare indicazioni.
La radioterapia, se indicata, deve essere iniziata dopo il parto perché può essere pericolosa per lo sviluppo del feto in ogni stadio del suo sviluppo.

13. DEFINIZIONI

Livelli di evidenza

- **I** Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- **II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- **III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- **IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
- **V** Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo
- **VI** Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in Linee Guida o Consensus Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

Forza delle raccomandazioni

- **A** L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche e di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
- **B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
- **C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento
- **D** L’esecuzione della procedura non è raccomanadata
- **E** Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura

14. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] Zannetti R, Gafà L, Panneli F et al. Cancer in Italy 1993-1998: incidence data from cancer registries. Third Volume, Il Pensiero Scientifico Editore, March 2002.
[2] Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. New Engl J Med 2007, 356:1670-1674
[3] PDQ: "Breast cancer: Screening" (www.nci.nih.gov).
[4] McPherson K, Steel CM, Dixon JM.Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. British Medical Journal 321:624-628, 2000.
[5] PDQ: "Genetics of breast and ovarian cancer" (www.nci.nih.gov).
[6] Hackshaw AK and Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer:a meta-analysis British Journal Cancer 88:1047-1053, 2003
[7] Miller AB, To T, et al, for the Canadian National Breast Screening Study-2: Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. Journal of the National Cancer Institute 92(18): 1490-1499, 2000.
[8] Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Phisical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. Cancer 63(9):1816-1822, 1989.
[9] Bobo JK. Lee NC, Thames SF: Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. Journal of the National Cancer Institute 92(12): 971-976, 2000.
[10] The W, Wilson AR. The role of ultrasound in breast cancer screening. A consensus statement by the European Group for Breast Cancer Screening. European Journal of Cancer 34(4): 449-450, 1998
[11] "NCI Statement on Mammography Screening" (www.newscenter.cancer.gov)
[12] National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Genetic/familial High-Risk assessment breast and ovarian. http://www.nccn.org/professionals /phisician_gls/PDF/genetics_screening.pdf.
[13] Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al: Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 93:1095-1102, 2001
[14] Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. JAMA 292:1317-1325, 2004
[15] Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med 351:427-437, 2004
[16] Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al.Screening with magnetic resonance imaging and mammography inof a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) Lancet 365:1769-1778,2005
[17] Lehman CD, Blume JD, Weatherall P et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. Cancer 103:1898-1905, 2005
[18] Podo F, Sardanelli F, Canese R, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. J Exp Clin Cancer Res 21: (3 suppl):115-124, 2002
[19] Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation Carriers with Breast Magnetic Resonance imaging JAMA 295 (20) :2374-2384, 2006.
[20] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002.
[21] Histopathology 1991; 19; 403-410.
[22] van de Vijver M. J., He Y. D., van 't Veer L. J., Dai H, et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. N Engl J Med 2002; 347:1999-2009, Dec 19, 2002.
[23] Honrado E, Benìtez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: gentic testing and thaerapeutic implications. Modern Path 18: 1305-1320, 2005
[24] Potemski P, Kusinska R,Watala C et al. Prognostic Relevance of Basal Cytokeratin Expression in Operable Breast Cancer. Oncology 69:478-485, 2005.
[25] Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. Virchows Arch. Mar;438(3):221-7, 2001.
[26] Singletary SE and Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual.* CA Cancer J Clin; 56:37-47, 2006.
[27] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. Vol 124, 966-978, 2000.
[28] De Placido S, De Laurentiis M, Carlomagno C, et al. Twenty-year results of the Naples GUN randomized trial: predictive factors of adjuvant tamoxifen efficacy in early breast cancer. Clin Cancer Res. Mar;9(3):1039-46, 2003.
[29] Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. Annals of Internal Medicine 127(11): 1013-1022, 1997
[30] Lyman GH, Giuliano AE, Mark R. Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology 23: 7703-7720, 2005.

[31] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. Journal of Clinical Oncology 16(2): 441-452, 1998.
[32] Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. Lancet 355 (9203): 528-533, 2000.
[33] Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. Breast-conserving treatment with and without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten-year results of the European Organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853- A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy Group. J Clin Oncol 24(21): 3381-7, 2006.
[34] UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma in situ (DCIS) Working Party on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zeland: randomised controlled trial. The Lancet 362:95-102, 2003
[35] Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol 24:1031-1036, 2006
[36] Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
[37] Bryant J, Land S, Allred C, et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. Breast 12:S9, 2003 (suppl 1, abstr S24).
[38] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. Lancet 353(9169): 1993-2000, 1999.
[39] Fisher ER, Redmond C, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. Cancer 65 (9 Suppl): 2121-8, 1990.
[40] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 90 (18): 1371-88, 1998.
[41] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen vs raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifen (STAR) P-2 trial JAMA 2006,295:2727-2741
[42] High PI, Hansen NM, Qi K, et al. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. Ann Surg Oncol 7:21-7, 2000.
[43] Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. Ann Surg Oncol 9:272-7, 2002.
[44] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1233-1241
[45] Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Journal of the National Cancer Institute Monographs 11: 19-25, 1992.
[46] van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. Journal of the National Cancer Institute Monographs 11: 15-18, 1992.
[47] Sarrazin D, Le MG, Arriagada R, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. Radiotherapy and Oncology 14(3): 177-184, 1989.
[48] Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. New England Journal of Medicine 332(14): 907-911, 1995.
[49] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347:1227-1232, 2002
[50] Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. European Journal of Cancer 31A(10): 1574-1579, 1995.
[51] van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. Journal of the National Cancer Institute 92(14): 1143-1150, 2000.
[52] Harris JR, Morrow M. Local management of invasive breast cancer. In "Disease of the Breast". Harris S, Lippman ME, Hellman S (eds); Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; 487-547, 1996.
[53] Orr R. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – A Bayesian meta-anlysis. Proc. 51st SSO Annual Cancer Symposium & 1st World Congress of Surgiacl Oncology; 26-29 marzo 1998; 1:7.
[54] Fisher B, Jeong J-H, Anderson S et al. Twenty-five-year follow-up of a randomised trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 347:567-575,2002.
[55] Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillry surgery; clinical implications and biologic analysis. Anna Surg 232: 1-7, 2000.
[56] Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. Journal of National Cancer Institute, vol. 94, n° 15: 1143-1150, 2002.
[57] Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology 19(5): 1539-1569, 2001.
[58] Hershman DL, Wang X, McBride R. Int J Rad Oncol Biol Physics; 65: 1353–1360, 2006.

[59] Vicini FA, Kestin L, Chen P,et al. Limited-Field Radiation Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. J Natl Cancer Inst; 95: 1205-1210, 2003.
[60] Kuske RR, Winter K, D. Arthur W, et al. A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: Initial outcomes of RTOG 9517. Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 565.
[61] Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery : Arch Surg. 2003 Nov;138(11):1253-6.
[62] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 365:1687-1717, 2005.
[63] Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) verus T alone for postmenopausal, node-positive estrogen (ER) and/or pregesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on pahse III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). Breast Cancer Res Treat; 88 (suppl 1) (abs 37), 2004.
[64] Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessmenton the: use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. Journal of Clinical Oncology 23:619-629, 2005.
[65] Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005;365(9453):60-2.
[66] Dowsett M, Allred DC, on behalf of the TransATAC investigators. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER2 status with recurrence in the ATAC trial. Breast Cancer Res Treat 2006,100 (suppl 1):S21 (abstract 48)
[67] The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. N Engl J Med 353: 2747-2757, 2005.
[68] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 J Clin Oncol 2007, 25: 486-492
[69] Viale G, Regan M, Dell'Orto P et al. Central review of ER, PgR and HER2 in BIG 1-98 evaluating letrozole vs tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2005, 94 (suppl 1) abstract 44°.
[70] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. Exemestane improves disease-free survival in postmenopausal patients with early breast cancer after two or three years of tamoxifen: a double blind randomized trial. N Engl J Med 350:1081-1092,2004
[71] Coombs RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. The Lancet 2007, 369 :559-570).
[72] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 23(22):5138-47, 2005.
[73] Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment for early breast cancer. Updated results of the italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. Ann Oncol 2006,17 (suppl 7)vii10-vii14.
[74] Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 366 (9484):455-62, 2005.
[75] Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J et al. Survival benefit of switching to anastrozole after 2 years' treatment with tamoxifen versus continued tamoxifen therapy: The ARNO 95 study. Proc Am Soc Clin Oncol 24: 18s, 2006 (abstr 547).
[76] Jakesz R, Gnant M, Greil R et al. The benefits of sequencing adjuvant tamoxifen and anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer:5 year-analysis of ABCSG trial 8. Breast cancer Res and Treat 2005, 94 (Suppl 1) :S10 (abstract 13).
[77] Goss PE Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer:updated findings from NCIC CTG MA:17. J Natl Cancer Inst 97: 1262-1271, 2005
[78] Goss PE. Randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women with early breast cancer completing five years of tamoxifen. Presented at the 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004 abstract 847.
[79] Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea:caution and suggested guidelines. J Clin Oncol 24:2444-2447, 2006.
[80] Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, London. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish trial. Lancet 341: 1293-1298, 1993.
[81] Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen HT, et al. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 18: 66a, 1999 (abstr 248).
[82] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Therapy in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol Dec 15: 4628-4635, 2002.
[83] Kaufmann M, Jonat W, Blamey R et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer 2003; 39: 1711-1717.

[84] Schmid P, Untch M, Wallwiener D et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuprorelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuprorelin Acetate). Anticancer Res 2002; 22: 2325-2332.
[85] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. J Natl Cancer Inst 95:1833-1846, 2003.
[86] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18: 2718-2727.
[87] Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 20: 4621-4627, 2002.
[88] Roche H, Kerbrat P, Bonneterre J, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. Ann Oncol 17: 121-1227, 2006.
[89] Roche H, Mihura J, de Lafontan B et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal node and receptor positive breast cancer patients: a randomised trial with a 7 years median follow-up. Eur J Cancer 1996; 32: 35.
[90] Davidson N, O'Neil A, Vukov A, et al. Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). Journal of Clinical Oncology, Vol 23, No 25 (September 1), 2005: pp. 5973-5982
[91] Baum M, Houghton J, Odling-Smee W. Adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP trial. Breast 10:S23-S33, 2001 (suppl 1).
[92] LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormoneagonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet 369:1711-1723, 2007.
[93] De Placido S, De Laurentiis M, De Lena M, et al. A randomised factorial trial of sequential doxorubicin and CMF vs CMF and chemotherapy alone vs chemotherapy followed by goserelin plus tamoxifen as adjuvant treatment of node-positive breast cancer. Br J Cancer 92, 467-474, 2005.
[94] Poole CJ, Earl HM , Hiller LH et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer N Engl J Med 355; 1851-1862, 2006.
[95] Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, et al. Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. J Natl Cancer Inst 90 (16), 1998.
[96] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from the adding sequential pacliaxel but not from the escalation of doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J Clin Oncol 21:976-983, 2003.
[97] French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 1; 19 (3): 602-11, 2001.
[98] Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotreaxate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 15: 3103-3110, 2001.
[99] Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). Eur J Cancer. 1991;27(8):966-70.
[100] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. J Clin Oncol 23 (16) :3686-3696, 2005.
[101] Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). J Clin Oncol 23, 16S (abs n°513), 2005.
[102] Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer comparing 6 cycles of $FE_{90}C$ versus 4 cycles of $FE_{90}C$ followed by 8 weekly paclitaxel administrations: interim efficacy analysis of GEICAM 9906 Trial. Breast Cancer Res and Treat 2005; 94:S20 (abs 39).
[103] Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. Clin Cancer Res 2002; 8: 1073-1079.
[104] M. J. Burnell, M. N. Levine, J. A. Chapman, et al. A phase III adjuvant trial of sequenced EC + filgrastim + epoetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer (NCIC CTG MA.21). Proc Am Soc Clin Oncol 25: 18s, 2007 (abstr 550).
[105] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med 352:2302-2313, 2005.
[106] Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial: J Clin Oncol 24:5664-5671, 2006

[107] Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. J Clin Oncol 23, 16S (abs n°512), 2005.
[108] Brain EG, Bachelot T, Serin D, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. JAMA 2005; 293: 2367-2371.
[109] Crown JP, Francis P, Di Leo A et al. Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to anthracycline-based (A) adjuvant therapy (adjRx) for patients (pts) with node-positive (N+) breast cancer (BrCa), in comparison with non-T adjRx: First results of the BIG 2-98 Trial at 5 years median follow-up (MFU). Proc Am Soc Clin Oncol 24:18s, 2006 (abstr LBA519).
[110] Bianco AR, De Matteis A, Manzione L et al. Sequential Epirubicin-Docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the Taxit216 multicenter phase III trial. Proc Am Soc Clin Oncol 24:18s, 2006 (abstr LBA520).
[111] Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. J Clin Oncol 24: 5381-5387, 2006.
[112] Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in operable breast cancer:results of the Intergroup trial E1199. Proc Am Soc Clin Oncol 25,18S:6s abstract 516, 2007.
[113] Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. Journal of Clinical Oncology Feb 18: 584, 2000.
[114] Shannon C, Ashley S and Smith IE. Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? J Clin Oncol 21:3792-3797, 2003
[115] Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA. May 24;295(20):2356, 2006.
[116] Venturini M, Del Mastro L, Aitini E et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. Dec 7;97(23):1724-33, 2005.
[117] Del Mastro L, Bruzzi P, Nicolo G et al. HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Br J Cancer. Jul 11;93(1):7-14, 2005.
[118] Romond E, Perez EA.,Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 353:1673-1684, 2005.
[119] Perez EA, Suman VJ, Davidson N et al. NCCTG N9831, May 2005 update. Presented at the 45th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 16, 2005
[120] Piccart M, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer First result of HERA trial. N Engl J Med 353: 1659-1672, 2005.
[121] Smith J, Procter M, Gelber RD et al .2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. The Lancet 2007;369:29-36
[122] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. SABCS 2005.
[123] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel and carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her" neu positive early breast cancer patients. Breast Cancer Res and Treat 100 (Suppl.1) 2006 abstract 52.
[124] Joensuu H, Kellukumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 354:809-820, 2006
[125] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA: Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 97:188-194, 2005.
[126] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol. Mar 15;20(6):1456-66, 2002.
[127] Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 J Clin Oncol 13: 2019-2027, 2006.
[128] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al.: 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 23 (16):3676-3685, 2005.
[129] Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 13:228-233,2007.
[130] Ellis MJ, Coop A, Singh B et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erb B1 and/or erb B2 positive estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 19:3808-3816,2001
[131] Eiermann W, Paepke S, Appefelstedt j et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 12:1527-1532,2001

[132] M. J. Gil, A. Barnadas, L. Cirera, et al. Primary hormonal therapy with exemestane in patients with breast tumors >3 cm in diameter: Results of a Spanish multicenter phase II trial. Presented at the 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004.
[133] Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting 24(31): 5091-5097, 2006.
[134] Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 Update of recommendation for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. Journal of Clinical Oncology 19(6): 1865-1878, 2001.
[135] GN Hortobagyi. Can we cure limited breast cancer? Journal of Clinical Oncology 20(3): 620-623, 2001
[136] Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 40(4): 321-329, 1997
[137] Berg CD, Swain SM. Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. Seminars in Radiation Oncology 4(4): 226-235, 1994.
[138] Mustacchi G, Ceccherini R, Dilani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 14: 414-420, 2003.
[139] Lichter AS, Lippman ME, Danforth DN, et al. Mastectomy versus breast-conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast: a randomized trial at the National Cancer Institute. Journal of Clinical Oncology 10: 976-983, 1992.
[140] Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation f isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence:definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. Ann Oncol 14:1215-1221,2003
[141] Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, et al. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
[142] Rivera E, Holmes FA, Buzdar AU, et al. Fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease. The Breast Journal 8 (1): 2, 2002.
[143] Boccardo F, Rubagotti A, Perretta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-menopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. Annals of Oncology 5(4): 337-342, 1994.
[144] Jonat W, Kaufmann M, blamey RW, et al. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. Eur J Cancer 31A(2): 137-142, 1995.
[145] Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trails. Journal of Clinical Oncology 19(2): 343-353, 2001.
[146] Klijn JG, Beex LV, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. Journal of the National Cancer Institute 92(11): 903-911, 2000.
[147] Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficay and tolerability study. Journal of Clinical Oncology 18(22): 3748-3757, 2000.
[148] Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Journal of Clinical Oncology 18(22): 3758-3767, 2000.
[149] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of Clinical Oncology 19(10): 2596-2606, 2001
[150] Osborne CK, Pippen J, Jones LM, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of Fulvestrant versus Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. Journal of Clinical Oncology 20(16): 3386-3395, 2002.
[151] Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182, 780, is as affective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. Journal of Clinical Oncology 20(16): 3396-3403, 2002
[152] Robertson JFR, Osborne CK, Howell A, et al Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. A prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer 98:229-238,2003
[153] Howell A, Robertson JFR, Abram P et al Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Blind, Randomized Trial, J Clin Oncol 22:1605-1613, 2004
[154] Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. Journal of Clinical Oncology 16: 3439, 1998.
[155] Rochè H, Yelle L, Cognetti F et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550),an epothilone B analog as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy J Clin Oncol 25, 2007.
[156] Thomas E, Tabernero J, Fornier M et al. Phase II clinical trial of Ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. J Clin Oncol 25, 2007.

[157] Perez EA, Lerzo G, Pivot X et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J clin Oncol 25: 2007
[158] Mass R, Sanders C, Charlene K, et al. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the Herceptin pivotal trial. Proc Am Soc Clin Oncol 19: 75a, 2000 (abstr 291).
[159] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. New England Journal of Medicine 344(11): 783-792, 2001.
[160] M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group J Clin Oncol 23: 4265-4274,2005
[161] Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive dvanced breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 759-769
[162] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al.Randomized phase III study of trastuzumab and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 24:2786-2792,2006
[163] Mackey JR, Kauffman B, Clemens M et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer .Breast Cancer Res Treat 100(suppl 1) S5 (abstract 3),2006.
[164] GomezHL, Chavez MA, Doval DC et al. A phase II randomized trial using the small molecule tyrosien kinase inhibitor lapatinib as a first-line treatment in patients with FISH positive advanced or metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin oncol 23:203s (abstract 3046), 2005.
[165] Geyer CE, Forster J, Lindquist et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. New Engl J Med 355:2733-2743, 2007.
[166] Miller KD, Wang M, Gralow J et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). Breast Cancer Res Treat 2005; 94: S279 (abstr 273).
[167] Rosen LS, Gordon D, Antoni BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-bind, comparative trial. Cancer Journal 7(5): 377-387, 2001
[168] Body JJ, Diel IJ, Lichinistser MR. Intravenous ibadronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 14:1399-1405, 2003.
[169] Body JJ, Diel IJ, Lichinistser MR. Oral ibandronate reduces th erisk of skeletal complcations in breast cancer patients with metastatic bone disease: result from two randomised, placebo-controlled phase III studies. British Journal of Cancer 90: 1133-1137, 2004.
[170] Chang JT, Green L, Beitz J, et al. Renal failure with the use of zoledronic acid. N Engl J Med 349:1676-1679, 2003
[171] Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. Letter to the Editor. The Oncologist 10:304-305, 2005
[172] Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases: J Oral Maxillofac Surg 62:527-534, 2004
[173] Bamias A, Kastritis E,Bamia C et al Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates:incidence and risk factors J Clin Oncol 2005;23:8580-8587.
[174] Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Journal of Oncology Practice vol.2, issue 1: 7-14, 2006
[175] Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 24: 2006.
[176] Babiera GV, Rao R, Lei F et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor. Ann Surg oncol 13:776-782, 2006
[177] Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. Oncology 55 (5): 377-381, 1998.
[178] Alberg AJ and Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. Drug Aging 18: 761-772, 2001.
[179] Veronesi U et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term result of randomized trial. Eur. J Cancer, 26: 668-670, 1990
[180] Holmes FF. Clinical course of cancer in the elderly. Cancer Control 1: 108-114, 1994.
[181] Fyles A,Mc Cready D, Manchul L, et al: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 351: 1021-1023, 2004.
[182] Hughes KS, Schnaper L A, Berry D, et al : Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 351: 971-977, 2004.
[183] Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al: Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer specific survival in elderly women with breast cancer. Am J Surg 191: 749-755, 2006.
[184] Smith BD, Gross CP, Smith GL, et al. Effectivenes of radiation therapy for older women with early breast cancer. J Natl Cancer Inst 98: 681-690. 2006.
[185] Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, et al. Breast cancer in octogenarias . Cancer. 106: 1664-1668, 2006.
[186] Bernier J, Viale G, Orecchia R, et al Partial irradiation of the breast : Old challenges , new solutions. Breast 15: 466-475; 2006.

[187] Rames HS, Jain S, Audisio RA: Implications of aging in surgical oncology. Cancer J 11: 488-484, 2005
[188] Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch a, et al. Breast Cancer. Lancet 365:1727-1741, 2005
[189] International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International breast cancer Study Group trial 10-93. J Clin Oncol 24: 337-344, 2006.
[190] Samain E, Schauvliège F, Marty J. Anesthesis for breast cancer surgery in the ederly. Crit Rev Oncol Hematol 46: 115-120, 2003.
[191] Gazet JC, Ford H, Coombes RC: Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. Eur J Surg Oncol 20: 207- 214, 1994
[192] Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al: surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). The Cochrane Collaboration, Cochrane reviews**,** 2007. http//www.cochane.org/reviews/en/ab004272.html
[193] MouridsenH CHaudri-RossHA. Efficacy of fist-line letrozole versus tamoxifene as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. Oncologist 9: 497-506, 2004
[194] Elkin EB, Hurria A, Mitra N, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based observational cohort. J Clin Oncol 24: 2750-2756, 2006.
[195] Giordano SH, Duan Z, Kuo F-Y, et al. Use and outcome of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. J Clin Oncol 24: 2750-2756, 2006.
[196] Berry DA, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 295: 1658-1667, 2006.
[197] Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and young women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 293: 1073-1081, 2005.
[198] Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen. Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. J Cin Oncol 8: 1005-1018, 1990.
[199] Fargeot P, Bonneterre J, Rochè H, et al. Disease-free survival advantage of weekly Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breasrt cancer patients: 6year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. J Clin Oncol 23: 4622-4630, 2004.
[200] Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. J Clin Oncol 23: 8597-8605, 2005
[201] Crivellari D, BonettiM, Castiglione- Gertsh M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclofosfamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. Trial VII. J Clin Oncol 18: 1412-1415, 2000.
[202] Guameri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. anderson Cancer Center Experience. J Clin Oncol 15: 4107, 2006.
[203] Joensuu H, Ejlersen B, Lonning PE. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. Acta Oncol 44: 23-31,2005.
[204] Bottini A, Generali D, Brizzi MP, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclosfamide as primari systemic treatment in elderly breast cancer patients. J Clin Oncol 24: 3623-3628, 2006
[205] Miles D, Von Minckwitz G, Seidman A. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. Oncologist 7:13-19, 2002
[206] Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol 23:1-7, 2005.
[207] Del Mastro L, Perrone F, RepettoL, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients. A phase II study of Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). Ann Oncol 16: 253-258, 2005.
[208] Hainsworth JD. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. J Clin Oncol 19:3500-3505; 2001.
[209] Crivellari D, Lombardi D, CoronaG, et al. Innovative schedule of oral idarubicin in elderly patients with metastatic breast cancer: comprehensive results of phase II multi-istitutional study with pharmavocinetic drug monitoring. Ann Oncol 17: 807-812, 2006.
[210] Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann of Int Med vol 137, n 8, 678-687, 2002.
[211] Guinee VF, Olsson H, MollerT et al: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. Lancet 343:1587-1589,1994
[212] Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer 67:869-872, 1991.
[213] Barnavon Y, Wallach MK: Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 171: 347-352,1990.
[214] Berry DL, Theriault RL, Holmes FA et al Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. Journal of Clinical Oncology 17:855-861, 1999
[215] Giancalone PL, Laffargue F, Benos P: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Cancer 86:2266-2272,1999