

Linee Guida AIOM 2010

Neoplasie della mammella

Aggiornate a dicembre 2010

Coordinatore: M. Venturini

Estensori: C. Bianco

G. Canavese

M. Colozza

M. Raffaele

Segreteria Scientifica: M. Clavarezza

Referees AIOM: F. Boccardo

A. Costa

M. Dessena

L. Di Martino

M. Guenzi

P. Papaldo

G. Sanguineti

A. 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. 8 |
| 2.1 Classificazione istologica | Pag. 8 |
| 2.2 Classificazione e stadiazione | Pag. 10 |
| 2.3 Fattori prognostici | Pag. 12 |
| 2.4 Esami richiesti per la stadiazione | Pag. 13 |
| 3 Strategia terapeutica generale | Pag. 15 |
| 4 Carcinoma duttale in situ (DCIS) | Pag. 16 |
| 5 Carcinoma lobulare in situ (LCIS) | Pag. 18 |
| 6 Carcinoma microinvasivo (T1 mic) | Pag. 19 |
| 7 Carcinoma invasivo operabile | Pag. 20 |
| 7.1 Trattamenti loco-regionali | Pag. 20 |
| 7.2 Trattamenti sistemici adiuvanti | Pag. 25 |
| 7.3 Follow-up | Pag. 41 |
| 8 Stadio III - Carcinoma Infiammatorio – Terapia sistemica primaria | Pag. 43 |
| 9 Recidiva loco-regionale | Pag. 47 |
| 10 Stadio IV | Pag. 48 |
| 10.1 Terapie sistemiche | Pag. 49 |
| 10.2 Chirurgia | Pag. 58 |
| 10.3 Radioterapia | Pag. 58 |
| 10.4 Terapia radiometabolica | Pag. 59 |
| 11 Carcinoma mammario nella donna anziana | Pag. 60 |
| 12 Situazioni cliniche particolari | Pag. 65 |
| 12.1 Carcinoma mammario bilaterale | Pag. 65 |
| 12.2 Carcinoma mammario maschile | Pag. 65 |
| 12.3 Carcinoma mammario in gravidanza | Pag. 65 |
| 13 Definizioni | Pag. 67 |
| 14 Riferimenti bibliografici | Pag. 81 |

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/anno¹. Nell'incidenza, vi è un netto gradiente tra Nord, Centro e 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 evidenziato una aumentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica con l'uso di una terapia ormonale contenente estro-progestinici^{2,3}. L'aumento del rischio sembra attribuibile all'uso di preparazioni contenenti estrogeni e progestinici, è correlato alla durata della somministrazione ed è reversibile alla sospensione⁴.

1.2 FATTORI DI RISCHIO⁵

- Età (il rischio aumenta con l'aumentare dell'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 sostitutiva⁶
- Fattori genetici:⁷ 5-10% di forme ereditarie
 - ❖ Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2 (le più frequenti)
 - ❖ Mutazioni dei geni ATM O CHEK2
 - ❖ Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
 - ❖ Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)
 - ❖ Altre sindromi: atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers

1.3 SCREENING

Autopalpazione: non evidenza di efficacia nello screening^{8,9}

- Valutazione clinica della mammella: non evidenza di efficacia nello screening^{10,11}
- Ecografia: non evidenza di efficacia nello screening¹²
- Mammografia bilaterale (popolazione generale)¹³ **[Figura 1]**

Nel Novembre 2009 negli USA la US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha modificato le linee guida sulla mammografia come screening non raccomandandola più per tutte le donne di età compresa tra 40 e 49 anni ma solo a coloro che in questa fascia d'età sono a rischio più elevato di sviluppare un tumore della mammella. Queste conclusioni provengono da una metanalisi condotta da questa task force dove è stato dimostrato che sono necessarie 1904 pazienti invitate allo screening con mammografia nella fascia di età 39-49 per evitare una morte da carcinoma mammario. Al contrario ne sono necessarie 377 per evitare una morte da carcinoma mammario nella fascia di età 60-69 anni. Inoltre la USPSTF consiglia la mammografia di screening per le donne di età compresa tra 50 e 74 anni con

cadenza biennale.¹⁴ Diverse società americane di radiologia si sono schierate contro queste raccomandazioni e continuano a sostenere il ruolo dello screening mammografico nelle donne età compresa tra 40 e 49 anni.

In merito allo screening in questa fascia di età recentemente sono stati presentati i risultati di almeno altri due studi di cui uno randomizzato condotto a Taiwan tra il 2003 e il 2008 su quasi 80000 donne. Lo studio, a tre braccia, confrontava uno screening costituito dall'alternanza di mammografia ed ecografia mammaria a cadenza annuale (inizio con mammografia, seguito dopo un anno da ecografia mammaria e ancora dopo un altro anno da mammografia, e così via) oppure l'alternanza inversa (inizio con ecografia mammaria) verso nessuno screening. Tale studio ha dimostrato un incremento di 3 volte del tasso di diagnosi di carcinoma mammario con l'utilizzo dello screening combinato alternato mammografia-ecografia mammaria (da 0.17 a 0.51-0.58 nuovi casi ogni 100 ogni 2 anni, ovvero dopo aver completato l'alternanza dei due esami). Questo non ha ancora comunque prodotto un vantaggio in termini di riduzione della mortalità ma il follow-up è ancora breve.¹⁵

In un altro studio condotto in Svezia l'efficacia dello screening mammografico nelle donne di età compresa tra 40 e 49 anni è stata valutata confrontando la mortalità per tumore della mammella tra aree che avevano il programma di screening per almeno 6 anni tra il 1986 e il 2005 (gruppo di studio) e aree che non lo prevedevano nello stesso periodo (gruppo di controllo). Si è osservata una riduzione della mortalità per tumore della mammella del 26% per le donne invitate ad effettuare lo screening mammografico e del 29% per quelle che lo hanno effettivamente eseguito con una riduzione maggiore nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni rispetto a quelle più giovani. Lo studio è stato condotto su una casistica molto ampia ma non è randomizzato e presenta dei limiti tra cui la mancanza di informazione sulla disponibilità e la qualità dei trattamenti nelle varie contee, sui costi della mammografia (come ad esempio richiami e biopsie inutili) in rapporto ai potenziali benefici e non include le percentuali assolute di morte.¹⁶

1.3.1 Risonanza Magnetica Mammaria come screening nella popolazione generale

L'uso della risonanza magnetica mammaria è da escludere sia come indagine di screening nella popolazione generale, sia come indagine mandatoria di complemento a mammografia ed ecografia mammaria in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario (livello di evidenza IV; grado di raccomandazione D)

Gli unici dati a disposizione da questo punto di vista provengono da casistiche retrospettive condotte su pazienti con diagnosi di carcinoma mammario e sottoposte a completamento diagnostico con risonanza mammaria o meno dopo mammografia ed ecografia mammaria. In particolare, una delle casistiche più ampie, ha dimostrato, a distanza di 8 anni, nessuna differenza in recidive locali, metastasi a distanza, mortalità correlata al carcinoma mammario e mortalità globale.¹⁷ Inoltre, una metanalisi¹⁸ condotta su più di 2600 casi di carcinoma mammario provenienti da 19 studi osservazionali ha evidenziato che con la risonanza magnetica preoperatoria vengono diagnosticati ulteriori focolai di carcinoma nel 16% dei pazienti (come peraltro dimostrato in almeno altri tre studi dove tale percentuale è stata simile e globalmente del 12%).^{19,20,21} Il riscontro di questi ulteriori focolai ha determinato una modifica del tipo di intervento chirurgico nel 19.4% dei casi. Allo stesso tempo questa metanalisi ha evidenziato che esiste un 6.6% di falsi positivi con un aumento di interventi chirurgici più estesi o di mastectomie inutili.¹⁸ Inoltre va ricordato che diversi studi hanno dimostrato che globalmente in quasi il 50% dei casi la risonanza magnetica trova ulteriori reperti rispetto all'utilizzo della mammografia ed ecografia mammaria, che un paziente su cinque per questo motivo viene sottoposto a biopsia dei nuovi reperti ma solo in un caso su otto (12%) viene diagnosticato un ulteriore focolaio di carcinoma.^{19,20,21} Infine, ci sono due

aspetti ancora oggi non noti: 1) il significato biologico degli ulteriori focolai di malattia riscontrati alla risonanza magnetica, ovvero se si tratti di focolai di malattia indolente o meno; 2) il ruolo della radioterapia sulla mammella residua dopo chirurgia conservativa sui focolai di carcinoma diagnosticati solo dalla risonanza magnetica.

1.3.2 Screening nei casi di familiarità BRCA1-2

Per le donne con una importante storia familiare di tumore della mammella o portatrici della mutazione BRCA1 e BRCA2 i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all'età di circa 30 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione, secondo le linee guida americane sullo screening (livello di evidenza IV; grado di raccomandazione A).^{22,23,24}

La risonanza magnetica mammaria è raccomandata, in aggiunta alla combinazione di mammografia ed ecografia mammaria, per le pazienti con mutazione di BRCA-1/2. Tali esami devono essere effettuati alternando ogni 6 mesi mammografia ed ecografia mammaria alla risonanza magnetica (livello di evidenza IV; grado di raccomandazione A)

Recentemente sono stati analizzati i dati di sei registri negli USA che hanno effettuato mammografie di screening o diagnostiche in donne di età compresa tra 18 e 39 anni. Nessun tumore della mammella è stato riscontrato in quelle di età <25 anni mentre in quelle di età compresa tra i 35 ed i 39 anni la probabilità di diagnosticare un tumore è stata bassa (1.6 per 1000 mammografie) con una elevata percentuale di richiami ed ulteriori indagini. In questo studio mancano i dati sullo stato delle mutazioni BRCA1 e 2 ma nelle donne con storia familiare i risultati non sono stati superiori.²⁵

Lo screening con la risonanza magnetica mammaria in questa popolazione ha dimostrato di diagnosticare tumori della mammella con una maggiore sensibilità ed in uno stadio più precoce in confronto alla mammografia anche associata all'ecografia.^{26,27,28,29,30,31}

Mancano comunque i dati sulla morbilità e mortalità. Lo studio più recente è stato condotto su più di 1200 pazienti con mutazione di BCRA-1 o BRCA-2. Si tratta di uno studio prospettico randomizzato di confronto tra mammografia associata o meno a ecografia mammaria verso gli stessi esami con l'aggiunta della RMN mammaria. Il tasso di diagnosi di carcinoma mammario ad un follow-up di poco superiore a 3 anni è stato del 9.2% per entrambe le tipologie di screening. L'aggiunta della RMN ha permesso però di diagnosticare il carcinoma mammario in fase più precoce ed aumentare le diagnosi di carcinoma duttale in situ. La dimensione mediana della neoplasia è stata di 9 mm verso 18 mm, rispettivamente, mentre i casi con linfonodi positivi si sono ridotti dal 40% al 13%, rispettivamente. Anche in questo caso non sono ancora disponibili i dati riguardanti la mortalità che è l'obiettivo principale dello studio.³²

Recentemente è stata effettuata una valutazione costo-efficacia dell'utilizzo della risonanza magnetica 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 BRCA1³³. E' stato sviluppato un modello per stimare il rischio di morte nell'arco della vita per tumori della mammella causati da radiazioni nelle donne portatrici di una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2 e sottoposte a controlli mammografici annuali in età <40 anni. Il rischio si riduce con l'aumento dell'età e, assumendo che la riduzione della mortalità con la mammografia nelle donne giovani è pari al 15-25% o meno, si ottiene un beneficio netto pari

a zero in quelle di età compresa tra i 25-29 anni e minimo in quelle di età compresa tra i 30-34 anni mentre un certo beneficio si comincia ad osservare in quelle di età > 34 anni³⁴.

Documento Aiom

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

2.1. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Qui di seguito è riportata la classificazione istologica del tumore della mammella³⁵. 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
- mucinoso
- 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 differenziazione³⁶ 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

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

- Carcinoma non differenziato
- Cistosarcoma filloide
- Angiosarcoma
- Linfoma primario

Il tumore della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinicopatologiche possono presentare un decorso clinico diverso.

In seguito alle indagini di biologia molecolare sul profilo genico³⁷ 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. I carcinomi a cellule luminali esprimono i recettori per gli estrogeni e i geni ad essi correlati e vengono suddivisi in tipo A, di cui fanno parte molto frequentemente alcuni istotipi specifici (carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico), esprimono alti livelli di recettori ormonali, sono tumori bene o moderatamente differenziati e sono HER2 negativi e tipo B che include tumori con grado di differenziazione meno elevato, spesso con livelli di recettori ormonali più bassi, indice proliferativo maggiore e possono essere HER2 positivi.³⁸ Le forme HER-2 propriamente dette hanno amplificazione del gene e overespressione del recettore stesso e sono recettori ormonali negativi. 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). Questi tumori non esprimono HER2 e nella maggioranza dei casi sono ER negativi, hanno una attività proliferativa elevata ed è stata dimostrata la loro correlazione con le mutazioni del gene BRCA1.³⁹

Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale. I tumori a cellule luminali di tipo A hanno la migliore sopravvivenza a lungo termine se trattati con ormonoterapia mentre i tumori HER2 positivi e a cellule basali sono quelli che rispondono meglio alla chemioterapia.

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per il singolo paziente si stanno studiando profili genici con un numero più limitato di geni ed alcuni di questi test, valutati prevalentemente in studi retrospettivi, sono già in commercio in alcuni paesi. Al momento sono in corso 2 studi prospettici randomizzati su ampia casistica che confrontano i profili genici con i criteri standard nel selezionare le pazienti linfonodi negativi che possano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante. Il primo, lo studio americano TAILORx valuta il test Oncotype Dx che analizza l'espressione di 21 geni su tessuto in paraffina (molecole di RNA con la metodica RT-PCR) e classifica i tumori con recettori ormonali positivi in base ad un "recurrence score" in tre gruppi.⁴⁰ Il secondo, lo studio europeo MINDACT, utilizza il test MammaPrint che analizza 70 geni su tessuto fresco congelato (DNA microarray) e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa.⁴¹ In quest'ultimo studio vengono attualmente arruolate anche pazienti N+ con interessamento di 1-3 linfonodi.

***CARCINOMA INTRADUTTALE E NEOPLASIA DUTTALE INTRAEPITELIALE**

Il carcinoma intraduttale viene attualmente classificato nel contesto delle neoplasie duttali intraepiteliali (DIN) come proposto da Tavassoli⁴² di cui si propone di seguito la classificazione:

- DIN 1a : lesione piatta con atipie
- DIN 1b : iperplasia intraduttale atipica
- DIN 1c : estesa iperplasia intraduttale atipica, DCIS di basso grado nucleare
- DIN 2 : DCIS di grado nucleare intermedio
- DIN 3 : DCIS di alto grado nucleare

****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 [Figura 2]

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

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 esame 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 immunocitochimiche⁴³.

pN0 (i+): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate (colorazione ematossilina eosina), ma positiva l'immunoistochimica per cellule tumorali isolate nessuna > 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 una localizzazione tumorale 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 linfo-scintigrafia)

^b clinicamente rilevabile=rilevato mediante esame clinico o diagnostica per immagini o macroscopicamente visibile dal punto di vista anatomicopatologico

Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: metastasi a distanza assenti

M1: metastasi a distanza presenti

* Al momento sono stati effettuati studi con tecniche di biologia molecolare del linfonodo sentinella, che permettono in base ad analisi di PCR quantitativa l'individuazione di micro e macrometastasi, mentre le cellule tumorali isolate sono incluse tra i linfonodi pN0. L'impatto prognostico di tali risultati per la definizione della terapia oncologica deve essere ancora validato^{44,45,46}.

2.3 FATTORI PROGNOSTICI⁴⁷ [Figura 3]

- 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
 - Attività proliferativa (Ki67)
 - Tipo istologico
 - Invasione vascolare peritumorale
 - Stato di HER-2
 - Stato dei recettori ormonali
 - Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
- Per le dimensioni del tumore è difficile definire un valore soglia al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere considerato a cattiva o a buona prognosi fatta eccezione per i tumori molto piccoli (pT1a).
- Lo stesso dicasi per il numero dei linfonodi ascellari che dovrebbe essere considerato come una variabile continua e valutato insieme agli altri fattori. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio MIRROR che dimostra come la presenza di cellule isolate o di micro metastasi nei linfonodi regionali si associa ad una peggiore sopravvivenza libera da malattia in assenza di terapie adiuvanti.⁴⁸ Un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole a differenza di un grado istologico basso (G1). Più difficile è la valutazione di un grado istologico intermedio (G2). Analizzando il profilo genico del grado istologico intermedio (97 geni) si è visto che spesso il G2 viene riclassificato come G3 o G1.⁴⁹ Il test non è però ancora disponibile per un uso routinario.
- Recentemente è stata aggiunta l'attività proliferativa misurata con il Ki67 labeling index (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina Ki67 codificata dal gene KI67). E' difficile definire un valore soglia unico al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere definito a bassa o ad elevata attività proliferativa per cui ogni centro di Anatomia Patologica dovrebbe stabilirne uno proprio. In ogni caso i tumori con Ki67 $\geq 30\%$ sono da considerare ad elevata attività proliferativa
- Per l'istologia tra i diversi istotipi sono considerati a prognosi favorevole i tumori tubulari, mucinosi e papillari. A questi vanno aggiunti tumori che sono spesso "triplici negativi" quali: il midollare, l' adenoide cistico, l'apocrino che in assenza di interessamento linfonodale e di altri segni di aumentato rischio metastatico hanno una prognosi favorevole. Deve comunque essere sottolineato che i tumori midollari sono rari e la diagnosi difficile richiede

parametri istologici ben precisi, per questo le linee guida suggeriscono che qualora i criteri richiesti non siano tutti presenti è opportuno effettuare la diagnosi di “carcinoma simil-midollare” evitando di sottovalutare il rischio biologico della lesione.

- L'invasione vascolare non è universalmente accettato come fattore prognostico ma in diversi studi è stato riportata essere predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da riprese e sopravvivenza globale nelle pazienti N- e con altri fattori di rischio quali il grado istologico, le dimensioni del tumore e lo stato dei recettori ormonali.⁵⁰ Recentemente anche in uno studio di popolazione su ampia casistica è stato evidenziato che nelle donne con tumori della mammella operabili (N- ed N+) l'invasione vascolare era predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da malattia invasiva e di sopravvivenza globale in presenza di altri fattori prognostici sfavorevoli.⁵¹
- 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.⁵²
- E' estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono quello immunistochimico che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore HER-2 e l'ibridazione in situ mediante fluorescenza (FISH) che misura l'amplificazione del gene. Il tumore viene definito HER-2 positivo se con la metodica immunistochimica viene data una positività di 3+ o se c'è una amplificazione genica con la metodica FISH. Casi equivoci all'immunistochimica sono quelli con una positività di 2+ per i quali è importante la valutazione dell' amplificazione genica. La definizione dei cut-off di positività per HER2 è stata riconsiderata dalle raccomandazioni dell'ASCO⁵³ con modificazione delle percentuali di positività dal 10% al 30% per lo score 3+. In Italia a seguito di un consensus workshop nazionale (Taormina 2007) gli anatomo patologi hanno definito di inserire nel referto la percentuale di cellule positive e il cut off considerato dal laboratorio stesso come riferimento per lo score finale.
- Per i recettori ormonali è importante definire lo stato sia dei recettori estrogenici che progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive che deve essere valutata come una variabile quantitativa continua. Le nuove raccomandazioni dell'ASCO per la determinazione immunistochimica dei recettori ormonali (ER e PgR) considerano positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive.⁵⁴
- Esiste una relazione tra i livelli dei recettori ed i benefici ottenuti con i trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica che nel setting adiuvante e neoadiuvante. Pertanto i tumori con livelli elevati di recettori sono quelli che hanno maggiori probabilità di beneficiare di una terapia ormonale ma molti altri fattori possono influenzare l'ormonoresponsività dei tumori e tra quelli “standard” lo stato di HER-2, il grado istologico ed il Ki67.
- Sono state aggiornate le raccomandazioni dell'ASCO sull'uso dei marcatori tumorali nella prevenzione, nello screening, nel trattamento e nel follow-up del carcinoma mammario.⁵⁵ Sono state identificate tredici categorie di marcatori di cui sei nuove. Le categorie seguenti hanno mostrato un'evidenza di utilità clinica e il loro uso è raccomandato: CA 15-3, CA 27.29, CEA, recettori ormonali, HER-2, UPA/PAI1 e alcuni metodi di valutazioni multigenica. Le seguenti categorie hanno dimostrato dati insufficienti per un uso di routine nella pratica clinica: DNA/ploidia, p53, catepsina D, ciclina E, proteomica, micrometastasi midollari e cellule tumorali circolanti.

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).

Documento Aiorini

3. STRATEGIA TERAPEUTICA GENERALE

| Stadio | TNM | Strategia Terapeutica |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Tis N0 M0 | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • LCIS • LCIS (multicentrico) | Ampia escissione ± Tam Mastectomia nipple sparing* o "skin sparing"# ± ricostruzione (Evidenza IVA) ± Tam |
| | <ul style="list-style-type: none"> • DCIS (unicentrico) | Ampia escissione + RT (Evidenza IA) o Ampia escissione o Mastectomia nipple sparing o "skin sparing" (Evidenza IA) con diss. linf. sentinella (DLS) (Evidenza VIB) ± ricostruzione ± Tam se ER+ and/or PgR+ |
| | <ul style="list-style-type: none"> • 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 | Tumorectomia + DLS + RT** + Terapie Mediche Adjuvanti (TMA) (Evidenza IIA) |
| | T2N0M0 | |
| | T0N1M0 T1N1M0 | Tumorectomia (Evidenza IA) + dissezione ascellare + TMA |
| | T2N1M0 | Tumorectomia o Mastectomia totale (± ricostr.) + dissezione ascellare (Evidenza IA)+ TMA |
| IIB | T3N0M0 | Mastectomia totale ± ricostruzione + DLS + RT + TMA (Evidenza IA) o TM Neoadiuvante + Chirurgia conservativa + RT (Evidenza IIB) |
| | <i>Carcinoma Mammario Localmente Avanzato (LABC)</i> | |
| IIIA | T0-3 N1-2 M0 | TM Neoadiuvante + Chirurgia + RT o Mastectomia totale ± ricostruzione + dissezione ascellare + TMA + RT (Evidenza IA) |
| IIIB | T4 N0-2 M0 | |
| IIIC | T1-4 N3 M0 | |
| | T4d N1-3 M0 | TM Neoadiuvante ± Mastectomia totale + dissezione ascellare ± TMA + RT (Evidenza IIIA) |
| <i>Carcinoma Mammario Metastatico</i> | | |
| IV | T1-4 N1-3 M1 | Terapie Mediche ± Chirurgia ± RT (Evidenza IVA) |

* M. nipple sparing: conservazione del complesso areola-capezzolo ** Per tumori ≤2 cm ER-pos, cN0, età ≥70 anni, endocrinoterapia adiuvante la radioterapia può essere omessa (Evidenza IA) # M. skin-sparing: asportazione complesso areola-capezzolo ed ev. minima quantità di cute

4. CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS)

Dal punto vista chirurgico il carcinoma duttale in situ può essere trattato con chirurgia conservativa seguita da radioterapia (livello di evidenza I, grado di raccomandazione A), mastectomia skin sparing, mastectomia nipple sparing (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

Tamoxifene alla dose di 20 mg al giorno può essere una valida opzione di terapia che segue il trattamento locale solo se i recettori ormonali sulla componente in situ sono positivi (ER e/o PgR $\geq 1\%$) (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

TERAPIA LOCALE DEL DCIS

- Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice⁵⁶ 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 associata a radioterapia.
- Per quanto riguarda la definizione di margini patologici negativi c'è ancora molta controversia. I margini $>10\text{mm}$ sono generalmente accettati come negativi anche se questo limite potrebbe essere eccessivo e portare talora a risultati estetici non ottimali; i margini $<1\text{ mm}$ sono considerati inadeguati mentre non ci sono dati sufficienti per stilare raccomandazioni per quelli compresi tra 1 e 10 mm ma più sono ampi minore è la probabilità di recidiva locale.
- Una recente metanalisi di 22 studi pubblicati (randomizzati, prospettici e retrospettivi) che valutavano una chirurgia conservativa seguita da radioterapia nelle donne con DCIS ha analizzato l'incidenza delle recidive nella mammella omolaterale in rapporto allo stato dei margini chirurgici. Sono state esaminate 4660 donne ed è stata osservata una riduzione significativa delle recidive se i margini erano negativi in confronto a quelli positivi, "close" oppure sconosciuti. Inoltre si è visto che un margine negativo di 2 mm è significativamente migliore di uno di meno di 2 mm e non diverso da margini più ampi. Pur presentando dei limiti, questo studio che analizza una ampia casistica, ribadisce l'importanza dei margini negativi ma non particolarmente ampi.⁵⁷
- La biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione quando vi sono multipli cluster di microcalcificazioni in caso sia di chirurgia conservativa che di mastectomia.⁵⁸
- Lo studio NSABP B-17⁵⁹ 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,⁶⁰ anche ad un follow-up di 10 anni,⁶¹ e da uno studio multicentrico con un disegno fattoriale 2 x 2 in cui le pazienti sono state randomizzate a ricevere RT o non RT, tamoxifene o non tamoxifene.⁶² 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.

- In uno studio prospettico 158 pazienti con DCIS grading 1-2, di diametro ≤ 2.5 cm e con margini liberi ≥ 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.⁶³ Risultati diversi sono stati ottenuti in un altro studio prospettico in cui 711 pazienti con DCIS di grado basso/intermedio e diametro $< 2,5$ cm o di alto grado e diametro < 1 cm sono state trattate con escissione locale \pm tamoxifene. Il rischio di ripresa nella mammella omolaterale a 5 anni è stata del 6.8% nel sottogruppo con DCIS di grado basso/intermedio in cui la dimensione mediana del tumore era 6 mm e ed i margini liberi compresi tra 5 e 10 mm. Le recidive locali sono state molto più elevate nel sottogruppo di pazienti con DCIS piccoli ma di grado elevato (13,7%). La prevalenza delle forme invasive era pari al 50% circa in entrambi i sottogruppi.⁶⁴ Al momento attuale, la RT dovrebbe essere somministrata a tutte le pazienti indipendentemente dai fattori di rischio in attesa 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.⁶⁵

TERAPIA SISTEMICA DEL DCIS

- 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 positivi⁶⁶ 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-24⁶⁷ 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 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. 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 soprattutto l'incidenza di carcinomi in situ ma anche di quelli invasivi omolaterali. Non è stata osservata alcuna interazione tra le due modalità di trattamento. Ad un follow-up di 12,7 anni sono stati confermati i risultati della radioterapia ed il tamoxifene che ha ridotto significativamente sia le riprese omolaterali che controlaterali con un effetto maggiore per i tumori controlaterali e per quelli di grado basso ed intermedio e minimo per le riprese omolaterali invasive.⁶⁸

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 diagnostica⁶⁹. Non esiste evidenza che sia necessaria 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 LCIS⁷⁰. 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 LCIS⁷¹.
- 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^{72,73} e riportato nelle linee guida ASCO⁵⁸.

Documento Aiom

7. CARCINOMA INVASIVO OPERABILE

7.1 TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI [Figura 4]

DIAGNOSI

In presenza di anomalie nella mammella i metodi di valutazione diagnostica includono: esame clinico, esami radiologici ed accertamento citologico o istologico con agoaspirato o biopsia, rispettivamente.

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.^{74,75,76,77,78,79,80,81} La scelta del 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:
 1. impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici
 2. condizioni fisiche generali o psichiche della paziente compromesse
 3. presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne
 4. tumori multicentrici
 5. Controindicazioni specifiche per la radioterapia, assolute e relative
 - a. Controindicazioni assolute alla radioterapia sono:
 - 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
 - alcune malattie del collagene in fase attiva (lupus, sclerodermia, dermatomiosite).
 - b. Controindicazioni relative alla radioterapia sono:
 - precedente RT locale (inclusa l'irradiazione toracica per linfoma di Hodgkin)
 - volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione
 - malattie del collagene in fase non attiva
- In caso di carcinoma mammario microinvasivo o di piccole dimensioni multicentrico può essere presa in considerazione la mastectomia skin sparing.^{82,83,84,85,86} (Livello di Evidenza V; Grado di Raccomandazione: C)
- Per quanto riguarda il trattamento dei linfonodi ascellari omolaterali, la dissezione ascellare completa (I-II-III livello) è considerata uno standard,⁸⁷ 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 Orr⁸⁸ 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,⁸⁹ 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 al⁹⁰, 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 per le pazienti con linfonodi clinicamente negativi o con linfonodi clinicamente sospetti ma con successivo agoaspirato negativo.
- Le linee guida dell'ASCO indicano che la dissezione del LS è una valida alternativa alla dissezione del cavo ascellare per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale.⁹¹ Ciò è stato confermato dai risultati di tre studi randomizzati.^{92,93,94,95} Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio americano multicentrico NSABP B-32 che ha randomizzato 5611 donne con linfonodi ascellari clinicamente negativi alla biopsia del LS più la dissezione ascellare o la sola biopsia del LS. L'immunoistochimica non era consentita se non per casi dubbi alla colorazione di routine con ematossilina ed eosina. I due gruppi erano ben bilanciati oltre che per l'età, le dimensioni cliniche del tumore e il trattamento chirurgico richiesti al momento della randomizzazione anche per l'utilizzo di terapie sistemiche adiuvanti e per il trattamento radiante. A un follow-up mediano di 96 mesi non sono state osservate differenze statisticamente significative in sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e riprese loco regionali. Il numero delle riprese linfonodali regionali è stato basso in entrambi i gruppi anche se nel gruppo trattato con la sola biopsia del linfonodo sentinella era quasi doppio (14 vs 8 eventi). Inoltre le pazienti randomizzate nello studio costituiscono un gruppo a prognosi relativamente favorevole poiché l'80% aveva tumori ≤ 2 cm e i linfonodi ascellari erano positivi in circa il 30% in entrambi i gruppi. Questo limita la generalizzazione dei risultati.⁹⁶
- La dissezione ascellare completa rimane lo standard in caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella, nei tumori T4 e nel carcinoma infiammatorio.^{94,97}
- I risultati ottenuti con la biopsia del LS dopo precedente chemioterapia neo-adiuvante sembrano affidabili come riportato in una meta-analisi⁹⁷ ed in base ai risultati ottenuti in singole istituzioni.^{98,99,100}
- Quindi, la dissezione selettiva del linfonodo sentinella può essere considerata una possibile alternativa per le pazienti con neoplasia localmente avanzata sottoposte a chemioterapia neo-adiuvante solo all'interno di un protocollo di studio e dopo firma di apposito consenso informato. Mentre la stessa è possibile prima di una chemioterapia neo-adiuvante, permettendo così di omettere la dissezione ascellare al momento dell'intervento se il linfonodo sentinella risultasse negativo.
- La necessità di completare la dissezione ascellare dopo linfonodo sentinella positivo potrebbe essere riconsiderata in alcuni casi selezionati alla luce dei dati recentemente pubblicati di un trial randomizzato dell'ACOSOG (ACOSOG Z0011). Nello studio sono state arruolate 856 pazienti con carcinomi mammari T1-2 con linfonodi sentinella positivi e randomizzate a successiva dissezione ascellare standard o a non ulteriore chirurgia. A otto anni di follow-up non si è osservata alcuna differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza globale e libera da malattia tra le due braccia di trattamento. È da sottolineare che tutte le pazienti erano state sottoposte ad intervento chirurgico conservativo e successiva radioterapia, che il 96-97% aveva ricevuto una terapia sistemica adiuvante e che prevalevano le caratteristiche favorevoli della malattia (T1 nel 70% dei casi, recettori per gli estrogeni positivi nell'83%). Un certo criticismo deriva dal fatto che vi è stata una chiusura anticipata dello studio per difficoltà di reclutamento dei pazienti (meno della metà di pazienti randomizzati rispetto al disegno statistico iniziale previsto dallo studio).¹⁰¹
- 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 canadese¹⁰² ha dimostrato che, per pazienti selezionate, uno schema di frazionamento ipofrazionato (42.5 Gy/16 frazioni/22 giorni) può essere un'alternativa sia in termini di controllo locale di malattia sia in termini di risultati cosmetici (livello I). Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati che hanno confrontato un frazionamento standard (50 Gy in 25 frazioni) verso schemi ipofrazionati (42 Gy in 13 frazioni¹⁰³ oppure 40 Gy in 15 frazioni).¹⁰⁴ In entrambi gli studi è stato concluso che lo schema ipofrazionato è sovrapponibile allo schema standard sia in termini di ricadute loco-regionali che in effetti collaterali. 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.¹⁰⁵ Il boost è un'opzione da valutare soprattutto in relazione al rischio di ricaduta locale e alla possibilità tecnica di confinare l'irradiazione al solo letto tumorale. La tecnica più adeguata di irradiazione deve essere stabilita individualmente: radioterapia a fasci esterni con elettroni o brachiterapia sono in generale preferibili rispetto ad altre modalità di irradiazione (tangenziali ridotti).
- In caso di margini di resezione positivi è ragionevole prendere in considerazione la re-escissione chirurgica o la mastectomia soprattutto quando l'interessamento del margine non è soltanto focale. Se non è possibile eseguire il re-intervento (comunque raccomandato), è pratica corrente la somministrazione 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 è indicata per tumori primitivi > 5 cm ($pT \geq 3$) o per interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari.¹⁰⁶ In quest'ultimo caso, la radioterapia aumenta sia il controllo locoregionale (livello I) sia la sopravvivenza (livello II). Uno studio recentemente pubblicato dimostra un vantaggio in sopravvivenza sia nelle pazienti N4+ che in quelle N1-3 trattate con radioterapia post-mastectomia.¹⁰⁷
- 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 sovraclavari è indicata nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nei tumori pT3-T4 e nei T1-2 con 4 o più linfonodi ascellari positivi¹⁰⁵. La radioterapia sui linfonodi della mammaria interna può essere indicata se gli stessi sono clinicamente (TC o ecografia) o istologicamente positivi e in presenza di linfonodi ascellari positivi o negativi, ma con $T > 5$ cm.
- 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 può essere perso per un eccesso di mortalità (cardiaca) legata alla inclusione di una porzione significativa di cuore nel volume irradiato (livello I). La raccomandazione è 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.¹⁰⁸

- Per quanto riguarda l'aggiunta della radioterapia alla chirurgia conservativa nelle donne con età uguale o superiore a 70 anni i dati provenienti dalla metanalisi EBCTCG indicano che il beneficio assoluto in pazienti con linfonodi ascellari negativi in termini di ricaduta locale è di circa l'11% a 5 anni (19% su tutta la popolazione indipendentemente dall'età). In questa popolazione l'effetto sulla riduzione della mortalità a 15 anni è assente (mortalità cancro-correlata: HR 0.98, p=0.19; mortalità globale: HR 1.07, p=0.17).¹⁰⁹

Nel gruppo di pazienti con età maggiore o uguale a 70 anni, con tumore ≤ 2cm, cN0, ER-positivo è stato condotto uno studio randomizzato di fase III che prevedeva il trattamento con tamoxifene associato o meno a radioterapia sulla mammella residua dopo chirurgia conservativa. Ad un follow-up di 12 anni (dati considerati dagli autori del lavoro come definitivi) non esistono differenze in sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da metastasi a distanza, secondo tumore primitivo, percentuali di mastectomie (comprese quelle eseguite dopo eventuale recidiva) tra i due gruppi di trattamento ma solo una differenza significativa in recidive mammarie (2% verso 9%, 6 verso 27 casi, a favore della radioterapia). Solo il 3% di tutte le pazienti randomizzate nello studio è deceduta per carcinoma mammario.¹¹⁰ Questo studio conferma in maniera prospettica ciò che era stato supposto dalla metanalisi EBCTCG e inoltre aggiunge che in questo gruppo di pazienti le cause principali di morte sono da attribuirsi da patologie diverse dal tumore, come peraltro era logico attendersi sulla base dell'età.

Nel gruppo di pazienti selezionato con età ≥70 anni, sottoposte a chirurgia conservativa, cN0, ER-positivo, che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia può essere considerata una valida opzione terapeutica (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

- 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 cardiotoxicità.
- Studi di fase I-II hanno evidenziato che l'irradiazione limitata alla sede del tumore, o irradiazione parziale della mammella dopo chirurgia conservativa può 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.^{111,112,113}
- Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico randomizzato di fase III (TARGIT-A) che ha arruolato 2232 donne trattate con chirurgia conservativa per un tumore della mammella infiltrante non lobulare e di età ≥ 45 anni. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere una radioterapia intraoperatoria o una radioterapia standard sulla mammella. Il 14% di quelle randomizzate alla radioterapia intraoperatoria ha ricevuto anche una radioterapia esterna mentre il 92% di quelle randomizzate alla radioterapia standard ha ricevuto il trattamento previsto. A 4 anni non si sono osservate differenze statisticamente significative nelle riprese locali, nella frequenza di qualsiasi complicanza, o di tossicità maggiori. La tossicità da radioterapia è stata invece inferiore nel gruppo di pazienti trattate con la radioterapia intraoperatoria. I risultati di questo studio dimostrano che un'irradiazione parziale non aumenta il rischio delle recidive locali ma le caratteristiche delle pazienti arruolate rispecchiano i criteri (basati sull'età, le dimensioni del T, lo stato dei linfonodi e quello dei recettori ormonali) suggeriti dalle linee guida della società americana di radioterapia oncologica per selezionare le pazienti da candidare a questo trattamento. In particolare, l'età mediana delle pazienti è 63 anni e nella maggioranza dei casi le dimensioni del T sono <2 cm (86%), i linfonodi ascellari negativi (83%) e i recettori estrogenici positivi (90%).¹¹⁴

L'unica categoria di pazienti che al momento può 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'impossibilità

(logistica) di ricevere un trattamento di radioterapia esterna su tutta la mammella, previo consenso informato particolarmente sul rischio di effetti collaterali.

- 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 può 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 interstiziale ha risultati a 5 anni di follow up^{108,111}. La selezione delle pazienti è controversa. L'RTOG nei due studi finora completati [RTOG 9517 e 0319] ha selezionato pazienti in stadio T1-T2 (lesioni ≤ 3 cm), N0-1 (≤ 3 N+), lesioni unifocali con margini di resezione negativi, assenza di estesa componente intraduttale. Nonostante la rapida diffusione della metodica, l'irradiazione parziale della mammella da considerarsi un approccio sperimentale finché gli studi randomizzati sopraccitati e in corso non forniranno dati di confronto con l'approccio tradizionale.¹¹⁵

7.2 TRATTAMENTI SISTEMICI ADIUVANTI [Figura 5]

- Il trattamento sistemico adiuvante deve essere preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico in considerazione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia,¹¹⁶ con la terapia endocrina¹¹⁶ e con la terapia biologica (trastuzumab).^{208,209,210,211,212,213,214,215,216,217}

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nel singolo paziente richiede una attenta valutazione di:

- fattori predittivi di risposta ai trattamenti (ER, indice proliferativo, HER2)
 - rischio di ripresa della malattia (pT, pN)
 - istotipo (duttale, lobulare, mucinoso, tubulare, papillare, apocrino, midollare, adenoidocistico)
 - benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto
 - effetti collaterali attesi
 - età della paziente
 - comorbidità della paziente
- 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 mentre per la definizione del rischio ci si basa sui fattori prognostici che non devono essere analizzati singolarmente ma collegati tra di loro.
 - Accanto a questa definizione (fattori prognostici e predittivi) i carcinomi mammari vengono classificati secondo profili di espressione genica in:
 - "luminale A": neoplasie con espressione dei recettori ormonali a prognosifavorevole e che possono beneficiare della sola terapia ormonale
 - luminali B: tali neoplasie, pur possedendo l'espressione dei recettori ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, a causa della spinta proliferativa elevata e dal corredo di espressione dei geni di proliferazione altamente espressi che li accompagna. Per queste neoplasie l'aggiunta della chemioterapia all'endocrinoterapia potrebbe avere un ruolo
 - HER2: presenza di espressione di HER2
 - triple negative: assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2

Non essendo ancora possibile utilizzare i profili genici nella pratica clinica, anche la semplice valutazione con l'immunoistochimica dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, dello stato di HER-2 e del Ki67 sembra essere in grado di consentire la classificazione dei tumori come luminali A verso i luminali B in modo da cercare di selezionare quelle neoplasie che pur essendo a recettori ormonali positivi, possono beneficiare dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante. In particolare, nel gruppo di pazienti ER e/o PgR positivo e HER2 negativo il valore di ki67 inferiore al 14% è in grado di indentificare il sottotipo luminale A rispetto al luminale B sebbene la sensibilità e specificità superi di poco il 70%.¹¹⁷

- Il carcinoma lobulare infiltrante che rappresenta il 5-15% di tutti i tumori della mammella sembrerebbe essere meno responsivo al trattamento chemioterapico rispetto al carcinoma duttale infiltrante come riportato in studi retrospettivi di chemioterapia neoadiuvante in cui sono state ottenute più basse percentuali di risposte patologiche complete e di interventi conservativi anche se la prognosi a lungo termine è stata migliore^{118,119}. I carcinomi lobulari sono diagnosticati in uno stadio più avanzato all'esordio, esprimono più frequentemente i recettori ormonali ed hanno un grado di differenziazione più basso
- I tumori classicamente a recettori ormonali positivi con istotipo speciale quali i tubulari, mucinosi ed i papillari hanno una prognosi migliore per cui soprattutto in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari possono essere trattati con la sola ormonoterapia e se di dimensioni < 1cm non ricevere alcun trattamento sistemico.

- Alcuni tumori “triplici negativi” quali il carcinoma midollare, l’adenoido cistico e l’apocrino hanno una prognosi favorevole ed in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari e di altri fattori di rischio non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti.

ORMONOTERAPIA [Figura 6]

L’ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$). Nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo 0%).

TAMOXIFENE

Tamoxifene per 5 anni è il trattamento di prima scelta per le pazienti in premenopausa o perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR positivo indipendentemente dalle altre caratteristiche della neoplasia (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

Nelle pazienti che hanno completato 5 anni di terapia con tamoxifene, l’utilizzo degli AI per altri 5 anni, per un totale di 10 anni di terapia endocrina (strategia extended), può essere riservato alle pazienti in premenopausa all’inizio della terapia con tamoxifene che, nel corso del trattamento con tamoxifene, passano allo stato postmenopausale (livello di evidenza IV; grado di raccomandazione B). E’ necessaria una valutazione completa dello stato menopausale con dosaggi ripetuti di FSH, LH, estradiolo e progesterone per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato di postmenopausa

In postmenopausa tamoxifene può essere somministrato per 2-3 anni seguito dagli inibitori dell’aromatasi di terza generazione (AI) per 3-2 anni (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

In postmenopausa tamoxifene è alternativo agli AI:

- 1. per le pazienti che rifiutano gli AI (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione B)**
- 2. per le pazienti per le quali è controindicato l’uso degli AI (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione B)**

Nelle donne con tumori con recettori per gli estrogeni positivi tamoxifene riduce significativamente il rischio annuale di recidive del 39% e di morte per tumore della mammella del 31%, rispetto a controllo, indipendentemente dall’utilizzo della chemioterapia, dall’età, dallo stato menopausale, dallo stato linfonodale e dallo stato del recettore per il progesterone. Ad un follow-up di 15 anni, tamoxifene per 5 anni determina una riduzione assoluta del rischio di recidive e di morte dell’ 11.8% e del 9.2% rispettivamente.¹¹⁶

- Dose: 20 mg al giorno
- Durata del trattamento: 5 anni

La somministrazione di tamoxifene per più di 5 anni è oggetto ancora allo stato attuale di incertezza. Sono stati presentati i risultati preliminari di due studi condotti su ampie casistiche (>20.000 donne arruolate a ricevere tamoxifene per 5 o 10 anni) in cui però lo stato dei recettori per gli estrogeni era sconosciuto in circa il 50% dei casi. Lo studio ATLAS¹²⁰ ha evidenziato un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da ripresa di malattia ma non in sopravvivenza globale ed una aumentata incidenza di tumori

dell'endometrio; l'altro studio, lo studio aTTom, ha evidenziato una riduzione non significativa delle recidive ed un rischio doppio di sviluppare un tumore dell'endometrio senza però un aumento della mortalità per questo tumore.¹²¹ Prima di dare indicazioni a prolungare il trattamento con tamoxifene è necessario comunque attendere i risultati di questi studi ad un follow-up più lungo.

- Tamoxifene viene somministrato dopo la chirurgia. Se è indicata anche chemioterapia adiuvante, tamoxifene deve essere somministrato in sequenza, ovvero al termine della stessa.¹²²

Artralgie delle piccole articolazioni sono state segnalate con l'utilizzo di tamoxifene generico ed in uno studio le pazienti che sviluppavano questi sintomi venivano trattate con Nolvadex per 6 mesi e poi nuovamente con tamoxifene generico per 6 mesi. L'incidenza di artralgie si è osservata nel 13.2% dei casi e regrediva con Nolvadex. Gli autori ipotizzano un possibile effetto scatenante dell'eccipiente di tamoxifene generico o uno protettivo dell'eccipiente di Nolvadex.¹²³

Farmacogenomica: Tamoxifene e CYP2D6 – CYP2C19

1. Tamoxifene viene metabolizzato dal sistema enzimatico citocromo P450 con liberazione dei metaboliti attivi. Studi di farmacogenomica hanno evidenziato che determinati polimorfismi del gene CYP2D6, responsabile del metabolismo del farmaco, si assocerebbero ad una sua ridotta efficacia^{124,125,126} mentre alcuni polimorfismi del gene CYP2C19 ne aumenterebbero l'attività, ovvero aumenterebbero la concentrazione plasmatica della forma attiva di tamoxifene (endoxifene) e sembrerebbero associati ad una aumentata efficacia.¹²⁴

Recentemente sono stati presentati dati relativi ad una parte della popolazione dello studio di fase III randomizzato TEAM sottoposta al braccio di tamoxifene dove è stata riscontrata associazione tra polimorfismi di CYP2C19 e recidiva, mentre questo non è avvenuto per il polimorfismo di CYP2D6.¹²⁷ I dati non sono ancora conclusivi e sono necessari ulteriori studi prospettici prima che i test possano essere utilizzati per la scelta della terapia ormonale.

2. Gli antidepressivi SERM (selective serotonin reuptake inhibitors) utilizzati anche per il trattamento delle vampate di calore nelle pazienti che assumono tamoxifene o per sindrome depressiva, possono interferire con il metabolismo del farmaco attraverso l'inibizione del CYP2D6. In uno studio, è stata dimostrata un'interazione clinicamente significativa tra tamoxifene ed inibitori di CYP2D6 (paroxetina e fluoxetina) con un aumento del rischio di recidiva da carcinoma mammario nelle pazienti che facevano un uso concomitante dei due farmaci (HR=1.92, p<.001).¹²⁸ Al momento, quindi, se c'è indicazione all'utilizzo di un SERM in pazienti in trattamento con tamoxifene, sarebbe preferibile prescrivere citalopram, escitalopram e venlafaxina in attesa di ulteriori dati. Altri studi hanno dimostrato l'assenza di correlazione tra efficacia di tamoxifene e polimorfismi genici del sistema CYP450.¹²⁹

INIBITORI DELL'AROMATASI (AI)

Gli AI sono i farmaci di prima scelta del trattamento endocrino delle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario ER-positivo e/o PgR-positivo (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

La modalità di trattamento prevede la monoterapia per 5 anni oppure la sequenza per 3-2 anni dopo tamoxifene somministrato per 2-3 anni (livello di evidenza I; grado di raccomandazione: A)

Dati provenienti da uno studio randomizzato con exemestane e un'analisi non pianificata di uno studio randomizzato con letrozolo indicano che non esistono

differenze sostanziali di efficacia (evento recidiva e/o morte) tra la strategie di trattamento iniziale con inibitori dell'aromatasi oppure il trattamento sequenziale con tamoxifene per 2-3 anni seguito da inibitore dell'aromatsi per 3-2 anni (livello di evidenza II; grado di raccomandazione B)

Nelle pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia, esistono evidenze provenienti da analisi retrospettive di studi randomizzati di riduzione del rischio di recidiva a favore della strategia upfront verso la strategia switch (livello di evidenza: II, Grado di Raccomandazione: B). E' pertanto preferibile la strategia up-front nel gruppo di pazienti ad elevato rischio di recidiva (livello di evidenza II; grado di evidenza B).

In fase adiuvante non esistono fattori predittivi che abbiano dimostrato una maggiore efficacia di AI verso Tamoxifene. Né la negatività del recettore per il progesterone né la positività di HER2 costituiscono parametri di scelta grazie ai quali preferire AI a Tamoxifene (livello di evidenza IV; grado di raccomandazione B).

Nelle pazienti che hanno completato 5 anni di terapia con tamoxifene, l'utilizzo degli AI per altri 5 anni, per un totale di 10 anni di terapia endocrina può essere riservato alle pazienti in premenopausa all'inizio della terapia con tamoxifene che, nel corso del trattamento con tamoxifene, passano allo stato postmenopausale. E' necessaria una valutazione completa dello stato menopausale con dosaggi ripetuti di FSH, LH, estradiolo e progesterone per accertarsi nel modo più accurato possibile dello stato di postmenopausa (livello di evidenza IV; grado di raccomandazione B). Il beneficio in sopravvivenza è stato comunque osservato solo nel gruppo di pazienti con linfonodi ascellari positivi.

Per le donne in premenopusa che sviluppano amenorrea durante chemioterapia adiuvante o durante tamoxifene, la somministrazione degli AI può determinare la ripresa del ciclo mestruale o comunque dell'attività endocrina dell'ovaio anche dopo molti mesi di amenorrea. Le pazienti al di sotto dei 50 anni e/o che sono in premenoausa o perimenopausa alla diagnosi devono essere pertanto trattate sempre con tamoxifene per 5 anni e l'inibitore dell'aromatasi deve essere evitato (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A).

Nelle pazienti in premenopausa in cui l'utilizzo di tamoxifene è controindicato o in caso di tossicità inaccettabile da tamoxifene si potrà utilizzare una terapia di combinazione con LHRH-analogo ed inibitore dell'aromatasi. In questo caso LHRH-analogo deve essere somministrato per tutta la durata di somministrazione dell'inibitore dell'aromatasi (livello di evidenza II; grado di raccomandazione B).

Le pazienti in trattamento con AI dovrebbero essere sottoposte periodicamente a valutazione della densitometria ossea, la cui frequenza dipende dallo stato minerale osseo di singola paziente presente all'inizio del trattamento (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione B)

Due studi di fase III randomizzati sulla strategia "upfront" hanno confrontato AI per 5 anni (anastrozolo nello studio ATAC, letrozolo nello studio BIG 1-98) verso tamoxifene per 5 anni. Lo studio ATAC ha evidenziato un vantaggio assoluto in sopravvivenza libera da malattia (SLM) ad un follow-up mediano di 100 mesi del 2.4% assoluto ma nessun vantaggio significativo in sopravvivenza globale (SG).

Lo studio BIG- 1-98 ha evidenziato un vantaggio assoluto in SLM ad un follow-up mediano di 76 mesi del 2.3 ed un vantaggio significativo in SG ma solo per l'analisi censored, ovvero escludendo le pazienti (il 25.2% della casistica) che dopo la prima analisi ad interim, effettuata ad un follow-up mediano di 25.8 mesi, hanno avuto la possibilità di cambiare il trattamento da tamoxifene a letrozolo.

I dati dello studio ATAC e BIG 1-98 sono stati raccolti in una metanalisi (9856 pazienti). Complessivamente viene confermato un vantaggio assoluto in SLM ad un follow-up mediano di 5 e 8 anni del 2.9% e 3.9%, rispettivamente ($p < 0.00001$), senza vantaggio né in SG né in mortalità per carcinoma mammario. Il vantaggio in SLM è stato più evidente in termini di riduzione del rischio di sviluppare un tumore controlaterale ($HR = 0.59$, $p = 0.0009$) e una recidiva locale ($HR = 0.70$, $p = 0.003$), meno evidente in termini di riduzione del rischio di recidiva a distanza ($HR = 0.82$, $p = 0.002$).¹³⁰

L'effetto sul mancato vantaggio in SG può essere spiegato sia per la minore efficacia sulle metastasi a distanza sia per la durata relativamente breve del follow-up mediano, trattandosi di carcinoma mammario quasi sempre con recettori ormonali positivi e quindi a decorso più indolente.

Nello studio ATAC è stata effettuata un'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 di efficacia dell'anastrozolo rispetto al tamoxifene nei vari sottogruppi anche se livelli bassi di ER o PgR e l'aumentata espressione dell'HER2 identificano pazienti a rischio più elevato di ripresa di malattia.¹³¹

E' stata condotta una analisi centralizzata dello stato degli ER e PgR dei tumori di 6291 pazienti valutabili inserite nello studio BIG 1-98. Sono state analizzate però solo 3650 pazienti randomizzate a ricevere tamoxifene o letrozolo e il vantaggio in sopravvivenza libera da malattia ottenuto con il letrozolo è risultato essere indipendente dai livelli del PgR. In questo studio è stata evidenziata una certa discrepanza tra i risultati della determinazione dello stato dei recettori effettuata nei singoli laboratori e quella centralizzata.¹³²

E' stata inoltre pubblicata una analisi sulla base della revisione centralizzata dello stato di HER-2 dove si è evidenziato un beneficio del letrozolo rispetto al tamoxifene sia nelle pazienti HER-2 positive che negative.¹³³

Un'analisi retrospettiva su 2685 di 4922 trattati con tamoxifen oppure letrozolo per 5 anni ha evidenziato che un più elevato indice proliferativo ($> 11\%$) è associato ad una prognosi più favorevole con letrozolo rispetto a tamoxifene. La sopravvivenza libera da malattia era significativamente migliore, con una riduzione di rischio di recidiva del 41% fra le pazienti con ki67 al di sopra dell'11% a favore di letrozolo. Tale differenza non era statisticamente significativa con valori al di sotto di tale cut-off.¹³⁴

Cinque studi randomizzati hanno confrontato tamoxifene per 5 anni con una strategia sequenziale di tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 3-2 anni (IES, ABCSG-8, ARNO 95, N-SAS BC03, ITA). Tutti questi studi, ad esclusione dello studio ABCSG-8, in cui la randomizzazione avveniva all'inizio del trattamento con tamoxifene, prevedevano la randomizzazione dopo 2-3 anni di tamoxifene (nel caso dello studio N-SAS BC03 dopo un intervallo più ampio da 1 a 4 anni, nello studio ARNO 95 sempre dopo 2 anni). Questo criterio può essere stato determinante nell'inserire o escludere dalla terapia con AI pazienti con recidiva più o meno precoce di malattia e, pertanto, con differente sensibilità alla terapia endocrina.

Risultati degli studi con AI strategia switch:

Sopravvivenza libera da malattia (SLM). Il vantaggio assoluto in SLM è risultato sempre significativo, ad esclusione dello studio N-SAS BC03, con valori variabili dall'1.9% al 4.4%. Si distacca da questi lo studio ITA, che è lo studio con la casistica meno numerosa, nel quale il vantaggio assoluto raggiunge il 10.5%. Il vantaggio minore è stato ottenuto nello studio

ABCSG-8 e questo potrebbe essere spiegato dai tempi della randomizzazione e dalla conseguente possibile selezione di pazienti con neoplasie meno endocrino sensibili.

SG (Sopravvivenza Globale). Un vantaggio significativo in SG (2.6% assoluto) secondo l'analisi "intention to treat" è stato osservato nello studio ARNO 95. Un vantaggio è stato osservato anche nello studio IES ma solo se venivano considerate le pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti (vantaggio assoluto del 2.4% ad un follow-up mediano di 91 mesi). Anche nello studio ABCSG-8 che è stato riesaminato separatamente e ad un follow-up di 72 mesi e recentemente a 76.7 mesi la differenza in SG è diventata significativa esaminando però solo le pazienti che non avevano effettuato il cross-over da tamoxifene ad anastrozolo dopo la pubblicazione dei dati preliminari.^{135,136}

La metanalisi di questi studi (ad esclusione dello studio NSAS BC-03) ha dimostrato che la strategia switch ha fornito un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a 5 e 8 anni statisticamente significativa dell' 3.1% e 3.4% rispettivamente, e in sopravvivenza globale statisticamente significativo a 5 e 8 anni dell' 1.1% e del 2.2%, rispettivamente. Il vantaggio in sopravvivenza osservato con la strategia switch, non dimostrato con la strategia upfront.

Lo studio BIG 1-98 prevedeva altri due bracci di trattamento sequenziale oltre al confronto diretto upfront letrozolo verso tamoxifene: tamoxifene seguito da letrozolo e la sequenza inversa letrozolo seguito da tamoxifene. Il confronto fra le due modalità sequenziali e letrozolo non era stato pianificato nel disegno statistico iniziale dello studio che prevedeva il confronto di ciascuna sequenza con tamoxifene. Per questo motivo, per poter confrontare le strategie sequenziali con letrozolo e cercare di comprendere quale potesse essere la terapia migliore tra "up-front" e "switch", l'intervallo di confidenza è stato portato al 99%. Non sono state evidenziate differenze in SLM tra i tre bracci (letrozolo, tamoxifene-letrozolo, letrozolo-tamoxifene) ma analizzando separatamente le due sequenze verso letrozolo si è osservato un peggioramento non statisticamente significativo della SG e di quella libera da metastasi a distanza (SLMD) con la sequenza tamoxifene→letrozolo soprattutto nel gruppo di pazienti con maggiore rischio di recidiva (linfonodi positivi). L'interazione fra stato linfonodale e gruppi di trattamento non era però significativa per cui è richiesta cautela nell'interpretazione dei risultati di queste analisi per sottogruppo.¹³⁷

Uno studio ha invece confrontato exemestane per 5 anni con tamoxifene per 2.5-3 anni seguito da exemestane per 5 anni complessivi (studio TEAM). Sono state randomizzate 9775 donne in postmenopausa con tumori in stadio iniziale ormonoresponsivi. Ad un follow-up di 2.75 anni è stata effettuata una prima analisi che ha confrontato le due monoterapie. Un vantaggio non statisticamente significativo in SLM (obiettivo principale dello studio) è stato ottenuto con exemestane che però ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da riprese ed il tempo alla comparsa di metastasi a distanza¹³⁸. Ad un follow-up mediano di 5.1 anni non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in SLM anche in rapporto allo stato linfonodale (N- e N+), tempo alla ripresa e SG.¹³⁹

Tre studi hanno valutato il prolungamento della terapia ormonale con AI dopo 5 anni di trattamento con tamoxifene (MA-17, ABCSG 6a, NSABP-B33).

Nello studio MA.17 La somministrazione di letrozolo per 5 anni dopo 4.5-6.0 anni di terapia adiuvante con tamoxifene rispetto a placebo ad un follow-up di 30 mesi ha evidenziato un vantaggio assoluto in SLM del 4.6% a favore di letrozolo. Letrozolo ha determinato anche una riduzione del rischio di morte ma solo nel gruppo di pazienti con linfonodi-positivi.¹⁴⁰

Alle pazienti randomizzate nel braccio del placebo è stata offerta la possibilità di assumere letrozolo. Il trattamento è stato scelto da due terzi delle pazienti con un intervallo mediano dal termine della terapia con tamoxifene di 2.8 anni; va sottolineato che erano più spesso linfonodi positivi ed avevano ricevuto più frequentemente chemioterapia adiuvante. Ad un follow-up mediano di 5.3 anni le pazienti trattate con letrozolo hanno presentato un miglioramento

statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza libera da metastasi a distanza.¹⁴¹

In una analisi per sottogruppi non pianificata, sono stati analizzati i risultati dello studio MA-17 suddividendo le pazienti randomizzate dopo 5 anni di terapia con tamoxifene tra coloro che erano in premenopausa al momento della diagnosi di tumore della mammella e che durante il trattamento chemioterapico adiuvante o con tamoxifene erano andate in menopausa e coloro che erano già in menopausa alla diagnosi. Le pazienti che erano in premenopausa alla diagnosi avevano una prognosi peggiore ed hanno ottenuto un vantaggio dall'aggiunta di letrozolo in SLM a 4 anni significativamente superiore rispetto a quelle in postmenopausa alla diagnosi con un vantaggio assoluto di 10.1% vs 3.3%, rispettivamente. Anche il beneficio in SLMD e in SG erano superiori nelle donne in premenopausa alla diagnosi (4.8% verso 2.5% e 2.8% verso 0%, rispettivamente).¹⁴²

In un altro studio austriaco (ABCSG 6a) 856 di 1986 pazienti in postmenopausa con tumori della mammella in stadio iniziale e con recettori ormonali positivi che erano state arruolate a ricevere tamoxifene per 5 anni o tamoxifene associato a aminoglutetimide per 2 anni e poi tamoxifene per 3 anni (ABCSG 6), senza differenze significative tra i due bracci, sono state randomizzate a proseguire la terapia ormonale con anastrozolo per altri 3 anni o a nessun trattamento. Ad un follow-up mediano di poco più di 5 anni le pazienti trattate con anastrozolo hanno presentato un rischio di ripresa ridotto del 4.4% assoluto ma non differenze in SG.¹⁴³

Il terzo studio è lo studio NSABP B-33 che ha valutato l'utilizzo di exemestane per 5 anni in confronto al placebo dopo 5 anni di tamoxifene. Lo studio che prevedeva l'arruolamento di 3000 donne è stato chiuso prematuramente dopo la pubblicazione dei risultati preliminari dello studio MA.17 con solo 1598 donne randomizzate. Ad un follow-up mediano di 30 mesi non si sono osservate differenze statisticamente significative in SLM (2.0% assoluto, p=0.07), in SLMD e in SG.¹⁴⁴

| STUDIO | TP | N | F.U. mediano | DFS eventi (%) | HR | p | OS morti (%) | HR | p |
|------------|------|------|-----------------|----------------------|------|-------|--------------------|------|-------|
| ATAC | ANA | 3125 | 100 | 26.1 | 0.90 | 0.025 | 20.1 | 1.00 | 0.99 |
| | TAM | 3116 | | 28.5 | | | 20.0 | | |
| BIG 1-98 | LET | 2463 | 76 | 20.7 | 0.88 | 0.03 | 12.3 | 0.81 | 0.08 |
| | TAM | 2459 | | 23.0 | | | 14.0 | | |
| ABCSG-12 | ANA | 903 | 62 | 10.7 | 1.05 | 0.72 | 5.1 | 1.66 | 0.04 |
| | TAM | 900 | | 9.9 | | | 3.0 | | |
| ABCSG-8 | ANA | 1865 | 72 | 12.2 | 0.85 | 0.067 | 7.4 | 0.78 | 0.032 |
| | TAM | 1849 | | 14.1 | | | 9.0 | | |
| ARNO-95 | ANA | 489 | 30.1 | 7.8 | 0.66 | 0.049 | 3.1 | 0.53 | 0.045 |
| | TAM | 490 | | 11.4 | | | 5.7 | | |
| IES | EXE | 2352 | 91 | 23.5 | 0.84 | 0.002 | 15.9 | 0.89 | 0.09 |
| | TAM | 2372 | | 27.0 | | | 17.7 | | |
| N-SAS BC03 | ANA | 354 | 42 | 7.5 | 0.69 | 0.14 | NR | NR | 0.59 |
| | TAM | 352 | | 10.6 | | | | | |
| TEAM | EXE | 4898 | 61 | 14.7 | 0.97 | 0.604 | 9.5 | 1.00 | 0.999 |
| | TEXE | 4868 | | 14.5 | | | 9.4 | | |
| ITA | ANA | 223 | 64 | 17.5 | 0.57 | 0.005 | 5.4 | 0.56 | 0.10 |
| | TAM | 225 | | 28.0 | | | 9.3 | | |
| BIG 1-98 | TLET | 1546 | 71 | 16.0 | 1.05 | NS | 8.9 | 1.13 | NS |
| | LET | 1548 | | 16.7 | | | 9.9 | | |
| | LETT | 1546 | 71 | 16.0 | 0.96 | NS | 8.9 | 0.90 | NS |

| | | | | | | | | | |
|------------|-----|------|------|------|------|--------|------|------|-------|
| | LET | 1540 | | 15.3 | | | 8.0 | | |
| MA-17 | LET | 2583 | 64 | 6.3 | 0.68 | <0.001 | 6.0 | 0.98 | 0.853 |
| | PLA | 2587 | | 9.1 | | | 6.0 | | |
| ABCSG-6a | ANA | 386 | 62.3 | 7.8 | 0.62 | 0.031 | 10.3 | 0.89 | 0.57 |
| | PLA | 466 | | 12.2 | | | 11.7 | | |
| NSABP B-33 | EXE | 783 | 30 | 4.7 | 0.68 | 0.07 | 2.0 | NR | NR |
| | PLA | 779 | | 6.7 | | | 1.7 | | |

- Gli effetti collaterali degli AI sono soprattutto a carico del sistema osteoscheletrico con artro-mialgie, osteoporosi e rischio di fratture. La comparsa di artralgie è stata riportata come la causa più frequente di sospensione del trattamento.
- Per la prevenzione dell'osteoporosi e di eventuali fratture da AI sono state stilate raccomandazioni che tengono in considerazione il T-score basale ed altri fattori di rischio.¹⁴⁵
- I dati non sono ancora definitivi sul possibile rischio di cardiopatia ischemica. Sono stati analizzati gli eventi cardiovascolari verificatisi nello studio BIG 1-98 ed è stato riscontrato un aumento di eventi di grado 3-5 nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle che hanno ricevuto tamoxifene (2.4% verso 1.4%; p=0.001). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due farmaci per quanto riguarda l'incidenza di eventi cerebro-vascolari¹⁴⁶.
- Una meta-analisi dei 6 studi più ampi di ormonoterapia adiuvante con AI ha evidenziato una aumentata incidenza di ipercolesterolemia con gli inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene ed un aumento degli eventi cardiovascolari ma con una differenza non statisticamente significativa. Non si sono invece evidenziate differenze quando gli inibitori venivano confrontati con il placebo verosimilmente per un effetto positivo di tamoxifene sui lipidi.¹⁴⁷

Inibitori dell'aromatasi e tessuto adiposo

Le donne in postmenopausa sovrappeso o obese hanno un rischio aumentato di sviluppare un tumore della mammella ed in alcuni studi è stata riportata una prognosi peggiore rispetto alle donne normopeso. Una maggiore sintesi di estrogeni mediata dal tessuto adiposo sembra essere l'ipotesi più verosimile.

Un'analisi esplorativa è stata effettuata nelle pazienti randomizzate nello studio ATAC. Le donne con un indice di massa ossea alto hanno presentato più recidive di quelle con indice di massa ossea basso ed un aumento anche delle recidive a distanza con differenze statisticamente significative. Complessivamente anastrozolo si è dimostrato più efficace di tamoxifene a tutti i livelli di indice di massa corporea; tuttavia, i benefici di anastrozolo rispetto a tamoxifene erano superiori anche se non significativamente nelle donne con indice di massa corporea più basso.¹⁴⁸

Dati differenti provengono invece da un'analisi retrospettiva condotta nelle pazienti in premenopausa dello studio ABCSG-12. Le pazienti erano state randomizzate a ricevere tamoxifene o anastrozolo in combinazione con goserelin (entrambi associati o meno ad acido zoledronico) e sono state suddivise sulla base dell'indice di massa corporea (BMI) in due gruppi: <25 oppure ≥25. I dati sono disponibili per 1684 su 1803. Il 34% delle pazienti sono risultate con BMI ≥25. Questa analisi ha dimostrato: 1) BMI ≥25 è associato ad un incremento del rischio di recidiva e di morte, anche se non statisticamente significativo; 2) tra le pazienti trattate con tamoxifene non vi erano differenze in recidive e mortalità tra normopeso e sovrappeso/obese; 3) tra le pazienti trattate con anastrozolo si assisteva ad incremento relativo delle recidive e della mortalità del 53% e 93%, rispettivamente; 4) BMI è predittivo di una prognosi migliore per le pazienti con BMI ≥25 trattate con tamoxifene.¹⁴⁹

ABLAZIONE OVARICA (LHRH-analogo)

- **L'ottenimento dell'amenorrea è fattore prognostico favorevole, e pertanto terapeutico, nel carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo. Il trattamento con ablazione ovarica mediante LHRH-analogo deve essere valutato non tanto sulla base degli altri trattamenti sistemici concomitanti adiuvanti (chemioterapia, tamoxifene, trastuzumab) ma sulla base dell'importanza prognostica della stessa (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)**
- **La durata ottimale di LHRH-analogo (in aggiunta a tamoxifene) non è nota ma comunque variabile da un minimo di 2 anni ad un massimo di 5 anni. Se si rende necessario l'utilizzo di inibitori dell'aromatasi in premenopausa è necessario somministrare LHRH-analogo per tutta la durata del trattamento dell'inibitore dell'aromatasi (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)**
- L'importanza dell'ottenimento dell'amenorrea In premenopausa uno dei quesiti ancora oggi non completamente risolti riguarda l'utilizzo dell'ablazione ovarica tramite LHRH-analogo. Per cercare di comprendere quale possa essere il ruolo dell'ablazione ovarica nella terapia adiuvante del carcinoma mammario sono necessarie alcune considerazioni che riguardano gli studi di chemioterapia adiuvante. Dalla raccolta dei dati di quattro studi dell'IBCSG (International Breast Cancer Study Group) in cui è stata utilizzata una chemioterapia adiuvante contenente CMF in premenopausa o perimenopausa è emerso che per le pazienti con età <35 anni (8.5% della popolazione totale studiata), la prognosi in termini di SLM e SG a 10 anni, rispetto alle pazienti con età ≥ 35 anni (91.5% della popolazione totale studiata), è risultata più sfavorevole. Infatti la SLM a 10 anni è stata del 35% per le donne sotto i 35 anni verso il 47% per le donne sopra i 35 anni (p<0.001). Allo stesso modo la SG è stata del 49% verso 62%, rispettivamente (p<0.001). Altro dato importante è la prognosi diversa in rapporto allo stato dei recettori ormonali nelle pazienti più giovani: infatti nelle pazienti con ER-positivo la SLM a 10 anni è stata del 25% rispetto al 47% in quelle con ER-negativo (p<0.014); questa differenza non è stata osservata nelle pazienti di età ≥ 35 anni (SLM a 10 anni: 45% verso 46% rispettivamente).¹⁵⁰ Questi dati costituiscono un punto fondamentale nella interpretazione del ruolo dell'ablazione ovarica in premenopausa in quanto la conclusione è che nelle pazienti molto giovani (età <35 anni) la prognosi è più sfavorevole ma soprattutto questo vale per le pazienti con recettori ormonali positivi. Per cercare di dare una spiegazione a questi risultati si deve ricordare che l'ottenimento dell'amenorrea indotta da chemioterapia è fattore prognostico favorevole per le pazienti con carcinoma mammario endocrino responsivo. La probabilità di ottenere un'amenorrea da chemioterapia dipende essenzialmente da due fattori: l'età, in quanto la chemioterapia eseguita dopo i 40 anni ha una probabilità maggiore di ottenere amenorrea rispetto alle pazienti con età inferiore, e il tipo di chemioterapia, in quanto l'amenorrea dipende dagli schemi e farmaci utilizzati, soprattutto gli agenti alchilanti (ciclofosfamide). Di conseguenza le pazienti con recettori ormonali positivi molto giovani hanno una possibilità inferiore di avere amenorrea e questo potrebbe spiegare perché la prognosi è più sfavorevole sia rispetto alle pazienti di età superiore sia alle pazienti di età simile ma con recettori ormonali negativi. Da questi dati riguardanti la chemioterapia e non direttamente l'utilizzo dell'ablazione ovarica emerge l'importanza di considerare l'opportunità di aggiungere LHRH-analogo a tamoxifene.
- Studi randomizzati con LHRH-analogo LHRH-analogo è stato studiato in diversi modi in studi di fase III randomizzati: LHRH-analogo verso CMF,^{151,152,153,154,155,156} LHRH-analogo associato a tamoxifene verso chemioterapia (CMF per 6 cicli o FE₅₀C per 6 cicli),^{157,158,159,160} LHRH-analogo somministrato in sequenza alla chemioterapia verso chemioterapia da sola (CAF

oppure CMF).^{161,162} Globalmente da questi studi non emerge alcuna sostanziale differenza nei vari bracci di confronto. In qualche studio si evidenzia un vantaggio a favore dell'utilizzo di LHRH analogo in pazienti con età inferiore a 40 anni, a dimostrazione che il ruolo dell'ablazione ovarica può offrire un vantaggio in pazienti che non ottengono amenorrea con la chemioterapia.

Rimangono irrisolti ancora molti quesiti: 1) LHRH-analogo è stato confrontato con CMF, regime oggi considerato suboptimale rispetto a regimi contenenti antracicline o antracicline e taxani; 2) LHRH-analogo associato a tamoxifene non è stato mai confrontato verso chemioterapia seguita da tamoxifene ma con chemioterapia da sola; 3) LHRH-analogo somministrato in sequenza alla chemioterapia è stato confrontato con la sola chemioterapia; 4) non è ancora noto il ruolo di LHRH-analogo in pazienti già sottoposte sia a chemioterapia che a tamoxifene. Da questo punto di vista è stato condotto uno studio su più di 2000 pazienti, l'80% delle quali sottoposte anche a chemioterapia adiuvante e tamoxifene per 5 anni, randomizzate a ricevere o meno LHRH-analogo per 2 anni. I risultati di questo studio non hanno evidenziato alcun beneficio dall'aggiunta di LHRH-analogo sia in termini di sopravvivenza libera da ripresa (HR=0.95; IC95%: 0.81-1.12; p=0.56) che SG (HR=0.94; IC95%: 0.78-1.13; p=0.44).¹⁶³ Il problema di questo studio è che probabilmente i risultati non possono essere considerati definitivi per diverse problematiche emerse nella conduzione dello stesso: il 18% delle pazienti aveva tumori ER-negativo, lo stato di ER era sconosciuto nel 42% dei casi; l'11% delle pazienti randomizzate a ricevere LHRH-analogo ha in seguito rifiutato il trattamento, infine LHRH-analogo veniva iniziato con tempistiche diverse dipendenti dalla scelta dello sperimentatore e pertanto le pazienti che iniziavano tale trattamento durante chemioterapia potevano potenzialmente ricevere un trattamento inutile se l'amenorrea fosse stata determinata dalla chemioterapia. Infine quesito ancora irrisolto è la durata di LHRH analogo in quanto nei diversi studi è stato somministrato per 2, 3 oppure 5 anni e non esistono confronti diretti. Pertanto attualmente la durata deve essere di almeno 2 anni e massimo 5 anni.

- Metanalisi con LHRH-analogo La metanalisi di Oxford globalmente non indica alcun beneficio dall'aggiunta dell'ablazione ovarica dopo la chemioterapia¹¹⁵. Alcuni studi^{164,165} 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 meta-analisi condotta su dati individuali che ha analizzato 16 studi in cui l'ablazione ovarica era ottenuta con analoghi LHRH.¹⁶⁶ Quindi, tale approccio può essere preso in considerazione ma non se ne può raccomandare un uso diffuso nella pratica clinica.
- LHRH-analogo e inibitori dell'aromatasi in premenopausa Sono stati presentati i risultati di uno studio austriaco (ABCSSG-12) in cui donne in premenopausa con tumori ormonoresponsivi in stadio I-II sono state randomizzate a ricevere goserelin e tamoxifene o goserelin ed anastrozolo per 3 anni. Ad un follow-up di 62 mesi non sono state evidenziate differenze tra i due bracci di ormonoterapia per la SLM mentre la SG è stata significativamente inferiore per le pazienti trattate con anastrozolo forse per differenze nei trattamenti effettuati alla ripresa di malattia.^{167,168} Questi risultati necessitano di essere confermati da altri studi randomizzati e ad un follow-up più lungo e non modificano la attuale pratica clinica che non prevede in queste donne degli inibitori dell'aromatasi in fase adiuvante.

In premenopausa l'utilizzo di LHRH-analogo in associazione a inibitore dell'aromatasi deve essere considerato solo come alternativa terapeutica in caso di controindicazioni o tossicità inaccettabile a tamoxifene

- LHRH-analogo per la prevenzione dell'amenorrea indotta da chemioterapia Gli analoghi di LHRH sono stati utilizzati nelle donne in premenopausa durante la chemioterapia per proteggere la funzione ovarica in studi di fase II in cui si è osservato un buon recupero, soprattutto nelle donne più giovani, del ciclo mestruale che comunque non è indice di preservazione della fertilità. Si tratta di studi condotti su piccole casistiche, non randomizzati e in cui non venivano fornite informazioni sulla conservazione della fertilità. Il meccanismo con cui gli analoghi proteggono la funzione gonadica non è noto. In uno studio randomizzato di fase III la somministrazione di triptorelina durante la chemioterapia adiuvante (sono stati utilizzati diversi regimi) è stata associata ad un aumento significativo della preservazione della funzionalità ovarica (ripresa dell'attività mestruale e/o livelli di FSH ed E2 da premenopausa).¹⁶⁹

E' possibile valutare l'utilizzo di LHRH-analogo durante chemioterapia per la prevenzione dell'amenorrea indotta da chemioterapia nelle pazienti più giovani e desiderose di maternità anche se allo stato attuale delle evidenze non esiste certezza alcuna che il trattamento profilattico con LHRH-analogo ed il conseguente ripristino della funzione gonadica implicino necessariamente la possibilità di mantenere la fertilità.

CHEMIOTERAPIA

- **Timing** In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 6 settimane dall'intervento chirurgico anche se non c'è accordo unanime sul timing ottimale.^{170,171}
- **Durata** 6-8 cicli di di terapia sono considerati l'ottimale. Quattro cicli sono da considerarsi subottimali.
- **Tipo**
 - la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
 - regimi contenenti antracicline a 3 farmaci (E/A seguito da CMF e CEF) sono superiori al CMF in SLM (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A) e SG (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
 - regimi contenenti antracicline al di fuori di E/A seguito da CMF e CEF (ovvero AC, CAF, FAC, FEC) non hanno mai dimostrato in studi di fase III randomizzati un vantaggio in SG (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
 - regimi contenenti antracicline e taxani sono superiori in SLM e talvolta in SG rispetto a regimi contenti antracicline (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
 - il regime contenente taxani senza antracicline (TC per 4 cicli) è da considerarsi regime superiore in sopravvivenza globale e alternativo ad AC per 4 cicli in uno studio clinico randomizzato di fase III (livello di evidenza II; grado di raccomandazione B)
- **Regimi contenenti Antracicline**
 - A/E→CMF (Adriamicina 75 mg/mq o Epirubicina 100 mg/mq ev q 21 gg per 4 cicli → CMF per os per 4 cicli oppure CMF 1-8 q28 per 4 cicli). Uno studio randomizzato multicentrico italiano ha dimostrato un beneficio in DFS nelle pazienti con linfonodi positivi trattate con A→CMF rispetto al CMF;¹⁷² 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.¹⁷³
 - CAF (Ciclofosfamide 100 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 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 di Antraciclina**
 - Adriamicina: l'utilizzo di basse dosi di adriamicina, rispetto a dosi ottimali (30 mg/mq verso 60 mg/mq) deve essere considerato dannoso;¹⁷⁴ viceversa, sembra che aumentare le dosi al di sopra di 60 mg/mq non determini alcun beneficio.¹⁷⁵
 - 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;¹⁷⁶ 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.¹⁷⁷ 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.
- **CMF** 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 sono equivalenti e possono essere usati solo per alcune categorie di pazienti.
- **Lo schema CMF può essere riservato a:**
 - pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline
 - pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa

Le pazienti anziane hanno una scarsa tollerabilità a CMF: un recente studio randomizzato in fase adiuvante tra CMF oppure AC verso Capecitabina ha evidenziato un netto incremento di tossicità e di sospensioni di trattamento fra le pazienti trattate con CMF. Questo può essere legato anche alla diversa tollerabilità del Methotrexate, che richiede un adattamento della dose sulla base della clearance della creatinina
- **Schedula CMF** In fase adiuvante non esiste alcun studio che ha confrontato 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, solo nella malattia metastatica la schedula 1, 8 q 28 è risultata superiore alla schedula q 21.¹⁷⁸
- **Regimi contenenti taxani ed antracicline raccomandati nella pratica clinica**
 - AC/EC (Adriamicina 60 mg/mq oppure Epirubicina 90 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q21) per 4 cicli seguiti da Paclitaxel 80 mg/mq settimanale per 12 settimane consecutive
 - FEC (Fluorouracile 600 mg/mq, Epirubicina 90 mg/mq, Ciclofosfamide 600 mg/mq) q21 per 4 cicli seguiti da Paclitaxel 100 mg/mq settimanale per 8 settimane consecutive
 - FEC100 (Fluorouracile 500 mg/mq; Epirubicina 100 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq) ogni 21 giorni per 3 cicli seguiti da Docetaxel 100 mg/mq ogni 21 giorni per 3 cicli

- TAC (Taxotere 75 mg/mq; Adriamicina 50 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli con il supporto del G-CSF come profilassi primaria (per rischio di neutropenia febbrile >20%)

Diversi studi randomizzati (almeno 20) hanno valutato il ruolo dei taxani (paclitaxel^{175,179,180,181,182,183,184,185} oppure docetaxel^{186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197}) somministrati in sequenza o in combinazione con le antracicline confrontati con regimi contenenti antracicline nella terapia adiuvante delle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari e in qualche studio anche delle pazienti senza interessamento dei linfonodi ascellari ma a rischio alto di ripresa. Un vantaggio significativo a favore dei taxani in SLM^{175,179,180,181,185,186,187,190,194,195,196,197} è stato evidenziato in dodici studi ed in SG in tre^{175,186,187}.

Una meta-analisi di 13 studi randomizzati pubblicati o presentati che hanno confrontato un regime chemioterapico contenente o meno taxani come terapia adiuvante ha confermato che l'aggiunta dei taxani ad un regime contenente antracicline determina una riduzione del rischio di riprese (17% circa) e del rischio di morte (15% circa) con una riduzione assoluta a 5 anni del rischio di ripresa del 5% e di morte del 3%. Il beneficio in SLM ottenuto con i regimi contenenti i taxani è indipendente dallo stato dei recettori estrogenici, dall'entità dell'interessamento linfonodale, dal tipo di taxani, dall'età e dallo stato menopausale delle pazienti e dalla schedule di somministrazione.¹⁹⁸

Alcuni studi sono da analizzare più in dettaglio per alcuni spunti che possono fornire per migliorare la pratica clinica. Non tutti gli studi hanno evidenziato un beneficio dell'aggiunta del taxano all'antraciclina.

- Lo studio MA21,¹⁸³ pur con i limiti di un follow up ancora breve, ha mostrato che il regime CEF risulti sovrapponibile al regime AC→Paclitaxel in termini di sopravvivenza libera da recidiva, anche se la modalità di somministrazione di paclitaxel utilizzata in questo studio è ogni tre settimane e tale schedule oggi è ritenuta subottimale rispetto alla somministrazione settimanale.
- Risultati simili sono stati riportati confrontando il regime FE₆₀C per 4 cicli → Docetaxel per 4 cicli con un regime senza taxani (FE₆₀C per 8 cicli o Epirubicina₁₀₀ per 4 cicli →CMF per 4 cicli) ad un follow up di 62 mesi (studio TACT).¹⁹³
- Uno studio giapponese ha invece confrontato AC per 4 cicli → paclitaxel o docetaxel per 4 cicli con 8 cicli di taxani in monoterapia ed ad un follow-up di 46.5 mesi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in SLM tra i regimi con e senza antracicline ad esclusione del sottogruppo di pazienti con tumori HER2 positivi che ha beneficiato dell'aggiunta delle antracicline. I bracci contenenti docetaxel sono risultati superiori a quelli contenenti paclitaxel trisettimanale ma hanno determinato un aumento degli effetti collaterali gravi.¹⁹⁹
- **Sequenziale o concomitante** I risultati dello studio BIG 2-98¹⁸⁸ indicano che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore ad una chemioterapia con antracicline senza taxani. Ovvero la modalità migliore di somministrazione dei taxani è in sequenza più che in concomitanza alle antracicline. Inoltre, in un altro studio uno schema concomitante (AT, Adriamicina, Docetaxel q21 per 4 cicli) è stato chiuso prematuramente per un eccesso di morti tossiche legate alla neutropenia febbrile.²⁰⁰ Per questi motivi **la somministrazione sequenziale di antracicline e taxani sarebbe preferibile rispetto alla somministrazione concomitante.**
- **Taxani senza Antracicline** Lo studio dell'US Oncology²⁰¹ è l'unico che in fase adiuvante ha confrontato un regime contenente antracicline (4 A₆₀C₆₀₀) con un regime contenente taxani

ma senza antracicline (4 ciclofosfamide 600 mg/mq, docetaxel 75 mg/mq ogni 21 giorni, schema TC) e ha mostrato un beneficio in SLM ed ad un follow up di 5 anni anche in SG.²⁰² Lo schema TC può essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazioni all'uso di antracicline e in alternativa allo schema CMF.

- **Taxani e linfonodi ascellari negativi** Recentemente sono stati presentati i risultati del primo studio randomizzato che ha arruolato solo pazienti senza interessamento dei linfonodi ascellari ma ad alto rischio di ripresa secondo i criteri di San Gallen 1998 e che ha confrontato il regime TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide) con il regime FAC.²⁰³ Ad un follow-up di 5 anni un miglioramento significativo della SLM è stato osservato con il regime TAC che ha comunque determinato una più elevata incidenza di tossicità ematologica.
- **Taxano ogni 3 settimane oppure settimanale** 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 SLM con il paclitaxel settimanale e con il docetaxel ogni 3 settimane ed un vantaggio in SG con il paclitaxel settimanale (HR=1.32, p=0.01). 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.²⁰⁴

E' preferibile somministrare paclitaxel secondo la schedula settimanale (80 mg/mq q7 per 12 settimane oppure 100 mg/mq q7 per 8 settimane) oppure docetaxel secondo schedula ogni tre settimane (100 mg/mq q21 per 3-4 cicli).

- **Chemioterapia adjuvante dose-dense** La chemioterapia dose-dense si basa sul principio che alcune neoplasie mammarie potrebbero, per l'elevata capacità proliferativa, non essere arrestate nella loro crescita durante chemioterapia adjuvante somministrata ogni 21 giorni. Per questo motivo cercare di incrementare l'intensità di dose riducendo l'intervallo di tempo tra i cicli potrebbe impedire l'espansione neoplastica tra un ciclo e l'altro. Al momento attuale una chemioterapia "dose-dense" (ovvero una chemioterapia somministrata ogni 14 giorni anziché 21 con supporto di G-CSF) non trova indicazione al di fuori di studi clinici. E' stato però dimostrato da analisi retrospettive per sottogruppi una maggiore efficacia della terapia dose-dense nelle pazienti con recettori ormonali negativi^{205,206} e nelle pazienti con HER2 positivo.²⁰⁷ Questo può essere spigato dalla elevata capacità proliferativa di queste neoplasie le quali, pertanto ricevono un beneficio dalla terapia intensificata.
L'uso della chemioterapia adjuvante dose-dense (AC/EC dose-dense seguito da Paclitaxel dose-dense) può essere riservato a pazienti con carcinoma mammario operato e recettori ormonali negativi.

IMMUNOTERAPIA (TRASTUZUMAB)

Trastuzumab, anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2, deve essere somministrato in pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo (livello di evidenza I: grado di raccomandazione A)

In considerazione del rischio di recidiva relativamente elevato si può valutare l'utilizzo di trastuzumab anche nel caso di tumori inferiori a 1 cm anche se tutti gli studi clinici

randomizzati includevano pazienti con tumori superiori a 1 cm oppure con linfonodi ascellari positivi (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione C)

La migliore modalità di somministrazione di trastuzumab prevede la concomitanza con un regime di chemioterapia contenente taxano (dopo regime di chemioterapia contenente antracicline) e infine in monoterapia per completare un anno complessivo di trattamento (livello di evidenza II; grado di raccomandazione B)

In alternativa trastuzumab può essere somministrato in monoterapia in sequenza ad un regime chemioterapia adiuvante consolidato di almeno 4 cicli (CMF o simile, regimi contenenti antracicline, regimi contenenti antracicline e taxani, regime TC) (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

Controindicazione assoluta alla somministrazione di trastuzumab è la presenza di deficit di funzionalità di pompa cardiaca (FE<50%) e/o storia di cardiopatia ischemica (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

La paziente che riceve trastuzumab deve essere monitorata periodicamente per quanto riguarda la funzionalità di pompa cardiaca con ecocardiogramma oppure MUGA. La valutazione deve essere effettuata prima dell'inizio della chemioterapia, prima dell'inizio di trastuzumab, durante il trattamento con trastuzumab (dopo 3, 6, 9 mesi dall'inizio di trastuzumab) e successivamente al termine dello stesso (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

La somministrazione contemporaneamente alla radioterapia è permessa (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

Il trastuzumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare dell'HER2.

Sei studi randomizzati hanno valutato l'utilizzo del trastuzumab somministrato in sequenza o in concomitanza alla chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con HER-2 positivo (IHC 3+ oppure FISH/CISH amplificato).

Due studi condotti nel Nord America²⁰⁸ hanno confrontato la chemioterapia (regime AC seguito da paclitaxel) in associazione a trastuzumab verso la sola chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario operato con linfonodo ascellari positivi o con Infonodi negativi ad alto rischio di ricaduta (solo il 7% circa di tutta la popolazione). Trastuzumab veniva somministrato una volta alla settimana per 52 settimane (12 settimane concomitante a paclitaxel, 40 settimane in monoterapia in sequenza alla chemioterapia). I due studi differivano per la schedula di paclitaxel (NSABP B-31: paclitaxel ogni 3 settimane, NCCTG 9831: paclitaxel settimanale) e soprattutto perché in uno dei due studi (NCCTG 9831) c'era un terzo braccio in cui le pazienti ricevevano il trastuzumab al termine della chemioterapia per 52 settimane, ovvero in sequenza ad essa senza alcun periodo di concomitanza. I ricercatori hanno deciso di effettuare, previa approvazione del FDA e del National Cancer Institute, una analisi combinata dei due bracci di Trastuzuamb concomitante a paclitaxel verso la sola chemioterapia. L'aggiunta di trastuzumab ha determinato una riduzione del rischio di recidiva del 12.8% assoluto e un vantaggio assoluto in SG del 3.2% ad un follow-up mediano di 2.9 anni. Questo vantaggio è stato ottenuto nonostante il 20.9% della popolazione del braccio della sola chemioterapia ha ricevuto trastuzumab dopo la presentazione della prima analisi ad interim effettuata dopo 2.0 anni di follow-up mediano.

I risultati dello studio NCCTG N9831 sono stati presentati ad un follow-up mediano di 5.5 anni effettuando una seconda analisi ad interim pianificata tra il braccio della sola chemioterapia

ed il braccio di chemioterapia seguito da trastuzumab con un vantaggio significativo in SLM (vantaggio assoluto dell'8.2%). E' stata effettuata anche la prima analisi ad interim pianificata fra il braccio di chemioterapia e trastuzumab in sequenza e quello di chemioterapia e trastuzumab in combinazione. Ad un follow-up mediano di 5.3 anni la somministrazione del trastuzumab in concomitanza con il paclitaxel ha migliorato significativamente la SLM con vantaggio assoluto del 4.4% rispetto alla somministrazione sequenziale. La differenza in mortalità tra schedula sequenziale e concomitante non è risultata statisticamente significativa. In questo studio il 26.6% delle pazienti trattate con sola chemioterapia ha ricevuto trastuzumab dopo la prima analisi ad interim condotta ad un follow-up mediano di 1.5 anni.
209, 210

In un altro studio condotto in Europa (HERA)²¹¹ le pazienti con linfonodi ascellari positivi oppure negativi ad alto rischio sono state randomizzate, dopo chemioterapia e radioterapia adiuvanti, a ricevere trastuzumab ogni 3 settimane (per 1 o 2 anni) o a nessun trattamento. Il trastuzumab per un anno ha ridotto in maniera significativa il rischio di recidiva. Ad un follow-up mediano di 2 anni, è stato confermato il beneficio in termini di SLM (6.3%) ed è stato evidenziato anche un vantaggio significativo in SG (2.7%). Il vantaggio in SG non è però statisticamente significativo ad un follow-up di 48 mesi ma questa analisi è influenzata dal fatto il 65% delle pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto trastuzumab dopo la diffusione dei risultati iniziali dello studio²¹². Non sono ancora disponibili i risultati della somministrazione di trastuzumab per 2 anni.

Un altro studio²¹³, BCIRG 006, non ancora pubblicato in esteso, ha confrontato un regime contenente antracicline e docetaxel in sequenza con lo stesso regime in associazione a trastuzumab somministrato contemporaneamente a docetaxel o con un regime non contenente antracicline (carboplatino e docetaxel) con trastuzumab somministrato in concomitanza. Nello studio sono state arruolate sia pazienti con linfonodi ascellari negativi ad alto rischio (30% circa) che con linfonodi positivi. Nella terza analisi pianificata ad un follow-up mediano di 65 mesi, un vantaggio significativo in SLM ed in SG è stato osservato con entrambi i regimi contenenti trastuzumab (con o senza antraciclina) rispetto alla sola chemioterapia e con una differenza non significativa tra i due bracci. Il regime TCH è stato meglio tollerato con una minore incidenza di effetti collaterali sia acuti (scompenso cardiaco) che cronici (leucemia acuta, sindrome mielodisplasitica).

Nel quinto studio (FINHER)^{214,215} 232 pazienti con linfonodi negativi ad alto rischio ed linfonodi positivi con tumori HER-2 positivi con la metodica CISH sono state randomizzate a ricevere 3 cicli di vinorelbina o docetaxel in contemporanea a trastuzumab per complessive 9 settimane prima della somministrazione di 3 cicli di FEC. Ad un follow-up mediano di 62 mesi è stato confermato un vantaggio non statisticamente significativo in sopravvivenza libera da recidiva a distanza mentre in una analisi esploratoria il vantaggio era statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti trattate con docetaxel e trastuzumab²¹⁵.

Nell'ultimo studio (PACS-04) il regime FEC è stato confrontato con il regime epirubicina e docetaxel per 6 cicli in 3010 pazienti con linfonodi ascellari positivi. Al termine della chemioterapia e della radioterapia (se indicata), le 528 pazienti con tumori HER-2 positivi sono state randomizzate a ricevere o meno trastuzumab in sequenza alla chemioterapia per un anno. Ad un follow-up di 4 anni non sono state evidenziate differenze significative né in SLM né in SG tra i due bracci e questo è finora l'unico studio negativo ma è necessario sottolineare che il numero delle pazienti era piccolo e circa il 10% di quelle randomizzate nel braccio con trastuzumab non ha ricevuto il farmaco²¹⁶.

Globalmente, quasi tutti gli studi condotti con trastuzumab in fase adiuvante, hanno evidenziato, ad esclusione degli studi con il campione più piccolo (PACS-04 e FINHER), un vantaggio in SLM significativo e variabile dal 6.0% al 12.8%, rispetto a controllo con la somministrazione per un anno. Il vantaggio in SG è stato invece ottenuto solo con la

somministrazione di trastuzumab in concomitanza con la chemioterapia (taxano) ma non in sequenza ad essa con un vantaggio assoluto variabile dal 3.2% al 5.0%.

| STUDIO | N | TERAPIA | F.U. (mesi) | SLM | HR | p | SG | HR | p | Crossover |
|---------------|--------------|-------------------|----------------|-------|------|----------|-------|------|--------|-----------|
| B-31 N9831 | 1989 1979 | AC-TH-H AC-T | 35 | 12.8% | 0.48 | <0.00001 | 3.2% | 0.65 | 0.0007 | 20.9% |
| N9831 | 1097 1087 | AC-T-H AC-T | 66 | 8.2% | 0.67 | 0.0005 | 2.8% | 0.86 | 0.281 | 26.6% |
| | 949 954 | AC-TH-H AC-T-H | 64 | 4.4% | 0.75 | 0.0190 | 2.7% | 0.79 | 0.135 | 26.6% |
| HERA | 1703 1698 | T Obs | 48 | 6.4% | 0.76 | <0.0001 | 1.6% | 0.85 | 0.1087 | 65.0% |
| BCIRG-006 | 1074 1073 | AC-TH-H AC-T | 65 | 9.0% | 0.64 | <0.001 | 5.0% | 0.63 | <0.001 | 2.1% |
| | 1075 1073 | TCH AC-T | 65 | 6.0% | 0.75 | 0.04 | 4.0% | 0.77 | 0.038 | 2.1% |
| PACS04 | 528 | T Obs | 47 | -3.0% | 0.86 | 0.41 | -1.0% | 1.27 | NS | NO |
| FINHER | 232 | T Obs | 62 | 10.3% | 0.65 | 0.12 | 9.0% | 0.55 | 0.094 | NO |

Cardiotossicità' di Trastuzumab

Nelle pazienti che hanno ricevuto trastuzumab in contemporanea ai taxani dopo un regime contenente antracicline è stato registrato un significativo aumento della cardiotossicità²¹⁷. Trastuzumab, somministrato al termine di tutti i trattamenti adiuvanti come nello studio HERA, ha determinato solo un lieve aumento di eventi cardiaci reversibili dopo sospensione del farmaco e adeguata terapia cardiologica²¹⁸. La bassa incidenza di eventi cardiaci è stata confermata anche ad un follow-up di 3.6 anni evidenziando come l'incidenza di qualsiasi evento cardiaco aumenta durante il periodo di trattamento con trastuzumab ma rimane costante dopo la sospensione²¹⁹. In entrambi i casi, una LVEF basale ai limiti inferiori della norma costituisce un chiaro fattore di rischio di successiva cardiotossicità.

Tumori HER2+ inferiori a 1 cm

Per quanto riguarda i tumori <1 cm e linfonodi ascellari negativi (pN0) circa il 6-10% sono HER2 positivi ma mancano dati che supportano l'utilizzo di trattamenti adiuvanti comprendenti trastuzumab in queste pazienti perché negli studi condotti in fase adiuvante con trastuzumab che arruolavano pazienti con linfonodi negativi il diametro richiesto era >1 cm (HERA e BCIRG e un gruppo limitato di pazienti nello studio NCCTG N98-31 e Fin-Her).

Studi retrospettivi hanno evidenziato che questi tumori hanno una prognosi peggiore con una percentuale di riprese fino al 30% a 5-10 anni. Analisi per sottogruppi negli studi condotti in fase adiuvante con chemioterapia e trastuzumab hanno mostrato che le pazienti con tumori pT1c ottengono gli stessi benefici rispetto alle pazienti a rischio più elevato e 2 studi retrospettivi con casistiche limitate suggeriscono che pazienti con linfonodi ascellari negativi con tumori piccoli e HER2 positivi possono ottenere benefici clinicamente rilevanti con l'utilizzo di una terapia adiuvante comprendente trastuzumab. Verosimilmente non esistono grosse differenze di riprese tra i tumori pT1a e pT1b mentre potrebbe essere importante considerare anche altri fattori quali il grado di differenziazione e l'attività proliferativa nella scelta terapeutica. Il valore dello stato dei recettori ormonali è invece più controverso.²²⁰

7.3. FOLLOW-UP^{221,222} [Figura 7]

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 (Livello di Evidenza I; Grado di Raccomandazione A)

- 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 Hortobagyi²²³ 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 non esistono in questo momento dati sulla reale utilità della visita ginecologica e dell'ecografia transvaginale. Per le pazienti sintomatiche è mandatoria la visita ginecologica con le valutazioni strumentali conseguenti del caso.

Una valutazione basale della densità ossea con metodica DEXA è consigliabile per le pazienti in postmenopausa in trattamento con AI.

8. STADIO IIIB-IIIC (LOCALMENTE AVANZATO) E CARCINOMA INFIAMMATORIO; STADIO I-II-IIIA E TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA

- **Prima di qualsiasi trattamento neoadiuvante è necessaria la disponibilità di ago-biopsia del nodulo neoplastico e/o dei linfonodi ascellari e/o dei linfonodi sovraclaveari per la determinazione di: istotipo, grading, ER, PgR, Ki67, HER2**
- **Obiettivi della chemioterapia primaria e neoadiuvante**
 - Tumori operabili: se la paziente è giudicata operabile (stadio I-II-IIIA) ma candidata a mastectomia, la chemioterapia primaria incrementa le possibilità di chirurgia conservativa, potendo quindi convertire l'intervento di mastectomia in chirurgia conservativa (quadrantectomia, tumorectomia).²²⁴ Dalla revisione delle varie casistiche la percentuale di risposte cliniche risulta pari al 60-90% con una percentuale di risposte cliniche complete oscillanti tra il 6% ed il 65%. La conseguente possibilità di effettuare un intervento conservativo nei casi candidati alla mastectomia è pari al 20-30%. Il posizionamento di un marcatore radioopaco nella sede del tumore durante chemioterapia neo-adiuvante per le pazienti candidate a chirurgia conservativa è associato con un miglior controllo locale e dovrebbe essere parte integrante dell'iter diagnostico-terapeutico di queste pazienti.²²⁵ Tale approccio non deve essere preso in considerazione per le pazienti con carcinoma infiammatorio che non sono mai candidate ad un intervento conservativo.
 - Tumori localmente avanzati non operabili (stadio IIIB-IIIC e carcinoma infiammatorio): in questi casi la paziente è giudicata non suscettibile di intervento chirurgico da subito in quanto non operabile in modo radicale (per le dimensioni e/o per la presenza di N2/N3 clinico) e pertanto si rende necessaria l'utilizzo di chemioterapia neoadiuvante per permettere la successiva chirurgia, che, nel caso della mastite carcinomatosa, sarà sempre la mastectomia radicale. Una chirurgia di tipo conservativo può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento neo-adiuvante ma non è comunque raccomandabile nelle pazienti con mastite carcinomatosa.
- **Risposta completa patologica: quale è il suo significato e quando è importante ottenerla?** Nell'ambito della chemioterapia preoperatoria o neoadiuvante la risposta patologica completa (pCR) si correla ad un miglioramento della SG. La definizione classica di pCR consiste nell'assenza di carcinoma invasivo sia nella mammella che nei linfonodi ascellari. La presenza solamente di carcinoma in situ viene considerata nella maggior parte dei casi come pCR. La probabilità di risposta completa patologica varia da meno del 10% a più del 50%. Questo ampio range di possibilità dipende complessivamente dalla biologia della malattia e dal trattamento sistemico utilizzato. In particolare, lo stato dei recettori ormonali negativi, la positività di HER2, il trattamento con trastuzumab nei casi HER2-positivi, sono fattori che aumentano notevolmente le possibilità di pCR. Al contrario, la forte positività dei recettori ormonali, lo stato di HER2-negativo, l'istotipo lobulare costituiscono varianti a cui è associata una scarsa possibilità di pCR. Nonostante la più bassa probabilità di ottenere una pCR, globalmente la prognosi di queste neoplasie rimane migliore. L'ottenimento della pCR è infatti fattore prognostico favorevole soprattutto nelle neoplasie nelle quali è più probabile ottenerla. Le malattie a prognosi peggiore sono infatti quelle con recettori, negativi e/o HER2 positivo ma per le quali con il trattamento sistemico non si ottiene una pCR.^{226,227}

- **E' possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella e quando?** In presenza di linfonodi ascellari clinicamente negativi, è possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella prima della chemioterapia primaria per permettere di evitare la dissezione ascellare al momento della chirurgia se il linfonodo sentinella risultasse negativo (livello di evidenza V, grado di raccomandazione B)
- **Chemioterapia neoadiuvante o adiuvante nei tumori operabili?** Globalmente gli studi che hanno confrontato due schedule identiche di chemioterapia prima o dopo l'intervento chirurgico nel carcinoma mammario operabile hanno dimostrato che l'uso della chemioterapia prima dell'intervento chirurgico aumenta la probabilità di chirurgia conservativa dall'8% al 30% assoluto.^{228,229,230,231,232} E' stata pubblicata una metanalisi di 9 studi randomizzati pubblicati su riviste internazionali che hanno confrontato la chemioterapia preoperatoria con la chemioterapia adiuvante convenzionale utilizzando lo stesso regime nei due bracci²³³. 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 associata 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. Gli studi suggeriscono una equivalenza o un non chiaro beneficio in sopravvivenza con la chemioterapia neoadiuvante in confronto alla chemioterapia adiuvante tranne uno studio in cui si osserva un trend per un miglioramento della SLM e della SG.²³⁴
- **Quali trattamenti dopo chemioterapia primaria o neoadiuvante e successiva chirurgia?** I trattamenti radioterapico, ormonale e con trastuzumab successivi alla chirurgia dopo chemioterapia primaria o neoadiuvante sono identici a quelli delle pazienti trattate con terapia adiuvante. In particolare:
 - Non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia neoadiuvante completa (6-8 cicli). Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neo-adiuvante, la strategia postchirurgica va comunque individualizzata. In particolare se la paziente non ha ricevuto antracicline e/o taxani in fase pre chirurgica potrebbe ricevere questi farmaci in fase adiuvante (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
 - La terapia endocrina va iniziata dopo la chirurgia se i recettori ormonali risultavano positivi alla biopsia eseguita prima dell'inizio della chemioterapia preoperatoria o neoadiuvante (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
 - Trastuzumab deve essere somministrato per un anno dopo la chirurgia se non è stato somministrato nel piano di trattamento preoperatorio o neoadiuvante; se trastuzumab è stato somministrato durante chemioterapia preoperatoria o neoadiuvante esso va somministrato in monoterapia per completare un anno totale di trattamento (compreso il tempo di somministrazione in concomitanza con la chemioterapia eseguita prima della chirurgia) (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
 - La radioterapia deve essere effettuata dopo la chirurgia sulla base delle caratteristiche cliniche iniziali del tumore (cT e cN) e del referto istologico definitivo dopo l'intervento chirurgico (ypT e ypN) (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)
- **Quale regime di chemioterapia neoadiuvante ottimale nel carcinoma mammario HER2-negativo?** A tutt'oggi il regime chemioterapico ottimale non è noto anche se la percentuale di

pCR più elevate è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza e con un numero di 6-8 cicli prima della chirurgia. In particolare il tasso di pCR con antracicline a taxani è risultato variabile dal 14.3% al 28.2%.^{228,235,236,237,238,239,240,241,242,243} Va sottolineato che comunque in tutti questi studi sono state arruolate pazienti con carcinoma mammario indipendentemente dalle caratteristiche biologiche della malattia e in particolare sia con recettori ormonali positivi che negativi, sia con HER2 positivo che negativo. Una meta-analisi basata sui dati della letteratura ha incluso 7 studi randomizzati che hanno confrontato regimi contenenti antracicline con regimi contenenti antracicline e taxani in associazione o in sequenza. L'aggiunta dei taxani ha aumentato la percentuale di pCR e di interventi conservativi.²⁴⁴ (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

▪ **Studi clinici con Trastuzumab in fase neoadiuvante nel carcinoma mammario HER2-positivo**

- Nelle pazienti con tumori operabili (stadio II-IIIa) che presentano una aumentata espressione di HER-2, uno studio randomizzato ha valutato l'aggiunta concomitante di trastuzumab ad una chemioterapia con paclitaxel per 4 cicli e FE₇₅C per 4 cicli.²⁴⁵ 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% 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. 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.²⁴⁶
- Nelle pazienti con tumori localmente avanzati o infiammatori ed HER2 positivi uno studio randomizzato (studio NOAH) ha confrontato la sola chemioterapia (doxorubicina-paclitaxel x 3 cicli seguita da paclitaxel x 4 cicli seguita da CMF x 3 cicli) con la stessa terapia in combinazione con il trastuzumab prima del trattamento locoregionale. L'aggiunta del trastuzumab ha aumentato significativamente la percentuale di pCR sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo di pazienti con la mastite carcinomatosa (39% verso 20%). Le pazienti randomizzate continuavano a ricevere trastuzumab dopo la chirurgia ogni 3 settimane per 7 somministrazioni. Inoltre questo studio ha dimostrato un vantaggio assoluto del 15% in sopravvivenza libera da eventi a 3 anni a favore dell'aggiunta di trastuzumab.²⁴⁷
- Risultati simili in un altro studio condotto in pazienti con tumori della mammella localmente avanzati oppure operabili. Le pazienti venivano trattate con chemioterapia con il regime EC per 4 cicli e poi randomizzate a ricevere docetaxel per 4 cicli da solo o con capecitabina in combinazione o in sequenza. Le pazienti con malattia HER2 positiva ricevevano tutte trastuzumab in concomitanza con la chemioterapia ogni 3 settimane. La percentuale di pCR (assenza di tumore invasivo o in situ nella mammella) è stata più elevata nelle pazienti con tumori HER2 positivi rispetto a quelle con tumori HER2 negativi, gruppo preso come riferimento (31.7% verso 15.7%, rispettivamente). Non di sono registrate differenze significative nella percentuale di pCR nelle pazienti con tumori HER2 positivi in rapporto al regime di chemioterapia utilizzato. La percentuale di interventi conservativi è stata uguale tra il gruppo di pazienti con HER2-positivo e HER2-negativo.²⁴⁸

▪ **Quale regime di chemioterapia neoadiuvante ottimale nel carcinoma mammario HER2-positivo?** Nonostante in tutti e tre gli studi più importanti condotti in fase neoadiuvante,

trastuzumab venisse somministrato in concomitanza con le antracicline, non è possibile somministrare uno di questi schemi nella pratica clinica per il noto aumentato rischio di cardiotoxicità. Comunque trastuzumab ha chiaramente dimostrato di incrementare il tasso di pCR dal 20%-26% senza trastuzumab al 30%-65% con trastuzumab. Pertanto in fase neoadiuvante la somministrazione dovrebbe prevedere un regime di chemioterapia di concomitanza di taxano e trastuzumab somministrati prima o dopo un regime contenente antracicline senza trastuzumab. Globalmente il numero di cicli ottimale è 6-8 (livello di evidenza II; grado di raccomandazione A).

- **Quale è il ruolo della ormonoterapia neoadiuvante nel carcinoma mammario?** Una terapia endocrina 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.^{249,250} Due studi di fase II ha mostrato una buona attività dell'exemestane utilizzato come terapia primaria nelle pazienti anziane.^{251,252} Per alcune categorie di pazienti non candidate alla chemioterapia (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.²⁵³ (livello di evidenza V; grado di raccomandazione B)

9. RECIDIVA LOCO-REGIONALE

- Tra il 10% e il 35% delle donne trattate per carcinoma mammario vanno incontro ad una recidiva locoregionale.²⁵⁴ 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. Le pazienti sottoposte a tumorectomia, radioterapia con o senza chemioterapia adiuvante con linfonodi negativi ed arruolate in 5 studi dell'NSABP hanno presentato una bassa incidenza di recidive locoregionali. Ma i le pazienti con recidive locoregionali avevano una peggiore sopravvivenza libera da metastasi a distanza e sopravvivenza.²⁵⁵ 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.²⁵⁴
- 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,²⁵⁶ 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,²⁵⁷ 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 essa 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, TC o RM addome. Una PET-TC può essere utilizzata anche se al momento i dati sono ancora limitati.

In merito alla biopsia della lesione metastatica, globalmente il cambiamento dello stato dei recettori è variabile ma non supera il 15% dei casi. Percentuali ancora minori per lo stato di HER2.^{258,259,260,261} Uno studio prospettico ha dimostrato che la biopsia della lesione metastatica permette di cambiare l'opzione terapeutica in circa un caso su sei.

La decisione di eseguire una biopsia della lesione metastatica deve tenere conto di diversi fattori: 1) se la storia naturale della malattia, ovvero i tempi e il tipo di presentazione della malattia metastatica, è compatibile o meno con l'assetto biologico del tumore primitivo; 2) la sede della metastasi da biopsiare e la facilità di accesso per ottenere il campione biotico; 3) le condizioni cliniche generali della paziente. (livello di evidenza II; grado di raccomandazione B)

In base alle caratteristiche cliniche della malattia la malattia metastatica può essere suddivisa a rischio basso (malattia indolente) ed a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva).

Nella definizione di malattia indolente e malattia aggressiva rimane fondamentale il giudizio clinico e si può fare riferimento a diversi parametri. **[Figura 8]**

- **Malattia indolente [Figura 9]**
 - lungo intervallo libero di malattia
 - precedente risposta a ormonoterapia per la malattia metastatica
 - età >35 anni,
 - metastasi ossee e/o ai tessuti molli
 - numero limitato di lesioni metastatiche.
- **Malattia aggressiva [Figura 10]**
 - breve intervallo libero di malattia
 - non risposta a ormonoterapia per la malattia metastatica
 - età <35 anni
 - metastasi viscerali
 - presenza di numerose lesioni

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 sopravvivenza (2-3%), quindi gli obiettivi sono:

- Migliorare o ritardare la comparsa dei sintomi
- Migliorare la qualità della vita
- Prolungare la sopravvivenza
- Ottenere la guarigione (2-3% dei pazienti)

10.1. TERAPIE SISTEMICHE

ORMONOTERAPIA

E' indicata nelle pazienti con recettori ormonali positivi e in assenza di malattia aggressiva

▪ Pre-menopausa [Figura 11]

- LHRH-analogo + Tamoxifene: nelle pazienti in premenopausa l'associazione è superiore sia all'LHRH da solo che al tamoxifene da solo^{262,263,264,265} (livello di evidenza I; grado di raccomandazione B)

- In paziente già trattata in adiuvante o prima linea metastatica con tamoxifene associato o meno a LHRH-analogo il trattamento di scelta è inibitore dell'aromatasi associato a LHRH-analogo (livello di evidenza V; grado di raccomandazione B)

- Dopo trattamento con Tamoxifene (+/- LHRH-analogo) e inibitore dell'aromatasi associato a LHRH-analogo possibili opzioni sono costituite da Megestrol Acetato oppure MAP (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione A)

▪ Postmenopausa [Figura 12]

- Inibitori dell'aromatasi:^{266,267,268} anastrozolo, letrozolo ed exemestane sono stati confrontati con il tamoxifene in pazienti con malattia metastatica e recettori ormonali positivi o sconosciuti nel trattamento di 1^a linea ed hanno dimostrato una attività/efficacia sovrapponibile o superiore (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A). Nel trattamento di seconda linea il confronto è stato fatto con il megestrol 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.

- Fulvestrant:^{269,270} è approvato per le pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali positivi in ricaduta dopo fallimento di terapia con antiestrogeno (livello di evidenza I, grado di raccomandazione A)

Nel trattamento di 2^a linea ha dimostrato una efficacia sovrapponibile all'anastrozolo nelle pazienti resistenti al tamoxifene.²⁷¹

Paragonato al tamoxifene nel trattamento di 1^a linea è risultato inferiore al tamoxifene in termini di tempo al fallimento e non sono state riscontrate differenze in tempo alla progressione (TTP).²⁷²

Nelle pazienti pre-trattate con AI non steroidei il fulvestrant ha dimostrato una efficacia sovrapponibile all'exemestane in termini di tempo alla progressione.²⁷³

Dose di Fulvestrant - Una delle problematiche principali riguarda il dosaggio di fulvestrant. Gli studi citati hanno utilizzato una dose probabilmente più bassa rispetto alla dose realmente più attiva. Non è ancora ben definita la dose ottimale del farmaco: esistono infatti tre modalità di dose (standard: 250 mg im ogni 28 giorni; dose carico o "loading dose": 500 mg giorno 1, 250 mg giorno 14 e 28 e poi 250 mg ogni 28 giorni; dose alta o "high dose": 500 mg im giorno 1, 500 mg giorno 14 e 28 e poi 500 mg ogni 28 giorni). In uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco fulvestrant a dose standard è stato confrontato con fulvestrant a dose alta. Le pazienti erano in postmenopausa con tumori con recettori ormonali positivi che avevano presentato una progressione durante o entro un anno dal termine di una terapia endocrina adiuvante o dopo una ormonoterapia di prima linea. La dose del farmaco più elevata ha

migliorato significativamente il TTP senza differenze nella percentuale di risposte obiettive e solo aumento numerico nel tasso di beneficio clinico con un modesto aumento ma statisticamente significativo della durata dello stesso. Si è osservata anche una tendenza verso una migliore SG con la dose di 500 mg con un profilo di tossicità sovrapponibile tra i due bracci.²⁷⁴ Un altro studio di fase II randomizzato è stato condotto con fulvestrant a dose alta verso anastrozolo nel trattamento di prima linea in pazienti in postmenopausa con malattia metastatica con un miglioramento significativo del TTP. Fulvestrant è stato associato ad un incremento significativo del tempo alla progressione ma non del beneficio clinico e del tasso di risposte obiettive.²⁷⁵ Attualmente, comunque, l'unica dose rimborsabile dal sistema sanitario nazionale è la dose standard: 250 mg intramuscolo ogni 28 giorni.

La migliore sequenza di trattamento nella malattia metastatica con recettori ormonali positivi in postmenopausa prevede l'utilizzo di AI in pazienti pretrattate in fase adiuvante con tamoxifene oppure non pretrattate con ormonoterapia adiuvante o con stadio IV all'esordio (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

La successiva linea di ormonoterapia prevede la somministrazione di tamoxifene oppure di altro AI (se somministrato un inibitore steroideo si somministrerà un inibitore non steroideo o viceversa) oppure fulvestrant come evidenziato in uno studio di fase III randomizzato dove l'efficacia di fulvestrant ed exemestane dopo AI non steroideo è stata sovrapponibile (livello di evidenza II; grado di raccomandazione A)

Dopo la somministrazione di un AI (sia esso in fase adiuvante che prima linea metastatica) seguito in prima o seconda linea da tamoxifene oppure altro AI oppure fulvestrant, la successiva ormonoterapia è a discrezione dell'oncologo in quanto non esistono ulteriori evidenze di comprovata efficacia di una terapia rispetto ad un'altra in questo gruppo di pazienti. Pertanto le possibili opzioni, in base ai precedenti trattamenti possono essere: altro AI, fulvestrant, tamoxifene, MAP/megestolo acetato (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione B)

CHEMIOTERAPIA

- **Indicazioni:** malattia con recettori ormonali negativi, malattia aggressiva (intervallo libero di malattia breve), metastasi viscerali multiple o "life threatening", pazienti giovani con metastasi viscerali
- **Tipo**

Policхимиотерапия

Più attiva della monochemioterapia²⁷⁶ anche se un aumento delle risposte obiettive determina raramente un beneficio in sopravvivenza che viene influenzata dai trattamenti messi in atto alla progressione. Una recente meta-analisi di 43 studi randomizzati che utilizzavano anche nuovi farmaci per il trattamento dei tumori della mammella ha dimostrato che la policхимиотерапия rispetto alla monoterapia aumenta significativamente la percentuale di risposte obiettive, il TTP con un aumento del 12% della SG.²⁷⁷ Questa revisione non fornisce però informazioni sull'efficacia della terapia di combinazione verso la sequenza di singoli agenti.

I regimi più frequentemente utilizzati:

- pazienti non pretrattate con antracicline: CAF/FAC, FEC, A/ED (doxorubicina/epirubicina docetaxel); A/ET (doxorubicina/epirubicina 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:
 - Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali
 - Taxani: paclitaxel, docetaxel
 - Nab-paclitaxel *
 - Alcaloidi della vinca: vinorelbina
 - Fluoropirimidine orali: capecitabina
- Farmaci moderatamente attivi:
 - Ciclofosfamide
 - Fluorouracile
 - Metotrexate
 - Mitoxantrone
 - Mitomicina C
 - Cisplatino
 - Carboplatino
 - Gemcitabina
 - Ifosfamide
 - Altri

* Nab-paclitaxel, una formulazione di paclitaxel a nanoparticelle legate da albumina senza solventi chimici e che pertanto non richiede una premedicazione, ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive, il TTP e la SG rispetto a paclitaxel in uno studio di phase III.²⁷⁸ In un altro studio di fase III la somministrazione trisettimanale di nab-paclitaxel è stata confrontata con 2 dosi settimanali (100 e 150mg/m²/sett) e con il docetaxel trisettimanale. La dose di 150mg/m²/sett di nab-paclitaxel ha migliorato significativamente la SLP (>5 mesi) rispetto al docetaxel ed entrambe le dosi settimanali, il controllo della malattia (RC+RP+stazionarietà≥16 sett.) mentre l'aumento della percentuale di risposte obiettive con le dosi settimanali di nab-paclitaxel non raggiunge la significatività statistica. La neutropenia, la neutropenia febbrile e la astenia di grado 3 e 4 sono state più frequenti con il docetaxel mentre la neuropatia periferica di qualsiasi grado simile in tutti i bracci.²⁷⁹ Per Nab-Paclitaxel è prevista la rimborsabilità dal parte del Servizio Sanitario Nazionale con l'indicazione: "monoterapia nel trattamento della mammella metastatico in pazienti che hanno fallito il trattamento di prima linea per la malattia metastatica e per i quali la terapia standard, contenente antraciclina, non è indicata".

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 a causa delle comorbidity.

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 mantenendo però una qualità di vita

accettabile. Una volta ottenuta una stabilizzazione della malattia potrebbe essere utile sospendere il trattamento chemioterapico ed utilizzare terapie meno tossiche: ormonoterapia (associata o meno a trastuzumab nei casi HER-2 positivi), trastuzumab in monoterapia

Nuovi Chemioterapici

Eribulina è un nuovo farmaco derivato da una sostanza estratta dalle spugne che fa parte di una nuova classe di inibitori dei microtubuli, che distruggono il fuso mitotico in modo diverso da agenti come taxani, alcaloidi della vinca e altri. Uno studio randomizzato di fase III è stato condotto in pazienti con tumore della mammella metastatico pretrattate con ≥ 2 linee di chemioterapia comprendenti antracicline e taxani se non controindicati. Le pazienti venivano randomizzate con un rapporto 2:1 a ricevere eribulina o un trattamento a scelta del medico curante. Eribulina ha migliorato significativamente la SG (circa 2.5 mesi), obiettivo principale dello studio, e la percentuale di risposte obiettive. Ha migliorato anche se non significativamente il TTP con un profilo di tossicità accettabile. Tra gli effetti collaterali di grado 3/4 neutropenia (44%), astenia/fatigue (7.6%) neuropatia periferica (8.4%). Circa il 10% di tutte le pazienti ha presentato effetti collaterali seri correlati al trattamento.²⁸⁰ Tale farmaco ha ottenuto l'approvazione della FDA negli USA e dall'EMA in Europa ma non è rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale.

TERAPIE BIOLOGICHE

Il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo in prima linea metastatica non pretrattato in fase adiuvante con trastuzumab oppure metastatico ab initio prevede l'utilizzo di trastuzumab in associazione a monochemioterapia (paclitaxel, docetaxel) (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A).

La polichemioterapia con derivato del platino (cisplatino o carboplatino) aggiunto all'associazione trastuzumab-taxano è riservato alle pazienti sintomatiche per le quali è necessario indurre una risposta obiettiva e una riduzione importante e rapida del carico di malattia al fine di migliorare i sintomi (livello di evidenza I; grado di raccomandazione B).

Il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo in prima linea metastatica pretrattato in fase adiuvante con trastuzumab dovrebbe prevedere la ripresa del blocco di HER2 con trastuzumab in associazione a chemioterapia. Il tipo di chemioterapia da associare è variabile (taxano, vinorelbina, capecitabina). (livello di evidenza IV; grado di raccomandazione C)

Nel trattamento di seconda linea del carcinoma mammario HER2-positivo in progressione di malattia dopo prima linea con un regime di chemioterapia e trastuzumab, sono possibili due opzioni: capecitabina associata a trastuzumab oppure capecitabina associata a lapatinib (livello di evidenza II; grado di raccomandazione A). Non essendo però disponibili dati di confronto diretto tra un regime di chemioterapia contenente Trastuzumab oppure Lapatinib nè criteri clinici o fattori predittivi di risposta al trattamento disponibili nella pratica clinica che permettono di scegliere uno dei due trattamenti, è preferibile, per la maggiore solidità statistica dello studio di associazione lapatinib-capecitabina, utilizzare questa combinazione interrompendo pertanto trastuzumab (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione B).

In caso di malattia HER2-positiva e recettori ormonali positivi, dopo trattamento di associazione trastuzumab-chemioterapia, a trastuzumab può essere associata ormonoterapia di mantenimento (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione B)

TRASTUZUMAB

- **Indicazioni:** sono candidate a terapia con trastuzumab le pazienti con tumore HER2 3+ all'immunoistochimica o con amplificazione del gene (positivi con la metodica FISH o CISH); i tumori HER2 2+ devono essere ritestati con la metodica FISH o CISH.²⁸¹
 - **Modalità di somministrazione:** settimanale alla dose di 2mg/Kg dopo una dose carico di 4 mg/Kg. Possibile una somministrazione ogni tre settimane alla dose di 6 mg/kg dopo una dose carico di 8 mg/kg anche se mancano studi randomizzati di confronto tra le due modalità.
 - **Monoterapia e combinazioni**
 - **Monoterapia 1) come mantenimento dopo chemioterapia associata a trastuzumab; 2) senza chemioterapia in presenza di comorbidità**
 - **Combinazione con agenti chemioterapici** Efficacia superiore se associato alla chemioterapia per effetto additivo o sinergico con diversi antitumorali. Le combinazioni più utilizzate sono:
 - Paclitaxel ogni 3 settimane (studio randomizzato di fase III)²⁸²
 - Paclitaxel settimanale
 - Docetaxel trisettimanale²⁸³ o settimanale
 - Vinorelbina
 - Capecitabina
 - Doxorubicina liposomiale
 - Derivati del Platino (Cisplatino o Carboplatino)
 - Combinazioni a tre farmaci (trastuzumab associato a due chemioterapici). Combinazioni di docetaxel e cisplatino oppure docetaxel e carboplatino con il trastuzumab verso docetaxel e trastuzumab sono state valutate in studi di fase II con un'elevata percentuale di risposte obiettive.²⁸⁴ In uno studio di fase III la combinazione di trastuzumab settimanale con paclitaxel ogni 3 settimane è stata confrontata con la stessa più il carboplatino ogni 3 settimane.²⁸⁵ L'aggiunta del carboplatino ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive e il TTP. Entrambi i regimi sono stati ben tollerati anche se la neutropenia di grado IV è stata più frequente con la triplice associazione. Nessuna differenza significativa in percentuale di risposte obiettive, durata delle risposte e TTP è stata invece osservata in un altro studio di fase III in cui le pazienti sono state randomizzate a ricevere docetaxel e trastuzumab o docetaxel, carboplatino e trastuzumab²⁸⁶. Pertanto sulla base dei risultati di questi due studi randomizzati rimane ancora da definire il ruolo dell'aggiunta di un derivato del platino ad un regime contenente taxani e trastuzumab.
- Dal momento che la tripletta di trastuzumab e due chemioterapici (taxano e derivato del platino), l'associazione trastuzumab-taxano-platino è indicata in pazienti sintomatiche per il carico di malattia e per le quali è necessario ottenere una riduzione del carico di malattia per controllare i sintomi. Quando sia richiesta una polichemioterapia come nel caso di pazienti sintomatiche per il carico di malattia può essere presa in considerazione l'associazione Carboplatino-Paclitaxel-Trastuzumab che ha dimostrato in uno studio randomizzato di determinare un incremento significativo delle risposte obiettive rispetto alla doppietta trastuzumab e taxano. Da monitorare con attenzione la tossicità di tale associazione chemioterapica in termini di neurotossicità.

- 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.* Trastuzumab in combinazione con anastrozolo è stato confrontato con 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 SLP, il TTP, 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 anastrozolo riceveva trastuzumab.²⁸⁷ Questo trattamento può essere riservato a: 1) pazienti che hanno controindicazioni alla chemioterapia; 2) come alternativa a trastuzumab-chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario ER-positivo e HER2-positivo ad andamento indolente
- *Trattamento con trastuzumab in prima linea metastatica dopo trattamento adiuvante.* In caso di ricaduta dopo trattamento adiuvante con trastuzumab, non esistono sostanziali evidenze di efficacia di ripresa del farmaco. L'unico dato, su una casistica minimamente accettabile dal punto di vista numerico da questo punto di vista ha dimostrato un miglioramento della SLP e della SG a favore della ripresa dell'anticorpo monoclonale. Tale casistica è una casistica retrospettiva su 164 pazienti.²⁸⁸
- **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. Due studi da questo punto di vista sono indicativi.
Uno studio di fase III su 156 pazienti con tumori della mammella localmente avanzati o metastatici che avevano avuto una progressione in corso di trattamento adiuvante o di 1^a linea con trastuzumab ± chemioterapia sono state randomizzate a ricevere capecitabina o capecitabina e trastuzumab. Con la terapia di combinazione è stato ottenuto un aumento statisticamente significativo della percentuale di risposte obiettive e di beneficio clinico ed un prolungamento significativo del TTP senza differenze di tossicità.²⁸⁹
Un altro studio presentato recentemente mostra come nelle pazienti HER-2 positive pesantemente pre-trattate e in progressione durante trastuzumab continuare l'anticorpo in associazione a lapatinib (vedi sotto) sia superiore in termini di SLP rispetto al solo lapatinib.²⁹⁰
L'associazione di due farmaci biologici è da utilizzare solo all'interno di studi clinici ma questo studio sembra supportare la continuazione del trastuzumab alla progressione.
- **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.²⁹¹

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 in progressione dopo trattamento con trastuzumab.

- In uno studio randomizzato di fase III la combinazione di lapatinib e capecitabina è stata confrontata con la sola capecitabina^{292,293} 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 TTP, la percentuale di

risposte obiettive e di beneficio clinico ed ha prolungato in maniera non significativa la SG. 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 a riprova che il farmaco può attraversare la barriera emato-encefalica e ridurre quindi il rischio di metastasi cerebrali. Il farmaco è stato recentemente registrato in Italia in associazione alla capecitabina nelle pazienti HER-2 positive resistenti a trastuzumab.

- In uno studio randomizzato di fase III, multicentrico, aperto, 296 pazienti con tumore della mammella metastatico HER2-positivo in progressione con un regime comprendente trastuzumab sono state randomizzate a ricevere lapatinib in monoterapia o una combinazione di lapatinib e trastuzumab. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la SLP con una percentuale di pazienti libere da progressione a 6 mesi quasi doppia. Non si sono osservate differenze significative nella percentuale di risposte obiettive ma aumento significativo della percentuale di beneficio clinico con la terapia di combinazione e un miglioramento della SG anche se i dati non sono ancora maturi ed il 49% delle pazienti randomizzate nel braccio del lapatinib ha effettuato il cross-over. L'incidenza degli effetti collaterali prevalentemente di grado I e II è stata simile nei due bracci con un aumento significativo solo della diarrea nel braccio della combinazione. L'incidenza di eventi cardiaci sintomatici ed asintomatici è stata bassa.²⁹⁰
- In uno studio randomizzato di fase III l'associazione di lapatinib e letrozolo è stata paragonata a letrozolo e placebo nel trattamento di prima linea di pazienti con tumore della mammella metastatico o localmente avanzato e con recettori ormonali positivi. La terapia contenente lapatinib ha migliorato significativamente la SLP, la percentuale di risposte obiettive e di beneficio clinico nel sottogruppo di pazienti con tumori HER-2 positivi.²⁹⁴

BEVACIZUMAB

Il Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro il VEGF (vascular endothelial growth factor) che inibisce l'angiogenesi dei tumori.

Bevacizumab è stato testato in studi clinici di fase III randomizzati in prima linea metastatica o in linee successive alla prima nel carcinoma mammario HER2-negativo.

Uno studio randomizzato di fase III in pazienti con malattia metastatica ha confrontato il paclitaxel con il paclitaxel e bevacizumab, come terapia di prima linea del carcinoma mammario. Un aumento delle risposte obiettive ed un miglioramento statisticamente significativo della SLP (HR=0.51, 95%CI 0.43-0.62, long rank test $p<0.0001$) sono stati osservati con l'aggiunta del bevacizumab. La SG è risultata superiore con la terapia di combinazione ma senza differenze statisticamente significative.²⁹⁵

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.

In un altro studio di fase III bevacizumab a due diversi dosaggi (7,5 e 15 mg/kg) in combinazione con docetaxel è stato confrontato con il solo docetaxel. Un vantaggio significativo è stato osservato in SLP (circa 2 mesi) ed in risposte obiettive con la terapia di combinazione ed in modo particolare con il dosaggio più elevato di bevacizumab. I dati finali non hanno dimostrato un vantaggio in SG.^{296,297}

Recentemente sono stati presentati i risultati del terzo studio (RIBBON-1) in cui bevacizumab aggiunto a diversi regimi di chemioterapia (una coorte ha ricevuto capecitabina e l'altra antracicline o taxani) ha migliorato significativamente la SLP e la percentuale di risposte ma non la SG.²⁹⁸

Lo studio RIBBON-2 è uno studio di fase III randomizzato condotto in pazienti con carcinoma mammario HER2 negativo pretrattate per malattia metastatica. La possibilità terapeutiche prevedevano taxano, gemcitabina, capecitabina, vinorelbina verso lo stesso trattamento associato a bevacizumab. Lo studio ha evidenziato un vantaggio di circa 2 mesi in SLP, del tasso di risposte obiettive. L'analisi ad interim della SG non ha evidenziato differenze tra i due trattamenti.²⁹⁹

Il miglioramento statisticamente significativo della SLP ottenuto con il bevacizumab ed una chemioterapia di prima linea è stato confermato da una meta-analisi dei tre studi mentre è stato evidenziato un miglioramento non statisticamente significativo della SG.³⁰⁰

Sulla base di questi dati in Italia Bevacizumab ha l'indicazione in associazione a Paclitaxel nel trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico HER2 negativo e non ha indicazioni in associazione a qualsiasi altro chemioterapico oppure dal solo. Tuttavia bisogna evidenziare che mentre l'EMA ha ancora mantenuto questa indicazione, l'FDA ha chiesto ulteriori approfondimenti alle aziende produttrici evidenziando la possibilità di togliere anche questa indicazione.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE METASTASI OSSEE

Le metastasi ossee rappresentano la prima sede metastatica nel 20-30% delle pazienti con tumore della mammella e più dell'80% delle pazienti che muoiono per tumore della mammella metastatico presentano lesioni ossee.

BIFOSFONATI

▪ Indicazioni:

- Presenza di lesioni osteolitiche o miste
- Lesioni diagnosticate con la sola scintigrafia ossea non sono eleggibili per tale trattamento. E' necessaria conferma della presenza di lesioni litiche o miste con TAC oppure RMN oppure radiografia standard
- Ipercalcemia

Va sottolineato che il beneficio dei bifosfonati si concretizza nella riduzione degli eventi scheletrici, ovvero nel controllo del dolore osseo, nella riduzione del rischio di frattura patologica, nella riduzione dell'utilizzo della radioterapia a scopo antalgico sulle lesioni ossee sintomatiche e infine nella riduzione della necessità di interventi locali quali la decompressione spinale. Non tutte le sedi ossee sono sintomatiche e non tutte sono a rischio di event scheletrico avverso.

Per questo motivo il trattamento con bifosfonati deve essere preso in considerazione in caso di dimostrazione di metastasi ossee litiche o miste che necessitano di trattamento per la riduzione del rischio di eventi scheletrici avversi oppure in caso di ipercalcemia (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

▪ Farmaci e dosi:

- Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione
- Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione **(livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)**³⁰¹
- Ibandronato:^{302,303} **(livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)**
- 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; il trattamento oltre i 2 anni può essere continuato solo in casi selezionati e sapendo che ci sono solo informazioni aneddotiche sull'efficacia e la tossicità a lungo termine.

▪ **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;³⁰⁴ 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.³⁰⁵
- 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^{306,307} 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), la contemporanea somministrazione della chemioterapia o di corticosteroidi, la scarsa igiene orale con ascessi dentali e paraodontopatie e procedure dentarie effettuate durante il trattamento avrebbero un ruolo. Sono state anche preparate delle linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di questa complicanza.³⁰⁸
- **Sono state anche descritte fratture delle ossa lunghe non associate alla presenza di lesioni metastatiche in pazienti trattati con bifosfonati anche se l'incidenza è abbastanza bassa.**³⁰⁹
- Recentemente è stato segnalato un aumentato rischio di fibrillazione atriale nelle pazienti che hanno ricevuto zoledronato come trattamento dell'osteoporosi.³¹⁰ Lo stesso dato è emerso per le pazienti trattate con un altro bifosfonato, l'aledronato, sempre per l'osteoporosi.³¹¹ Allo stato attuale non è stata segnalata questa tossicità nelle donne trattate con bifosfonati per il carcinoma mammario.

▪ **Supplementazione:**

- Alle pazienti con metastasi ossee dovrebbe essere prescritto in combinazione con i difosfonati calcio citrato (1000-1500 mg /die) e vitamina D3 (400-800 IU/die).

▪ **Acido Zoledronico in fase adiuvante:**

- Due studi di fase III randomizzati hanno valutato l'efficacia di acido zoledronico. Nello studio ABCSG-12 il farmaco è stato somministrato alla dose di 4 mg ogni 6 mesi per 5 anni in pazienti in premenopausa con carcinoma mammario endocrino-sensibile sottoposte a tamoxifene oppure anastrozolo associati a LHRH-analogo. Ad un follow-up di circa 48 mesi questo studio ha dimostrato un vantaggio relativo del 35% (assoluto: 3.2%) in sopravvivenza libera da malattia a favore del gruppo di pazienti che ricevevano anche acido zoledronico.^{167,168} Lo studio AZURE³¹² ha randomizzato più di 3000 pazienti a ricevere o meno acido zoledronico alla dose di 4 mg ogni 3-4 settimane per le prime sei somministrazioni, seguito da 8 dosi ogni 3 mesi e infine 5 dosi ogni 6 mesi per completare 5 anni di trattamento. Ad un follow-up mediano di 59 mesi non si è assistito a nessun beneficio in termini di sopravvivenza libera da evento (obiettivo principale dello studio). L'analisi per sottogruppi non painificata non ha evidenziato

nessun beneficio di acido zoledronico nel gruppo di pazienti con carcinoma mammario ER-positivo in premenopausa (che era il gruppo di pazienti studiato nello studio ABCSG-12 e nel quale il beneficio in sopravvivenza libera da evento è risultato essere presente). Lo studio ha invece evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da evento e in sopravvivenza globale nel sottogruppo di pazienti in postmenopausa con età >60 anni oppure in postmenopausa da almeno 5 anni. Al momento attuale acido zoledronico non è raccomandato in nessun gruppo di pazienti in fase adiuvante.

DENOSUMAB

È un anticorpo monoclonale umano che si lega a RANK ligando e quindi blocca la proteina RANK. In tal modo viene soppressa la funzione degli osteoclasti ed inibito il riassorbimento osseo. Denosumab si somministra intramuscolo alla dose di 120 mg una volta al mese. Il farmaco si è dimostrato efficace nei pazienti resistenti ai difosfonati e in uno studio di confronto con l'acido zoledronico nelle pazienti con tumore della mammella con metastasi ossee ha prolungato significativamente il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico ed il tempo al primo e successivi eventi scheletrici con una riduzione del rischio di sviluppare eventi scheletrici multipli del 23%. Denosumab ha anche ridotto il tasso di morbidità scheletrica media del 22%. Il trattamento con denosumab ha anche determinato una maggiore soppressione dei marcatori del turnover osseo. La SG e la progressione di malattia sono state simili nei due bracci come pure l'incidenza di effetti collaterali e di quelli gravi. L'osteonecrosi della mandibola si è verificata in una bassa percentuale di pazienti senza differenze significative tra i due farmaci mentre l'ipocalcemia e l'odontalgia erano più frequenti con denosumab e l'insufficienza renale, la febbre, i dolori ossei, le artralgie e le reazioni in fase acuta con acido zoledronico.^{313,314}

10.2. CHIRURGIA

- Mastectomia a scopo palliativo o di bonifica in presenza di lesioni della mammella ulcerate. 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.³¹⁵ In un altro studio sempre retrospettivo l'intervento chirurgico sul tumore primitivo ha migliorato significativamente la SLP e non significativamente (solo un trend) la SG.³¹⁶ 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.³¹⁷ 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.

Documento Aiom

11. CARCINOMA MAMMARIO NELLA DONNA ANZIANA

Per paziente anziana si intende la donna affetta da carcinoma mammario con età uguale o superiore a 70 anni.

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 2025.³¹⁸ 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.^{319,320} L'età avanzata alla diagnosi è associata a fattori biologici più favorevoli, come una maggior ormono sensibilità, diminuita iper-espressione di HER-2, basso grading e indice di proliferazione.³²¹

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale è di fondamentale importanza al fine di evidenziare problematiche misconosciute, valutare lo stato funzionale e fare una stima della sopravvivenza dell'anziana con tumore della mammella. Le comorbidità e lo stato funzionale significativamente influenzano la scelta del trattamento e la prognosi.³²² La maggior parte delle pazienti con carcinoma mammario operabile d'età > 70 aa muore per cause non cancro-correlate.³²³

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 linfadenectomia 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 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 ($P < .001$).³²⁴

Lo studio più importante e significativo da questo punto di è stato condotto su tumori ER+, cT1, cN0 in donne con età ≥ 70 anni; nelle pazienti che hanno ricevuto la radioterapia si è osservata una diminuzione del rischio di ripresa locale del 3%.³²⁵ L'aggiornamento di questo studio ad un follow-up mediano superiore a 10 anni ha dimostrato che l'aggiunta della radioterapia in questo gruppo di pazienti riduce il rischio di recidiva locale ma non di metastasi a distanza, mortalità cancro-correlata e mortalità globale e che solo il 3% delle pazienti arruolate nello studio muoiono per carcinoma mammario. Di conseguenza, nella pazienti con età ≥ 70 anni, tumore di dimensioni non superiori a 2 cm, con linfonodi ascellari clinicamente negativi per metastasi (cN0), recettori ormonali positivi e che ricevono endocrinoterapia adiuvante, l'omissione della radioterapia è una valida opzione terapeutica.¹¹⁰ (livello di evidenza I; grado di raccomandazione A)

Questi dati sembrano contrastare con un report che valuta gli effetti dell'omissione della radioterapia sulla sopravvivenza nella donna anziana con tumore della mammella sottoposta a chirurgia conservativa e che ha evidenziato che la frequenza dell'omissione della radioterapia aumenta significativamente con l'avanzare dell'età (dal 7% dai 50 ai 64 anni al 9% dai 65 ai 74 anni, al 26% per età >75aa; $p < 0.0001$) e che tale omissione è associata ad un significativo ridotto controllo locale di malattia, ad una riduzione della sopravvivenza specifica e della SG. Una inadeguata terapia locale è associata con una diminuita sopravvivenza nella donna anziana trattata con terapia chirurgica conservativa.³²⁶

La radioterapia trova comunque indicazione dopo l'intervento conservativo anche nella donna anziana, in particolare sino ai 79 anni d'età e senza significative comorbidità^{327,328} ad esclusione dei criteri citati sopra e in presenza dei quali la radioterapia può essere omessa.

Lo Studio 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 quadrante è basso.³²⁹

▪ **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.^{330,331,332}

▪ **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.³³³

I dati derivanti dallo studio GRETA²⁵³ e dallo studio di Gazet³³⁴ e coll 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 review³³⁵ 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, più efficaci rispetto al tamoxifene sia nel setting adiuvante che metastatico, specialmente nell'anziana.³³⁶

▪ **Terapia adiuvante**

- *Ormonoterapia:* Si rimanda anche alla sezione di terapia adiuvante.

Poche donne con età superiore ai 70 anni sono state incluse negli studi con inibitori dell'aromatasi, con eccezione del MA.17, nel quale il 25% della popolazione aveva > 70 anni, l'età mediana delle pazienti negli altri studi era di 61-64 anni.

Effetti avversi degli inibitori dell'aromatasi sono: dolore muscolare ed osteoarticolare, osteoporosi, che può complicarsi con fratture ossee e, pertanto, possibile disabilità e dipendenza nella donna anziana. La terapia orale con bifosfonati è comunemente indicata per il trattamento dell'osteoporosi: alcuni studi suggeriscono che l'acido zoledronico somministrato e.v. ogni sei mesi sia efficace nel prevenire la demineralizzazione ossea nel corso della terapia con inibitori dell'aromatasi^{337,338} ma tale farmaco non ha ancora ricevuto tale indicazione e non può essere utilizzato al di fuori di studi clinici.

Quale conseguenza della ormonoterapia adiuvante è stata descritta l'insorgenza di deficit cognitivi^{339,340} ma i dati sono controversi³⁴¹ ed insufficienti per confermare questa associazione. Mancano dati circa gli effetti a lungo termine di detti farmaci.

La donna anziana, con tumore della mammella ormono-responsivo, beneficia del trattamento ormonale adiuvante. Gli inibitori dell'aromatasi sono più efficaci rispetto al tamoxifene, ma la paziente anziana è più vulnerabile ad alcuni effetti avversi peculiari di questi farmaci, e la sicurezza è un fattore importante nel guidare la scelta terapeutica.

La paziente candidata alla terapia ormonale adiuvante dovrebbe essere trattata con inibitore dell'aromatasi o tamoxifene, in base alla presenza di fattori di rischio individuali, che possono renderla più vulnerabile agli effetti avversi dell'uno piuttosto che dell'altro farmaco.

Per quelle pazienti inizialmente trattate con tamoxifene, deve essere considerata, dopo 2-3 anni, la terapia con inibitore dell'aromatasi.

E' raccomandata la valutazione della densità minerale ossea, dell'assetto lipidico, e di eventuali patologie cardiovascolari nella paziente in terapia con inibitore dell'aromatasi.

o *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 solo una piccola minoranza è stata trattata con antracicline (213 di 14.971, 1.4%), pertanto non è stato possibile trarre conclusioni definitive circa l'efficacia della chemioterapia adiuvante nelle pazienti anziane.⁹⁸

Un beneficio nella sopravvivenza dalla chemioterapia 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 1711 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-negativo.³⁴²

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 ascellari positivi (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.³⁴³

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.³⁴⁴

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 del CALGB ha evidenziato che i benefici derivanti dalle nuove schedule terapeutiche non differiscono tra i vari gruppi d'età. Tuttavia le pazienti 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 carcinoma mammario.³⁴⁵

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.³⁴⁶

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.³⁴⁷

Dai dati SEER in una serie di 5.575 pazienti, si era osservato che la tossicità cardiologica 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 sopravvivenza.³⁴⁸

La potenziale tossicità indotta dall'aggiunta dei taxani all'antraciclina inficia i benefici attesi dal trattamento. Sebbene non disegnato per la paziente anziana, uno studio recente ha dimostrato che docetaxel in combinazione con ciclofosfamide è superiore, in termini di sopravvivenza libera da malattia, alla combinazione doxorubicina-ciclofosfamide.¹⁷⁸

La combinazione docetaxel-ciclofosfamide potrebbe essere una un'alternativa per le pazienti ad alto rischio, ma si deve sottolineare che non ci sono dati sulla tossicità nelle donne anziane.

La recente analisi della safety dello studio ELDA (CMF vs docetaxel settimanale in pazienti 65-79), ha evidenziato una migliore tollerabilità, in particolare ematologica, e una maggior compliance per la schedula docetaxel settimanale.³⁴⁹

Lo studio CALGB/CTSU 49907 ha dimostrato che nelle pazienti ≥ 65 anni il trattamento con capecitabina è risultato inferiore alle terapie standard con CMF o AC, sia per la sopravvivenza libera da malattia che per la sopravvivenza globale, e ciò particolarmente nel sottogruppo di pazienti con recettori negativi.³⁵⁰

Conclusioni sulla terapia adiuvante:

- La paziente anziana si giova di un trattamento adiuvante
- La chemioterapia adiuvante viene raccomandata nelle pazienti ad alto rischio di ricaduta (pN+ e/o ER-); la scelta del regime terapeutico deve tener conto sia dell'attesa di vita della paziente che di una accurata valutazione geriatrica multidimensionale (livello di evidenza VI; grado di raccomandazione C)
- Restano 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 trial³⁵¹ e dallo studio ELDA
- Gli schemi terapeutici con antracicline 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
- Se si ritiene che ci possa essere un rischio di neutropenia febbrile superiore al 20% con la chemioterapia scelta, è necessario aggiungere il fattore di crescita granulocitario come profilassi primaria.³⁵² Va rilevato che nelle pazienti anziane il rischio di neutropenia a parità di condizioni cliniche può essere superiore a quello stimato per lo stesso regime di chemioterapia utilizzato in donne più giovani.

- L'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori dove HER2 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 escluso pazienti con comorbidità cardiaca³⁵³

- **Malattia metastatica**

- *Ormonoterapia:* Si rimanda anche alla sezione riguardante la terapia per la malattia metastatica

Nelle pazienti con malattia ormono responsiva la terapia di scelta è un inibitore dell'aromatasi.³⁵⁴ (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.^{249,250}

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 ciclofosfamide associata a letrozolo ha dimostrato un tasso di risposte maggiori (87.7%) versus il solo letrozolo (71.9%) nel sottogruppo ER-positivo.³⁵⁵

- *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.³⁵⁶

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.^{357,358,359,360} (livello di evidenza III, Grado di raccomandazione B)

L'aggiunta di bevacizumab al paclitaxel in prima linea, in pazienti di tutte le età e con malattia metastatica, ha dimostrato un miglioramento nelle risposte e nell'intervallo libero da malattia.

Pochi tuttavia i dati sui rischi e benefici della terapia con bevacizumab nell'anziana con tumore della mammella.

Conclusioni sul trattamento della malattia metastatica:

- Per la maggior parte delle pazienti con tumore recettori positivi il trattamento di scelta dovrebbe essere l'omonoterapia
- La chemioterapia dovrebbe essere considerata nelle pazienti con tumore recettore negativi, ormono-refrattari e nei casi di malattia aggressiva.

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 ³⁶¹

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 familiarità e la sindrome di Klinefelter. Le mutazioni di BRCA2 predispongono 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. Tamoxifene è la terapia ormonale adiuvante standard mentre non dovrebbero essere utilizzati gli inibitori dell'aromatasi. 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,³⁶² tuttavia questa riduzione della sopravvivenza è il più delle volte attribuibile ad un ritardo diagnostico.³⁶³ Istologicamente i tumori sono più frequentemente indifferenziati, non esprimono i recettori ormonali e nel 30% dei casi sono HER2-positivi.³⁶⁴
- **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.³⁶⁵ 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 dovrebbero essere guidati dallo stadio clinico della malattia. Per i tumori più grandi (T3) o con linfonodi ascellari clinicamente sospetti possono essere eseguiti un Rx torace con schermi appropriati, una ecografia addome e se necessario una RMN senza contrasto del rachide mentre altri esami quali scintigrafia ossea o TC 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. La biopsia del linfonodo sentinella è controindicata prima della 30 settimana come riportato in una revisione recente.³⁶⁶ L' utilizzo del blue di metilene è sconsigliato mentre per la linfoscintigrafia con tecnezio 99m i dati sono insufficienti.

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.^{367,368}

Per la terapia ormonale da sola o in combinazione alla chemioterapia non ci sono dati sufficienti per dare indicazioni ma andrebbe posticipata a dopo il parto.

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.

Documento Aion

13. DEFINIZIONI

Livelli di evidenza

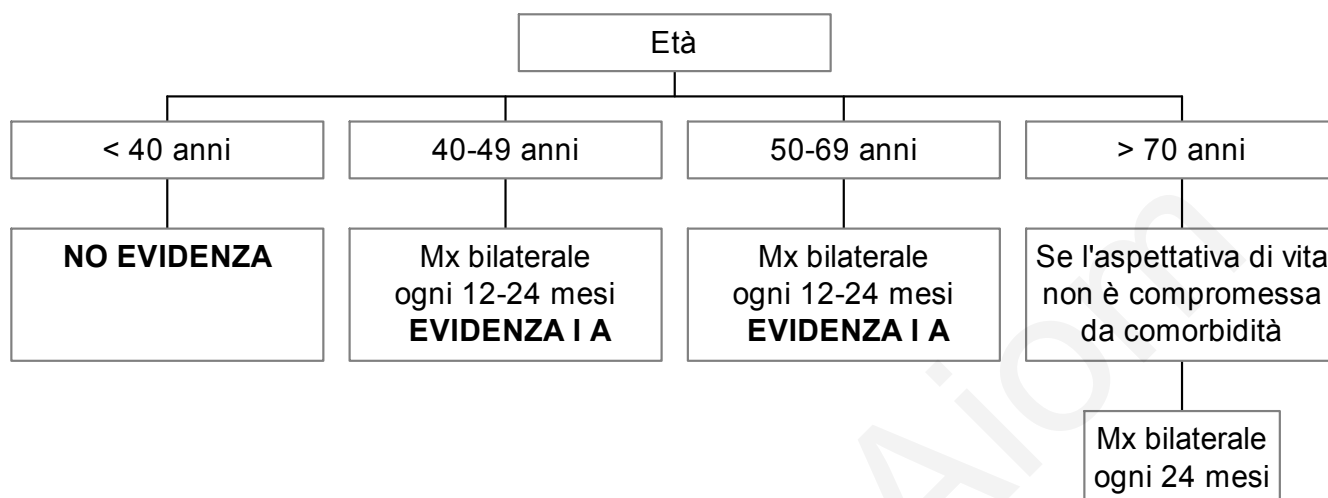
- **I** Prove ottenute da più studi clinici e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
- **II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
- **III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
- **IV** Prove 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

Gradi di raccomandazione

- **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 raccomandata
- **E** Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura

Figura 1

Screening nella popolazione generale



Screening nella popolazione con mutazione accertata di BRCA-1/BRCA-2

Alternanza ogni 6 mesi di mammografia ed ecografia mammaria bilaterale e RMN mammaria bilaterale a partire dall'età di 30 anni oppure 10 anni prima dell'età di insorgenza di neoplasia mammaria del familiare più giovane

Figura 2

| | | | |
|-------------|--------|--------|----|
| 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 |

Documento Aiom

Figura 3

FATTORI PROGNOSTICI

- DIAMETRO DEL TUMORE
- STATO E NUMERO DI LINFONODI METASTATICI
- ISTOLOGIA
- GRADO ISTOLOGICO
- ATTIVITA' PROLIFERATIVA (KI67/MIB-1)
- STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DEI RECETTORI ORMONALI
- STATO DI HER2
- ETA' DELLA PAZIENTE

FATTORI PREDITTIVI

- STATO DEI RECETTORI ORMONALI E LIVELLO DEI RECETTORI ORMONALI
- STATO DI HER2

Documento Alom

Figura 4

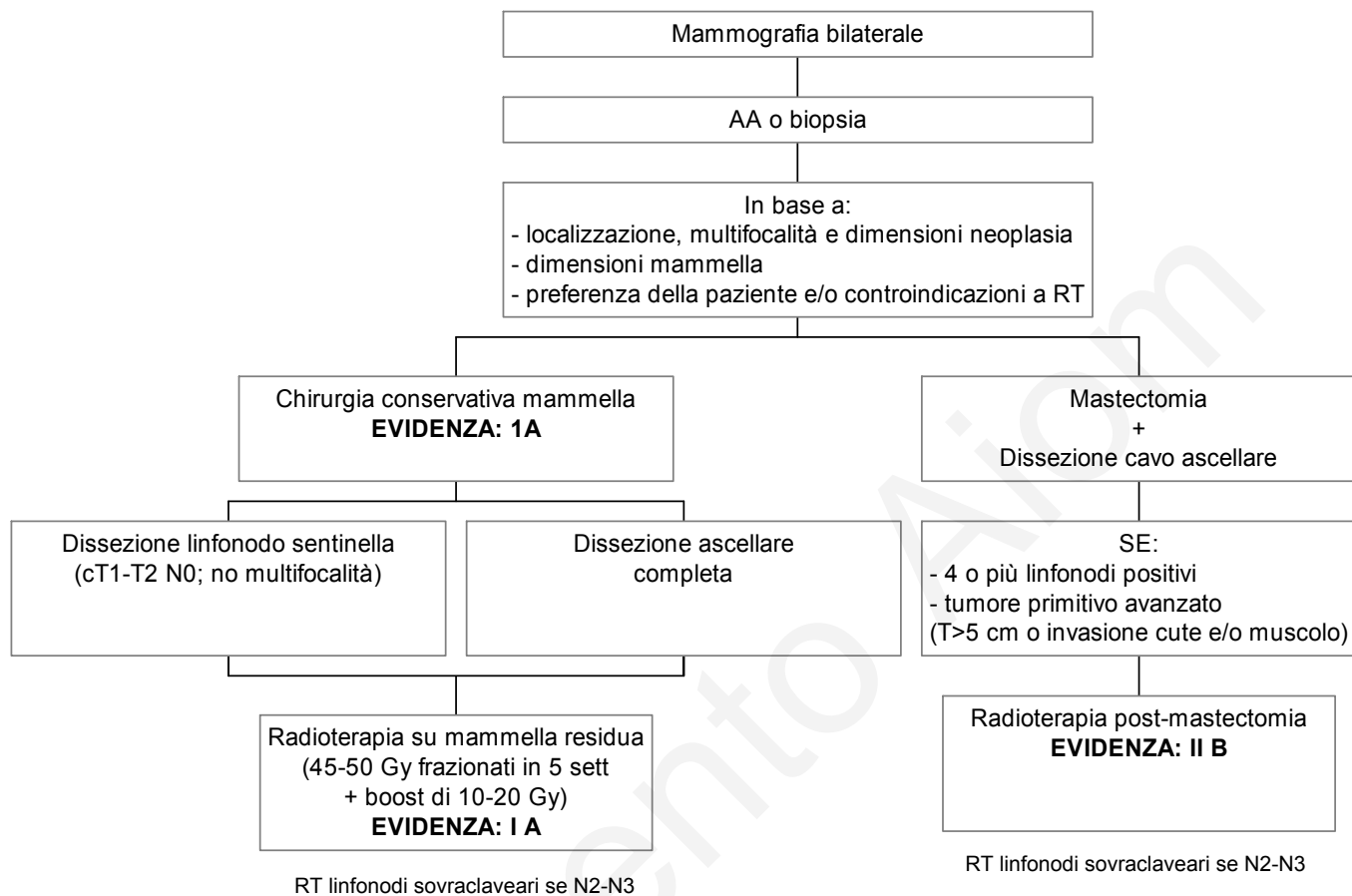
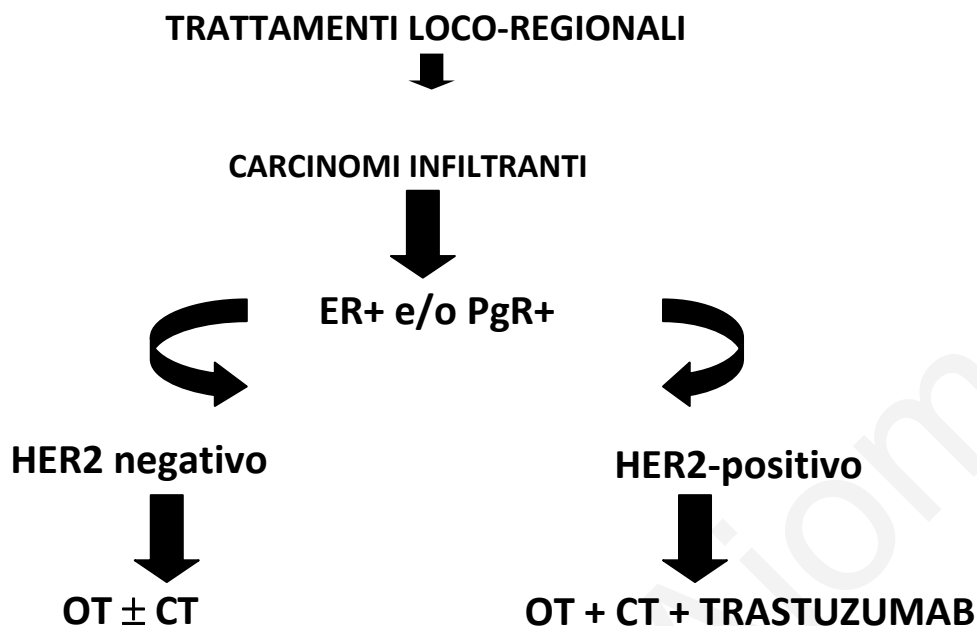


Figura 5

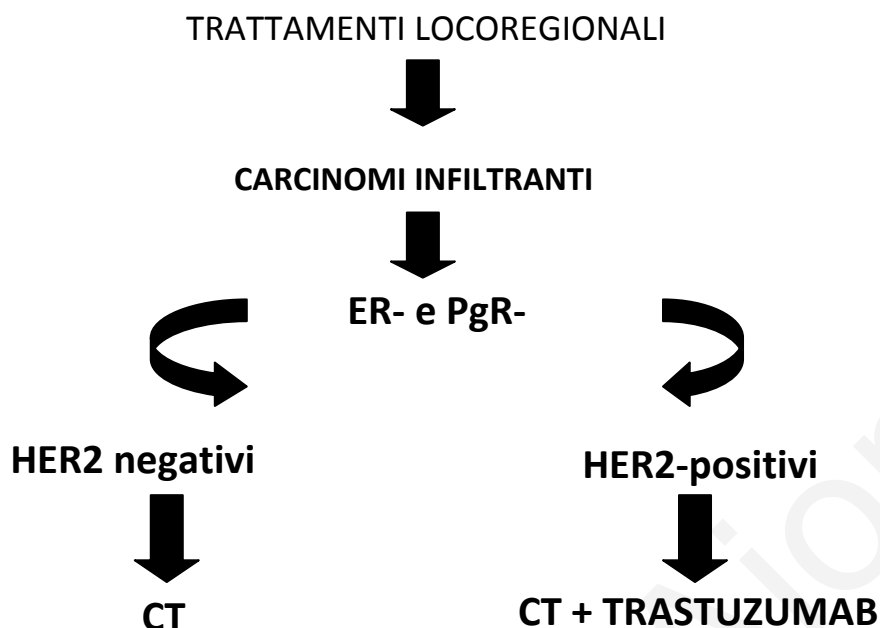


ER+ e/o PgR positivo e HER2 negativo

- **NOTA 1:** In generale, per i tumori microinvasivi (≤ 2 mm, pT1mic) o di piccole dimensioni (≤ 5 mm, pT1a) e linfonodi ascellari negativi (pN0) si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante oppure la sola endocrinoterapia adiuvante
- **NOTA 2:** In merito alla prescrizione di endocrinoterapia adiuvante nel caso di tumori microinvasivi, la determinazione dei recettori ormonali deve essere effettuata sulla componente microinvasiva quando questo è possibile. Se questo non è possibile non vi è indicazione alla terapia endocrina adiuvante in quanto lo stato dei recettori ormonali è da considerarsi sconosciuto
- **NOTA 3** L'aggiunta della chemioterapia alla ormonoterapia deve essere scelta prendendo in considerazione:
 - l'età della paziente
 - le comorbidità della paziente
 - l'istologia (duttale verso lobulare)
 - il rischio globale di ricaduta (pT, pN)
 - i fattori predittivi (grading istologico, livelli di recettori ormonali, indice proliferativo)
- **NOTA 4:** I tumori pT1b-pT1c e pN0 oppure pN1mi possono essere trattati con l'aggiunta della chemioterapia adiuvante all'endocrinoterapia se è presente almeno uno dei seguenti: G3, ER basso, indice proliferativo $\geq 30\%$
- **NOTA 5:** I tumori pN1 devono essere trattati con chemioterapia adiuvante aggiunta all'endocrinoterapia se è presente almeno uno dei seguenti: G3, ER basso, indice proliferativo $\geq 30\%$. Rimane opzionale l'utilizzo della chemioterapia adiuvante aggiunta all'endocrinoterapia nei casi pN1, G1-G2, ER elevato e indice proliferativo $< 30\%$.
- **NOTA 6:** I tumori pN2-pN3 vanno generalmente trattati con la chemioterapia aggiunta all'endocrinoterapia indipendentemente da G, livello di ER, indice proliferativo
- **NOTA 7:** In caso di carcinoma lobulare la chemioterapia adiuvante deve essere il più possibile evitata per la scarsa sensibilità di questo istotipo a tale trattamento. Tuttavia, va considerato l'uso della chemioterapia adiuvante aggiunta all'endocrinoterapia nei casi a più elevato rischio di recidiva sulla base delle dimensioni del tumore (T3/T4) e dello stato linfonodale (pN2-pN3)

ER+ e/o PgR positivo e HER2 positivo

- **NOTA 1:** In generale, per i tumori microinvasivi (≤ 2 mm, pT1mic) o di piccole dimensioni (≤ 5 mm, pT1a) e linfonodi ascellari negativi (pN0) si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante oppure la sola endocrinoterapia adiuvante
- **NOTA 2:** In merito alla prescrizione di endocrinoterapia adiuvante nel caso di tumori microinvasivi, la determinazione dei recettori ormonali deve essere effettuata sulla componente microinvasiva quando questo è possibile. Se questo non è possibile non vi è indicazione alla terapia endocrina adiuvante in quanto lo stato dei recettori ormonali è da considerarsi sconosciuto.
- **NOTA 3:** I tumori HER2-positivi, pT1b, pN0 oppure pN1mi con almeno uno dei seguenti: G3 e/o livelli di ER basso e/o indice proliferativo $\geq 30\%$, possono essere considerati per il trattamento con chemioterapia e trastuzumab in aggiunta all'endocrinoterapia
- **NOTA 4:** I tumori con dimensioni superiori a 1 cm oppure stato dei linfonodi ascellari positivi hanno indicazione al trattamento con trastuzumab e chemioterapia in aggiunta all'endocrinoterapia



ER e PgR negativi e HER2 negativo

- NOTA 1: In generale, per i tumori microinvasivi (≤ 2 mm, pT1mic) o di piccole dimensioni (≤ 5 mm, pT1a) e linfonodi ascellari negativi (pN0) si può decidere di non somministrare chemioterapia adiuvante
- NOTA 2: Nei tumori pT1b e pN0 oppure per i tumori inferiori a 1 cm (pT1a-pT1b) e pN1mi si può considerare l'utilizzo della chemioterapia adiuvante
- NOTA 3: Per tutti i tumori con dimensioni superiori a 1 cm è indicata chemioterapia adiuvante

ER e/o PgR negativi e HER2 positivo

- NOTA 1: In generale, per i tumori microinvasivi (≤ 2 mm, pT1mic) o di piccole dimensioni (≤ 5 mm, pT1a) e linfonodi ascellari negativi (pN0) si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante
- NOTA 2: Nei tumori pT1b e pN0 oppure per i tumori inferiori a 1 cm (pT1a-pT1b) e pN1mi si può considerare l'utilizzo della chemioterapia adiuvante e trastuzumab
- NOTA 3: Tutti i tumori con dimensioni superiori a 1 cm devono essere trattati con chemioterapia e trastuzumab

NOTA: ISTOTIPI SPECIALI

- I tumori tubulari, mucinosi e papillari hanno una prognosi migliore rispetto ai tumori duttali. Pertanto, soprattutto in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari, possono essere trattati con la sola endocrinoterapia, e se di dimensioni inferiori a 1 cm, possono anche non ricevere alcun trattamento sistemico.
- Alcuni tipi di carcinoma mammario ER negativo, PgR negativo e HER2 negativo quali il carcinoma midollare e l'adenoido cistico hanno una prognosi più favorevole rispetto al carcinoma duttale NAS ed in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari non necessitano di trattamenti sistemici

Figura 6

ORMONOTERAPIA ADIUVANTE



* Alla diagnosi

** Solo per le pazienti in premenopausa che passano allo stato postmenopausale dopo 5 anni di tamoxifene

*** Nelle pazienti a basso rischio di ripresa o se controindicazioni all'uso degli inibitori dell'aromatasi o per scelta della paziente

**** Opzione di scelta nei casi N2-N3 (alto rischio di recidiva) (EVIDENZA IIA)

Figura 7

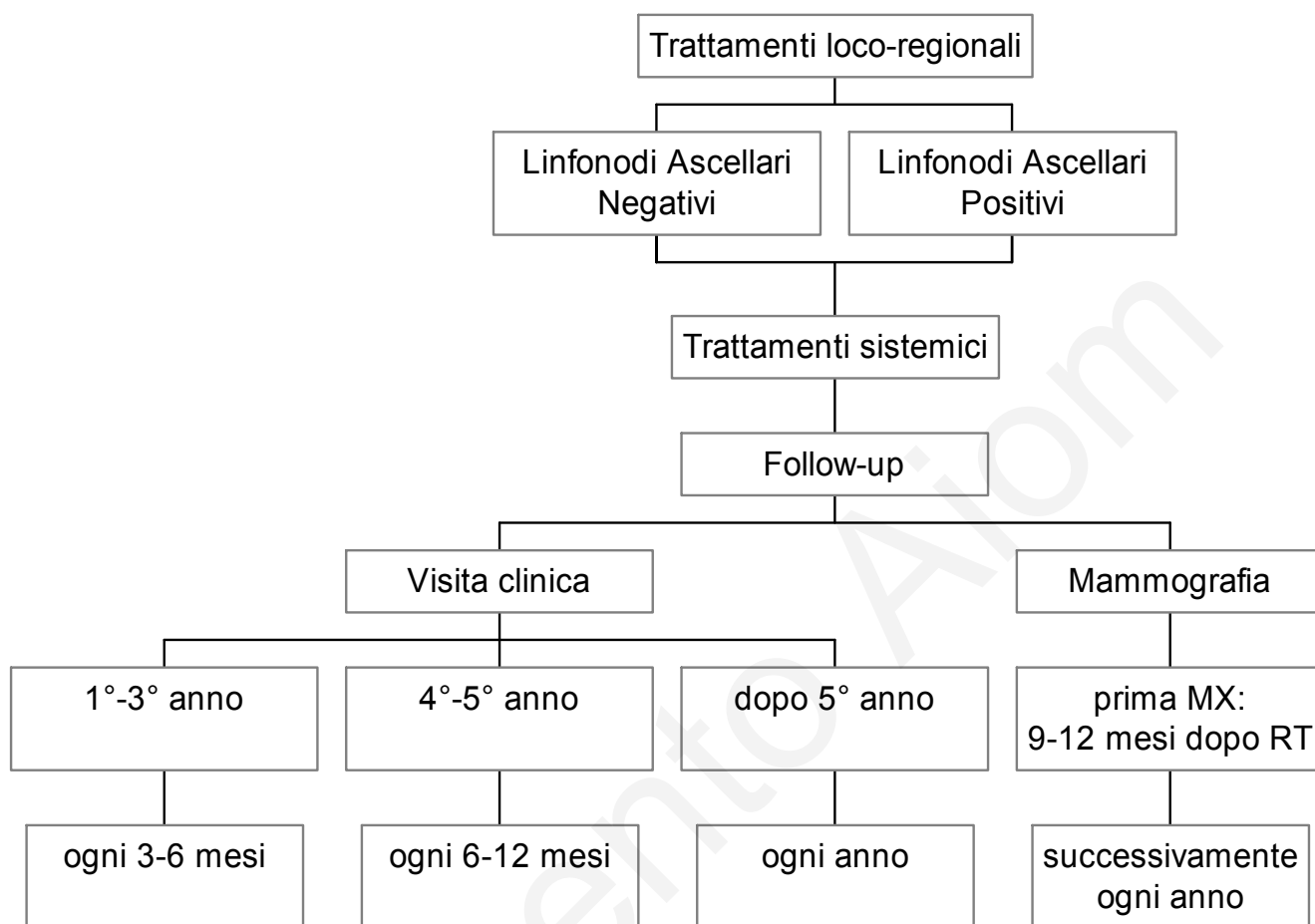


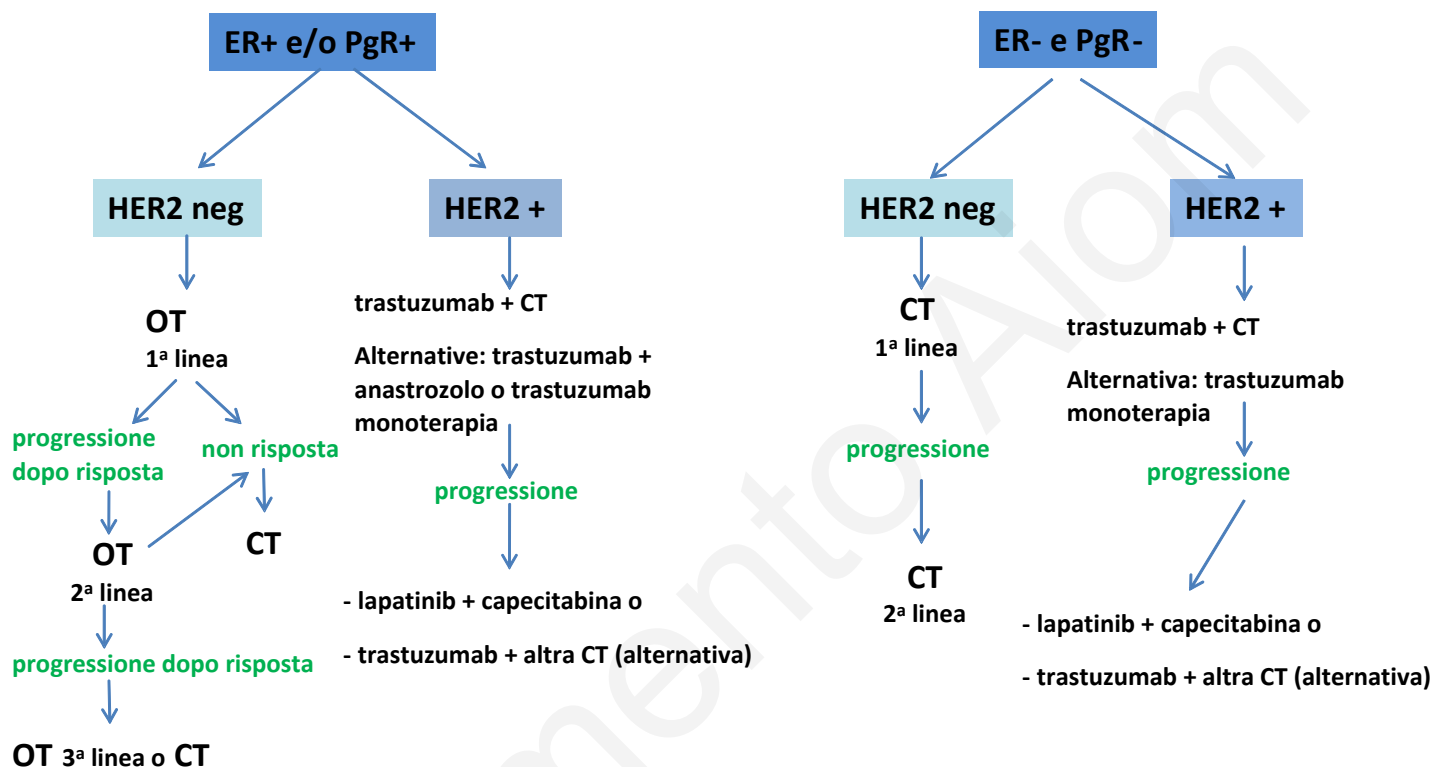
Figura 8

| CLINICHE | BIOLOGICHE |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Estensione della malattia | Stato di ER |
| Sedi di malattia (viscerali vs non viscerali) Lesioni ad alto rischio di vita | Stato di PgR |
| Intervallo libero da malattia | Stato di HER2 |
| Precedenti trattamenti adiuvanti e/o per la malattia metastatica | |
| Comorbidità e Performance Status | |
| Richieste e preferenze della paziente | |

Documento Aiom

Figura 9

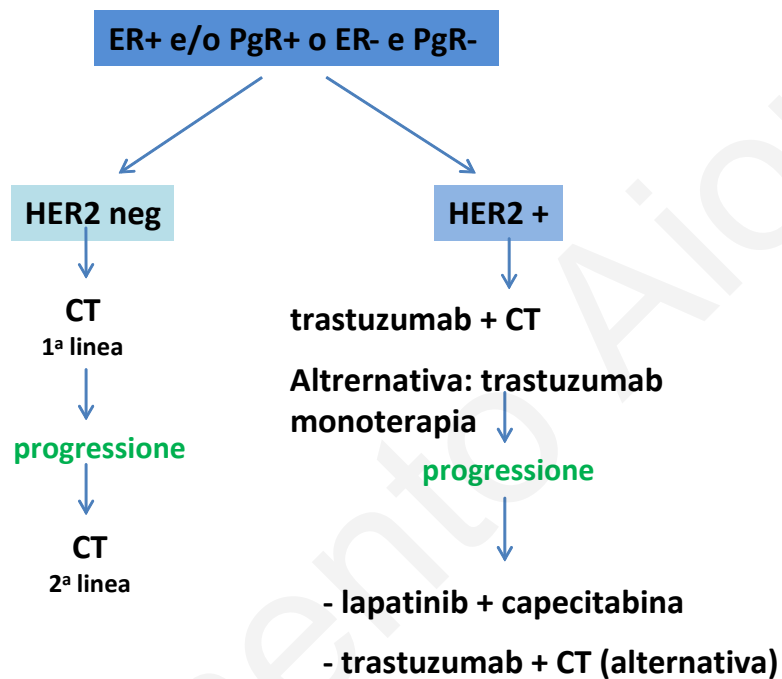
Sedi non viscerali o viscerali ma in numero limitato e malattia indolente



+ difosfonati nelle pazienti con metastasi ossee

Figura 10

Sedi viscerali o malattia aggressiva



+ difosfonati nelle pazienti con metastasi ossee

Figura 11

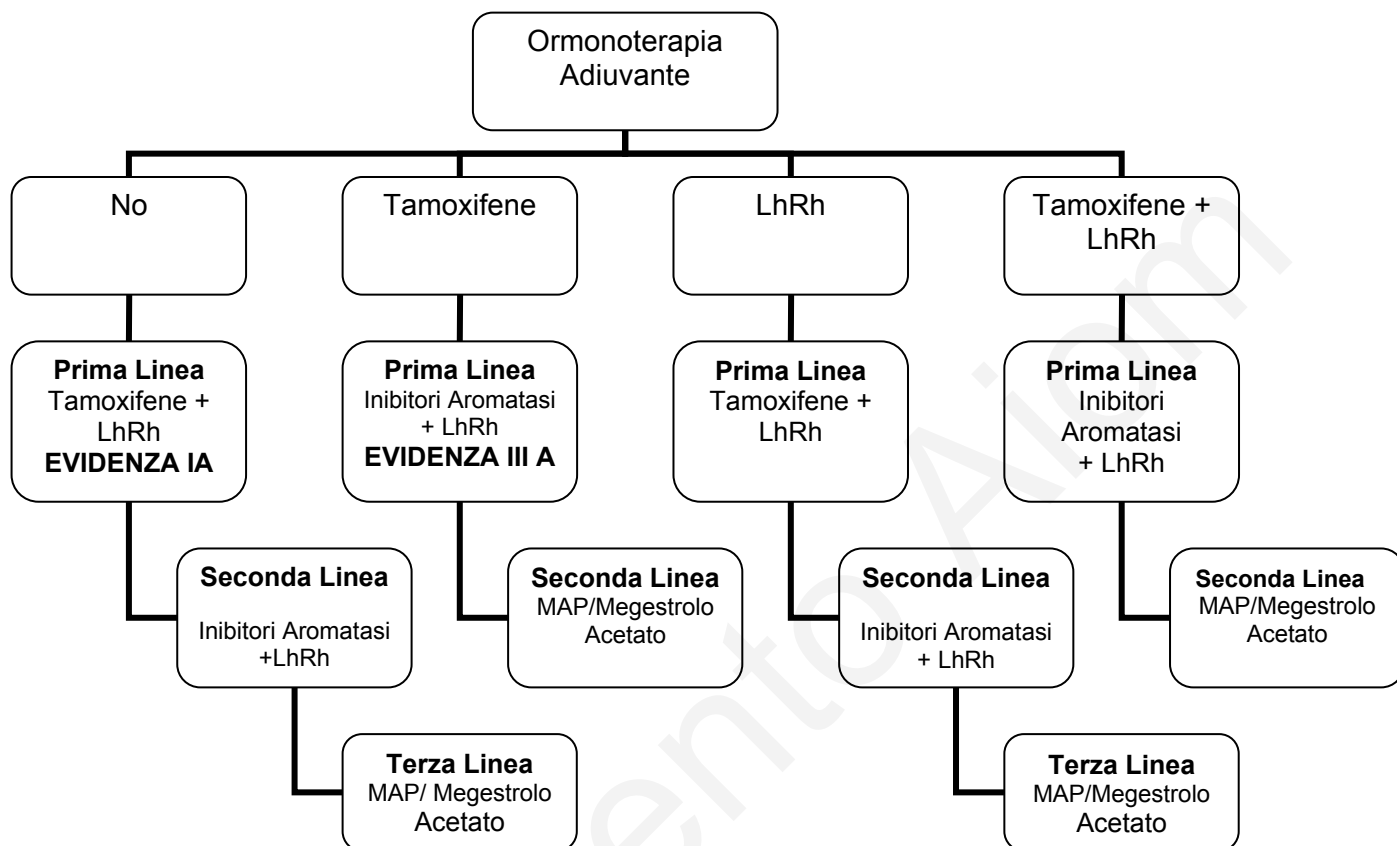
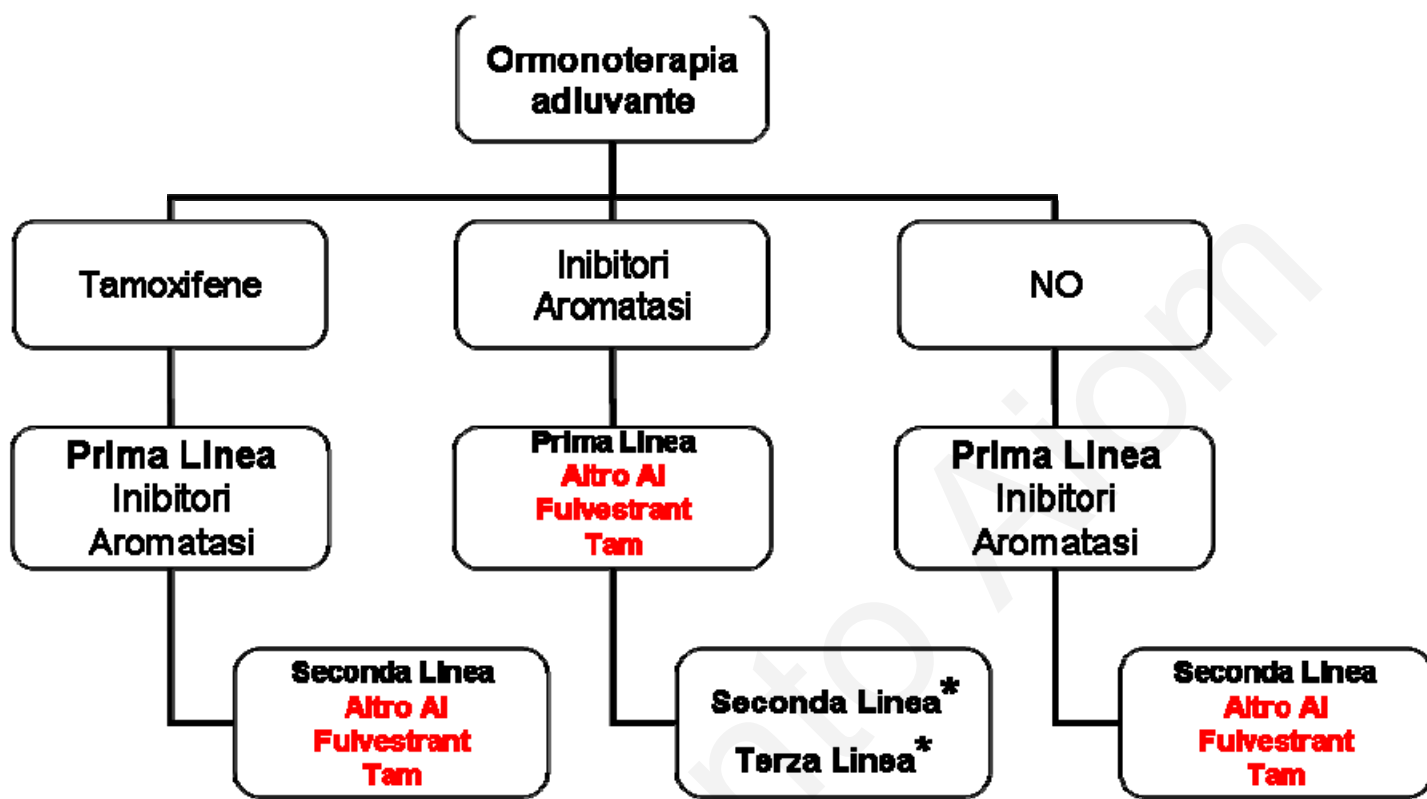


Figura 12



*Altro AI, Fulvestrant, Tamoxifene, MAP/Megestolo Acetato in base ai precedenti trattamenti

14. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ¹ Zannetti R, Gafà L, Pannelli 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. *N Engl J Med* 356: 1670-1674, 2007
- ³ Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 299:1036-1045, 2008
- ⁴ Ravdin P. The changes in breast cancer incidence: a result of recent changes in hormone use by postmenopausal women? *The Breast* 18 (suppl 1): S1, abstract S3, 2009
- ⁵ PDQ: "Breast cancer: Screening" (www.nci.nih.gov).
- ⁶ McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal* 321: 624-628, 2000
- ⁷ PDQ: "Genetics of breast and ovarian cancer" (www.nci.nih.gov)
- ⁸ Hackshaw AK and Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis *British Journal Cancer* 88:1047-1053, 2003
- ⁹ 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
- ¹⁰ Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 63(9):1816-1822, 1989
- ¹¹ Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst* 92(12): 971-976, 2000
- ¹² 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
- ¹³ "NCI Statement on Mammography Screening" (www.newscenter.cancer.gov)
- ¹⁴ US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 151: 716-726, 2009
- ¹⁵ Huang CS, Chen HH, Hsu GC, et al. A population-based cross-over randomized controlled trial of breast cancer screening with mammography and ultrasound for women aged 40 to 49 years in Taiwan. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; abstract 75, oral presentation at general session 6, Dec 12th, 2009
- ¹⁶ Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years. *Cancer* 2010, published online
- ¹⁷ Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, et al. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 26: 386-391, 2008
- ¹⁸ Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 26: 3248-3258, 2008
- ¹⁹ Mc Laughlin SA, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2009
- ²⁰ Camps J, Sentis M, Ricart V, et al. How to deal with additional findings seen in pre-therapeutic breast MRI and their impact on therapeutic approach. A prospective longitudinal single-institutional study in 465 patients, *San Antonio Breast Cancer Symposium*, poster 4023, 2009
- ²¹ Lehman CD, Silbergeld J, De Martini WB, et al. MRI detection of otherwise occult malignancies in women recently diagnosed with breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, poster 4017, 2009
- ²² National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Genetic/familial High-Risk assessment breast and ovarian. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf
- ²³ American Cancer Society Breast Cancer: early detection http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_6x_Breast_Cancer_Early_Detection.asp Accessed March 23, 2010
- ²⁴ Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 7: 18-27, 2010
- ²⁵ Yankaskas BC, Haneuse S, Kapp JM et al. Performance of first mammography examination in women younger than 40 years. *J Natl Cancer Inst* 102: 692-701, 2010
- ²⁶ 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
- ²⁷ 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
- ²⁸ 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
- ²⁹ Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography in a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) *Lancet* 365:1769-1778, 2005

- ³⁰ 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
- ³¹ 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
- ³² Warner E, Hill KA, Causer P, et al. A prospective study of breast cancer incidence and stage distribution in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without MRI. San Antonio Breast Cancer Symposium; abstract 26, oral presentation at general session 2, Dec 10th, 2009
- ³³ 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
- ³⁴ Berrington de Gonzales A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated Risk of radiation-induced Breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer* 101:205-209, 2009
- ³⁵ 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
- ³⁶ *Histopathology* 19; 403-410, 1991
- ³⁷ 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
- ³⁸ Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer *J Natl Cancer Inst* 101: 736-750, 2009
- ³⁹ Honrado E, Benitez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathol* 18: 1305-1320, 2005
- ⁴⁰ Sparano JA and Paik S Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 26: 721-728, 2008
- ⁴¹ Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70 gene-profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 26:729-735, 2008
- ⁴² Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch.* 438(3): 221-7, 2001
- ⁴³ 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
- ⁴⁴ Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. .One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 13(16): 4807-4811, 2007
- ⁴⁵ Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer* 122(11): 2562-7, 2008
- ⁴⁶ Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO, et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg* 247: 136-142, 2008
- ⁴⁷ 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
- ⁴⁸ De Boer M, van Deurzen CHM, van Dijk JAAM et al. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *New Engl J Med* 361:653-663, 2009
- ⁴⁹ Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 98:262-272, 2006
- ⁵⁰ Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 107: 309-330, 2008
- ⁵¹ Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 729-735, 2009
- ⁵² 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
- ⁵³ Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 25: 118-145, 2007
- ⁵⁴ Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer *J Clin Oncol* 28: 2784-2795, 2010
- ⁵⁵ Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 5287-5312, 2007
- ⁵⁶ Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine* 127(11): 1013-1022, 1997
- ⁵⁷ Dunne C, Burke JP, Morrow M, and Kell MR. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 27:1615-1620, 2009

- ⁵⁸ 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
- ⁵⁹ 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
- ⁶⁰ 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
- ⁶¹ 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
- ⁶² 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 Zealand: randomised controlled trial. *The Lancet* 362:95-102, 2003
- ⁶³ 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
- ⁶⁴ Hughes L, Wang M Page D et al Five year results of inergroup study E5194: local excision alone(without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) *Breast Cancer Res Treat* 100 (suppl 1): S15, abstract 29, 2006
- ⁶⁵ Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001
- ⁶⁶ Bryant J, Land S, Allred C, et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *Breast* 12: S9, (suppl 1), abstr S24, 2003
- ⁶⁷ 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: 1993-2000, 1999
- ⁶⁸ Cuzick J, SestaK I, Pinder SE, et al. Beneficial effect of tamoxifen for women with DCIS: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial in women with locally excised DCIS. *Cancer Res (suppl)* 69:493s (abstract 34), 2010
- ⁶⁹ 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
- ⁷⁰ 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
- ⁷¹ 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* 295:2727-2741, 2006
- ⁷² 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
- ⁷³ 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
- ⁷⁴ 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* 347:1233-1241, 2002
- ⁷⁵ 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
- ⁷⁶ 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
- ⁷⁷ 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
- ⁷⁸ 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
- ⁷⁹ 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
- ⁸⁰ 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
- ⁸¹ 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
- ⁸² Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: the Emory Experience. *Surg Oncol* 2003; 12: 265-269.
- ⁸³ Downes KJ, Glatt SB, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option in patients with high risk breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 906-913.
- ⁸⁴ Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 462-466.
- ⁸⁵ Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 235: 814-819.

- ⁸⁶ Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 620-626.
- ⁸⁷ 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
- ⁸⁸ Orr R. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – A Bayesian meta-analysis. Proc. 51st SSO Annual Cancer Symposium & 1st World Congress of Surgical Oncology, 1998
- ⁸⁹ 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
- ⁹⁰ Greco M, Agresti R, Cascinelli N, et al. Breast cancer patients treated without axillary surgery; clinical implications and biologic analysis. *Anna Surg* 232: 1-7, 2000
- ⁹¹ Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for sentinel node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 7703-7720, 2005
- ⁹² Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-553
- ⁹³ Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ten year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 251: 595-600, 2010
- ⁹⁴ Canavese G, Catturich A et al. Sentinel lymph node biopsy compared to complete axillary dissection for staging early breast cancer: results of a randomized trial. *Ann Oncol* 20; 1001-1007, 2009
- ⁹⁵ Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 98: 599-609, 2006
- ⁹⁶ Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial *Lancet Oncol* 11: 927-933, 2010
- ⁹⁷ Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 93:539-546, 2006
- ⁹⁸ Veronesi P, Rodriguez J Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *The Breast*, 18(Suppl1:S11 (abstr S27), 2009
- ⁹⁹ Dixon JM and Cody HS 3rd. Role of sentinel node biopsy in patients having neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Oncol* 36 (5): 511-513, 2010
- ¹⁰⁰ Liu Su, Melstrom L, Yao K, et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Surg Oncol* 101 (4): 283-291, review, 2010
- ¹⁰¹ Giuliano AE, McCall L, Beitsch PD, et al. ACOSOG Z0011: A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1-2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node. Proc Am Soc Clin Oncol 28: 18s, abstract CRA506, oral presentation loco-regional and adjuvant therapy, Chicago, 2010
- ¹⁰² 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
- ¹⁰³ START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 9: 331-341, 2008
- ¹⁰⁴ START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 371: 1098-1107, 2008
- ¹⁰⁵ H. Bartelink et al. *J Clin Oncol* 25: 3259-3265, 2007
- ¹⁰⁶ 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
- ¹⁰⁷ Overgaard M. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in International consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother. Oncol.* 2007. 82:247-253.
- ¹⁰⁸ Hershman DL, Wang X, McBride R. *Int J Rad Oncol Biol Physics*; 65: 1353-1360, 2006
- ¹⁰⁹ <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~ebctcg/local2000/paper.pdf>
- ¹¹⁰ Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 15s, abstract 507, presented oral abstract session, breast cancer – loco-regional and adjuvant therapy, 2010
- ¹¹¹ 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
- ¹¹² 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 - ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004
- ¹¹³ Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 138:1253-1256, 2003
- ¹¹⁴ Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*, published online June 5, 2010
- ¹¹⁵ Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol.* 84(1):84-101, 2007

- ¹¹⁶ 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
- ¹¹⁷ Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101:736-750, 2009
- ¹¹⁸ Cristofanilli M, Gonzales-Angulo A, Sneige N et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol*. 23:41-48, 2005
- ¹¹⁹ Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 17:1228-1233, 2006
- ¹²⁰ Peto R, Davies C on behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter) international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women-preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 106 suppl 1 late breaking abstract, 2007
- ¹²¹ Gray RG, Rea DW, Handley K et al. ATTmo (adjuvant Tamoxifen To offer more?): randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive (ER+) or ER untested breast cancer Preliminary results. *J Clin Oncol* 26:10s (abstract 513), 2008
- ¹²² Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal, node-positive estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Breast Cancer Res Treat*; 88 (suppl 1) (abs 37), 2004
- ¹²³ Blencowe NS, Reichl C, Gahir J et al. The use of Nolvadex in the treatment of generic tamoxifen-associated small joint arthralgia. *The Breast* 19: 243-245, 2010
- ¹²⁴ Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K et al Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 3837-3845, 2007
- ¹²⁵ Schroth W, Antoniadou L, Fritz P et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 25:5187-5193, 2007
- ¹²⁶ Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*, 302: 1429-1436, 2009
- ¹²⁷ Dezentjè V. Pharmacogenomics of tamoxifen in relation to disease-free survival in a Dutch cohort of the tamoxifen exemestane adjuvant multinational (TEAM) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*; abstract 510. Oral abstract session – Breast cancer: Loco-regional and adjuvant therapy, 2010
- ¹²⁸ Aubert RE, Stanek EJ, Yao J et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 27:18 suppl, abstract 508, 2008
- ¹²⁹ Dezentjè VO, van Blijderveen NJC, Gelderblom H et al. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 2423-2429, 2010
- ¹³⁰ Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; 28: 509-518.
- ¹³¹ Dowsett M, Allred C, Knox J et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *J Clin Oncol* 26: 1059-1065, 2008
- ¹³² Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 25(25): 3846-3852, 2007
- ¹³³ Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol*. 9(1): 23-28, 2008
- ¹³⁴ Prognostic and predictive value of centrally reviewed ki67 labeling index in postmenopausal women with endocrine responsive disease breast cancer: results from breast international group trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5569-5575.
- ¹³⁵ Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res* 69: 14, 2009
- ¹³⁶ Dubsy PC, Jakesz R, Greil R et al. Two years of tamoxifen followed by 3 years of anastrozole versus 5 years of tamoxifen alone in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: efficacy results from 3714 patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study group (ABCSG) trial 8. *J Clin Oncol* (suppl) 28:75s, abstract 534, 2010
- ¹³⁷ The BIG 1-98 Collaborative Group. The BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *New Engl J Med* 361:766-776, 2009
- ¹³⁸ Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res*. 69: 15, 2009

- ¹³⁹ Rea D, Hasenburger A, Seynaeve C et al. Five years of exemestane as initial therapy compared to 5 years of tamoxifen followed by exemestane: the TEAM trial, a prospective, randomized, phase III trial in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer. *Cancer Res (suppl)* 69: 487s, abstract 11, 2009
- ¹⁴⁰ 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
- ¹⁴¹ Goss PE, Ingle JN, Pater JL et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 26: 1948-1955, 2008
- ¹⁴² Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Outcomes of women who were premenopausal at diagnosis of early stage breast cancer in the NCIC CTG MA17 trial. *Cancer Res (suppl)* 69: 487s, abstract 13, 2010
- ¹⁴³ Jakesz R, Greil R, Gnani M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 99: 1845-1853, 2007
- ¹⁴⁴ Mamounas E, Jeong J-H, Wickerham L et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-33 trial. *J Clin Oncol* 26: 1965-1971, 2008
- ¹⁴⁵ Hadji P, Body JJ, Apro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 19: 1407-1416, 2008
- ¹⁴⁶ Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 25(36): 5715-5722, 2007
- ¹⁴⁷ Monnier A et al. Meta-analysis presented at EBCC Berlin abstract 222, 2008
- ¹⁴⁸ Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 28: 3411-3415, 2010
- ¹⁴⁹ Pfelner G, Konigsberg R, Singer C, et al. Impact of body mass index (BMI) on endocrine therapy in premenopausal breast cancer patients: an analysis of ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 28: 15s, suppl. abstract 512, presented at oral abstract session breast cancer – loco-regional and adjuvant therapy, 2010
- ¹⁵⁰ Aebi, et al. *The Lancet* 2000.
- ¹⁵¹ 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.
- ¹⁵² 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* 20: 4628-4635, 2002
- ¹⁵³ 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* 39: 1711-1717, 2003
- ¹⁵⁴ Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 1833-1845, 2003
- ¹⁵⁵ Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 4956-4962, 2006
- ¹⁵⁶ Schmid P, Untch M, Kossè V, et al. Leuprolin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. *J Clin Oncol* 25: 2509-2515, 2007
- ¹⁵⁷ 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* 18: 2718-2727, 2000
- ¹⁵⁸ 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 5. *J Clin Oncol* 20: 4621-4627, 2002
- ¹⁵⁹ 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 randomized trial with a 7 years median follow-up. *Eur J Cancer* 32, 2996
- ¹⁶⁰ Rochè H, Kerbrat P, Bonnetere 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 randomized trial. *Ann Oncol* 17: 1221-1226, 2006
- ¹⁶¹ Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 23: 5973-5982, 2005
- ¹⁶² Arriagada R, Le MG, Spielmann M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 16: 389-396, 2005
- ¹⁶³ The Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group. *J Natl Cancer Inst* 99: 516-525, 2007
- ¹⁶⁴ 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), 5973-5982, 2005

- ¹⁶⁵ 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, (suppl 1), 2001
- ¹⁶⁶ LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists 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
- ¹⁶⁷ Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360:679-691, 2009
- ¹⁶⁸ Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Mature results from ABCSG-12: adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *J Clin Oncol (suppl)* 28: 75s, abstract 533, 2010
- ¹⁶⁹ Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Role of luteinizing hormone-releasing hormone analog (LHRHa) triptorelin in preserving ovarian function during chemotherapy for early breast cancer patients: results of a multicenter phase III trial of Gruppo Italiano Mammella (GIM) group. *J Clin Oncol (suppl)* 28:74s, abstract 528, 2010
- ¹⁷⁰ 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.
- ¹⁷¹ 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
- ¹⁷² 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
- ¹⁷³ 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
- ¹⁷⁴ Budman DR, Berry DA, Cirincione 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
- ¹⁷⁵ Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from the adding sequential paclitaxel 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
- ¹⁷⁶ 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* 19 (3): 602-11, 2001
- ¹⁷⁷ Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 15: 3103-3110, 2001
- ¹⁷⁸ 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* 27: 8966-8970, 1991
- ¹⁷⁹ 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
- ¹⁸⁰ Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2474-2481, 2009
- ¹⁸¹ Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 100: 805-814, 2008
- ¹⁸² 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* 8: 1073-1079, 2002
- ¹⁸³ 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, (abstr 550), 2007
- ¹⁸⁴ Del Mastro L, Costantini M, Durando A et al. Cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil vs epirubicin plus paclitaxel for node-positive early breast cancer patients: a randomized, phase III study of Gruppo Oncologico Nord-Ovest- Mammella Intergruppo Group. *J Clin Oncol* 26: suppl, abstract 516, 2008
- ¹⁸⁵ Fountzilas G, Skarlos D, Dafni U, et al: Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 16:1762-1771, 2005
- ¹⁸⁶ Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302-2313, 2005
- ¹⁸⁷ 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
- ¹⁸⁸ Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol* 26: 4092-4099, 2008

- ¹⁸⁹ Brain EG, Bachelot T, Serin D, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. *JAMA* 293: 2367-2371, 2005
- ¹⁹⁰ Francis P, Crown J, Di Leo A et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100:121-133, 2008
- ¹⁹¹ 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, (abstr LBA520), 2006
- ¹⁹² Evans TR, Yellowlees A, Devine I et al. 5-year outcome for women randomised in a phase III trial comparing doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) with doxorubicin and docetaxel (D) as primary medical therapy of breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol suppl* 26: 16s (abstract 540), 2008
- ¹⁹³ Ellis PA, Barrett-Lee PJ, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT) an open-label, phase III, randomised, controlled trial. *Lancet* 373:1681-1692, 2009
- ¹⁹⁴ Nitz U, Huober JB, Lisboa B et al: Interim results of Intergroup EC-Doc trial: a randomized multicenter phase III trial comparing adjuvant comparing adjuvant CEF/CMF to EC-docetaxel in patients with 1-3 positive lymph nodes. *J Clin Oncol*; 26: 10s (abstract 515), 2008
- ¹⁹⁵ Mavroudis D, Malamos N, Papakotoulas P et al. Randomized phase III trial comparing the sequential administration of docetaxel followed by epirubicin plus cyclophosphamide versus FE75C as adjuvant chemotherapy in axillary lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*; 26:11s (abstract 521), 2008
- ¹⁹⁶ Bear, H.D. 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* 24, 2019-2027, 2006
- ¹⁹⁷ Polyzos A, Malamos N, Boukovinas I et al FEC versus sequential docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with axillary node-positive early breast cancer: a randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) Breast Cancer Res Treat (Epub ahead of print), 2009
- ¹⁹⁸ De Laurentiis M, Cancelli G, D'Agostino D, et al: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials *J Clin Oncol* 26: 44-53, 2008
- ¹⁹⁹ Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxan with 8-cycle taxan as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: results of N-SAS-BCO2 trial *J Clin Oncol Suppl* 27:15S(abstract 516), 2009
- ²⁰⁰ Etienne GC Brain, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. *JAMA* 293: 2367-2371, 2005
- ²⁰¹ 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
- ²⁰² Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735 *J Clin Oncol* 27, 1177-1183, 2009
- ²⁰³ Martin M., Iluch A, Segui M et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: five-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 26:16s (abstract 542), 2008
- ²⁰⁴ Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 358: 1663-71, 2008
- ²⁰⁵ Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295: 2356, 2006
- ²⁰⁶ 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*. 97: 1724-1733, 2005
- ²⁰⁷ 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
- ²⁰⁸ 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
- ²⁰⁹ 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
- ²¹⁰ Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive adjuvant breast cancer trial. *Cancer Res (suppl)* 69, abstract 80, 2009
- ²¹¹ 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
- ²¹² Gianni L, Goldhirsch A, Gelber RD et al. Update of the HERA trial and the role of 1 year trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer. *The Breast* 18(Suppl.1):S11 (abstract S25), 2009
- ²¹³ 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*
- ²¹⁴ 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

- ²¹⁵ Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbina, with and without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer trial. *J Clin Oncol* 27: 5685-5692, 2009
- ²¹⁶ Spielmann M, Rochè H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial *J Clin Oncol* 27: 6129-6134, 2009
- ²¹⁷ Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 26: 1231-1238, 2008
- ²¹⁸ Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 25(25): 3859-3865, 2007
- ²¹⁹ Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the herceptin adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 28: 3422-3428, 2010
- ²²⁰ Joerger M, Thurlimann B, & Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic adjuvant treatment? *Ann Oncol* advance access published June 20, 2010
- ²²¹ 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
- ²²² 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.
- ²²³ GN Hortobagyi. Can we cure limited breast cancer? *Journal of Clinical Oncology* 20(3): 620-623, 2001
- ²²⁴ 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
- ²²⁵ Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer*. 2007 110: 2420-2427, 2007
- ²²⁶ Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 26: 1275-1281, 2008
- ²²⁷ Guarneri V, Broglio K, Kau SW. Prognostic and predictive value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 24: 1037-1044, 2006
- ²²⁸ Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of pre-operative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 15: 2483-2493, 1997
- ²²⁹ Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of pre-operative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-2685, 1998
- ²³⁰ Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst* 30: 96-102, 2001
- ²³¹ Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil as adjuvant or primary systemic therapy: european cooperative trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2474-2481, 2009
- ²³² van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 19: 4224-4237, 2001
- ²³³ 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
- ²³⁴ Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 10: 778-785, 2010
- ²³⁵ Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 20: 1456-1466, 2002
- ²³⁶ Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 20: 1456-1466, 2002
- ²³⁷ 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
- ²³⁸ Steger GG, Galid A, Gnant M, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14 *J Clin Oncol* 25: 2012-2018, 2007
- ²³⁹ Steger GG, Greil R, Jakesz R, et al. A randomized phase III study comparing epirubicin, docetaxel and capecitabine (ECD) to epirubicin and docetaxel as neoadjuvant treatment for early breast cancer: first results of ABCSG-24. Presented at ECCO 2009
- ²⁴⁰ von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GeparDuo study of the German breast group. *J Clin Oncol* 23: 2676-2685, 2005
- ²⁴¹ Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 23, 2005
- ²⁴² von Minckwitz G, Kummel S, Vogel P, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 100: 552-562, 2008

- ²⁴³ GeparTrio non-responder. *J Natl Cancer Inst* 2008
- ²⁴⁴ Cuppone F, Bria E, Carlini P et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 113: 238-246, 2008
- ²⁴⁵ 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
- ²⁴⁶ 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
- ²⁴⁷ Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 375:377-384, 2010
- ²⁴⁸ Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer. Results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 28: 2024-2031, 2010
- ²⁴⁹ 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
- ²⁵⁰ Eiermann W, Paepke S, Appfelstedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 12:1527-1532, 2001
- ²⁵¹ 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
- ²⁵² Mlineritsch B, Tausch C, Singer C, et al. Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive postmenopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-17). *Breast Cancer Res Treat.* 2007
- ²⁵³ 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
- ²⁵⁴ Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of 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
- ²⁵⁵ Anderson S J, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer *J Clin Oncol* 27: 2466-2473, 2009
- ²⁵⁶ 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, Oxford: Update Software, 2002
- ²⁵⁷ 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
- ²⁵⁸ Lindstrom L, Howell S, Astrom G et al. Controversies in the management of metastatic breast cancer: biologic evaluation of breast cancer- should metastases be biopsied? *ASCO Educational book* e7-e12, 2010; Amir E, Clemons M, Freedman C, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in patients with breast cancer: pooled analysis of two large prospective studies. *J Clin Oncol* 28: 15s, abstract 1007, presented oral abstract session, breast cancer – metastatic, 2010
- ²⁵⁹ Amir E, Clemons M, Freedman C, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in patients with breast cancer: pooled analysis of two large prospective studies. *J Clin Oncol* 28: 15s, abstract 1007, presented at oral abstract session, breast cancer – metastatic, 2010
- ²⁶⁰ Locatelli MA, Curigliano G, Fumagalli L, et al. Should liver metastasis of breast cancer be rebiopsied to improve treatment choice? *J Clin Oncol* 28:18s, abstract CRA1008, presented at oral abstract session, breast cancer – metastatic, 2010
- ²⁶¹ Karlsson E, Lindstrom S, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression. *J Clin Oncol* 28: 15s, abstract 1009, presented at oral abstract session, breast cancer – metastatic, 2010
- ²⁶² 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
- ²⁶³ 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
- ²⁶⁴ 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 trials. *Journal of Clinical Oncology* 19(2): 343-353, 2001
- ²⁶⁵ 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

- ²⁶⁶ Bonnetterre 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 efficacy and tolerability study. *Journal of Clinical Oncology* 18(22): 3748-3757, 2000
- ²⁶⁷ Nabholz 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
- ²⁶⁸ 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
- ²⁶⁹ 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
- ²⁷⁰ 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
- ²⁷¹ 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
- ²⁷² 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
- ²⁷³ Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol.* 26: 1664-1670, 2008
- ²⁷⁴ Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L et al. CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *Cancer Res* 69:491s, abstract 25, 2010
- ²⁷⁵ Robertson JFR, Llombat-Cussac A, Rolski J, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* xx: 4530-4535, 2009
- ²⁷⁶ 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. *J Clin Oncol* 16: 3439, 1998
- ²⁷⁷ Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. (<http://www2.cochrane.org/reviews/en/subtopics/52.html>).
- ²⁷⁸ Gradishar WJ Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in woman with breast cancer *J Clin Oncol* 23:7794-7803,2005
- ²⁷⁹ Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Significantly longer prerogression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first line therapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 3611-3619, 2009
- ²⁸⁰ Twelves C, Loesch D, Blum JL et al. A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* (suppl) 28: 958s, abstract CRA 1004, 2010
- ²⁸¹ 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, (abstr 291), 2000
- ²⁸² 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. *N Engl J Med* 344(11): 783-792, 2001
- ²⁸³ M, Coggi 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
- ²⁸⁴ 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 advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 96: 759-769, 2004
- ²⁸⁵ 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
- ²⁸⁶ Pegram M, Forbes J, Pienkowski T et al BCIRG 007: first overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC) *J Clin Oncol* suppl 25: 964s (abstract LBA 1008), 2007
- ²⁸⁷ Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al . Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 27:5529-5537, 2009
- ²⁸⁸ ASCO 2010
- ²⁸⁹ Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt m et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positivite advanced breast cancer: a German Breast Group26/International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27:1999-2006 ,2009

- ²⁹⁰ Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo A M et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 28:1124-1130, 2010
- ²⁹¹ Gomez HL, 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
- ²⁹² Geyer CE, Forster J, Lindquist et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 355:2733-2743, 2007
- ²⁹³ Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 117: 577-589, 2009
- ²⁹⁴ Johnston S, Pippin J jr, Pivot X et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 5538-5546, 2009
- ²⁹⁵ Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007
- ²⁹⁶ Miles DW, Chan A, Dirix LY et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer *J Clin Oncol*, 28, 2010
- ²⁹⁷ Miles DW, Chan A, Romiue G, et al. Final overall survival results from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II AVADO study of Bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of locally recurrent or metasattic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, abstract 41, presented at General Session 4, Dec 11th, 2009
- ²⁹⁸ Robert NJ, Dieras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) .*J Clin Oncol Suppl.* 27: 42s (abstract 1005), 2009
- ²⁹⁹ Brufsky A, Bondarenko IN, Smirnov V, et al. Ribbon-2: a randomized, bouble-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2 negative metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium, abstract 42, presented at General Session 4, Dec 11th, 2009
- ³⁰⁰ O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol (suppl)* 28:115s, abstract 1005, presented at oral abstract session, breast cancer – metastatic, Chicago, 2010
- ³⁰¹ 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
- ³⁰² 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
- ³⁰³ 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
- ³⁰⁴ Chang JT, Green L, Beitz J, et al. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 349:1676-1679, 2003
- ³⁰⁵ Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. Letter to the Editor. *The Oncologist* 10:304-305, 2005
- ³⁰⁶ 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
- ³⁰⁷ 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* 23: 8580-8587, 2005
- ³⁰⁸ 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
- ³⁰⁹ Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate *Acta Orthopaedica* 80: 413-415, 2009; Odvina CV, Levy S, Rao S, et al. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol* 72: 161-168, 2010
- ³¹⁰ Black DM., Delmas PD, Eastell R, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822, 2007
- ³¹¹ Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 168:826-831, 2008
- ³¹² Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al. Adjuvan treatment with Zoledronic Acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 01/04). San Antonio Breast Cancer Symposium 2010; abstract S4-5. Ora presentation at Session 4, 2011, 10th December.
- ³¹³ Stopeck A, de Boer R, Fujiwara Y et al. A comparison of denosumab versus zoledronic acid for the prevention of skeletal-related events in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer Res* 69 (suppl 1): 490s, abstract 22, 2009
- ³¹⁴ Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*, 28 published ahead of print on November 8, 2010
- ³¹⁵ 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

- ³¹⁶ 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
- ³¹⁷ 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
- ³¹⁸ Alberg AJ and Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drug Aging* 18: 761-772, 2001
- ³¹⁹ 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
- ³²⁰ Holmes FF. Clinical course of cancer in the elderly. *Cancer Control* 1: 108-114, 1994
- ³²¹ Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women –features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 101: 1302-1310. 2004
- ³²² Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 41: 779-785, 2005
- ³²³ Pierga JY, Girre V, Laurence V, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 13: 369-375. 2004
- ³²⁴ Fyles A, McCreedy 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
- ³²⁵ 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
- ³²⁶ 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
- ³²⁷ Smith BD, Gross CP, Smith GL, et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 681-690. 2006
- ³²⁸ Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, et al. Breast cancer in octogenarians . *Cancer*. 106: 1664-1668, 2006
- ³²⁹ Bernier J, Viale G, Orecchia R, et al Partial irradiation of the breast : Old challenges , new solutions. *Breast* 15: 466-475; 2006
- ³³⁰ Rames HS, Jain S, Audisio RA: Implications of aging in surgical oncology. *Cancer J* 11: 488-484, 2005
- ³³¹ Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch a, et al. *Breast Cancer*. *Lancet* 365:1727-1741, 2005
- ³³² 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
- ³³³ Samain E, Schauvliège F, Marty J. Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 46: 115-120, 2003
- ³³⁴ 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
- ³³⁵ 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.cochrane.org/reviews/en/ab004272.html>
- ³³⁶ Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 9: 497-506, 2004
- ³³⁷ Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonate to letrozole: the Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast*, 15:530-540, 2006
- ³³⁸ Brufsky A, Dong M, Lund K, et al. Twenty-four month follow-up of the effect of zoledronic acid (ZA) on aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (BCa) receiving adjuvant letrozole. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 14-17 , abstract 5060, 2006
- ³³⁹ Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, et al. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncol* 13: 61-66, 2004
- ³⁴⁰ Bender CM, Sereika SM, Ryan CM, et al. Memory impairments with anastrozole versus tamoxifen therapy in women with early stage breast cancer. 28th San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 8-11 , abstract 6074, 2005
- ³⁴¹ Jenkins V, Atkins L, Ambrosine L, et al. Preliminary results from the IBIS II (prevention) cognitive sub-protocol. 29th San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 14-17 , abstract 6074, 2006
- ³⁴² 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
- ³⁴³ 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
- ³⁴⁴ Berry DA, Cirincione 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
- ³⁴⁵ 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
- ³⁴⁶ 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 Clin Oncol* 8: 1005-1018, 1990

- ³⁴⁷ Fargeot P, Bonnetterre 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 breast cancer patients: 6year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. *J Clin Oncol* 23: 4622-4630, 2004
- ³⁴⁸ 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
- ³⁴⁹ Nuzzo F, Morabito A, De Maio E, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: Safety data from the multicentre phase 3 randomised ELDA trial. *Crit Rev Hematol* 66(2): 171-180, 2008
- ³⁵⁰ Muss HB, Berry DL, Cirrincione C, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer *New Engl J Med*. 360:2055-2065, 2009
- ³⁵¹ Crivellari D, Bonetti M, Castiglione G, Gertsh M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, 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
- ³⁵² Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 19 (July 1), 2006: pp. 3187-3205
- ³⁵³ 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
- ³⁵⁴ Joensuu H, Ejlersen B, Lonning PE. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. *Acta Oncol* 44: 23-31, 2005
- ³⁵⁵ Bottini A, Generali D, Brizzi MP, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol* 24: 3623-3628, 2006
- ³⁵⁶ Miles D, Von Minckwitz G, Seidman A. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 7:13-19, 2002
- ³⁵⁷ 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
- ³⁵⁸ Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, 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
- ³⁵⁹ 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
- ³⁶⁰ Crivellari D, Lombardi D, Corona G, et al. Innovative schedule of oral idarubicin in elderly patients with metastatic breast cancer: comprehensive results of phase II multi-institutional study with pharmacovigilance drug monitoring. *Ann Oncol* 17: 807-812, 2006
- ³⁶¹ Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med* vol 137, n 8, 678-687, 2002
- ³⁶² Guinee VF, Olsson H, Moller T et al: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 343:1587-1589, 1994
- ³⁶³ Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 67:869-872, 1991
- ³⁶⁴ Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060; Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology* 2001;15: 39-46)
- ³⁶⁵ Barnavon Y, Wallach MK: Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 171: 347-352, 1990
- ³⁶⁶ Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;Jan 29; 5:10
- ³⁶⁷ 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
- ³⁶⁸ Giancalone PL, Laffargue F, Benos P: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 86:2266-2272, 1999