



Aiom

**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano
tel. 02.70630279, fax 02.2360018
email: aiom.mi@tiscalinet.it
www.aiom.it www.oncologiaonline.org

Neoplasie della mammella

LINEE GUIDA PER



Ai m

Indice

Le Linee Guida AIOM: la storia continua	3
1 Epidemiologia e screening	7
1.1 Incidenza e mortalità	
1.2 Fattori di rischio	
1.3 Screening	
2 Istologia e classificazione	8
2.1 Classificazione istologica	
2.2 Classificazione e stadiazione	
2.3 Fattori prognostici	
2.4 Esami richiesti per la stadiazione	
3 Strategia terapeutica generale	14
4 Carcinoma duttale in situ (DCIS)	15
5 Carcinoma lobulare in situ (LCIS)	17
6 Carcinoma microinvasivo (T1 mic)	17
7 Carcinoma invasivo operabile	18
7.1 Trattamenti loco-regionali	
7.2 Trattamenti sistemici adiuvanti	
7.3 Terapia sistemica primaria	
7.4 Follow-up	
8 Stadio III o carcinoma infiammatorio	26
9 Recidiva loco-regionale	27
10 Stadio IV	28
10.1 Terapie sistemiche	
10.2 Chirurgia	
10.3 Radioterapia	
10.4 Terapia radiometabolica	
11 Carcinoma mammario nella donna anziana	32
12 Situazioni cliniche particolari	35
12.1 Carcinoma mammario bilaterale	
12.2 Carcinoma mammario maschile	
12.3 Carcinoma mammario in gravidanza	
13 Definizioni	37
14 Bibliografia	39

Estensore

Marco Venturini

Coordinatori

Maria Antonietta Colozza

Marco Rosselli del Turco

Giuseppe Canavese

Cataldo Bianco

Segreteria Scientifica

Claudia Bighin

Revisori

Francesco Boccardo

Alberto Costa

Andrea De Censi

Paola Papaldo

Giuseppe Sanguineti

Intermedia Editore

*Healthcare Communication
Network*

via Cefalonia 24 - 25124 Brescia

Tel. 030.226105

Fax. 030.2420472

imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma

Tel. 06.3723187

intermedia@intermedianews.it

www.medinews.it

Finito di stampare

nell'ottobre 2003

dalle Officine Grafiche Staged,

S. Zeno Naviglio, Brescia

Neoplasie della mammella

L I N E E G U I D A P E R

AiOm

Abbiamo riesaminato con interesse e attenzione gli elaborati dell'Aiom relativi a raccomandazioni cliniche su: neoplasie della mammella, terapia antiemetica in corso di chemioterapia, neoplasie del polmone, neoplasie della prostata, neoplasie dell'ovaio, neoplasie del colon, neoplasie cerebrali, neoplasie nell'anziano, utilizzo dei fattori di crescita emopoietici, problemi della coagulazione.

Abbiamo riscontrato con soddisfazione che, su temi così importanti e significativi sia dal punto di vista epidemiologico che della pratica clinica, siano state prodotte linee guida aggiornate e secondo standards metodologici di produzione rigorosi.

La metodologia utilizzata e la forma data alle linee-guida corrisponde alle indicazioni del "Manuale metodologico su: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" elaborato da questa Agenzia anche grazie al contributo di esperti designati dalla vostra Associazione.

Avendo in programma l'elaborazione delle linee-guida su alcuni temi esaminati, riteniamo che in occasione della costituzione di Gruppi di lavoro sugli argomenti da voi trattati, i vostri testi costituiscano certamente un prezioso punto di riferimento e l'occasione per un'ulteriore proficua collaborazione tra la vostra Associazione e questa Agenzia.

Dr.ssa Laura Pellegrini

*Direttore Agenzia
per i Servizi Sanitari Regionali*

Le linee-guida AIOM: la storia continua

Come sottolineavamo nella edizione preliminare dello scorso anno, le linee-guida (LG) vengono oggi definite come “raccomandazioni di comportamento clinico elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e di opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici ed i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate per le specifiche situazioni cliniche”¹.

Come tutti i clinici sanno, di queste raccomandazioni abbiamo in oncologia numerosi esempi di buona, se non addirittura ottima, fattura: tra le tante ricordiamo quelle dell’Asco (sui fattori di crescita, sulla eritropoietina, sulla diagnosi e il trattamento dei tumori polmonari, sui marcatori tumorali, sulla ormonoterapia adiuvante nel carcinoma della mammella e su numerose altre tematiche di grande rilevanza clinica ed assistenziale), quelle dell’Esmo (che si configurano in realtà come “minimum clinical recommendations” e che, per voler essere implementabili in Paesi a differenti livelli di sviluppo socioeconomico, appaiono alquanto riduttive se rapportate a una specifica realtà nazionale come la nostra), quelle via via prodotte dal Cnr, dalla Commissione Oncologica Nazionale, da gruppi di lavoro regionali (Piemonte, in primo luogo), dallo Start, da Consensus Conferences internazionali (ad es. Bethesda e San Gallo)... A queste numerose LG “ufficiali” si affiancano le tante, probabilmente troppe, elaborate da gruppi di esperti sostanzialmente autoconvocati, spesso su “input” di gruppi cooperativi di ricerca clinica, di svariati enti o agenzie o addirittura di aziende farmaceutiche.

A livello di Società Scientifiche non mancano certo in Italia esempi di LG su specifiche problematiche cliniche o su aspetti tecnologici inerenti alle singole discipline: il risultato è in genere di livello accettabile, ma vanno anche sottolineate le critiche metodologiche più volte formulate nei confronti di raccomandazioni prodotte “in casa” dagli specialisti² e, specularmente, la diffidenza che i clinici spesso manifestano nei confronti di una temuta intromissione nella propria pratica quotidiana.

Di fronte alla ricchezza di materiale disponibile sia a livello nazionale che internazionale, fino allo scorso anno l’AIOM aveva ritenuto di non doversi impegnare in prima persona su un terreno sicuramente affascinante ma non privo di rischi e di possibili “effetti collaterali” e gli oncologi medici italiani si erano ormai abituati a fare riferimento a quanto, di provenienza esterna, appariva in letteratura. Nel corso del 2002, e ancor più del corrente anno, alcuni eventi hanno indotto il Consiglio Direttivo ad una sostanziale correzione di rotta:

- la presa di posizione dell’Esmo (“the definition and use of clinical practice gui-

delines to inform medical decisions in oncology will be important for the quality of care of cancer patients... and they can be important in achieving high common standards of medical practice for cancer patients...”) (3) ha indubbiamente stimolato le singole realtà nazionali europee a scendere in campo;

- il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e successive disposizioni ministeriali hanno proposto l’adozione di LG come richiamo all’utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento della appropriatezza delle prescrizioni;
- in oncologia, l’elevato costo delle tecnologie e dei presidi (in primo luogo i farmaci) utilizzati nella pratica clinica e la inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) hanno ulteriormente indotto ad una attenta riflessione intorno all’utilizzo appropriato delle risorse alla luce delle evidenze cliniche;
- la Assr (Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali) ha avviato un processo di produzione di LG sulle tematiche assistenziali, diagnostiche e terapeutiche di svariate neoplasie (colon-retto, prostata, trattamento del dolore...) e si è espressa (nel corso di AIOM 2002) a favore di un attivo coinvolgimento in esso degli oncologi medici, individuati come gli specialisti di riferimento, naturalmente nell’ambito di una corretta visione multidisciplinare.

Pertanto il Consiglio Direttivo dell’AIOM ha istituito all’inizio del corrente mandato una specifica Task Force (TF) con il compito di produrre LG su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico (iniziando dal carcinoma della mammella, dalle neoplasie del colon-retto e dai tumori del polmone) e su alcune tematiche trasversali di grande impatto clinico ed assistenziale (impiego dei fattori di crescita e terapia antiemetica). L’anno scorso abbiamo presentato a Torino gli elaborati preliminari su queste tematiche che, in occasione del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica (Roma, 21-24 ottobre 2003), sono stati approfonditi, aggiornati e pubblicati in veste più rigorosa e fruibile.

Nel 2003 sono state preparate LG su altre 5 tematiche (neoplasie del sistema nervoso centrale, carcinoma dell’ovaio, tumori della prostata, oncologia geriatrica e problematiche della coagulazione), che – analogamente a quanto avvenuto lo scorso anno – vengono per ora diffuse in stesura preliminare e graficamente “spartana”.

Argomento	Responsabile stesura	Estensori	Referees
MAMMELLA	Venturini	Bianco, Canavese, Colozza, Rosselli del Turco	Boccardo, Costa, De Censi Papaldo, Sanguineti
COLON-RETTO	Beretta	Carnaghi, Cosimelli, Faggiuolo, Maiello, Valvo	Barone, Cionini, Sobrero, Minoli, Nitti
ANTIEMETICA	Roila	Basurto	Campora, Chiara, Locatelli
FATTORI DI CRESCITA	Santoro	Bertuzzi	Bregni, Danova
POLMONE	Crinò	Boaron, Scagliotti	Ardizzoni, De Marinis, Tonato
TUMORI CEREBRALI	Brandes	Basso, Reni	Carapella, Labianca, Zorat
ANZIANO	Repetto	Accettura, Fini, Venturino	Adamo, Barni, Bernardo, Bollina, Manzione, Monfardini, Olmi, Tralongo, Zagonel
PROBLEMI DELLA COAGULAZIONE	Barni	Falanga, Mandalà	Pogliani, Prandoni
OVAIO	Conte	Manzione, Mucciarini, Sabbatini	Amunni, Benedetti Panici, Di Vagno, Pignata, Scambia
PROSTATA	Boccardo	Franzone, Introini, Neumaier, Puppo, Spina, Verri, Zanardi	Arcangeli, Carmignani, Ciatto, Cortesi, Dogliotti, Gion, Orecchia

Dal punto di vista metodologico, il gruppo ha seguito in modo sostanziale le indicazioni della Assr, recependo in pieno gli obiettivi per i quali nascono le LG (“garantire la appropriatezza degli interventi, ridurre al minimo la variabilità decisionale in clinica, equilibrare la carenza di conoscenze e la soggettività decisionale, essere basate sull’evidenza”). Sono stati altresì condivisi i requisiti riconosciuti come indispensabili per lo sviluppo e la applicabilità di una corretta LG⁴:

- la conoscenza delle prove scientifiche disponibili
- la esplicitazione dei livelli di evidenza
- la definizione della forza delle raccomandazioni
- il ricorso metodologico a revisioni sistematiche e/o ad aggiornamento/adattamento di LG (a loro volta basate su prove di efficacia) già prodotte da altre agenzie o società scientifiche
- una concreta apertura multidisciplinare

- la flessibilità, così da consentirne l'adattamento alle differenti situazioni locali
- la regolarità dell'aggiornamento
- la previsione di una effettiva applicazione nella pratica clinica, che venga adeguatamente monitorata e che venga sottoposta a un efficace "audit"

Nell'ambito del Quinto Congresso Nazionale di Oncologia Medica tutte le LG prodotte da AIOM vengono presentate e discusse con gli Associati interessati e rappresentano da subito un importante momento di confronto con le Autorità politico-sanitarie: come detto e come da essa esplicitato, esiste già un accordo con l'Assr perché questi elaborati siano la base avanzata per la produzione di documenti di diretto interesse da parte del Ministero della Salute. Da questa collaborazione (che va poi ovviamente declinata nelle singole realtà regionali) e dal livello di accettazione da parte della intera comunità oncologica (comprensiva dei pazienti, dei medici e di tutti gli operatori sanitari) dipenderà il buon uso pratico di un lavoro che, per quanto già consistente e oneroso, rappresenta solo l'inizio di un processo che ci auguriamo ricco di risultati positivi.

Ringraziamo Elena Moro per la preziosa collaborazione.

Siamo grati a tutti gli Associati che ci segnaleranno eventuali inesattezze e imprecisioni, delle quali ci scusiamo fin d'ora.

Francesco Cognetti
Presidente Aiom

Roberto Labianca
Presidente Eletto Aiom

Bibliografia essenziale

Programma Nazionale per le Linee Guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere ed aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. ASSR e ISS, marzo 2002

Grilli R et al. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical apprai-

sal. Lancet 2000, 355: 103-106

ESMO Minimum Clinical Recommendations: the beginning of a process. April 2002

Field MJ et al. Guidelines for clinical practice: from development to use. Institute of Medicine, National Academic Press, Washington DC, 1992

1. Epidemiologia e screening

1.1 Incidenza e mortalità

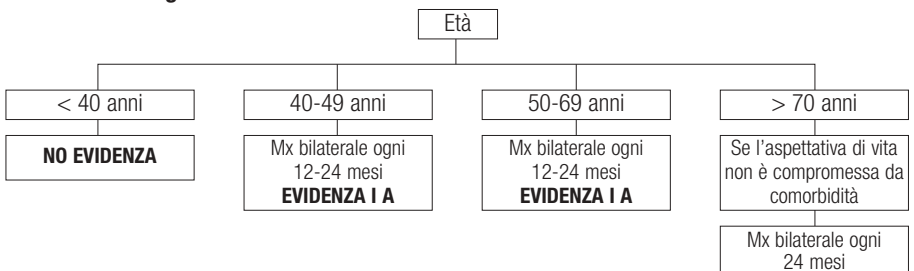
In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è 128.1/100.000/anno e la mortalità è 43.2/100.000/anno¹. Nell'incidenza, vi è un netto gradiente Nord-Centro-Sud, con rischi del 40% più elevati al Nord rispetto al Sud. Gli aumenti nel recente quinquennio sono generalizzati e vanno dal 2% al 17%. La mortalità diminuisce pressoché ovunque.

1.2 Fattori di rischio²

- 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; primo figlio in età più avanzata (> 35 anni); menopausa tardiva
- Stile di vita: obesità, scarsa attività fisica
- Terapia ormonale sostitutiva³
- Fattori genetici⁴: 5-10% di forme ereditarie
 - Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2
 - Mutazione di CHEK2 (CHK2)
 - Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
 - Sindrome di Cowden
 - Altre sindromi: atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers

1.3 Screening

- Autopalpazione: non evidenza di efficacia nello screening⁵⁻⁷
- Valutazione clinica della mammella: non evidenza di efficacia nello screening⁸⁻¹⁰
- Ecografia: non evidenza di efficacia nello screening¹¹
- Mammografia bilaterale:¹²



2. Istologia e stadiazione

2.1 Classificazione istologica

Qui di seguito è riportata la classificazione istologica del tumore della mammella¹³. Il carcinoma duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune e comprende dal 70% all'80% di tutti i casi.

– Carcinoma, NAS (non altrimenti specificato)

– Duttale

- intraduttale (in situ)
- invasivo con prevalente componente intraduttale
- invasivo, NAS
- comedo
- infiammatorio
- midollare, NAS
- midollare con infiltrato linfocitico
- mucinoso (colloide)
- papillare
- scirroso
- tubulare
- adenoido cistico
- secretorio
- a cellule squamose

– Lobulare

- in situ
- invasivo con prevalente componente intraduttale
- invasivo

– capezzolo

- malattia di Paget, NAS
- malattia di Paget con carcinoma intraduttale
- malattia di Paget con carcinoma duttale invasivo

– Altri

- carcinoma non differenziato

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

- Cistosarcoma filloide

- Angiosarcoma
- Linfoma primario

Il carcinoma intraduttale viene attualmente classificato all'interno delle neoplasie duttali intraepiteliali (DIN); qui di seguito viene riportata la classificazione:

- DIN 1a: Iperplasia intraduttale
- DIN 1b: Iperplasia intraduttale atipica
- DIN 1c: Estesa Iperplasia intraduttale atipica, DCIS di grado 1
- DIN 2: DCIS di grado 2
- DIN 3: DCIS di grado 3

Il carcinoma midollare è una variante non frequente del carcinoma duttale infiltrante, caratterizzato da un alto indice nucleare, infiltrazione linfocitaria, e da un quadro di crescita sinciziale. Tale istotipo era ritenuto a basso potenziale metastatico e quindi a prognosi più favorevole. Dati recenti suggeriscono invece che il carcinoma midollare tipico ha un rischio di metastatizzazione simile a quello degli altri istotipi ad alto grado.

2.2 Classificazione e stadiazione

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 TNM¹³ recentemente modificato.

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 0.5 cm e 1.0 cm
 - T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1.0 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*

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

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
 - pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali, IHC negativa
 - pN0 (i+): non metastasi nei linfonodi regionali, IHC positiva, no cluster IHC > 0.2 mm

* 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.

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

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

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

- pN1mi: micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0,2 e 2 mm)
- pN1: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile (*a*)
 - pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm
 - pN1b: linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile (*a*)
 - pN1c: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile
- pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali, o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili (*b*) in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
 - pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno un linfonodo delle dimensioni massime > 2 mm
 - pN2b: metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
- pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclaveari omolaterali
 - pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm); o metastasi in linfonodi sottoclavicolari
 - pN3b: metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili.
 - pN3c: metastasi in linfonodo(i) sovraclaveare(i)

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

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

Metastasi a distanza (M)

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: metastasi a distanza assenti

M1: metastasi a distanza presenti

Raggruppamento in stadi

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

2.3 Fattori prognostici¹⁴

Esistono fattori validati che si sono dimostrati essere importanti dal punto di vista prognostico ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:

- **Dimensioni del tumore**
- **Stato dei linfonodi ascellari**
- **Grado istologico**
- **Tipo istologico (carcinoma lobulare, tubulare, midollare e papillare)**
- **Stato dei recettori ormonali**
- **Indice mitotico**
- **Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)**

Altri fattori (c-erbB-2, indici di proliferazione, invasione vascolare e/o linfatica, p53, catepsina D, UPA, PAI-1, ciclina E), se pur estesamente studiati dal punto di vista biologico e clinico, non sono ancora stati validati.

2.4 Esami richiesti per stadiazione

Una stadiazione pre-operatoria non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica. Nel caso siano presenti sintomi o esami biochimici alte-

rati oppure si tratti di una neoplasia con linfonodi ascellari clinicamente positivi, può essere indicata una stadiazione completa prima dell'intervento chirurgico.

L'esecuzione di un esame obiettivo, di un emocromo completo e del profilo biochimico completo costituisce uno standard nella stadiazione del tumore della mammella operato.

Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+, T4, o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie) è indicata una stadiazione strumentale completa con radiografia standard 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. È 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). Inoltre, la RMN mammaria è indicata nelle donne ad alto rischio con mammella densa.

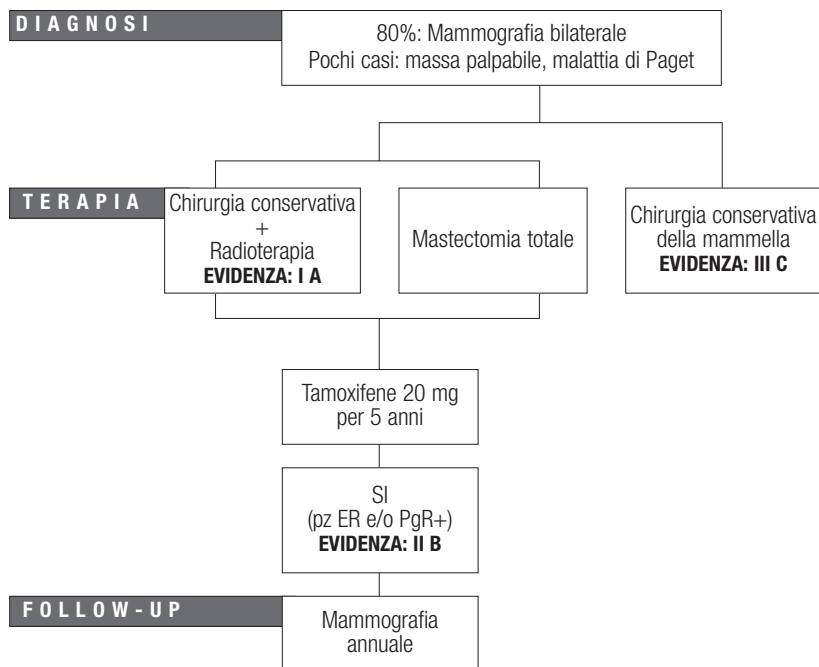
3. Strategia terapeutica generale

Stadio	TNM	Strategia Terapeutica
0	Tis N0 M0 • LCIS • LCIS (multicentrico) • DCIS (unicentrico) • DCIS (multicentrico, >5 cm)	Ampia escissione Mastectomia sottocutanea* o Mastectomia "skin sparing"# Ampia escissione o Ampia escissione + RT o Mastectomia sottocutanea o Mastectomia "skin sparing" Mastectomia totale o Mastectomia "skin sparing"
I IIA	T1N0M0 T2N0M0	Tumorectomia + Dissezione ascellare + RT + Terapie Mediche Adjuvanti (TMA)
IIA IIB	T0N1M0 T1N1M0 T2N1M0	Tumorectomia + Dissezione ascellare + RT + TMA
IIB	T3N0M0	Mastectomia totale con dissezione ascellare + TMA + RT o Terapia Medica Neoadiuvante + Chirurgia + RT
<i>Carcinoma Mammario Localmente Avanzato (LABC)</i>		
IIIA IIIB IIIC	T0-3 N1-2 M0 T4 N0-2 M0 T1-4 N3 M0	Terapia Medica Neoadiuvante + Chirurgia + RT o Mastectomia totale con dissezione ascellare + TMA + RT
<i>Carcinoma Mammario Metastatico</i>		
IV	T1-4 N1-3 M1	Terapie Mediche ± Chirurgia ± RT

* Mastectomia sottocutanea: mastectomia con conservazione del complesso areola e capezzolo.

Mastectomia "skin sparing": mastectomia con asportazione del complesso areola e capezzolo ed eventuale minima quantità di cute

4. Carcinoma duttale in situ (DCIS)



La terapia standard del carcinoma in situ era la mastectomia¹⁵. Non esistono studi randomizzati che confrontano la mastectomia verso la chirurgia conservativa + radioterapia.

Lo studio NSABP B-17¹⁶ 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 ($p=.00003$). 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'EORTC¹⁷.

Nella Malattia di Paget senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni). È necessario ricorrere alla RT complementare in caso di intervento chirurgico conservativo¹⁸.

Nonostante studi retrospettivi abbiano identificato fattori di rischio di ricaduta locale dopo sola chirurgia conservativa, la cui applicazione può in teoria essere utilizzata per selezionare un gruppo di pazienti a basso rischio per le quali la RT complementare risulta in un vantaggio modesto, questi hanno poca applicazione pratica sia perchè non sono stati validati prospetticamente sia perchè, come evidenziato dallo studio NSABP-B17, il vantaggio della RT complementare si è avuto in tutti i sottogruppi analizzati. Pertanto la radioterapia complementare dovrebbe essere somministrata a tutte le pazienti indipendentemente dai fattori di rischio.

Lo studio randomizzato NSABP B-24¹⁹ 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 (8.2% verso 13.4%). Ma non sono state rilevate differenze in termini di sopravvivenza globale. L'uso del Tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione terapeutica per le pazienti con DCIS con recettori ormonali positivi²⁰ ed è raccomandabile per le pazienti più a rischio e in quelle per le quali il Tamoxifene non sia controindicato (precedenti tromboembolici, problemi oculari, etc).

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. Molte pazienti con LCIS possono non ricevere alcuna terapia locale aggiuntiva dopo la biopsia diagnostica²¹. Non esiste evidenza che sia richiesta una re-escissione per ottenere margini negativi. Successivamente alla biopsia, può essere scelta una delle seguenti opzioni terapeutiche:

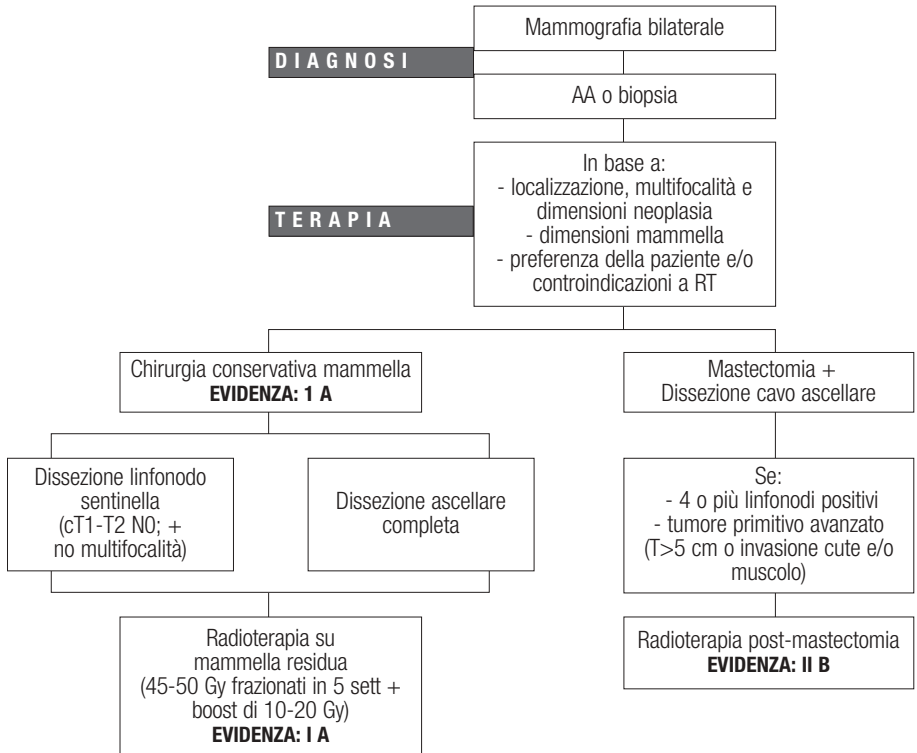
- **Osservazione: visita ogni 6-12 mesi e mammografia annuale**
- **Tamoxifene per 5 anni: riduce del 55% l'incidenza di carcinoma invasivo²²**
- **Mastectomia bilaterale profilattica, senza dissezione ascellare ± ricostruzione; il ruolo della mastectomia deve essere discusso accuratamente con la paziente**

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 recentemente dimostrato in due studi clinici condotti rispettivamente su 283 e 2206 pazienti²³⁻²⁴.

7. Carcinoma invasivo operabile

7.1. Trattamenti loco-regionali



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 trattamento²⁵⁻³². La scelta sul tipo di intervento dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente, e dalla presenza o meno di controindicazioni alla RT. La radioterapia è parte integrante del trattamento conservativo e fattori che controindicano la radioterapia controindicano l'intera strategia.

Le controindicazioni assolute all'approccio conservativo sono: precedente RT locale (inclusa l'irradiazione toracica per HD), gravidanza, presenza di micro-

calcificazioni diffuse sospette o maligne, tumori multicentrici. Quelle relative sono: tumori multifocali che richiedono due o più incisioni, malattie del connettivo in fase attiva con interessamento della cute (ad es lupus, sclerodermia), tumori > 5 cm, tumori retroareolari o malattia di Paget (se prevedono la rimozione dell'areola e del capezzolo), precedente chirurgia ricostruttiva mammaria.

Per quanto riguarda il trattamento dell'N, la dissezione ascellare completa o limitata al I-II livello è considerata uno standard³³. In una meta-analisi condotta da Orr³⁴ 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 al³⁵, sia la sopravvivenza libera da malattia sia la sopravvivenza a 10 anni 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 al³⁶, 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 può essere considerata uno standard terapeutico, sebbene non siano ancora disponibili dati definitivi di studi clinici randomizzati ma solo studi clinici controllati. Tra i dati al momento disponibili può essere citata l'esperienza di Giuliano et al³⁷, che hanno mantenuto in follow-up per un periodo mediano di 39 mesi 67 pazienti con linfonodo sentinella negativo, non sottoposte a dissezione ascellare, senza osservare nessuna ripresa regionale di malattia. Nell'esperienza di Veronesi et al³⁸, sono state seguite in follow-up trimestrale 280 pazienti con linfonodo sentinella negativo, trattate in modo analogo, senza riscontrare alcuna ripresa ascellare in un periodo complessivo a rischio di ricaduta pari a 343 anni. È tuttavia necessario sottolineare che la tecnica deve essere eseguita presso centri con adeguato *expertise* (v. Biopsia del Linfonodo Sentinella, pag. 155-8, FONCAM).

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 eccetto che per le pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante.

Nelle pazienti che ricevono chemioterapia adiuvante, la modalità preferenziale di associazione chemioradioterapica dovrebbe essere quella sequenziale; la somministrazione concomitante di chemioradioterapia espone ad un rischio maggiore di effetti collaterali (sia cosmetici sia cardiopolmonari, soprattutto con certi farmaci – antracicline – e volumi di trattamento radioterapici) senza dimostrato be-

neficio. 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 recente canadese³⁹ dimostra che, per pazienti selezionate, uno schema di frazionamento più concentrato (42.5 Gy/16 frazioni/22 giorni) è equivalente sia in termini di controllo locale di malattia sia in termini di risultati cosmetici (livello I). L'aggiunta di un supplemento di dose (boost) (10-16 Gy) sul letto tumorale riduce il rischio di ricaduta locale. Tuttavia è stato anche dimostrato come l'aggiunta del boost sia associato ad un peggiore rischio cosmetico. Inoltre, il vantaggio assoluto in termini di controllo locale, tranne che nel sottogruppo di pazienti con età inferiore a 50 aa, è generalmente modesto (<<10%). Il boost rimane un'opzione da valutarsi nel singolo caso 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: brachiterapia e fascio diretto di elettroni sono da considerarsi, in linea di massima, preferibili rispetto ad altre modalità (tangenziali ridotti).

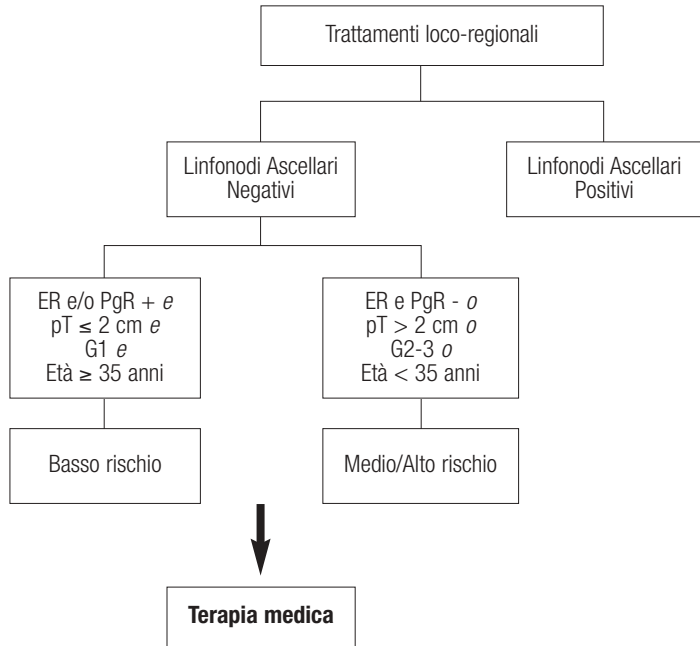
In caso di margini di resezione positivi è ragionevole prendere in considerazione la re-escissione chirurgica o la mastectomia soprattutto quando l'interessamento del margine non è soltanto focale. Se il re-intervento non è effettuato, è pratica corrente la somministrazione di un supplemento di dose di radioterapia sul letto tumorale (15-20 Gy), pur in mancanza di studi che ne supportino l'indicazione.

Dopo mastectomia, la radioterapia di parete è indicata per tumori primitivi >5 cm (pT \geq 3) o per interessamento di 4 o più linfonodi ascellari⁴⁰. In quest'ultimo caso, la radioterapia aumenta sia il controllo locoregionale (livello I) sia la sopravvivenza (livello II).

La RT sui linfonodi ascellari può essere raccomandata solo nelle pazienti sottoposte ad una dissezione ascellare (livelli I e II) incompleta. L'irradiazione dei linfonodi sovraclaveari è raccomandata per tumori con 4 o più linfonodi ascellari positivi⁴⁰. L'indicazione all'irradiazione della catena mammaria interna è controversa.

Dati di letteratura dimostrano che il possibile vantaggio in sopravvivenza che deriva da un migliore controllo locoregionale dopo RT di parete e/o linfonodale 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 tecniche ed attrezzature che riducano al minimo il volume di cuore (e polmone) irradiati, soprattutto quando alcuni chemioterapici (e tra questi le antracicline) sono parte del trattamento.

7.2 Trattamenti sistemici adiuvanti



	<i>Tumore endocrino-responsivo</i>		<i>Tumore non endocrino-responsivo</i>	
	Pre-menopausa	Post-menopausa	Pre-menopausa	Post-menopausa
Linfonodi negativi Basso Rischio	Tamoxifene Evidenza I A o nulla	Tamoxifene Evidenza I A o nulla	Non applicabile	Non applicabile
Linfonodi negativi Medio/Alto Rischio	Chemioterapia + Tamoxifene Evidenza I A Ablazione ovarica + Tamoxifene o Tamoxifene	Chemioterapia + Tamoxifene Evidenza I A o Tamoxifene	Chemioterapia Evidenza I A	
Linfonodi Positivi	Chemioterapia + Tamoxifene Evidenza I A Ablazione ovarica + Tamoxifene	Chemioterapia + Tamoxifene Evidenza I A o Tamoxifene		

*Tamoxifene*⁴¹

- **Dose: 20 mg al giorno**
- **Durata trattamento: 5 anni (5 anni>2 anni>1 anno); se >5 anni → no aumento beneficio, aumento tossicità**
- **Se combinato alla chemioterapia va iniziato al termine di quest'ultima**

Inibitori dell'aromatasi

È ragionevole attuare una ormonoterapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi (per il momento gli unici dati disponibili sono con l'anastrozolo⁴²) nelle donne in post-menopausa che presentano delle controindicazioni assolute o relative all'uso del Tamoxifene (storia di eventi trombotici o di malattie cerebrovascolari o di patologie endometriali)⁴³. Nelle pazienti in trattamento con tamoxifene e che diventano intolleranti a tale farmaco si può considerare il passaggio ad una terapia con inibitori dell'aromatasi.

Ablazione ovarica

- **Analoghi LhRh o misure locali (ovariectomia chirurgica o radioterapica)**
- **Durata trattamento: almeno 2 anni**

L'ultima Consensus Conference di St. Gallen⁴⁴, sulla base di quattro studi randomizzati⁴⁵⁻⁴⁸, indica che la ablazione ovarica nelle pazienti endocrino-responsive in pre-menopausa potrebbe essere equivalente alla chemioterapia. Tuttavia, mancano studi di confronto tra lo standard terapeutico (chemioterapia+ormonoterapia o tamoxifene da solo) e l'ablazione ovarica + tamoxifene. Su questa base, l'associazione di chemioterapia ed ormonoterapia rimane il trattamento standard e l'ablazione ovarica può essere considerata al posto della chemioterapia in pazienti che rifiutano la chemioterapia o che desiderano preservare la fertilità.

Studi recenti⁴⁹⁻⁵¹ 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. Tale approccio può essere preso in considerazione anche se allo stato attuale non esistono sufficienti dati per raccomandarne un uso diffuso nella pratica clinica.

Chemioterapia

Tipo: polichemioterapia contenente antracicline (superiori a CMF, Evidenza IA)⁵²

SCHEMI:

- **A o EÆCMF (Adriamicina 75 mg/mq o Epirubicina 100 mg/mq ev q 21 gg per 4 cicli Æ Ciclofosamide 600 mg/mq ev; Metotrexate 40 mg/mq ev; Fluorouracile 600 mg/mq ev q 21 gg per 8 cicli oppure da CMF classico)**

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

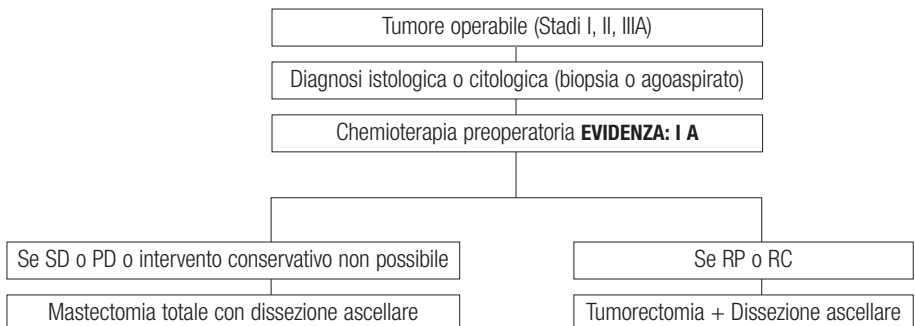
Lo schema CMF classico (Ciclofosfamide 100 mg/mq/die per os gg 1-14; Metotrexate 40 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli e lo schema AC (Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 4 cicli possono essere usati solo per alcune categorie di pazienti (CMF: pazienti anziane, pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline, pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa; AC: pazienti anziane, pazienti con condizioni generali che controindicano l'uso di schemi più tossici a tre farmaci).

In generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-5 settimane dall'intervento chirurgico e questo è particolarmente importante nelle pazienti con tumori non ormonoresponsivi⁵³.

Recentemente sono stati resi noti i risultati di tre studi randomizzati che hanno valutato il ruolo dei taxani (paclitaxel⁵⁴⁻⁵⁵ e docetaxel⁵⁶) nella terapia adiuvante. Allo stato attuale delle conoscenze, l'introduzione del paclitaxel nei regimi di chemioterapia adiuvante sequenziale per le pazienti con linfonodi positivi è da ritenersi uno degli standard terapeutici.

L'impiego dell'anticorpo monoclonale anti c-erbB-2 (trastuzumab) non è raccomandato al di fuori di studi clinici.

7.3 Terapia sistemica primaria



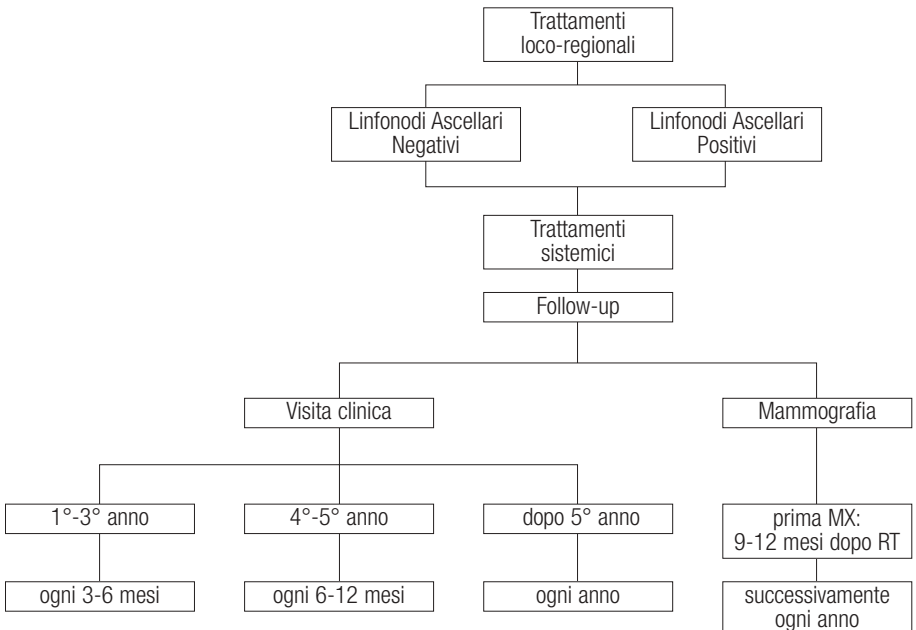
L'uso della CT preoperatoria nei tumori operabili può essere consigliato nelle pazienti che desiderano una chirurgia di tipo conservativo ma che non sono candidabili *d'emblée* a questo tipo di intervento per le dimensioni della neoplasia.

Esistono due studi randomizzati⁵⁷⁻⁵⁸ che hanno confrontato la chemioterapia preoperatoria con la chemioterapia adiuvante convenzionale. In questi studi non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale; inoltre, la CT preoperatoria consente in un maggior numero di casi di ricorrere alla chirurgia conservativa rispetto alla CT postoperatoria in quanto dalla revisione delle varie casistiche la percentuale di risposte complete e parziali risulta pari rispettivamente al 40-60% e 20-30%. Ciò consente nel 50-90% dei casi di ricorrere ad un trattamento chirurgico conservativo, nonostante le dimensioni di partenza della massa tumorale⁵⁹.

Una OT neoadiuvante è stata valutata nelle pazienti in postmenopausa con tumori ormonoresponsivi e non suscettibili di interventi conservativi. In due studi randomizzati il letrozolo ha determinato un aumento delle risposte obiettive e degli interventi conservativi rispetto al tamoxifene⁶⁰⁻⁶¹.

I trattamenti radioterapico ed ormonale successivi sono identici a quelli delle pazienti trattate con terapia adiuvante (vedi paragrafi 7.1 e 7.2).

7.4 Follow-up⁶²⁻⁶³

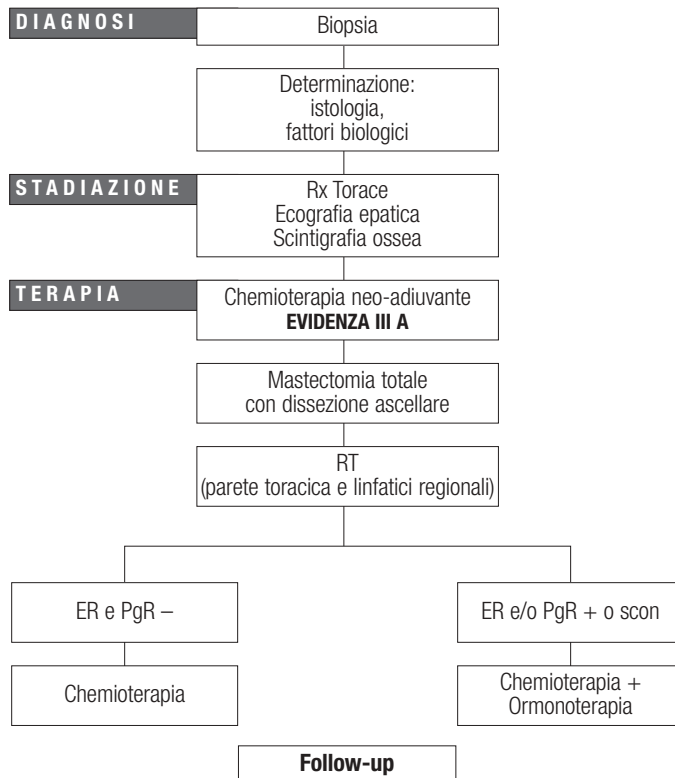


Allo stato attuale non esiste una evidenza che l'esecuzione di routine degli esami sottoindicati possa portare a dei reali benefici nella gestione del tumore della mammella:

- **Esame emocritometrico e profilo biochimico**
- **Rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica**
- **Marcatori tumorali**

Le precedenti indicazioni si basano sulle linee guida dell'ASCO pubblicate nel 1998. Potrebbe essere utile una revisione di tali linee guida anche in considerazione di un editoriale recentemente pubblicato⁶⁴. Hortobagyi, 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.

8. Stadio III o carcinoma infiammatorio



La chemioterapia dovrebbe contenere antracicline e/o taxani⁶⁵⁻⁶⁷.

Per alcune categorie di pazienti (pazienti anziane con età >70 anni) può essere ritenuta accettabile una terapia neo-adiuvante anti-ormonale (tamoxifene o inibitori aromatasi) se la neoplasia è caratterizzata da una positività per i recettori ormonali⁶⁸.

Una chirurgia di tipo conservativo può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento neo-adiuvante⁶⁹.

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

9. Recidiva loco-regionale

Tra il 10% e il 35% delle donne trattate per carcinoma mammario vanno incontro ad una recidiva locoregionale⁷⁰. 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 di questo tipo di pazienti sembra essere peggiore rispetto a quella delle pazienti che non vanno incontro a recidiva con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni di circa il 52%. Da un punto di vista prognostico la recidiva locale post-mastectomia ha una prognosi peggiore rispetto alla recidiva dopo chirurgia conservativa. Un trattamento loco-regionale con intento curativo va sempre preso in considerazione nelle pazienti non metastatiche. Dopo asportazione di recidiva locale in paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante di parete è raccomandata.

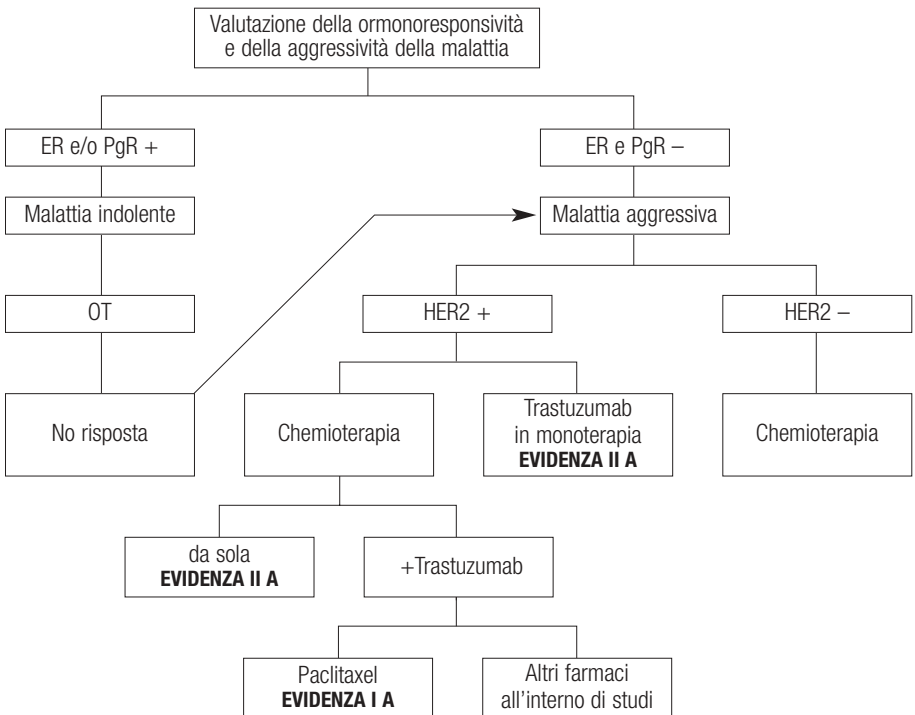
L'uso dell'ormonoterapia con Tamoxifene successiva al trattamento locale è raccomandato nelle pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti⁷⁰.

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 recente review sull'argomento⁷¹, 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 retrospettivi⁷², sembra dare un beneficio in termini di sopravvivenza (DFS e OS).

10. Stadio IV

Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica. La maggior parte dei casi viene diagnosticata in pazienti con pregressa storia di neoplasia mammaria già trattata. Circa il 30% delle pazienti N- ed il 70% di quelle N+ presenta a 10 anni una ripresa di malattia. Dopo aver documentato una ripresa della malattia è opportuno eseguire una ristadiazione.

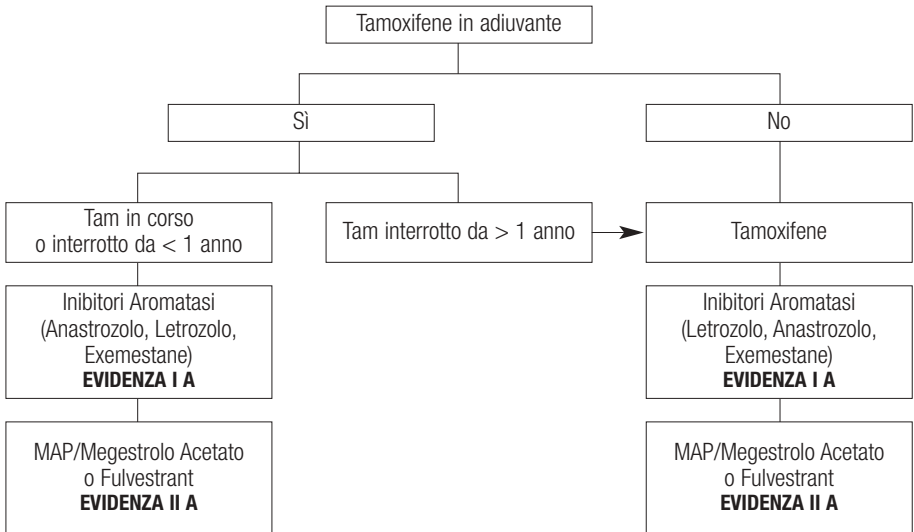
10.1 Terapie sistemiche



Nella definizione di malattia indolente e malattia aggressiva rimane fondamentale il giudizio clinico e si può fare riferimento ai seguenti parametri:

- **Malattia indolente:** lungo DFS, precedente risposta a OT, età > 35 anni, metastasi ossee e/o ai tessuti molli
- **Malattia aggressiva:** breve DFS, no risposta a OT, età < 35 anni, metastasi viscerali

Ormonoterapia⁷³⁻⁷⁵:



- LhRh + Tamoxifene: nelle pazienti in premenopausa l'associazione è superiore sia all'LhRh da solo che al tamoxifene da solo⁷⁶⁻⁷⁹.
- Fulvestrant⁸⁰⁻⁸¹: è registrato negli Stati Uniti ma non in Europa.

Trastuzumab:

Le metodiche da usare per valutare lo stato dell'HER2 sono la immunohistochimica (IHC) e la FISH. Sono candidate a terapia con Trastuzumab le pazienti con tumore IHC 3+ o FISH positivo; i tumori IHC 2+ dovrebbero essere ritestati con la metodica FISH⁸².

- Da solo: nelle pazienti pre-trattate con antracicline e taxani⁸³
- In associazione a chemioterapici
 - Paclitaxel⁸⁴
 - Altri farmaci: all'interno di studi clinici

Se il Trastuzumab non viene usato come terapia di prima linea nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, si consiglia comunque di tenerlo in considerazione nella loro storia terapeutica.

Chemioterapia:

Tipo:

Polichemioterapia più attiva della monochemioterapia⁸⁵ anche se non sono stati evidenziati vantaggi in termini di sopravvivenza. I regimi più frequente-

mente utilizzati: CAF/FAC, FEC, AT (doxorubicina/docetaxel; doxorubicina/paclitaxel), CMF, docetaxel/capecitabina.

Farmaci:

Molto attivi

Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali

Taxani: paclitaxel, docetaxel

Alcaloidi della vinca: vinorelbina

Moderatamente attivi

Ciclofosfamide, Fluorouracile, Metotrexate, Mitoxantrone, Mitomicina C, Fluoropirimidine orali: Capecitabina, Cisplatino, Carboplatino, Gemcitabina, Ifosfamide, Altri

I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di una malattia aggressiva allorchè è necessaria una rapida riduzione della massa tumorale mentre una monochemioterapia può rappresentare il trattamento di scelta nella malattia indolente, nelle pazienti anziane (>70 anni), nelle pazienti con riserva midollare ridotta a causa di metastasi ossee multiple e/o pregressa RT palliativa o nei casi in cui sia necessario limitare gli effetti collaterali (ad es. comorbidità).

*Bifosfonati*⁸⁶:

- Indicazioni: nelle pazienti che ricevono terapia sistemica (OT o CT) con:
 - Lesioni osteolitiche visibili alla radiografia standard (*Evidenza IA*)
 - Lesioni visibili alla scintigrafia ossea o alla TC/RMN
 - Ipercalcemia
- Farmaci e dosi:
 - Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione
 - Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione (*Evidenza IA*)⁸⁷
- Durata:

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

10.2 Chirurgia

- **Mastectomia a scopo palliativo**
- **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
- Consolidamento dopo intervento di decompressione vertebrale
- Consolidamento dopo fissazione di fratture patologiche
- Sindrome mediastinica

– Possibile ruolo “radicale” nelle localizzazioni singole non aggredibili chirurgicamente

10.3 Terapia radiometabolica

Ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89 (^{89}Sr) o nuovi derivati⁸⁸. Esistono due studi che confrontano lo ^{89}Sr con la RT + placebo e che indicano come lo ^{89}Sr sia più attivo del placebo e ugualmente efficace alla RT.

11. Carcinoma mammario nella donna anziana

Circa la metà di tutti i casi di carcinoma mammario si manifestano in donne con età superiore ai 65 anni e più del 30% interessano donne con più di 70 anni⁸⁹. 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. Tuttavia, per casi selezionati ($T < 2$ cm e ER+ e c-pN0) con un rischio assoluto di ricaduta locale già esiguo dopo chirurgia adeguata, l'indicazione al trattamento radiante, che comunque deve essere valutata tenendo conto anche di altri aspetti, sembra debole soprattutto in presenza di concomitante ormonoterapia adiuvante⁹⁰.

Linfadenectomia 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.

Trattamento primario

Uno degli aspetti da prendere in considerazione nel trattamento delle pazienti anziane riguarda la possibilità di evitare la chirurgia sul tumore primitivo ed utilizzare soltanto il tamoxifene. I vari studi che hanno confrontato il tamoxifene da solo verso chirurgia da sola o seguita dal tamoxifene non hanno in genere dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale mentre in quasi tutti questi studi è stato osservato un significativo incremento delle recidive locali nelle pazienti che non ricevevano la chirurgia^{91-93,68}. Inoltre l'analisi combinata di 2 di questi studi (lo studio italiano e lo studio inglese) ha dimostrato che la soprav-

vivenza specifica per tumore della mammella è peggiore nelle pazienti che non ricevevano la chirurgia⁹⁴. Pertanto, la chirurgia è da considerarsi standard nelle pazienti anziane così come nelle pazienti non anziane. La ormonoterapia da sola dovrebbe essere presa in considerazione solo in pazienti non eleggibili per la chirurgia o che rifiutano la chirurgia.

Terapia adiuvante

- *Ormonoterapia*: il tamoxifene è indicato nelle pazienti ormono-responsive (ER e/o PgR positive) e la durata ottimale del trattamento è di 5 anni. Lo studio ATAC ha dimostrato che il trattamento ormonale adiuvante con anastrozolo è superiore al trattamento con tamoxifene in termini di sopravvivenza libera da malattia⁴². A causa del follow-up ancora breve, tuttavia, viene raccomandato di utilizzare l'anastrozolo al posto del tamoxifene come trattamento adiuvante soltanto nelle pazienti in cui il tamoxifene è controindicato oppure non tollerato⁴³. In particolare vengono considerate controindicazioni ad iniziare un trattamento con tamoxifene una anamnesi positiva per eventi trombotici o malattie cerebrovascolari. Per le pazienti già in trattamento con tamoxifene bisogna considerare l'eventualità di passare a trattamento con inibitore dell'aromatasi in presenza di effetti collaterali intollerabili o in caso di insorgenza di complicanze ascrivibili al trattamento con tamoxifene, quali eventi trombo-embolici, sanguinamento vaginale persistente.

- *Chemioterapia*: Il ruolo della CT adiuvante nelle pazienti anziane è ancora oggetto di discussione a causa della limitata disponibilità di informazioni sull'argomento. La metanalisi dell'EBCTCG ha stratificato l'efficacia della CT adiuvante per decadi di età. Tuttavia il numero di pazienti di età superiore a 70 anni incluse negli studi randomizzati è molto limitato (soltanto 609 nella metanalisi) per cui non è stato possibile trarre conclusioni sull'efficacia della CT nelle pazienti anziane⁵². Dal momento che a determinare i risultati terapeutici e la sopravvivenza sono le caratteristiche del tumore e la presenza di comorbidità e non l'età in se stessa, diviene arbitraria la suddivisione tra pazienti anziane e non (cut-off i 70 anni) per decidere se effettuare un trattamento. Infatti, nell'ultima consensus conference di St. Gallen, sono state eliminate le raccomandazioni specifiche per le pazienti anziane in quanto considerate arbitrarie e non utili nella scelta del trattamento⁴⁴. Su queste basi le pazienti anziane rientrano nel gruppo delle pazienti post-menopausali per le quali vi è indicazione ad effettuare CT in presenza di un rischio di ricaduta moderato/elevato, tenendo comunque conto del bilancio tra benefici attesi e rischi potenziali. Nelle pazienti post-menopausali è stato dimostrato che la CT in aggiunta al tamoxifene determina un miglioramento dei risultati terapeutici rispetto al solo tamoxifene. In particolare, il beneficio è stato dimostrato nelle pazienti post-menopausali sia con linfonodi ascellari positivi⁹⁵⁻¹⁰⁰

che negativi¹⁰¹. Nelle pazienti con linfonodi ascellari negativi il beneficio maggiore della chemioterapia è stato ottenuto nel sottogruppo con recettori per gli estrogeni negativi.

Sulla base delle premesse sopra esposte le pazienti anziane candidate a chemioterapia dovrebbero essere trattate con gli stessi schemi utilizzati nelle pazienti giovani. I trattamenti ritenuti standard sono il CMF classico e i regimi contenenti antracicline quali il FEC, il FAC e l'AC.

La meta-analisi ha dimostrato che i regimi contenenti antracicline determinano un piccolo ma statisticamente significativo incremento della sopravvivenza rispetto ai regimi non contenenti antracicline. Pertanto, in assenza di controindicazioni in particolare di tipo cardiologico, i regimi con antracicline dovrebbero essere preferiti a quelli tipo CMF. Tuttavia, i regimi contenenti antracicline che si sono dimostrati superiori rispetto al CMF, sono quelli che prevedono lo schema di somministrazione 1,8 simile al CMF ed in cui il metotrexate viene sostituito con l'antraciclina. Tali schemi tuttavia sono gravati da una tossicità sia ematologica che non ematologica superiore al CMF. Pertanto si sconsiglia l'uso delle antracicline nelle pazienti di età superiore a 70 anni, in quanto l'età elevata è di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiotoxicità, e a questa si può aggiungere la presenza di altri fattori di rischio cardiologico, quali ipertensione e malattie cardiache. Ne deriva che il CMF classico può essere considerato uno standard di riferimento per il trattamento chemioterapico adiuvante nelle pazienti anziane. Tuttavia con questo schema le pazienti anziane sviluppano una maggiore tossicità rispetto a quelle giovani. Un possibile metodo per ridurre la tossicità del CMF consiste nell'aggiustare la dose del metotrexate sulla base della clearance della creatinina¹⁰²⁻¹⁰³.

Malattia metastatica

Nelle pazienti anziane con carcinoma mammario metastatico candidate a CT, è preferibile scegliere farmaci e schedule che presentano una minore tossicità soprattutto a livello ematologico. Tra questi, i taxani somministrati settimanalmente possono ridurre il rischio di mielosoppressione e di neurotossicità rispetto a gli stessi farmaci somministrati ogni 21 giorni. Altri chemioterapici con scarsa mielotossicità sono la navelbina e la capecitabina.

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 maschile¹⁰⁴

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 il c-erbB-2. I fattori prognostici sono sovrapponibili a quelli della donna e la sopravvivenza è simile a quella di donne di pari età e stadio. La scelta della terapia adiuvante segue le stesse linee guida del tumore mammario femminile. Nella malattia metastatica la terapia di elezione è l'ormonoterapia; la chemioterapia dovrebbe essere riservata ai pazienti non più responsivi alla ormonoterapia.

12.3 Carcinoma mammario in gravidanza

- *Incidenza*: il tumore della mammella può complicare 1 gravidanza su 3000.
- *Prognosi*: La sopravvivenza delle donne con tumore della mammella in gravidanza può essere inferiore a quella delle donne non gravide nei vari stadi¹⁰⁵; tuttavia questa riduzione della sopravvivenza è il più delle volte attribuibile ad un ritardo diagnostico¹⁰⁶.
- *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 appropriati¹⁰⁷. Il 25% delle mammografie in gravidanza danno risultati falsamente negativi per cui è essenziale la biopsia di qualsiasi massa palpabile.

Gli altri esami di stadiazione quali scintigrafia ossea oTC dovrebbero essere evitati soprattutto nel primo trimestre perché le radiazioni possono determinare malformazioni congenite e soprattutto microcefalia.

• *Trattamento:* Per le donne nel primo e secondo trimestre sarà la paziente, opportunamente informata, a decidere se interrompere o meno la gravidanza. L'interruzione della gravidanza non sembrerebbe influenzare l'andamento della malattia. Tuttavia può essere considerato, in base all'età del feto, se c'è una indicazione ad un trattamento chemioterapico e radioterapico, che se rinviati, potrebbero peggiorare la prognosi.

La chirurgia è il trattamento primario del carcinoma della mammella operabile in gravidanza e la mastectomia modificata è l'intervento di scelta anche se l'intervento conservativo può essere preso in considerazione sapendo però che la radioterapia deve essere posticipata a dopo il parto.

Se c'è indicazione ad un trattamento chemioterapico adiuvante questo non può essere somministrato nel 1° trimestre per gli elevati rischi di teratogenicità. La chemioterapia dopo il 1° trimestre non si associa ad un alto rischio di malformazioni fetali ma può determinare un parto prematuro o una sofferenza fetale. Gli effetti collaterali immediati ed a lungo termine non sono perfettamente noti. Gli schemi di chemioterapia utilizzati nel 2° e 3° trimestre hanno incluso le antraciline (Il metotrexate può determinare malformazioni fetali) e gli studi pubblicati, su casistiche limitate, hanno riportato una bassa incidenza di complicanze¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. Per la terapia ormonale da sola o in combinazione alla chemioterapia non ci sono dati sufficienti per dare indicazioni.

La radioterapia, se indicata, deve essere iniziata dopo il parto perché può essere pericolosa per lo sviluppo del feto in ogni stadio del suo sviluppo.

13. Definizioni

LIVELLI DI EVIDENZA

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

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

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

Bibliografia

1. Zannetti R, Gafa L, Pannelli F et al. Cancer in Italy 1993-1998: incidence data from cancer registries. Third Volume, Il Pensiero Scientifico Editore, March 2002.
2. PDQ: "Breast cancer: Screening" (www.nci.nih.gov).
3. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal* 321:624-628, 2000.
4. PDQ: "Genetics of breast and ovarian cancer" (www.nci.nih.gov).
5. Thomas DB, Gao DL, Self SG, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *Journal of the National Cancer Institute* 89 (5): 355-365, 1997.
6. Semiglazov VF, Sagaidak VN, Moiseyenko VM, et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer: the Russian Federation/World Health Organization study. *European Journal of Cancer* 29A(14): 2039-2046, 1993.
7. Newcomb PA, Weiss NS, Storer BE, et al. Breast self-examination in relation to the occurrence of advanced breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 91(23): 2020-2028, 1999.
8. 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.
9. 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.
10. Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *Journal of the National Cancer Institute* 92(12):971-976, 2000.
11. 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
12. "NCI Statement on Mammography Screening" (www.newscenter.cancer.gov)
13. Green FL, Page DL, Fleming ID, et al: *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002.
14. 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.
15. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine* 127(11): 1013-1022, 1997
16. 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.
17. 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.
18. Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trat-

- tamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
19. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353(9169): 1993-2000, 1999.
 20. Bryant J, Land S, Allred C, et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *Breast* 12:S9, 2003 (suppl 1, abstr S24)
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 333(22): 1456-1461, 1995.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long-term results of a randomized trial. *European Journal of Cancer* 26(6): 668-670, 1990.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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*; 26-29 marzo 1998; 1:7.

35. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 312: 674-81, 1985.
36. 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.
37. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 18: 2553-9, 2000.
38. Veronesi U, Galimberti V, Zuridda S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early stage breast cancer. *Eur J Cancer* 37: 454-8, 2001.
39. 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.
40. 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.
41. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351(9114): 1451-1467, 1998.
42. The ATAC Trialists' Group. Arimidex, tamoxifen alone or in combination: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 359 (9324): 2131-9, 2002
43. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment Working Group Update: use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *Journal of Clinical Oncology* Early Release may 5, 2003.
44. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber R, et al. Meeting Highlights: update International Expert Consensus Panel on the primary therapy of early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 21(17), 2003.
45. 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.
46. Ejlertsen B, Dombernowsky P, Mouridsen HT, et al. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 66a, 1999 (abstr 248).
47. 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. *Journal of Clinical Oncology* Dec 15: 4628-4635, 2002.
48. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Gelber RD, et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative pre/permenopausal breast cancer patients who receive goserelin?: first results of IBCSG trial VIII. *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 66a, 2002 (abstr 149).
49. Davidson N, O'Neil A, Vukov A, et al. Effect of chemo-hormonal therapy in premenopausal node (+) receptor (+) breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III Intergroup trial (E5188, INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 67a, 1999 (abstr 249).
50. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Gelber RD, et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N-) pre/perimenopausal breast cancer patients who receive goserelin? First results of

- IBCSG VIII. Proc Am Soc Clin Oncol 21: 38a, 2002 (abstr 149).
51. Baum M. Adjuvant treatment of premenopausal breast cancer with Zoladex and tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 57:30, 1999.
52. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: 2000 analysis overview results. 5th meeting of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Oxford, United Kingdom, September 21-22, 2000.
53. 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.
54. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Mar;21(6).
55. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C, et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 4, 2003 (abstr 12).
56. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002. Abs 141.
57. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 16(8): 2672-2685, 1998.
58. 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. *Journal of Clinical Oncology* 19(22): 4224-4237, 2001.
59. Khayat D, Antoine EC, Nizri D, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: simple prognostic, or useful predictive factor? Educational Book ASCO; Perry MC (Ed): Alexandria, 2001: 510-5.
60. 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. *Journal of Clinical Oncology* 19:3808-3816, 2001
61. 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
62. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *Journal of Clinical Oncology* 17(3): 1080-1082, 1999.
63. 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.
64. GN Hortobagyi. Can we cure limited breast cancer? *Journal of Clinical Oncology* 20(3): 620-623, 2001
65. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 40(4): 321-329, 1997.
66. Berg CD, Swain SM. Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 4(4): 226-235, 1994.

67. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *Journal of Clinical Oncology* 20(6): 1456-1466, 2002.
68. 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
68. 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.
70. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *Journal of Clinical Oncology* 12: 2071-2077, 1994.
71. Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W, et al. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Mouridsen H, Gershonovich 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.
76. 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.
77. 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. *European Journal of Cancer* 31A(2): 137-142, 1995.
78. 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.
79. 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.
80. Osborne CK, Pippin 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.
81. Howell A, Robertson JFR, Quaresma Al-

- bano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182, 780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *Journal of Clinical Oncology* 20(16): 3396-3403, 2002
82. Mass R, Sanders C, Charlene K, et al. The concordance between the clinical trials assay (CTA) and fluorescence in situ hybridization (FISH) in the Herceptin pivotal trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:75a, 2000 (abstr 291).
83. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *Journal of Clinical Oncology* 17(9): 2639-2648, 1999.
84. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine* 344(11):783-792, 2001.
85. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *Journal of Clinical Oncology* 16: 3439, 1998.
86. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 18(6): 1378-1391, 2000
87. 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-blind, comparative trial. *Cancer Journal* 7(5): 377-387, 2001.
88. 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.
89. Kimmick GG, Balducci L. Breast cancer and aging: clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am*, 14:213-234, 2000
90. Hughes KS, Schnaper L, Berry D, et al. Comparison of lumpectomy plus tamoxifen with and without radiotherapy in women 70 years of age or older who have clinical stage I, estrogen receptor positive (ER+) breast carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 24a, 2001 (abstr 93).
91. 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
92. Robertson JFR, Todd JH, Ellis IO et al. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *Br J Med* 297: 917-918, 1988
93. Bates T, Riley DL; Fallowfield L et al. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. *Br J Surg* 78: 591-594, 1991
94. Mustacchi G, Ceccherini R, Pluchimotta A et al. Results of adjuvant treatment in breast cancer women aged more than 70: Italian Cooperative Group experience. *Tumori* 88 (Suppl 1): s83-S85, 2002
95. Ludwig Breast Cancer Study Group. Randomized trial of chemo-endocrine therapy, endocrine therapy, and mastectomy alone in post-menopausal patients with operable breast cancer and axillary node metastasis. *Lancet* 1:1256-60, 1984.
96. International Breast Cancer Study Group. Effectiveness of adjuvant chemotherapy in combination with tamoxifen for node-positive postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 15: 1385-1394, 1997.
97. Rivkin SE, Green S, Metch B et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus con-

- current CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node positive, and estrogen receptor positive breast cancer patients: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 12:2078-85, 1994.
98. Albain K, Green S, Osborne K et al. Tamoxifen versus Cyclophosphamide, adriamycin and 5FU plus either concurrent or sequential tamoxifen in postmenopausal, receptor+, node + breast cancer: a Southwest Oncology Group phase III intergroup trial. *Proc ASCO* 16:128a, 1997.
99. 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 age 50 and older with tumor responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 8: 1005-18, 1990.
100. Wils JA, Bliss JM, Marty M et al. Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node-positive post-menopausal patients with breast cancer: a randomized trial in the International Collaborative Cancer Group. *J Clin Oncol* 17: 1988-98, 1999
101. International Breast Cancer Study Group. Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 94: 1040-65, 2002.
102. Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 12: 1404-1413, 1984.
103. Balducci L, Extermann M. Cancer chemotherapy in the older patient. What the medical oncologist needs to know. *Cancer* 80 (7): 1317-1322, 1997.
104. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med* vol 137, n 8, 678-687, 2002.
105. Guinee VF, Olsson H, Moller T et al: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 343:1587-1589, 1994
106. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 67:869-872, 1991.
107. Barnavon Y, Wallach MK: Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 171: 347-352, 1990.
108. 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
109. Giancalone PL, Laffargue F, Benos P: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 86:2266-2272, 1999

