

Linee Guida AIOM

“Neoplasie della Mammella”

Coordinatore: Marco Venturini

**Estensori: Mariantonietta Colozza
 Giuseppe Canavese
 Cataldo Bianco**

**Revisori: Francesco Boccardo
 Alberto Costa
 Andrea Decensi
 Paola Papaldo
 Giuseppe Sanguineti**

Aggiornate al 8 settembre 2005

Le linee-guida AIOM: la storia continua

A partire dagli anni Ottanta, in ambito clinico, si è iniziato a parlare di raccomandazioni di comportamento basate su evidenze mediche dichiarate, ovvero "...raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nella decisione sugli interventi sanitari appropriati da praticare in determinate circostanze cliniche ..."(Institute of Medicine,1992). Tali strumenti, detti Linee Guida (LG), sono stati rapidamente adottati dalle strutture sanitarie come strumento per la pianificazione e l'ottimizzazione dei processi terapeutici e dagli organi istituzionali come strumento per standardizzare gli approcci terapeutici. Anche il SSN italiano ha colto l'importanza di questo strumento e tramite il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario 1998/2000 e le successive disposizioni ministeriali, ha proposto l'adozione delle LG come strumento per un utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come mezzo per il miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

In particolare l'art. 10 prevede "linee guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza". Nell'Art. 12bis viene poi ribadito che il programma di ricerca sanitaria deve "favorire la ricerca e la sperimentazione degli interventi appropriati per l'implementazione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici, per l'autovalutazione dell'attività degli operatori, la verifica e il monitoraggio dei risultati conseguiti", ricordando inoltre che tra gli obiettivi formativi di interesse nazionale, particolare attenzione deve essere posta alla "elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici" (art 16ter).

A partire dal 2002 anche l'AIOM ha iniziato ad organizzarsi per dotare l'oncologia italiana di così importanti strumenti di governo clinico. L'oncologia è infatti una delle aree della ricerca medica dove è più tumultuosa la produzione di innovazione sia in ambito tecnologico che farmacologico e che, anche per la rilevanza epidemiologica della malattia, ha un impatto enorme sulle risorse del SSN.

Proprio l'elevato costo delle tecnologie e dei presidi in aggiunta all'inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) e unitamente a recenti e importanti prese di posizione da parte dell'ESMO sull'importanza delle LG (ESMO, 2002), sono risultati essere i trigger factors per la creazione, nel 2002, di una specifica task force, voluta dall'allora presidente Francesco Cognetti, con il compito di produrre, avvalendosi della competenza e collaborazione di numerosi esperti, LG ufficiali AIOM su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico e su alcune tematiche trasversali di forte impatto clinico-assistenziale sotto il coordinamento dell'attuale presidente AIOM Roberto Labianca.. Il nuovo consiglio direttivo AIOM ci ha affidato il compito di fare una revisione di tutte le LG prodotte fino ad ora dalla nostra Associazione. Abbiamo quindi "costretto" i vari responsabili a rimettersi al lavoro con i loro collaboratori e referees (circa un centinaio di colleghi) per offrire al nostro Congresso di Bologna un prodotto il più attuale possibile.

Grazie alla collaborazione di tutti i partecipanti al Working Group è ora possibile sfogliare in una veste definitiva le LG che lo scorso anno a Roma erano state presentate in modo graficamente spartano. Il futuro ci riserverà altro lavoro: cercheremo di offrire ai nostri soci altre LG (ad esempio quella sul dolore neoplastico) ma, crediamo, l'aspetto più entusiasmante dell'immediato sarà la verifica della validità, dell'utilità e dell'utilizzazione delle LG.

In questa direzione abbiamo iniziato una collaborazione con Medidata e stiamo predisponendo un progetto di verifica dell'out-come almeno per i tumori della mammella, del colon e del polmone, a cui siete tutti invitati a partecipare. Siamo certi di avere ancora una volta l'impegno di tutti, come è emerso da una recentissima indagine fatta dal nostro WG AIOM a cui hanno risposto ben 352

collegi. Da questa ricerca emerge che gli oncologi italiani sono soddisfatti del lavoro svolto e ci spronano a continuare. È quello che noi abbiamo intenzione di fare confidando su di voi, scusandoci per gli inevitabili errori che abbiamo fin qui fatto e per quelli che commetteremo.

Sandro Barni
*Responsabile Working Group Linee Guida
mandato 2003-2005*

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 classificazione	Pag. 5
2.1 Classificazione istologica	Pag. 5
2.2 Classificazione e stadiazione	Pag. 7
2.3 Fattori prognostici	Pag. 9
2.4 Esami richiesti per la stadiazione	Pag. 9
3 Strategia terapeutica generale	Pag. 11
4 Carcinoma duttale in situ (DCIS)	Pag. 12
5 Carcinoma lobulare in situ (LCIS)	Pag. 14
6 Carcinoma microinvasivo (T1 mic)	Pag. 14
7 Carcinoma invasivo operabile	Pag. 15
7.1 Trattamenti loco-regionali	Pag. 15
7.2 Trattamenti sistemici adiuvanti	Pag. 19
7.3 Terapia sistemica primaria	Pag. 23
7.4 Follow-up	Pag. 25
8 Stadio III o carcinoma infiammatorio	Pag. 26
9 Recidiva loco-regionale	Pag. 27
10 Stadio IV	Pag. 28
10.1 Terapie sistemiche	Pag. 28
10.2 Chirurgia	Pag. 32
10.3 Radioterapia	Pag. 32
10.4 Terapia radiometabolica	Pag. 32
11 Carcinoma mammario nella donna anziana	Pag. 33
12 Situazioni cliniche particolari	Pag. 35
12.1 Carcinoma mammario bilaterale	Pag. 35
12.2 Carcinoma mammario maschile	Pag. 35
12.3 Carcinoma mammario in gravidanza	Pag. 35
13 Definizioni	Pag. 38
14 Riferimenti bibliografici	Pag. 38

1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

➤ 1.1. INCIDENZA E MORTALITA'

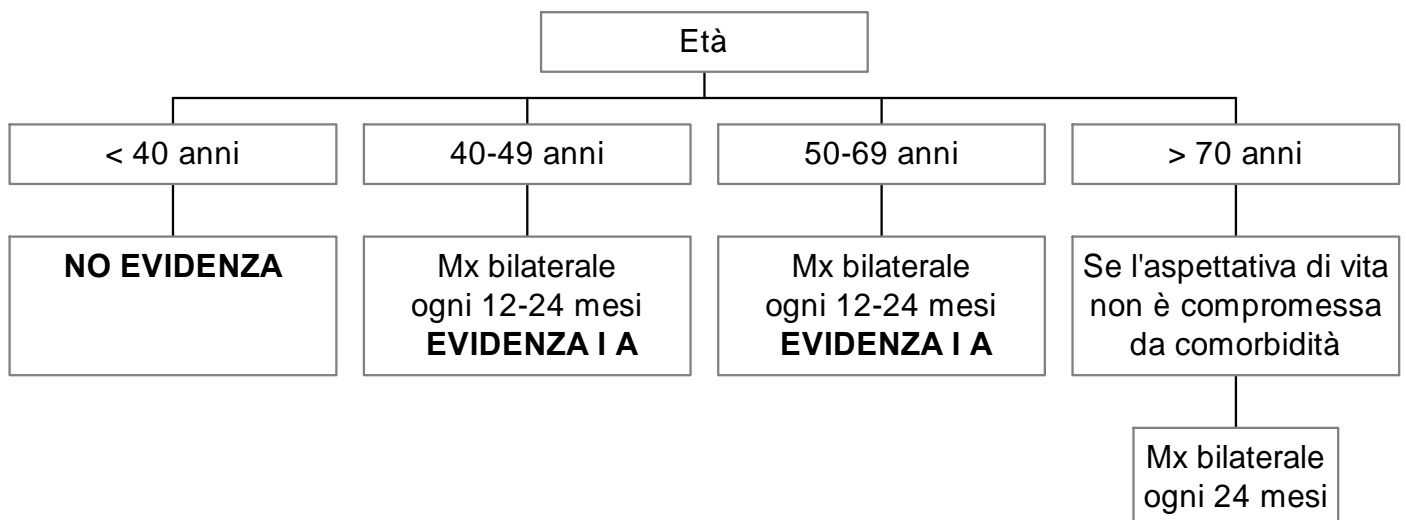
In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne è 128.1/100.000/anno e la mortalità è 43.2/100.000 /anno¹. Nell'incidenza, vi è un netto gradiente Nord Centro Sud, con rischi del 40% più elevati al Nord rispetto al Sud. Gli aumenti nel recente quinquennio sono generalizzati e vanno dal 2% al 17%. La mortalità diminuisce pressochè 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, uso di alcool
- Terapia ormonale sostitutiva³
- Fattori genetici⁴: 5-10% di forme ereditarie
 - ❖ Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2
 - ❖ Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
 - ❖ Sindrome di Cowden
 - ❖ Altre sindromi: atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers

➤ 1.3. SCREENING

- Autopalpazione: non evidenza di efficacia nello screening⁵⁻⁸
- Valutazione clinica della mammella: non evidenza di efficacia nello screening⁹⁻¹¹
- Ecografia: non evidenza di efficacia nello screening¹²
- **Mammografia bilaterale¹³:**



N.B. Per le donne con una storia familiare di tumore della mammella portatrici della mutazione BRCA1 e BRCA2 i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati tra 30 e 40 anni o almeno 5 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane. Risultati preliminari hanno evidenziato una superiorità della RM delle mammelle in confronto alla mammografia in questa popolazione¹⁴.

2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

➤ 2.1. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Qui di seguito è riportata la classificazione istologica del tumore della mammella¹⁵. 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

NB: 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.

***CARCINOMA INTRADUTTALE E NEOPLASIA DUTTALE INTRAEPITELIALE**

Il carcinoma intraduttale viene attualmente classificato nel contesto delle neoplasie duttali intraepiteliali (DIN) come proposto da Tavassoli¹⁶ di cui si propone di seguito la classificazione:

DIN 1a : iperplasia intraduttale benigna

DIN 1b : iperplasia intraduttale atipica

DIN 1c : estesa iperplasia intraduttale atipica, DCIS di grado 1

DIN 2 : DCIS di grado 2

DIN 3 : DCIS di grado 3

➤ 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 TNM¹⁵ 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 0.6 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

pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali, IHC negativa

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

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 rilevabile in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi in linfonodi ascellari

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

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

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

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

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

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

Metastasi a distanza (M):

Mx: metastasi a distanza non accertabili

M0: metastasi a distanza assenti

M1: metastasi a distanza presenti

➤ RAGGRUPPAMENTO IN STADI

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

➤ 2.3. FATTORI PROGNOSTICI¹⁷

- Esistono fattori validati che si sono dimostrati essere importanti dal punto di vista prognostico ed utili nella scelta del tipo di trattamento quali:
 - Dimensioni del tumore
 - Stato dei linfonodi ascellari
 - Grado istologico
 - Tipo istologico (istologie a prognosi favorevole: tubulare, mucinoso e papillare)
 - Stato dei recettori ormonali
 - Indice mitotico
 - Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
- La sovraespressione del c-erbB-2 è attualmente riconosciuto come un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta non solo all'anticorpo monoclonale Trastuzumab ma anche al Tamoxifene¹⁸.
- Altri fattori (indici di proliferazione, invasione vascolare e/o linfatica, p53, catepsina D, UPA/PAI-1, ciclina E), pur estesamente studiati dal punto di vista biologico e clinico, o non sono ancora stati validati o come nel caso dell'UPA/PAI-1 pur avendo raggiunto un livello di evidenza 1 non sono ampiamente utilizzati per la necessità di utilizzare una discreta quantità di tessuto tumorale congelato e per i risultati subottimali in termini di sopravvivenza libera da malattia ottenuti ad un follow up di 10 anni nelle pazienti con livelli bassi.

➤ 2.4. ESAMI RICHIESTI PER STADIAZIONE

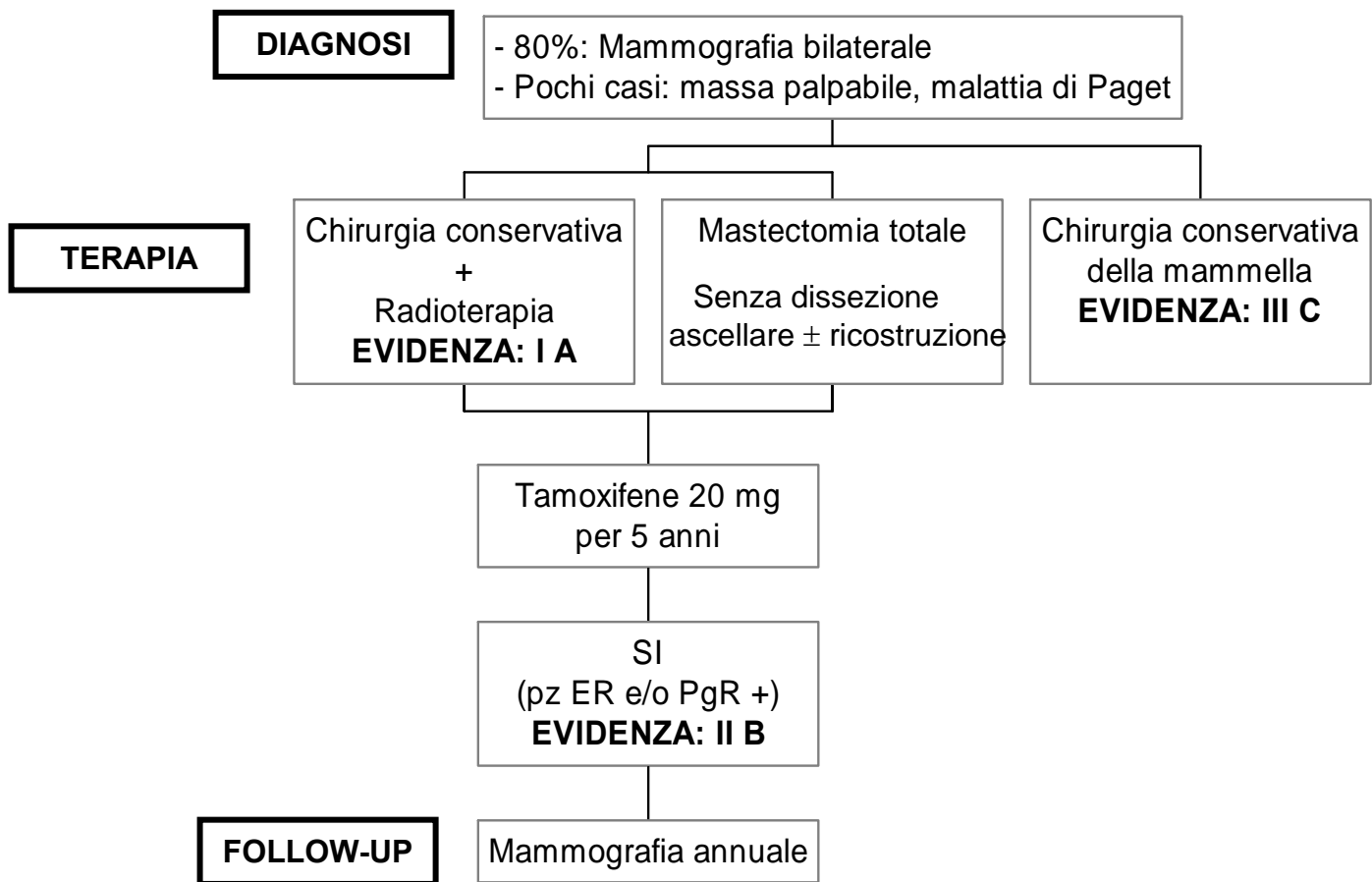
- L' esame obiettivo, un emocromo completo e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella operato
- Una stadiazione pre-operatoria con esami strumentali non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti a basso rischio di recidiva (N-).
- Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+, T3-T4) o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie è indicata una stadiazione biochimica e strumentale completa con marcatori tumorali (CEA, CA 15-3), radiografia standard o TC del torace, ecotomografia o TC o RMN epatica e scintigrafia ossea.

- La RMN mammaria costituisce la metodica più sensibile per lo studio delle protesi mammarie e per la valutazione del tumore residuo dopo chemioterapia neoadiuvante. E' da considerare una metodica integrata nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva, nella ricerca di un carcinoma occulto, nella stadiazione loco-regionale (multicentricità, multifocalità, infiltrazione del muscolo pettorale, linfonodi regionali).

3. STRATEGIA TERAPEUTICA GENERALE

Stadio	TNM	Strategia Terapeutica
0	Tis N0 M0 <ul style="list-style-type: none"> • LCIS • LCIS (multicentrico) • DCIS (unicentrico) • DCIS (multicentrico, >5 cm) 	Ampia escissione ± TAMOXIFENE Mastectomia sottocutanea o “skin sparing” bilaterale ± TAMOXIFENE Ampia escissione + RT (EVIDENZA IA) o Mastectomia sottocutanea o “skin sparing” ± TAMOXIFENE se ER+ and/or PgR+ Mastectomia totale o “skin sparing”
I	T1N0M0	Chirurgia conservativa + Dissezione ascellare + RT + Terapie Mediche Adiuvanti (TMA)
IIA	T2N0M0	
IIA	T0N1M0	Chirurgia conservativa + Dissezione ascellare + RT + TMA
	T1N1M0 T2N1M0	
IIB	T3N0M0	Mastectomia totale con dissezione ascellare + TMA + RT
IIB		o Terapia Medica Neoadiuvante + Chirurgia + RT
<i>Carcinoma Mammario Localmente Avanzato (LABC)</i>		
IIIA	T0-3 N1-2 M0	Terapia Medica Neoadiuvante + Chirurgia + RT
IIIB	T4 N0-2 M0	o
IIIC	T1-4 N3 M0	Mastectomia totale con dissezione ascellare + TMA + RT
<i>Carcinoma Mammario Metastatico</i>		
IV	T1-4 N1-3 M1	Terapie Mediche ± Chirurgia ± RT

4. CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS)



TERAPIA LOCALE

- Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice¹⁸ in grado di guarire il 98% delle lesioni. Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia con margini indenni seguita da RT è diventato progressivamente l'intervento più comune per il DCIS, in assenza di controindicazioni al suo uso. Non esistono tuttavia studi randomizzati di confronto tra la mastectomia e la chirurgia conservativa + radioterapia.
- Per quanto riguarda la definizione di margini patologici negativi c'è ancora molta controversia. I margini >10mm sono generalmente accettati come negativi anche se questo limite potrebbe essere eccessivo e portare talora a risultati estetici non ottimali; i margini <1 mm sono considerati inadeguati mentre non ci sono dati sufficienti per stilare raccomandazioni per quelli compresi tra 1 e 10mm.
- Nessuna indicazione per la dissezione dei linfonodi ascellari.
- Lo studio NSABP B-17¹⁹ 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 ($p=.00003$). 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'EORTC²⁰ e da uno studio multicentrico con un disegno fattoriale 2x2 in cui le pazienti sono state randomizzate a ricevere RT o non RT, tamoxifene o non tamoxifene²¹. 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. Pertanto la RT dovrebbe essere somministrata a tutte le pazienti indipendentemente dai fattori di rischio in attesa di studi prospettici.

- 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 conservativo²².

TERAPIA SISTEMICA

- Chemioterapia:nessuna indicazione
- Ormonoterapia: l'uso del Tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione terapeutica per le pazienti con DCIS e recettori ormonali positivi²³ ed è raccomandabile per quelle a rischio più elevato in assenza di controindicazioni al suo utilizzo.
- Lo studio randomizzato NSABP B-24²⁴ ha dimostrato che le pazienti operate per DCIS che ricevono Tamoxifene 20 mg/die per 5 anni dopo chirurgia conservativa e RT ottengono un beneficio in termini di sopravvivenza libera da eventi (DFS) rispetto alle pazienti nel gruppo di controllo (8.2% verso 13.4%). Non sono state rilevate però differenze in termini di sopravvivenza globale (OS). Inoltre, le pazienti che ricevevano Tamoxifene hanno avuto una maggiore incidenza di tumore dell'endometrio e di eventi cerebrovascolari.
- In un altro studio multicentrico condotto in Inghilterra, Australia e Nuova Zelanda in pazienti più anziane, reclutate da un programma di screening, con DCIS completamente escisso, il tamoxifene ha determinato una riduzione dell'incidenza dei carcinomi in situ ma non dei carcinomi invasivi mentre la radioterapia ha ridotto soprattutto l'incidenza di carcinomi in situ ma anche di quelli invasivi omolaterali. Non è stata osservata alcuna interazione tra le due modalità di trattamento²¹.

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 diagnostica²⁵. Non esiste evidenza che sia richiesta una re-escissione per ottenere margini negativi. Successivamente alla biopsia, può essere scelta una delle seguenti opzioni terapeutiche:

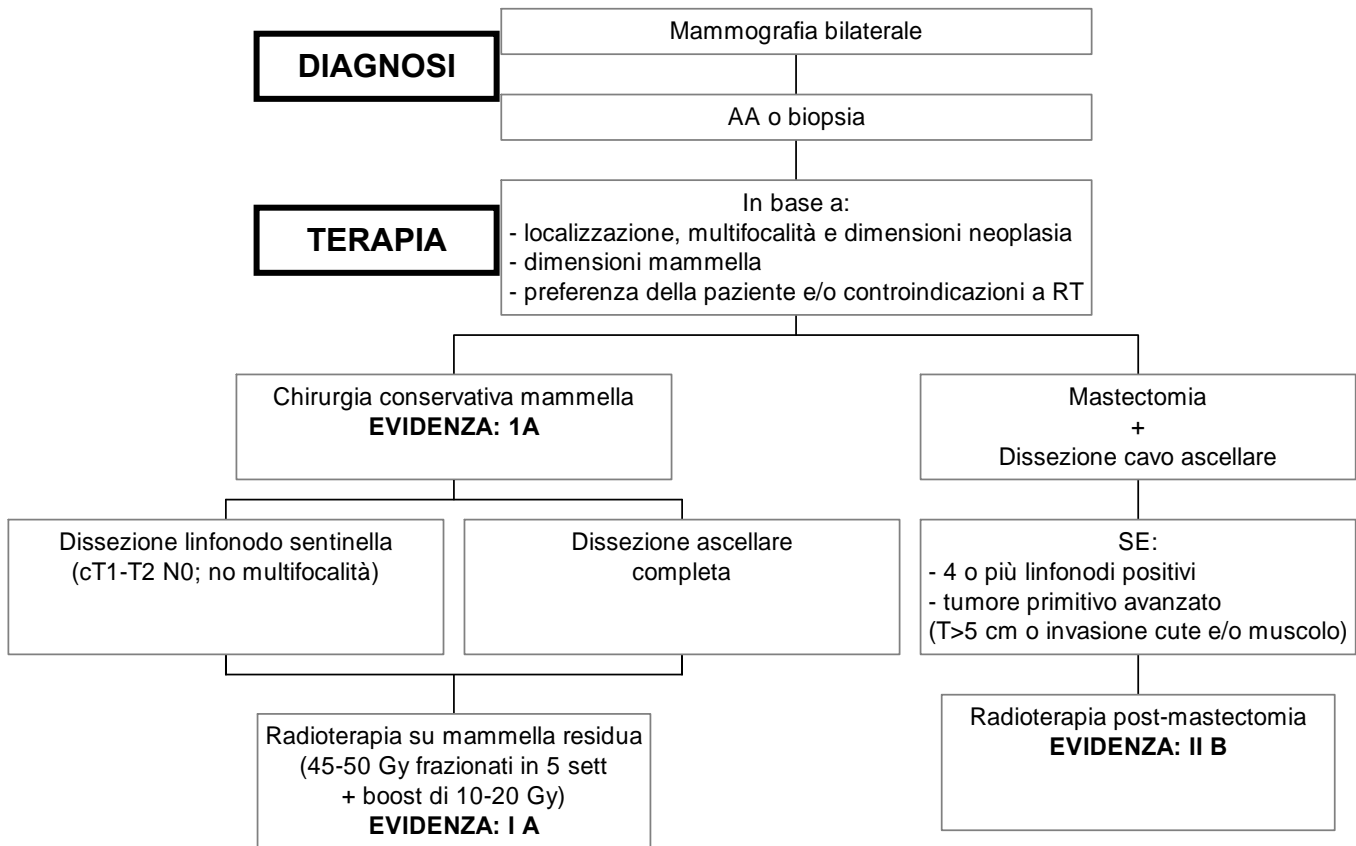
- Osservazione: esame clinico ogni 6-12 mesi e mammografia annuale
- Tamoxifene per 5 anni: come chemioprevenzione²⁶
- Mastectomia bilaterale profilattica, senza dissezione ascellare ± ricostruzione

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 pazienti²⁷⁻²⁸.

7. CARCINOMA INVASIVO OPERABILE

➤ 7.1. TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI



CHIRURGIA

- Il trattamento loco-regionale standard del carcinoma invasivo in stadio I-II è costituito dalla mastectomia totale o dalla chirurgia conservativa associata alla RT, poiché gli studi randomizzati hanno dimostrato che non esistono differenze in termini di sopravvivenza tra le due modalità di trattamento anche ad un follow-up relativamente lungo²⁹⁻³⁶. 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 microcalcificazioni 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 dei linfonodi ascellari omolaterali, la dissezione ascellare completa o limitata al I-II livello è considerata uno standard³⁷. In una meta-analisi condotta da Orr³⁸ 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 al³⁹, 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 al⁴⁰, 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 i risultati di due studi randomizzati su ampia casistica condotti in Europa e negli Stati Uniti. Numerose esperienze pilota non hanno osservato nessuna ripresa regionale di malattia in pazienti con linfonodo sentinella negativo, non sottoposte a dissezione ascellare⁴¹⁻⁴⁴. Recentemente Veronesi e coll⁴⁴. hanno riportato i risultati di uno studio randomizzato in cui 516 pazienti con tumore ≤ 2 cm sono state assegnate, dopo una chirurgia conservativa, ad un trattamento con biopsia del LS (identificato con linfo-scintigrafia) e dissezione ascellare o con biopsia del LS e dissezione ascellare solo in caso di positività del LS. Il numero dei LS positivi è stato simile nei due gruppi. Nel gruppo sottoposto a dissezione ascellare il 4,6% delle pazienti con LS negativo avevano metastasi negli altri linfonodi asportati per cui l'accuratezza è stata del 96,9%, la sensibilità del 91,2% e la specificità del 100%. Ad un follow-up di 46 mesi non è stata evidenziata una ripresa di malattia a livello dei linfonodi ascellari nelle pazienti non sottoposte a dissezione ascellare e non sono state osservate differenze fra i due gruppi in SLM e SG. Tenendo però conto della casistica limitata, questo studio non può fornire dati definitivi sulla sopravvivenza.
- E' tuttavia necessario sottolineare che tale tecnica deve essere eseguita presso centri con adeguato *expertise* (v. Biopsia del Linfonodo Sentinella, pag. 155-8, FONCAM).

RADIOTERAPIA

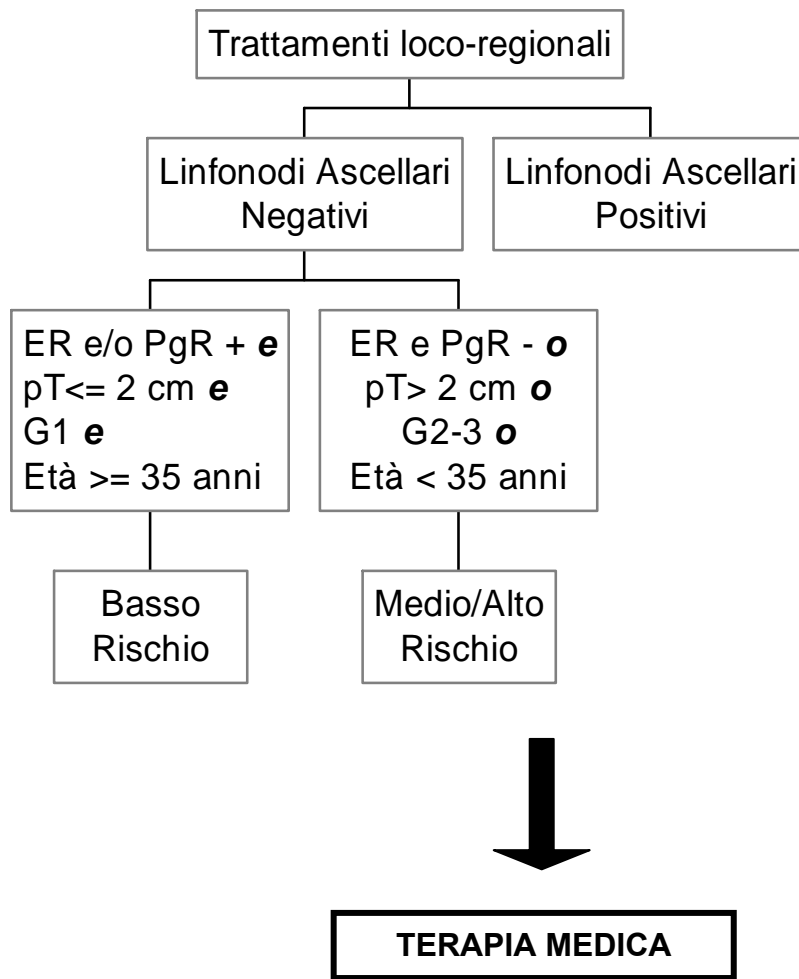
- Dopo chirurgia conservativa, la radioterapia deve comprendere tutta la mammella residua.
- Sebbene il tipo di frazionamento `standard` sia quello di 50 Gy in 25 frazioni, 5 volte alla settimana, uno studio recente canadese⁴⁵ dimostra che, per pazienti selezionate, uno schema di frazionamento piu` concentrato (42.5 Gy/16 frazioni/22 giorni) e` 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 e` 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 eta` inferiore a 50 aa, e` generalmente modesto (<<10%). Il boost rimane un'opzione da valutarsi nel singolo caso soprattutto in relazione al rischio di ricaduta locale e alla possibilita` tecnica di confinare l'irradiazione al solo letto tumorale. La tecnica piu` adeguata di irradiazione deve essere stabilita individualmente: brachiterapia e fascio diretto di elettroni sono da considerarsi, in linea di massima, preferibili rispetto ad altre modalita` (tangenziali ridotti).
- In caso di margini di resezione positivi e` ragionevole prendere in considerazione la re-escissione chirurgica o la mastectomia soprattutto quando l'interessamento del margine non e` soltanto focale. Se il re-intervento non e` effettuato, e` 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 e` indicata per tumori primitivi >5 cm ($pT_{\geq 3}$) o per interessamento di 4 o più linfonodi ascellari⁴⁶. 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 positivi⁴⁶. L'indicazione all'irradiazione della catena mammaria interna e` 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 puo` 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.

- 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.

- 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 (Vicini et al, JNCI 95:1205, 2003; Kuske et al. Phase II of RTOG 9517, ASCO abs 2004; Veronesi et al, Arch Surg 138:1253, 2003). Il vantaggio principale sarebbe la riduzione della durata del trattamento radiante, che lo renderebbe potenzialmente disponibile alle pazienti che altrimenti non sarebbero in grado di raggiungere un centro di radioterapia 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 esterna, brachiterapia interstiziale (sia low dose rate, sia high dose rate incluso MammoSite) e radioterapia intraoperatoria. Il volume irradiato e la dose somministrabile con sicurezza variano considerevolmente da una tecnica all'altra. Solo la radioterapia interstiziale ha risultati a 5 anni di follow up [1,2]. 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 è da considerarsi un approccio sperimentale finché gli studi randomizzati sopraccitati non forniranno dati di confronto con l'approccio tradizionale. L'unica categoria di pazienti che al momento può essere considerata eleggibile per irradiazione parziale della mammella al di fuori di uno studio controllato è 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.



7.2. TRATTAMENTI SISTEMICI ADIUVANTI

	Tumore endocrino-responsivo		Tumore non endocrino-responsivo	
	Pre-menopausa	Post-menopausa	Pre-menopausa	Post-menopausa
Linfonodi Negativi <ul style="list-style-type: none"> Basso Rischio 	TAM EVIDENZA I A o nulla	TAM o AI* EVIDENZA I A o nulla	Non applicabile	Non applicabile
Linfonodi negativi <ul style="list-style-type: none"> Medio Rischio 	Chemioterapia + TAM EVIDENZA I A ± ablazione ovarica o Ablazione ovarica + TAM o TAM o Ablazione ovarica	Chemioterapia →TAM o AI* EVIDENZA I A o TAM o AI*	Chemioterapia EVIDENZA I A Chemioterapia EVIDENZA I A	
Linfonodi Positivi	Chemioterapia →TAM EVIDENZA I A (± ablazione ovarica) o Ablazione ovarica + TAM	Chemioterapia →TAM o AI* EVIDENZA I A o TAM o AI*		

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

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

ORMONOTERAPIA

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

Nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi.

- **Tamoxifene⁴⁷**: viene considerato ancora il trattamento standard per le donne in premenopausa mentre per quelle in postmenopausa può essere somministrato per 2-3 o per 5 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi. L'indicazione è inoltre per le donne che rifiutano o per le quali è controindicato l'uso degli inibitori dell'aromatasi

➤ Dose: 20 mg al giorno

➤ Durata trattamento: 5 anni (5 anni>2 anni>1 anno); se >5 anni → no aumento beneficio, aumento tossicità

➤ Se indicato in combinazione alla chemioterapia va iniziato al termine di quest'ultima⁴⁸.

- **Inibitori dell'aromatasi:** Fino a qualche mese l'indicazione all'utilizzo di questi farmaci era per le donne in post-menopausa che presentavano delle controindicazioni assolute o relative all'uso del tamoxifene (storia di eventi trombotici o di malattie cerebrovascolari o di patologie endometriali)⁴⁹. Attualmente gli inibitori dell'aromatasi sono considerati farmaci di prima scelta nelle donne in postmenopausa o da soli per 5 anni o in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni e per 5 anni complessivi o nelle pazienti che hanno completato i 5 anni di terapia con tamoxifene per altri 5 anni, soprattutto se ad elevato rischio di ripresa. Lo studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) che ha arruolato 9366 donne in postmenopausa ha dimostrato ad un follow-up di 68 mesi che l'anastrozolo è superiore al tamoxifene ed alla combinazione con un miglioramento in sopravvivenza libera da malattia (HR 0.87, p=0.01) e tempo alla ripresa (HR 0.79, p=0.0005) e con un vantaggio superiore in quelle con recettori ormonali positivi.⁵⁰ Retrospectivamente è stato evidenziato che le pazienti che traggono i maggiori benefici dall'anastrozolo sono quelle con ER-positivi e PgR-negativi rispetto agli altri sottogruppi. Non differenze significative in sopravvivenza globale tra i tre bracci. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio che ha randomizzato le pazienti trattate con tamoxifene per 2-3 anni a proseguire con lo stesso trattamento o ad iniziare l'exemestane per una durata complessiva di 5 anni⁵¹. Ad un follow-up ancora relativamente breve (37.4 mesi) l'exemestane ha ridotto significativamente il rischio di eventi del 27% (p=0.0001) con un beneficio assoluto di 4,7% in sopravvivenza libera da malattia a 3 anni. In altri 2 studi con disegno simile le pazienti trattate con tamoxifene per 2-3 anni sono state randomizzate o a proseguire il tamoxifene o ad iniziare l'anastrozolo per un totale di 5 anni⁵²⁻⁵³. Ad un follow up di circa 2 anni, le pazienti che hanno ricevuto anastrozolo hanno ottenuto una significativa riduzione del rischio di ripresa di malattia in entrambi gli studi e solo un trend per una riduzione del rischio di morte nello studio italiano⁵².

La somministrazione di letrozolo per 5 anni dopo 5 anni di terapia adiuvante con tamoxifene ha ottenuto rispetto al placebo una riduzione assoluta di eventi ad un follow-up di 2,4 anni di 2,2% con una proporzione attuariale a 4 anni di 6%⁵⁴. Sulla base di questi risultati lo studio è stato chiuso ma solo l'1% delle pazienti aveva completato il trattamento previsto. All'ASCO 2004 sono stati presentati i risultati aggiornati sulla sopravvivenza che indicano che il letrozolo riduce il rischio di morte nelle pazienti con tumori linfonodi-positivi (p=0.035)⁵⁵.

I risultati preliminari dello studio BIG1-98 che confronta il letrozolo al tamoxifene ed alla sequenze di entrambi i farmaci sono stati presentati recentemente ma solo come confronto diretto tra letrozolo e tamoxifene ad un follow-up mediano di 25.8 mesi escludendo tutti gli eventi occorsi dopo il cambiamento della terapia⁵⁶. Il letrozolo ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia (HR 0.81; p=0.003) e quella libera da riprese a distanza.

Gli effetti collaterali degli inibitori dell'aromatasi sono soprattutto a carico del sistema osteoscheletrico con artro-mialgie, osteoporosi e rischio di fratture. I dati non sono ancora definitivi sul possibile rischio di cardiopatia ischemica

Complessivamente i risultati dei vari studi finora analizzati, pur se condotti in categorie diverse di pazienti, indicano un beneficio dall'uso di questi farmaci. Una nota di cautela va espressa soprattutto sulla mancanza di informazioni sugli effetti collaterali a lungo termine.

- **Ablazione ovarica:**
 - Analoghi LHRH o misure locali (ovariectomia chirurgica o radioterapica)
 - Durata trattamento con analoghi LHRH: almeno 2 anni
 - L'ultima Consensus Conference di St. Gallen pubblicata⁵⁷, sulla base di sei studi randomizzati⁵⁸⁻⁶³, indica che la ablazione ovarica nelle pazienti endocrino-responsive in pre-menopausa potrebbe essere equivalente alla chemioterapia prevalentemente con il regime CMF (un solo studio ha utilizzato un regime contenente antracicline). Tuttavia,

mancano studi di confronto tra lo standard terapeutico (chemioterapia+ormonoterapia o tamoxifene da solo) e l'ablazione ovarica + tamoxifene. Su questa base, secondo le linee guida americane (NIH Consensus Conference 2000, NCCN) l'associazione di chemioterapia ed ormonoterapia rimane il trattamento standard e l'ablazione ovarica può essere considerata al posto della chemioterapia in pazienti che rifiutano la chemioterapia o che desiderano preservare la fertilità.

- La metanalisi di Oxford globalmente non indica alcun beneficio dall'aggiunta dell'ablazione ovarica dopo la chemioterapia. Studi recenti^{64-65,61} 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 però da analisi retrospettive. Quindi, tale approccio può essere preso in considerazione ma non se ne può raccomandare un uso diffuso nella pratica clinica.

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

Tipo: la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia; i regimi contenenti antracicline con 3 farmaci sono superiori al CMF, anche se il beneficio assoluto è correlato al rischio di ripresa della malattia **EVIDENZA I A**⁴⁷.

- I regimi contenenti antracicline più frequentemente utilizzati:
 - ❖ A o E→CMF (Adriamicina 75 mg/mq o Epirubicina 100 mg/mq ev q 21 gg per 4 cicli → Ciclofosfamide 600 mg/mq ev; Metotrexate 40 mg/mq ev; Fluorouracile 600 mg/mq ev q 21 gg per 8 cicli oppure CMF classico x 4). E' stato pubblicato recentemente uno studio randomizzato multicentrico italiano che ha dimostrato un beneficio in DFS nelle pazienti con linfonodi positivi trattate con A→CMF rispetto al CMF⁶⁶; questi risultati sono confermati dall'analisi combinata di due studi analoghi americani che indicano un beneficio sia in DFS che in OS per chi ha ricevuto E→CMF⁶⁷.
 - ❖ 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 4-6 cicli
 - ❖ FEC (Fluorouracile 500-600 mg/mq; Epirubicina 75-100 mg/mq; Ciclofosfamide 500-600 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli
- *Dose antracicline:*
 - ❖ Adriamicina: l'utilizzo di basse dosi di adriamicina, rispetto a dosi ottimali (30 mg/mq verso 60 mg/mq) deve essere considerato dannoso⁶⁸; viceversa, sembra che aumentare le dosi al di sopra di 60 mg/mq non determini alcun beneficio⁶⁹.
 - ❖ 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/mq⁷⁰; 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/mq⁷¹. Non esiste alcun studio che ha confrontato

schemi contenenti epirubicina alle dosi di 75 o 90 mg/mq rispetto a schemi con dosi di 100 mg/mq. Quindi, si può concludere che dosi di epirubicina di 50 o 60 mg/mq sono sicuramente sub-ottimali mentre non si può escludere che dosi di 75 o 90 (peraltro largamente utilizzate nella pratica clinica) siano egualmente efficaci rispetto alla dose di 100 mg/mq.

- Il regime *CMF classico* (Ciclofosfamide 100 mg/mq/die per os gg 1-14; Metotrexate 40 mg/mq ev gg 1,8; Fluorouracile 600 mg/mq ev gg 1,8 q 28 gg) per 6 cicli e lo *schema AC* (Adriamicina 60 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 4 cicli possono essere usati solo per alcune categorie di pazienti (CMF: pazienti anziane, pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline, pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa; AC: pazienti con condizioni generali che controindicano l'uso di schemi più tossici a tre farmaci).
- *Schedula*: in adiuvante non esiste alcun studio che ha 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, nella malattia metastatica la schedula 1, 8 q 28 è risultata superiore alla schedula q 21⁷².
- *Regimi contenenti taxani ed antracicline*:
 - ❖ A/E C (Adriamicina 60 mg/mq/Epirubicina 90 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 4 cicli seguiti da Taxolo 175 mg/mq q 21 giorni per 4 cicli
 - ❖ TAC (Taxotere 75 mg/mq; Adriamicina 50 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli

Sei studi randomizzati hanno valutato il ruolo dei taxani in sequenza o in combinazione con le antracicline (paclitaxel^{69,73,74} e docetaxel^{75,76,77}) nella terapia adiuvante delle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari in confronto con regimi contenenti antracicline. Un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da malattia è stato evidenziato in cinque studi^{69,73,74,75,76} ed in sopravvivenza globale in tre^{69,75,76}. Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, l'utilizzo dei taxani nei regimi di chemioterapia adiuvante, al di fuori di studi clinici, per le pazienti con linfonodi positivi è da ritenersi una valida alternativa terapeutica. Recentemente sono stati approvati con questa indicazione in Europa ed in Italia il regime TAC ed il regime AC x 4→Paclitaxel x 4.

- **Timing**: in generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-5 settimane dall'intervento chirurgico anche se non c'è accordo unanime sul timing ottimale⁷⁸⁻⁷⁹.
- **Durata**: 4-6 cicli di di terapia sono considerati lo standard
- Al momento attuale una chemioterapia "dose-dense" non trova indicazione al di fuori di studi clinici anche nelle pazienti "ad alto rischio".

IMMUNOTERAPIA

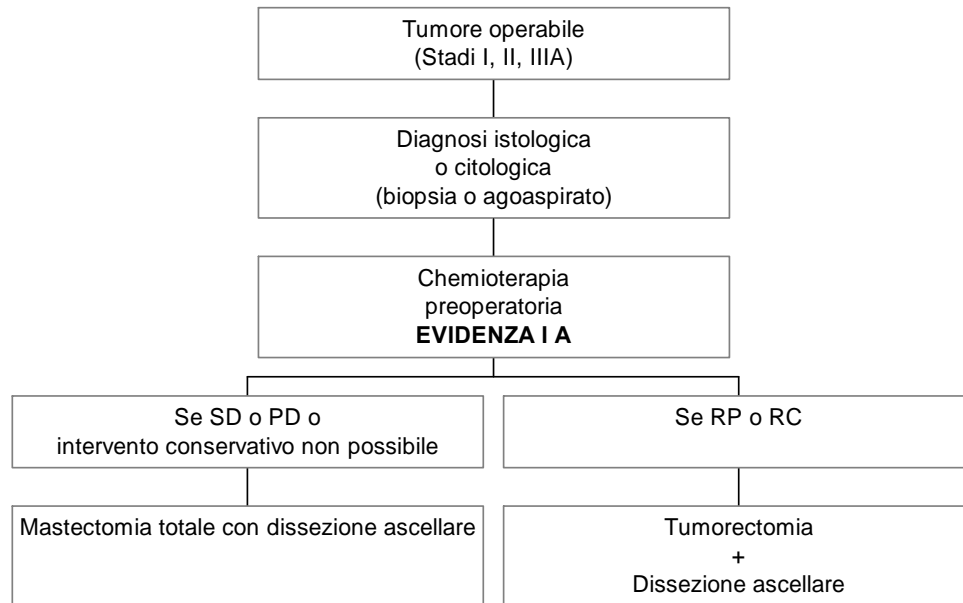
All'ultimo ASCO sono stati presentati i risultati di tre studi randomizzati che hanno valutato l'anticorpo monoclonale anti-HER2 Trastuzumab successivo o concomitante alla chemioterapia adiuvante nelle pazienti HER-2 positive (IHC 3+ o FISH +).

Due studi^{80,81} hanno confrontato la chemioterapia in associazione al trastuzumab settimanale con la chemioterapia da sola e hanno evidenziato un netto vantaggio in riduzione del rischio di recidiva (circa il 50%) e in aumento della sopravvivenza globale. Il terzo studio⁸² ha randomizzato le pazienti dopo chemioterapia e radioterapia adiuvanti a Trastuzumab ogni 3 settimane (per 1 o 2 anni) o a controllo. Il Trastuzumab per un anno riduce in maniera significativa il rischio di recidiva.

Nelle pazienti che hanno ricevuto Trastuzumab è stato registrato un significativo aumento di cardiotossicità. Quindi, l'aggiunta del Trastuzumab alla chemioterapia adiuvante nelle pazienti HER-2 positive determina un sicuro beneficio in termini di rischio di recidiva. Allo stato attuale non è però ancora possibile definire il miglior modo di somministrazione del farmaco (concomitante o sequenziale alla CT) e la durata

ottimale (uno o due anni). Per quanto riguarda la cardiotossicità è sicuramente necessario attendere un più lungo follow-up di questi studi per valutare il grado di reversibilità.

➤ 7.3. TERAPIA SISTEMICA PRIMARIA

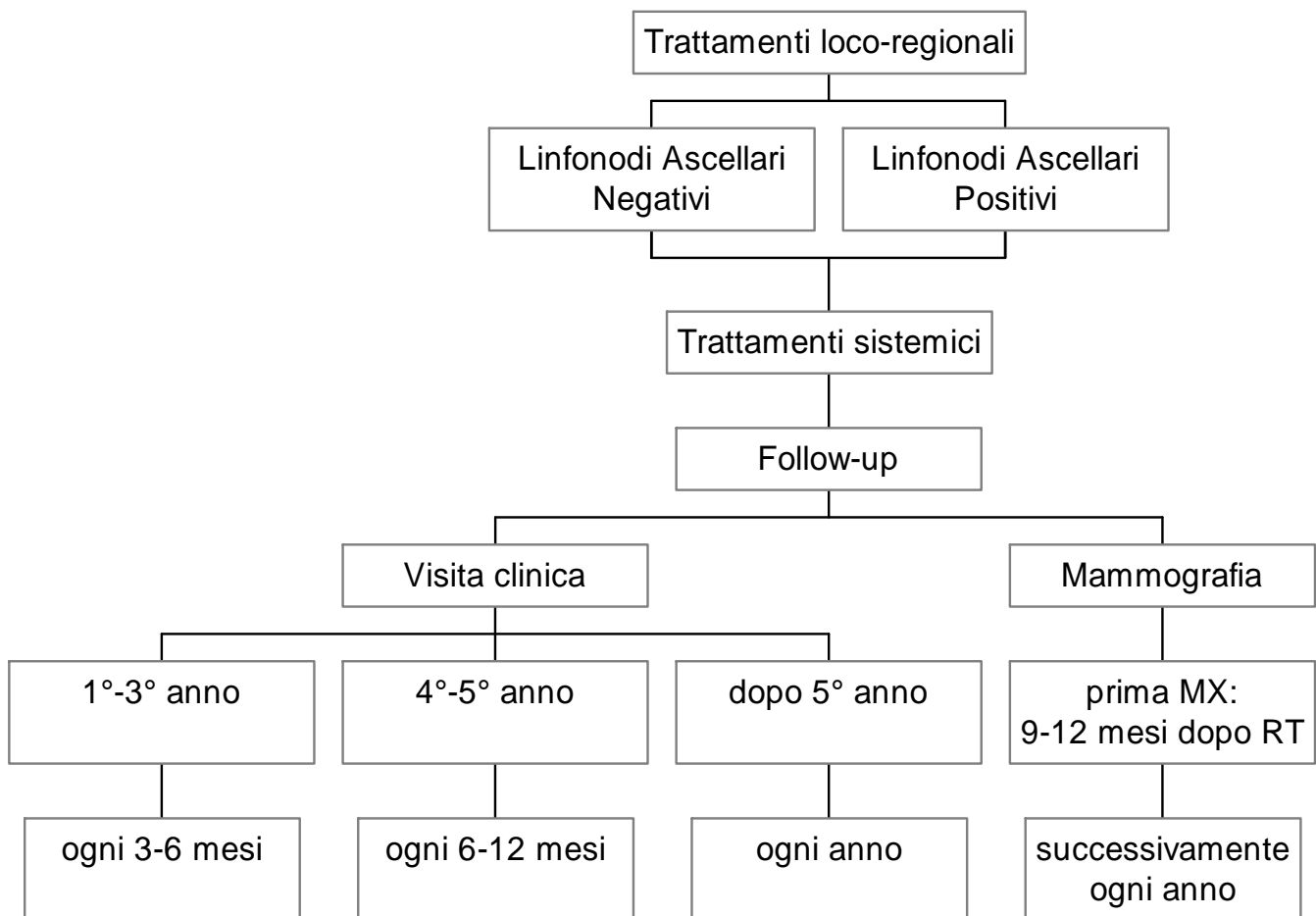


- L'uso della CT preoperatoria nei tumori operabili può essere consigliato nelle pazienti che desiderano una chirurgia di tipo conservativo ma che non sono candidabili d'emblée a questo tipo di intervento per le dimensioni della neoplasia. Dalla revisione delle varie casistiche, infatti, la percentuale di risposte cliniche risulta pari al 60-90% con una percentuale di risposte cliniche complete oscillanti tra il 6 ed il 65% e la possibilità di effettuare un intervento conservativo nei casi candidati alla mastectomia è pari al 20-30%. Viceversa la percentuale di risposte patologiche complete che sembrerebbe correlarsi ad un miglioramento della sopravvivenza, nonostante l'introduzione dei taxani, non è particolarmente elevata oscillando tra il 10 ed il 30%. Recentemente è stata pubblicata una meta analisi di 9 studi randomizzati e pubblicati su riviste internazionali che hanno confrontato la chemioterapia preoperatoria con la chemioterapia adiuvante convenzionale utilizzando lo stesso regime nei due bracci⁸³. Sono stati anche inclusi studi in cui una terapia neoadiuvante era seguita dopo l'intervento chirurgico da una terapia adiuvante con lo stesso regime. Il rischio delle recidive loco-regionali (22%) è stato significativamente più elevato con il trattamento neoadiuvante anche se questo aumento si è osservato soprattutto negli studi in cui la radioterapia era utilizzata come unica terapia locale ed è compatibile con la bassa percentuale di pCR ottenuta indipendentemente dal regime chemioterapico utilizzato. La percentuale di interventi conservativi è stata estremamente variabile tra i diversi studi anche se in cinque era significativamente più elevata nel braccio della chemioterapia primaria.
- A tutt'oggi il regime chemioterapico ottimale non è noto anche se la percentuale di risposte patologiche complete più elevate è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza⁸⁴⁻⁸⁵.
- Nelle pazienti con tumori che presentano una aumentata espressione del c-erb B2, uno studio randomizzato ha valutato l'aggiunta del trastuzumab ad una chemioterapia

sequenziale con paclitaxel per 4 cicli e FE₇₅C per 4 cicli⁸⁶. Lo studio che prevedeva l'arruolamento di 164 pazienti è stato chiuso prematuramente con solo 42 pazienti randomizzate per un marcato aumento di pCR osservate con l'utilizzo del trastuzumab (65.2% vs 26%) anche se questo non si è tradotto in un aumento degli interventi conservativi per la difficoltà delle metodiche diagnostiche disponibili ad evidenziare la regressione completa del tumore o per scelta delle pazienti. La cardiotossicità è stata modesta alle dosi e con il numero di cicli di epirubicina selezionati. Ulteriori informazioni sull'attività, sulla tossicità ed anche sull'efficacia di questo regime potranno aversi ad un più lungo follow-up e con una casistica più ampia visto che lo studio continua ad arruolare le pazienti nel solo braccio con il trastuzumab.

- 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 tamoxifene⁸⁷⁻⁸⁸. Un recente studio di fase II ha mostrato una buona attività dell'exemestane utilizzato come terapia primaria nelle pazienti anziane⁸⁹.
- 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-UP⁹⁰⁻⁹¹

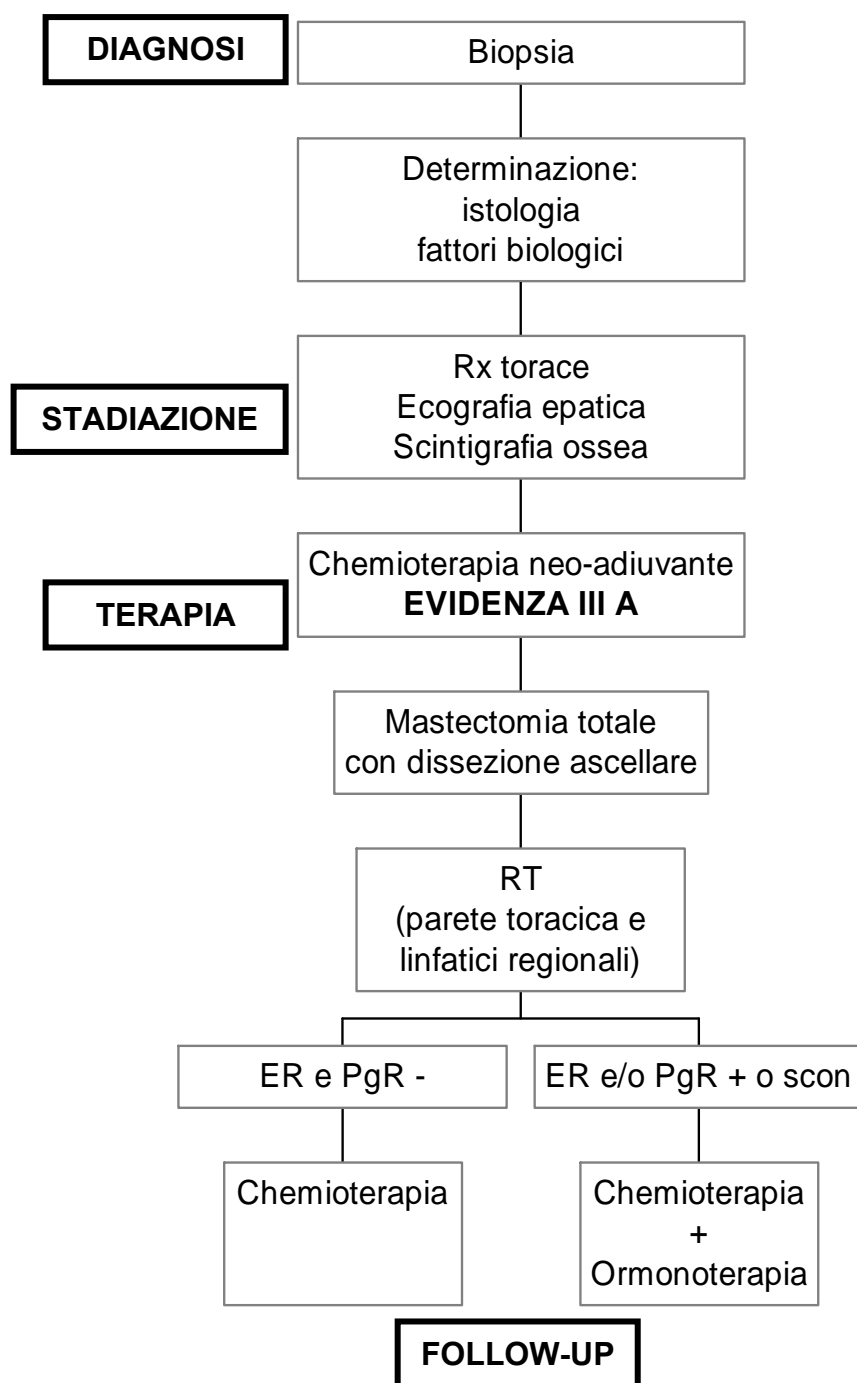


- Allo stato attuale non esiste una evidenza che l'esecuzione di routine degli esami sottoindicati possa portare a dei reali benefici nella gestione del tumore della mammella:
 - Esame emocrocitometrico e profilo biochimico
 - Rx torace, scintigrafia ossea, ecografia epatica
 - Marcatori tumorali

Le precedenti indicazioni si basano sulle linee guida dell'ASCO pubblicate nel 1998 che hanno tenuto in considerazione studi effettuati in un'epoca in cui non erano ancora disponibili metodi diagnostici accurati e le possibilità terapeutiche erano più limitate. Potrebbe essere utile una revisione di tali linee guida anche in considerazione di un editoriale di Hortobagyi⁹² che, partendo dall'osservazione che alcuni sottogruppi ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico possono essere guariti (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.

Per le pazienti asintomatiche in trattamento con tamoxifene è consigliabile una semplice visita ginecologica annuale senza alcun esame strumentale.

8. STADIO III O CARCINOMA INFIAMMATORIO



- Il regime chemioterapico ottimale non è ancora definito ma dovrebbe contenere antracicline e/o taxani^{93-94,84,8}.
- Per alcune categorie di pazienti non candidate alla chemioterapia (ad es. pazienti anziane con età > 70 anni o con affezioni morbose concomitanti) può essere ritenuta accettabile una terapia neo-adiuvante ormonale (tamoxifene o inibitori dell'aromatasi) se la neoplasia è caratterizzata da una positività per i recettori ormonali⁹⁵.
- Una chirurgia di tipo conservativo può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento neo-adiuvante⁹⁶.

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

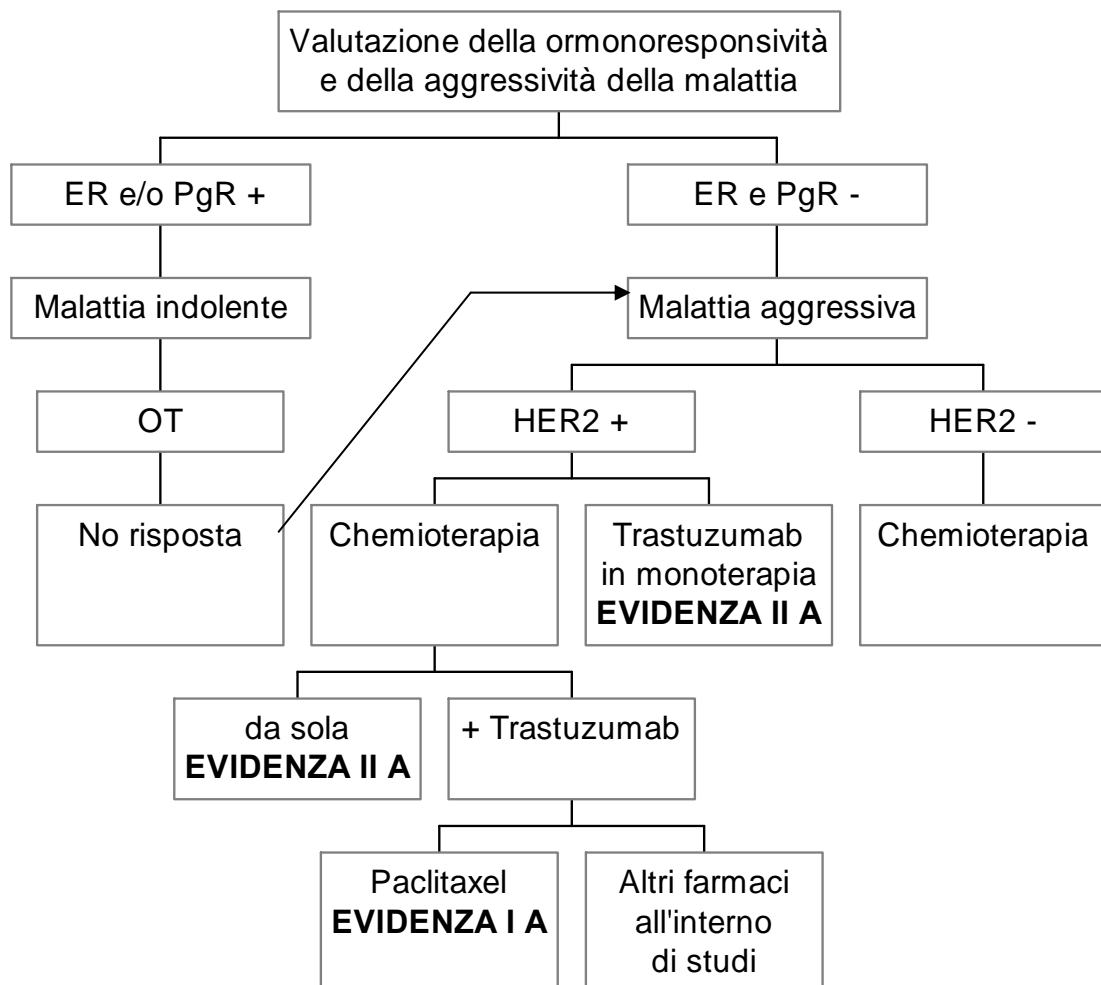
9. RECIDIVA LOCO-REGIONALE

- Tra il 10% e il 35% delle donne trattate per carcinoma mammario vanno incontro ad una recidiva locoregionale⁹⁷. Circa l'80% di queste recidive compaiono nei primi due anni dopo la terapia. Le recidive loco-regionali possono essere accompagnate o meno da recidive a distanza.
- La prognosi delle pazienti con recidiva locoregionale sembra essere peggiore rispetto a quella delle pazienti che non vanno incontro a recidiva con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni di circa il 52%. Da un punto di vista prognostico la recidiva locale post-mastectomia ha una prognosi peggiore rispetto alla recidiva dopo chirurgia conservativa. Un trattamento loco(regionale) con intento curativo va sempre preso in considerazione nelle pazienti non metastatiche.
- Dopo asportazione di recidiva locale in paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante di parete è raccomandata.
- L'uso dell'ormonoterapia con Tamoxifene successiva al trattamento locale è raccomandato nelle pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti⁹⁷.
- 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'argomento⁹⁸, 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 retrospettivi⁹⁹, potrebbe determinare un beneficio in termini di sopravvivenza (sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale).

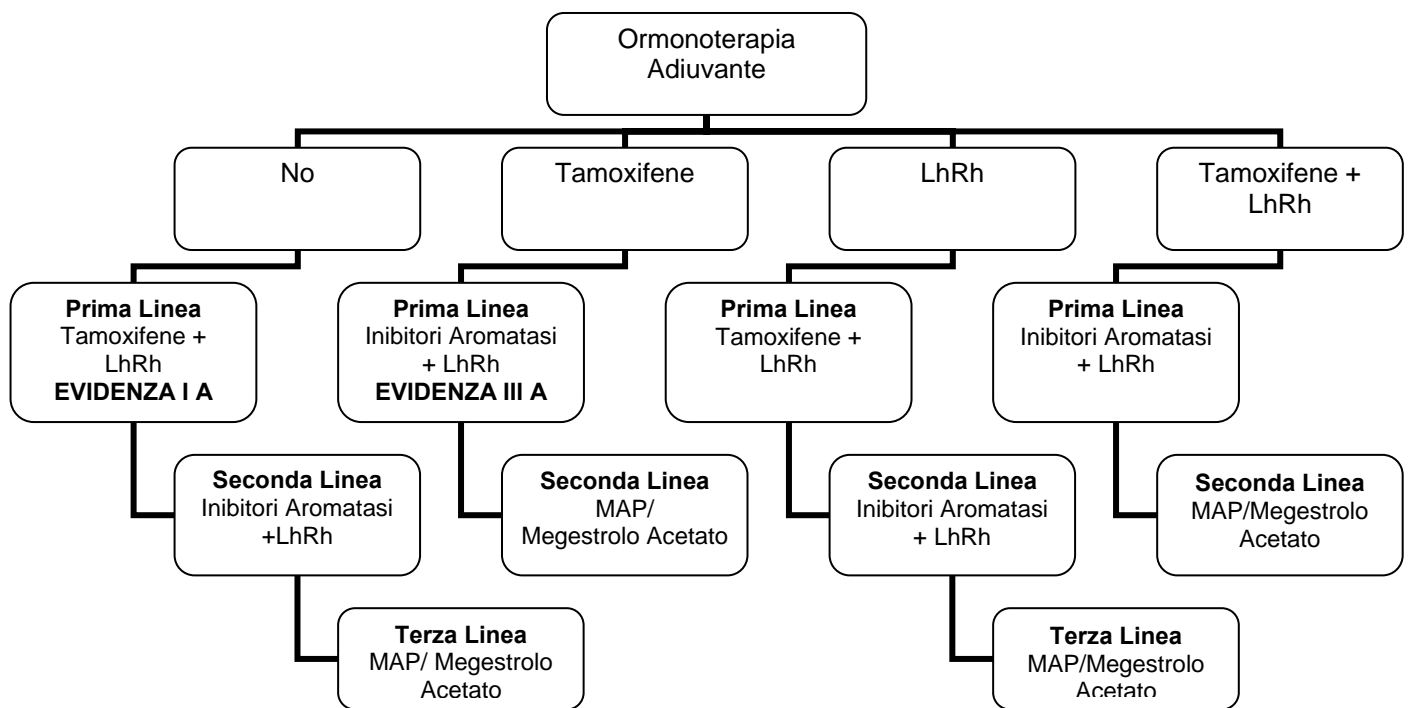
10. STADIO IV

Solo il 7% circa dei tumori della mammella si presenta all'esordio come malattia metastatica. La maggior parte dei casi viene diagnosticata in pazienti con pregressa storia di neoplasia mammaria già trattata. Circa il 30% delle pazienti N- ed il 70% di quelle N+ presenta a 10 anni una ripresa di malattia. Dopo aver documentato una ripresa della malattia è opportuno eseguire una ristadiazione. In base alle caratteristiche cliniche della malattia le pazienti vengono suddivise a basso rischio (malattia indolente) ed a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva). Pertanto la scelta della terapia sistemica verrà effettuata tenendo conto di queste caratteristiche, dei due fattori predittivi validati e cioè lo stato recettoriale ormonale e l'aumentata espressione del cerbB-2 e delle preferenze della paziente. E' importante ricordare che il trattamento della malattia metastatica è essenzialmente palliativo con poche pazienti lungo sopravvivenenti (2-3%), quindi gli obiettivi sono il prolungamento della sopravvivenza ed il miglioramento dei sintomi che devono però essere bilanciati con il mantenimento di una adeguata qualità di vita e con una tossicità accettabile.

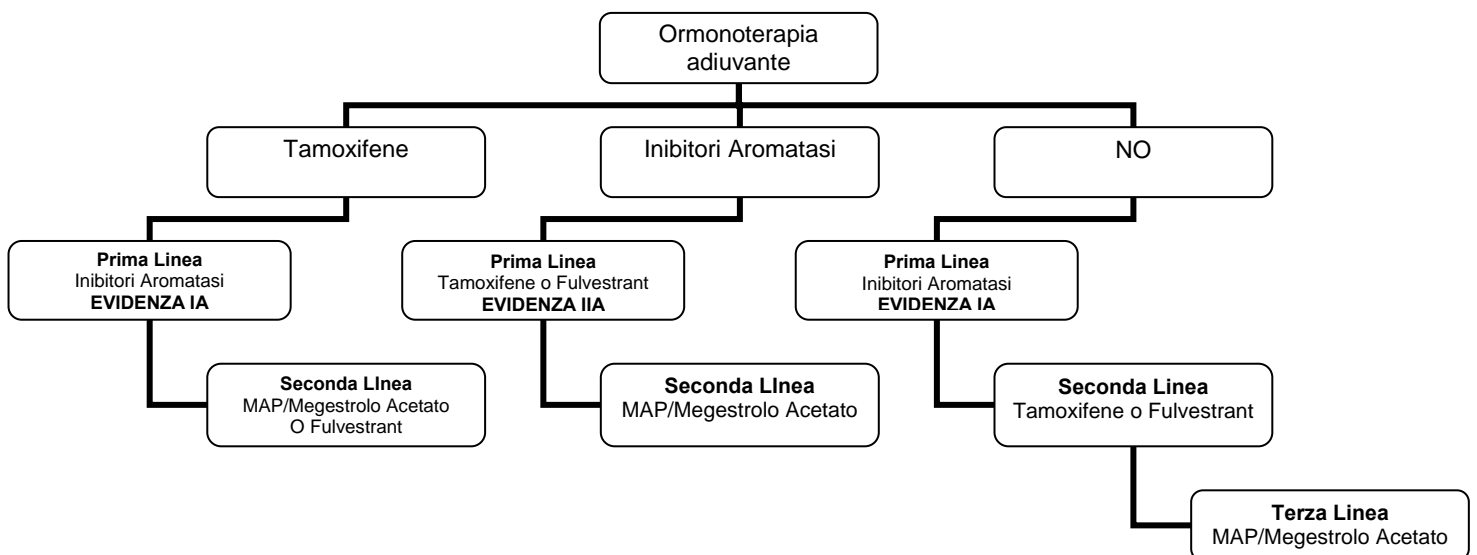
➤ 10.1. TERAPIE SISTEMICHE



- Nella definizione di malattia indolente e malattia aggressiva rimane fondamentale il giudizio clinico e si può fare riferimento ai seguenti parametri:
 - Malattia indolente: lungo DFS, precedente risposta a OT, età > 35 anni, metastasi ossee e/o ai tessuti molli, numero limitato di lesioni metastatiche.
 - Malattia aggressiva: breve DFS, no risposta a OT, età < 35 anni, metastasi viscerali, presenza di numerose lesioni.
- **ORMONOTERAPIA¹⁰⁰⁻¹⁰²**: è indicata nelle pazienti con recettori ormonali positivi e in assenza di una malattia aggressiva
- **Pre-menopausa**



- **Post-menopausa**



Premenopausa

- LhRh + Tamoxifene: nelle pazienti in premenopausa l'associazione è superiore sia all'LhRh da solo che al tamoxifene da solo¹⁰³⁻¹⁰⁶

Postmenopausa

- Inibitori dell'aromatasi: 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 raggiungendo un livello di evidenza 1. Nel trattamento di seconda linea il confronto è stato fatto con il megestrolo acetato o con l'aminoglutetimide e ugualmente un vantaggio significativo è stato ottenuto con tutti e tre gli inibitori dell'aromatasi almeno per uno degli obiettivi di attività e/o efficacia raggiungendo un livello di evidenza 1.
- Fulvestrant¹⁰⁷⁻¹⁰⁸: approvato per le pazienti pretrattate o resistenti al tamoxifene negli USA ed in Europa. Nel trattamento di 2^a linea ha dimostrato una efficacia sovrapponibile all'anastrozolo nelle pazienti resistenti al tamoxifene¹⁰⁹ mentre paragonato al tamoxifene nel trattamento di 1^a linea è risultato inferiore al tamoxifene in termini di tempo al fallimento mentre non sono state riscontrate differenze in tempo alla progressione¹¹⁰.

- **CHEMIOTERAPIA:**

- **Indicazioni:** malattia con recettori ormonali negativi, malattia aggressiva con metastasi viscerali multiple o "life threatening", pazienti giovani con metastasi viscerali

- **Tipo:**

- ❖ Polichemioterapia più attiva della monochemioterapia¹¹¹ anche se non sono stati evidenziati vantaggi in termini di sopravvivenza. I regimi più frequentemente utilizzati: CAF/FAC, FEC, AD (doxorubicina/docetaxel); AT (doxorubicina/paclitaxel), CMF, docetaxel/capecitabina. o paclitaxel gemcitabina (questi ultimi due regimi sono stati approvati negli Stati Uniti per le pazienti pretrattate con antracicline)
- ❖ Monochemioterapia
- ❖ Farmaci molto attivi:
 - Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali
 - Taxani: paclitaxel, docetaxel
 - Alcaloidi della vinca: vinorelbina
- ❖ Farmaci 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).

Durata: la durata ottimale del trattamento chemioterapico non è nota soprattutto con i “nuovi” agenti chemioterapici per la comparsa di effetti collaterali. L’obiettivo è quello di ottenere una risposta il più possibile duratura ma mantenendo una qualità di vita accettabile.

Una volta ottenuta una stabilizzazione della malattia potrebbe essere utile sospendere il trattamento chemioterapico ed utilizzare terapie meno tossiche (ad es ormonoterapia, trastuzumab in monoterapia, ecc)

- **IMMUNOTERAPIA**

- **Trastuzumab**

Le metodiche da usare per valutare lo stato dell’HER2 sono la immunoistochimica (IHC) e la FISH.

- **Indicazioni:** sono candidate a terapia con Trastuzumab le pazienti con tumore IHC 3+ o FISH positivo; i tumori IHC 2+ dovrebbero essere ritestati con la metodica FISH¹¹².
- **Modalità di somministrazione:** settimanale alla dose di 2mg/Kg dopo una dose carico di 4 mg/Kg. Possibile una somministrazione trisettimanale anche se mancano studi randomizzati di confronto tra le due modalità.
 - *Monoterapia:* nelle pazienti pre-trattate con varie linee di chemioterapia, o con malattia indolente, o in presenza di comorbidità,
 - *Combinazione con agenti chemioterapici:* efficacia superiore se associato per effetto additivo o sinergico con diversi antitumorali. Le combinazioni più utilizzate: paclitaxel ogni 3 settimane (studio randomizzato di fase III)¹¹³ o paclitaxel settimanale, docetaxel settimanale o trisettimanale, vinorelbina, capecitabina, doxorubicina liposomiale, derivati del platino. 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.
- **Durata:** teoricamente il trattamento con trastuzumab andrebbe sospeso alla progressione della malattia ma dati recenti sembrano indicare l’utilità di continuarlo in combinazione con altri agenti chemioterapici almeno in pazienti selezionate in base alla precedente risposta al trattamento. Quindi, anche se non esistono studi confirmatori, sembra un’opzione possibile continuare il trastuzumab cambiando la chemioterapia se si ha progressione di malattia.
- **Monitoraggio:** è 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.

BIFOSFONATI:

- **Indicazioni:** nelle pazienti che ricevono terapia sistemica (OT o CT) con:
 - ❖ Lesioni osteolitiche o miste visibili alla radiografia standard (**EVIDENZA I A**)
 - ❖ Lesioni visibili alla scintigrafia ossea e alla TC/RMN
 - ❖ Ipercalcemia
- **Farmaci e dosi:**
 - ❖ Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione
 - ❖ Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione (**EVIDENZA I A**)¹¹⁴
 - ❖ Ibandronato¹¹⁵⁻¹¹⁶.
 - 6 mg in infusione ev di circa 1 ora ogni 3-4 settimane.
 - 50 mg al giorno per os. Le compresse devono essere assunte dopo un digiuno notturno (di almeno 6 ore) e prima dell’assunzione di cibi e bevande al mattino (almeno 30 minuti).

❖ **Durata:**

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

- **Tossicità:**

Recentemente sono state rese note ulteriori informazioni in merito agli effetti collaterali dei bifosfonati ed in particolare dello zoledronato. La tossicità più importante è il rischio di danno renale dato dalla somministrazione di questo farmaco¹¹⁷; infatti, tutti 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 renale¹¹⁸. Una seconda tossicità degna di nota anche se meno frequente è l'osteonecrosi della mandibola. I primi casi sono stati segnalati in riviste di chirurgia odontoiatrica già dal 2001 e recentemente è stata pubblicata una review di 64 casi¹¹⁹. Allo stato attuale non è possibile definire la reale incidenza di tale effetto collaterale ma è necessario uno stretto monitoraggio dei pazienti che ricevono bifosfonati per identificare precocemente le eventuali tossicità.

➤ **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

➤ **10.4. TERAPIA RADIOMETABOLICA**

- Ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89(⁸⁹Sr) o nuovi derivati¹²⁰. Esistono due studi che confrontano lo ⁸⁹Sr con la RT + placebo e che indicano come lo ⁸⁹Sr 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 anni¹²¹. 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 adiuvante¹²².

➤ **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.

➤ **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 tamoxifen 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 chirurgia¹²³⁻¹²⁵. Inoltre l'analisi combinata di 2 di questi studi (lo studio italiano e lo studio inglese) ha dimostrato che la sopravvivenza specifica per tumore della mammella è peggiore nelle pazienti che non ricevevano la chirurgia¹²⁶. 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*: Si rimanda a pagina 18.
- *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 decade 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 anziane⁴⁷. 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 trattamento⁵⁷. Su queste basi le pazienti anziane rientrano nel gruppo delle pazienti post-menopausali per 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 della è stato dimostrato nelle pazienti post-menopausali sia con linfonodi ascellari positivi¹²⁷⁻¹³² che negativi¹³³. 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 creatinina¹³⁴⁻¹³⁵. E' consigliabile inserire le pazienti in studi clinici.

➤ **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 settimanalmente¹³⁶⁻¹³⁷ possono ridurre il rischio di mielosoppressione 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 MASCHILE¹³⁸

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 stadi¹³⁹; tuttavia questa riduzione della sopravvivenza è il più delle volte attribuibile ad un ritardo diagnostico¹⁴⁰.
- **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 appropriati¹⁴¹ Il 25% delle mammografie in gravidanza danno risultati falsamente negativi per cui è essenziale la biopsia di qualsiasi massa palpabile. Gli altri esami di stadiazione quali scintigrafia ossea oTC dovrebbero essere evitati soprattutto nel primo trimestre perché le radiazioni possono determinare malformazioni congenite e soprattutto microcefalia.
- **Trattamento** Per le donne nel primo e secondo trimestre sarà la paziente, opportunamente informata, a decidere se interrompere o meno la gravidanza. L'interruzione della gravidanza non sembrerebbe influenzare l'andamento della malattia, tuttavia può essere considerata, in base all'età del feto, se c'è una indicazione ad un trattamento chemioterapico e radioterapico che se rinviati potrebbero peggiorare la prognosi. La chirurgia è il trattamento primario del carcinoma della mammella operabile in gravidanza e la mastectomia modificata è l'intervento di scelta anche se l'intervento conservativo può essere preso in considerazione sapendo però che la radioterapia deve essere posticipata a dopo il parto. Se c'è indicazione ad un trattamento chemioterapico adiuvante questo non può essere somministrato nel 1° trimestre per gli elevati rischi di teratogenicità. La chemioterapia dopo il 1° trimestre non si associa ad un alto rischio di malformazioni fetali ma può determinare un parto prematuro o una sofferenza fetale. Gli effetti collaterali immediati ed a lungo termine non

sono perfettamente noti. Gli schemi di chemioterapia utilizzati nel 2° e 3° hanno incluso le antracicline (Il metotrexate può determinare malformazioni fetali) e gli studi pubblicati, su casistiche limitate, hanno riportato una bassa incidenza di complicanze¹⁴²⁻¹⁴³ 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

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 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 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. *Journal of the National Cancer Institute* 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 Kuhl C K, Schrading S, Leutner CC, et al. Surveillance of "high risk" women with proven or suspected familial (hereditary) breast cancer: First mid-term results of a multi-modality clinical screening trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2, 2003 (abstr 4)
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch. Mar*;438(3):221-7, 2001.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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.
- ¹⁸ Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine* 127(11): 1013-1022, 1997
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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.
- ²¹ 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
- ²² Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
- ²³ Bryant J, Land S, Allred C, et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *Breast* 12:S9, 2003 (suppl 1, abstr S24).
- ²⁴ 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.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241

- ³⁰ 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.
- ³¹ 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.
- ³² 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.
- ³³ 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.
- ³⁵ 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
- ³⁶ 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.
- ³⁵ 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.
- ³⁷ 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.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ 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
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 13: 2553-2559, 2000
- ⁴² Krag DN, Weaver DL, Ashikaga T et al. The sentinel node in breast cancer – aq multicenter validation study. *N Engl J Med* 339:941-946, 1998
- ⁴³ Nieweg OE, Rutgers EJ, Jansen L et al. Is lymphatic mapping in breast cancer adequate and safe? *World J Surg* 25:780-788, 2001
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. 200 sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection-no axillary recurrences after a 3-year follow up. *Br J Cancer* 90:1551-1554, 2004
- ⁴⁴ 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
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ 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.
- ⁴⁷ 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.
- ⁴⁸ 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.
- ⁴⁹ Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the: use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *Journal of Clinical Oncology* 23:619-629, 2005.
- ⁵⁰ Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-2.
- ⁵¹ Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. Exemestane improves disease-free survival in postmenopausal patients with early breast cancer after two or three years of tamoxifen: a double blind randomized trial. *N Engl J Med* 350:1081-1092, 2004
- ⁵² Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M et al. Switching to Anastrozole Versus Continued Tamoxifen Treatment of Early Breast Cancer: Preliminary Results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *Journal of Clinical Oncology* 23: 5138-5147, 2005.
- ⁵³ Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366 (9484):455-62, 2005.
- ⁵⁴ Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomised trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 349:1793-1802, 2003.
- ⁵⁵ Goss PE. Randomized placebo-controlled trial of letrozole in postmenopausal women with early breast cancer completing five years of tamoxifen. Presented at the 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004 abstract 847.

- ⁵⁶ Thurlimann B. BIG 1-98: A prospective randomized double-blind double-dummy phase III study to evaluate letrozole as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *The Breast* 14 (suppl 1); S3, 2005 (abstract S4)
- ⁵⁷ 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.
- ⁵⁸ 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.
- ⁵⁹ Ejlertsen B, Døbernowsky 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).
- ⁶⁰ Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as Adjuvant Therapy in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* Dec 15: 4628-4635, 2002.
- ⁶¹ Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95:1833-1846, 2003.
- ⁶² Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: Evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 20: 4621-4627, 2002.
- ⁶³ Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J, et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early stage breast cancer patients with positive hormone-receptor and 1-3 node-positive tumor: Results of the FASG06 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:72a, 2000 (abstr 279).
- ⁶⁴ 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). *J Clin Oncol*. Aug 8, 2005 [Epub ahead of print]
- ⁶⁵ Baum M, Houghton J, Odling-Smee W. Adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: Results from the ZIPP trial. *Breast* 10:S23-S33, 2001 (suppl 1).
- ⁶⁶ 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.
- ⁶⁷ Poole CJ, Earl HM, Dunn JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Cancer Trials Breast Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapse-free and overall survival advantage for sequential ECMF. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 22:4. Abstract 13, 2003.
- ⁶⁸ 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.
- ⁶⁹ 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.
- ⁷⁰ French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 1; 19 (3): 602-11, 2001.
- ⁷¹ 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.
- ⁷² Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer*. 1991;27(8):966-70.
- ⁷³ 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.
- ⁷⁴ Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *J Clin Oncol* 23, 16S (abs n°513), 2005.
- ⁷⁵ Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302-2313, 2005.
- ⁷⁶ Rochè H, Fumoleau P, Spielmann P et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC 100 vs 3 cycles of FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* ,88 (suppl 1) .S16 (abstract 27), 2004.
- ⁷⁷ Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *J Clin Oncol* 23, 16S (abs n°512), 2005.
- ⁷⁸ 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.
- ⁷⁹ 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
- ⁸⁰ Perez EA, Suman VJ, Davidson N, et al. NCCTG N9831, May 2005 Update. Presented at the 41st ASCO Meeting, Orlando, FL, May 13-17, 2005

- ⁸¹ Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B31/ NCCTG-N9831. Presented at the 41st ASCO Meeting Orlando, FL, May 13-17, 2005.
- ⁸² Piccart M. First result of HERA trial. Presented at the 41st ASCO Meeting Orlando, FL, May 13-17, 2005.
- ⁸³ 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.
- ⁸⁴ Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. Mar 15;20(6):1456-66, 2002.
- ⁸⁵ Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by preop docetaxel (T) and to preop AC followed by preop AC followed by postoperative T in patients with operable carcinoma of the breast: results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat* ,88 (suppl 1) .S16 (abstract 26), 2004.
- ⁸⁶ 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.
- ⁸⁷ 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.
- ⁸⁸ 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
- ⁸⁹ M. J. Gil 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.
- ⁹⁰ 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.
- ⁹¹ 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.
- ⁹² GN Hortobagyi. Can we cure limited breast cancer? *Journal of Clinical Oncology* 20(3): 620-623, 2001
- ⁹³ 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.
- ⁹⁴ Berg CD, Swain SM. Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 4(4): 226-235, 1994.
- ⁹⁵ 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
- ⁹⁶ 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.
- ⁹⁷ Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation f isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 14:1215-1221,2003
- ⁹⁸ 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.
- ⁹⁹ 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.
- ¹⁰⁰ 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.
- ¹⁰¹ 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.
- ¹⁰² 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.
- ¹⁰³ 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.
- ¹⁰⁴ 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.
- ¹⁰⁵ 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.

-
- ¹⁰⁶ 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.
- ¹⁰⁷ 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.
- ¹⁰⁸ Howell A, Robertson JFR, Quaresma Albano 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
- ¹⁰⁹ 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
- ¹¹⁰ 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
- ¹¹¹ 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.
- ¹¹² 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).
- ¹¹³ 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.
- ¹¹⁴ 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.
- ¹¹⁵ Body JJ, Diel IJ, Lichinister MR. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399-1405, 2003.
- ¹¹⁶ Body JJ, Diel IJ, Lichinister MR. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications 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.
- ¹¹⁷ Chang JT, Green L, Beitz J, et al. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 349:1676-1679, 2003
- ¹¹⁸ Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. Letter to the Editor. *The Oncologist* 10:304-305, 2005
- ¹¹⁹ 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
- ¹²⁰ 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.
- ¹²¹ Kimmick GG, Balducci L. Breast cancer and aging: clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am*, 14:213-234, 2000
- ¹²² 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).
- ¹²³ 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
- ¹²⁴ 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
- ¹²⁵ 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
- ¹²⁶ 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
- ¹²⁷ 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.
- ¹²⁸ 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.
- ¹²⁹ Rivkin SE, Green S, Metch B et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent 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.
- ¹³⁰ 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.

-
- ¹³¹ 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.
- ¹³² 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
- ¹³³ 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.
- ¹³⁴ 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.
- ¹³⁵ Balducci L, Extermann M. Cancer chemotherapy in the older patient. What the medical oncologist needs to know. *Cancer* 80 (7): 1317-1322, 1997.
- ¹³⁶ . D. Seidman, D. Berry, C. Cirincione et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour(h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. Presented at the 40th Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004.
- ¹³⁷ Raff JP, Rajdev L, Malik U, et al. Phase II study of weekly docetaxel alone or in combination with trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004 Feb;4(6):420-7.
- ¹³⁸ Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med* vol 137, n 8, 678-687, 2002.
- ¹³⁹ Guinee VF, Olsson H, Moller T et al: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 343:1587-1589,1994
- ¹⁴⁰ Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 67:869-872, 1991.
- ¹⁴¹ Barnavon Y, Wallach MK: Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 171: 347-352,1990.
- ¹⁴² 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
- ¹⁴³ Giancalone PL, Laffargue F, Benos P: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 86:2266-2272,1999