

# NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

*Coordinatore:* Marco Venturini

*Estensori:* C. Bianco  
G. Canavese  
M. Colozza  
M. Raffaele

*Segreteria Scientifica:* C. Bighin

*Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:*  
AIOM (F. Boccardo, A. Costa, P. Papaldo, G. Sanguineti)  
AIRO (F. Bertoni)  
SIAPEC (A. Sapino)  
SICO (M. Dessena, L. Di Martino)

## INDICE

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

## BIBLIOGRAFIA

## 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

## 1. EPIDEMIOLOGIA E SCREENING

### 1.1. INCIDENZA E MORTALITA'

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

Negli USA una significativa riduzione dell'incidenza del tumore della mammella è stata osservata nel 2003 nelle donne di età  $\geq 50$  anni e prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi. Tra le varie ipotesi quella più accreditata è che tale riduzione sia da correlare a un drastico calo delle prescrizioni della terapia ormonale sostitutiva dopo la pubblicazione dei risultati di un ampio studio (Women's Health Initiative) che aveva evidenziato una aumentata incidenza di tumori della mammella e di cardiopatia ischemica con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni e progestinici<sup>2,3</sup>. L'aumento del rischio sembra attribuibile all'uso di preparazioni contenenti estrogeni e progestinici, è correlato alla durata della somministrazione ed è reversibile alla sospensione<sup>4</sup>.

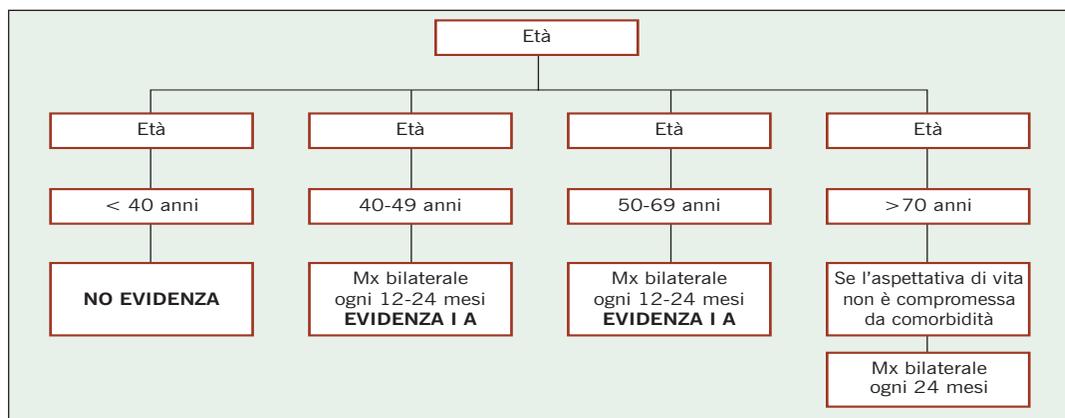
### 1.2. FATTORI DI RISCHIO<sup>5</sup>

- Età (il rischio aumenta con l'aumentare dell'età)
- Precedente radioterapia toracica (soprattutto se eseguita prima dei 30 anni)
- Storia personale di tumore della mammella
- Precedenti patologie mammarie (iperplasia atipica)
- Anomalie mammografiche (microcalcificazioni)
- Storia familiare di tumore della mammella (madre e/o sorella);
- Menarca precoce;
- Nulliparità;
- Prima gravidanza a termine in età più avanzata (> 35 anni);
- Menopausa tardiva
- Stile di vita: obesità, scarsa attività fisica, uso di alcool
- Terapia ormonale sostitutiva<sup>6</sup>
- Fattori genetici<sup>7</sup>: 5-10% di forme ereditarie

- Mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2 (le più frequenti)
- Mutazioni dei geni ATM O CHEK2
- Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
- Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)
- Altre sindromi: atassia-teleangectasia, sindrome di Peutz-Jeghers

### 1.3. SCREENING

- Autopalpazione: non evidenza di efficacia nello screening<sup>8,9</sup>
- Valutazione clinica della mammella: non evidenza di efficacia nello screening<sup>10,11</sup>
- Ecografia: non evidenza di efficacia nello screening<sup>12</sup>
- **Mammografia bilaterale<sup>13</sup>:**



Per le donne con una storia familiare di tumore della mammella o portatrici della mutazione BRCA1 e BRCA2 i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati tra 30 e 40 anni o almeno 5 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane. (25 anni per le donne portatrici della mutazione dei geni BRCA1/BRCA2), nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione, secondo le linee guida americane sullo screening<sup>14</sup>. Lo screening con la risonanza magnetica (RM) delle mammelle ha dimostrato di riuscire a diagnosticare, in questa popolazione, tumori della mammella con una maggiore sensibilità ed in uno stadio più precoce in confronto alla mammografia anche associata all'ecografia<sup>15-20</sup>. Recentemente è stata effettuata una valutazione costo-efficacia dell'utilizzo della RM in aggiunta alla mammografia verso la sola mammografia per lo screening delle donne portatrici di mutazioni dei geni BRCA1/BRCA2. Da questa analisi è emerso che l'utilizzo della RM è più vantaggiosa in termini di costo-efficacia nelle donne con la mutazione del gene BRCA1<sup>21</sup>.

E' stato sviluppato un modello per stimare il rischio di morte nell'arco della vita per tumori della mammella causati da radiazioni nelle donne portatrici di una mutazione dei geni BRCA1/BRCA2 e sottoposte a controlli mammografici annuali in età < 40 anni. Il rischio si riduce con l'aumento dell'età e assumendo che la riduzione della mortalità con la mammografia nelle donne giovani è pari al 15-25% o meno si ottiene un beneficio netto pari a zero in quelle di età compresa tra i 25- 29 anni minimo in quelle di età compresa tra i 30-34 anni mentre un certo beneficio si comincia ad osservare in quelle di età > 34 anni<sup>22</sup>.

## 2. ISTOLOGIA E STADIAZIONE

### 2.1. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA

Qui di seguito è riportata la classificazione istologica del tumore della mammella<sup>23</sup>. Il carcinoma duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune e comprende dal 70% all'80% di tutti i casi. La classificazione anatomico-patologica secondo WHO 2003 prevede i seguenti tipi istologici:

**CARCINOMI INVASIVI**

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

Di ognuna di queste forme possono esistere varianti istologiche (vedi testo WHO 2003) o forme miste con l'associazione di due o più tipi istologici. Indispensabile è la determinazione del grado di differenziazione<sup>24</sup> che deve essere effettuato per tutti gli istotipi.

**CARCINOMA IN SITU****Duttale**

- intraduttale (in situ)\*

**Lobulare\*\*****Capezzolo**

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

**Altri**

- carcinoma non differenziato

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

- Cistosarcoma filloide
- Angiosarcoma
- Linfoma primario

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

In seguito alle indagini di biologia molecolare sul profilo genico<sup>25</sup> dei carcinomi della mammella sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi :

- carcinoma a cellule luminali tipo A,
- carcinoma a cellule luminali tipo B,
- carcinoma HER-2,
- carcinoma a cellule basali.

Le differenze nell'espressione genica, condizionano la prognosi e la terapia di questi tumori. Ad esempio i carcinomi a cellule luminali esprimono i recettori per gli estrogeni e i geni ad essi correlati e sono HER2 negativi e vengono suddivisi in tipo A, di cui fanno parte alcuni istotipi speci-

fici (carcinoma tubulare, carcinoma lobulare tipo classico), esprimono alti livelli di recettori ormonali e sono tumori ben differenziati e tipo B che include tumori con grado di differenziazione meno elevato e con livelli di recettori ormonali più bassi e con indice proliferativo maggiore<sup>26</sup>. Tumori estrogeno positivi co-esprimenti HER2 hanno una prognosi sovrapponibile ai carcinomi luminali di tipo B<sup>26</sup>. Le forme HER-2 ovviamente hanno amplificazione del gene e overespressione del recettore stesso. Nei carcinomi a cellule basali rientrano alcuni tipi istologici specifici (carcinoma midollare, carcinomi metaplastici, carcino-sarcomi) e sono così classificati per gli alti livelli di espressione di citocheratine basali (citocheratina 14, e 5/6). Questi tumori non esprimono HER2 e nella maggioranza dei casi sono ER negativi, hanno una attività proliferativa elevata ed è stata dimostrata la loro correlazione con le mutazioni del gene BRCA1<sup>27</sup>

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

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per il singolo paziente si stanno studiando profili genici con un numero più limitato di geni ed alcuni di questi test, valutati prevalentemente in studi retrospettivi, sono già in commercio in alcuni paesi. Al momento sono in corso 2 studi prospettici randomizzati su ampia casistica che confrontano i profili genici con i criteri standard nel selezionare le pazienti linfonodi negativi che possano beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante. Il primo, lo studio americano TAILORx valuta il test Oncotype Dx che analizza l'espressione di 21 geni su tessuto in paraffina (molecole di RNA con la metodica RT-PCR) e classifica i tumori con recettori ormonali positivi in base ad un "recurrence score" in tre gruppi<sup>28</sup>. Il secondo, lo studio europeo MINDACT, utilizza il test MammaPrint che analizza 70 geni su tessuto fresco congelato (DNA microarray) e classifica i tumori in basso ed alto rischio di ripresa<sup>29</sup>.

#### \* **CARCINOMA INTRADUTTALE E NEOPLASIA DUTTALE INTRAEPITELIALE**

Il carcinoma intraduttale viene attualmente classificato nel contesto delle neoplasie duttali intraepiteliali (DIN) come proposto da Tavassoli<sup>30</sup> di cui si propone di seguito la classificazione:

DIN 1a : lesione piatta con atipie

DIN 1b : iperplasia intraduttale atipica

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

DIN 2 : DCIS di grado nucleare intermedio

DIN 3 : DCIS di alto grado nucleare

#### \*\* **CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)**

La WHO (2003) propone la definizione di Neoplasia Lobulare Intraepiteliale (LIN), suddividendo in tre gradi:

LIN1: iperplasia lobulare atipica

LIN2: carcinoma lobulare in situ classico

LIN3: carcinoma lobulare in situ con necrosi centrale, o pleomorfo, o a cellule ad anello con calcificazione.

## **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 TNM<sup>23</sup>.

### **TNM**

#### **Tumore primitivo (T):**

Tx: tumore primitivo non definibile

T0: tumore primitivo non evidenziabile

Tis: carcinoma in situ:

Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ

Tis (LCIS) Carcinoma lobulare in situ

Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

- T1: tumore della dimensione massima fino a 2 cm  
 T1mic: microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm  
 T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 0.1 cm e 0.5 cm  
 T1b: tumore dalla dimensione compresa tra 0.6 cm e 1.0 cm  
 T1c: tumore dalla dimensione compresa tra 1.1 cm e 2.0 cm  
 T2: tumore superiore a 2.0 cm ma non superiore a 5.0 cm nella dimensione massima  
 T3: tumore superiore a 5.0 cm nella dimensione massima  
 T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute  
 T4a: estensione alla parete toracica  
 T4b: edema (inclusa cute a buccia d'arancia) o ulcerazione della cute o noduli cutanei satelliti situati nella stessa mammella  
 T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b  
 T4d: carcinoma infiammatorio\*

\* Nota: il carcinoma infiammatorio è un'entità clinico-patologica caratterizzata da un diffuso indurimento infiammatorio della cute della mammella con bordo erisipeloide, di solito senza una massa palpabile.

### **Linfonodi regionali (N):**

- Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio se precedentemente asportati)  
 N0: linfonodi regionali liberi da metastasi  
 N1: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili  
 N2: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili\* in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari  
 N2a: metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture  
 N2b: metastasi solo clinicamente rilevabili\* in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari  
 N3: metastasi in linfonodi sottoclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari; o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili\* in presenza di metastasi clinicamente evidenti in linfonodi ascellari; o metastasi in linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni  
 N3a: metastasi in linfonodi sottoclaveari e ascellari  
 N3b: metastasi in linfonodi mammari interni e ascellari  
 N3c: metastasi in linfonodi sovraclaveari

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

### **Classificazione patologica (pN):**

- pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza)  
 pN0: non metastasi nei linfonodi regionali (aggiungere (sn) se la classificazione è basata sul linfonodo sentinella senza la dissezione ascellare)  
 pN0 (i-): non metastasi nei linfonodi regionali, con colorazione standard ematossilina eosina o con colorazioni immunocitochimiche<sup>31</sup>.  
 pN0 (i+): non metastasi nei linfonodi regionali istologicamente accertate (colorazione ematossilina eosina), ma positiva l'immunocistochimica per cellule tumorali isolate nessuna maggiore di > 0.2 mm  
 pN0 (mol-): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR (polymerase chain reaction) negativa  
 pN0 (mol+): non metastasi nei linfonodi regionali, PCR positiva\*  
 pN1mi: micrometastasi (delle dimensioni massime comprese tra 0,2 e 2 mm)  
 pN1: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali, e/o linfonodi mammari interni omolaterali con metastasi microscopica rilevata valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabile<sup>a</sup>  
 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<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup> in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
pN2a:	metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime > 2 mm
pN2b:	metastasi clinicamente rilevabile in linfonodi mammari interni in assenza di metastasi in linfonodi ascellari
pN3:	metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari omolaterali; o metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari; o in > 3 linfonodi ascellari con metastasi microscopiche, clinicamente negative, in linfonodi mammari interni; o in linfonodi sovraclaveari omolaterali
pN3a:	metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime > 2 mm); o metastasi in linfonodi sottoclavicolari
pN3b:	metastasi clinicamente rilevabili in linfonodi mammari interni in presenza di metastasi in linfonodi ascellari; o metastasi in > 3 linfonodi ascellari e linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche rilevate valutando il linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili
pN3c:	metastasi in linfonodo(i) sovraclaveare(i)

<sup>a</sup> non clinicamente rilevabile=non rilevabile mediante esame clinico o diagnostica per immagini (esclusa la linfo-scintigrafia)

<sup>b</sup> 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

\* Al momento sono stati effettuati studi con tecniche di biologia molecolare del linfonodo sentinella, che permettono in base ad analisi di PCR quantitativa l'individuazione di micro e macrometastasi, mentre le cellule tumorali isolate sono incluse tra i linfonodi pN0. L'impatto prognostico di tali risultati per la definizione della terapia oncologica deve essere ancora validato<sup>32,33,34</sup>.

#### RAGGRUPPAMENTO IN STADI

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

### 2.3. FATTORI PROGNOSTICI<sup>35</sup>

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

- Dimensioni del tumore
  - Stato dei linfonodi ascellari
  - Grado istologico
  - Attività proliferativa (Ki67 )
  - Tipo istologico
  - Invasione vascolare peritumorale
  - Stato di HER-2
  - Stato dei recettori ormonali
  - Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)
- Per le dimensioni del tumore è difficile definire un valore soglia al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere considerato a cattiva o a buona prognosi fatta eccezione per i tumori molto piccoli (pT1a).
  - Lo stesso dicasi per il numero dei linfonodi ascellari che dovrebbe essere considerato come una variabile continua e valutato insieme agli altri fattori. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio MIRROR che dimostra come la presenza di cellule isolate o di micro metastasi nei linfonodi regionali si associa ad una peggiore sopravvivenza libera da malattia in assenza di terapie adiuvanti<sup>36</sup>.
  - Un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole a differenza di un grado istologico basso (G1). Più difficile è la valutazione di un grado istologico intermedio (G2). Analizzando il profilo genico del grado istologico intermedio (97 geni) si è visto che spesso il G2 viene riclassificato come G3 o G1<sup>37</sup>. Il test non è però ancora disponibile per un uso routinario.
  - Recentemente è stata aggiunta l'attività proliferativa misurata con il Ki67 labeling index (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina Ki67 codificata dal gene MKI67). E' difficile definire un valore soglia unico al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere definito a bassa o ad elevata attività proliferativa per cui ogni centro di Anatomia Patologica dovrebbe stabilirne uno proprio. In ogni caso i tumori con Ki67  $\geq 30\%$  sono da considerare ad elevata attività proliferativa
  - Per l'istologia Tra i diversi istotipi sono considerati a prognosi favorevole i tumori tubulari, mucinosi e papillari. A questi vanno aggiunti tumori che sono spesso "triplici negativi" quali: il midollare, l' adenoide cistico, l'apocrino che in assenza di interessamento linfonodale e di altri segni di aumentato rischio metastatico hanno una prognosi favorevole. Deve comunque essere sottolineato che i tumori midollari sono rari e la diagnosi difficile richiede parametri istologici ben precisi, per questo le linee guida suggeriscono che qualora i criteri richiesti non siano tutti presenti è opportuno effettuare la diagnosi di "carcinoma simil-midollare" evitando di sottovalutare il rischio biologico della lesione. perchè devono essere rispettati precisi criteri istologici.
  - L'invasione vascolare non è universalmente accettato come fattore prognostico ma in diversi studi è stato riportata essere predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da riprese e sopravvivenza globale nelle pazienti N- e con altri fattori di rischio quali il grado istologico, le dimensioni del tumore e lo stato dei recettori ormonali<sup>38</sup>. Recentemente anche in uno studio di popolazione su ampia casistica è stato evidenziato che nelle donne con tumori della mammella operabili (N- ed N+) l'invasione vascolare era predittiva di una sopravvivenza libera da malattia invasiva e di sopravvivenza globale in presenza di altri fattori prognostici sfavorevoli<sup>39</sup>.
  - La sovraespressione di HER-2 presente in circa il 20-30% dei tumori è attualmente riconosciuta come un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta all'anticorpo monoclonale trasuzumab e verosimilmente di resistenza al tamoxifene<sup>40</sup>.
  - E' estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono quello immunohistochimico che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore HER-2 e l'ibridazione in situ mediante fluorescenza (FISH) che misura l'amplificazione del gene. Il tumore viene definito HER-2 positivo se con la metodica

immunoistochimica viene data una positività di 3 + o se c'è una amplificazione genica con la metodica FISH. Casi equivoci all'immunoistochimica sono quelli con una positività di 2+ per i quali è importante la valutazione dell' amplificazione genica. La definizione dei cut-off di positività per HER2 è stata riconsiderata dalle raccomandazioni dell'ASCO<sup>41</sup> con modificazione delle percentuali di positività dal 10% al 30% per lo score 3+. In Italia a seguito di un consensus workshop nazionale (Taormina 2007) gli anatomo patologi hanno definito di inserire nel referto la percentuale di cellule positive e il cut off considerato dal laboratorio stesso come riferimento per lo score finale.

- Per i recettori ormonali è importante definire lo stato sia dei recettori estrogenici che progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive che deve essere valutata come una variabile quantitativa continua. Esiste una relazione tra i livelli dei recettori ed i benefici ottenuti con i trattamenti ormonali sia nella malattia metastatica che nel setting adiuvante e neoadiuvante. Pertanto i tumori con livelli elevati di recettori sono quelli che hanno maggiori probabilità di beneficiare di una terapia ormonale ma molti altri fattori possono influenzare l'ormonoresponsività dei tumori e tra quelli "standard" lo stato di HER-2, il grado istologico ed il Ki67.
- Sono state aggiornate le raccomandazioni dell'ASCO sull'uso dei marcatori tumorali nella prevenzione, nello screening, nel trattamento e nel follow-up del carcinoma mammario<sup>42</sup>. Sono state identificate tredici categorie di marcatori di cui sei nuove. Le categorie seguenti hanno mostrato un'evidenza di utilità clinica e il loro uso è raccomandato: CA 15-3, CA 27.29, CEA, recettori ormonali, HER-2, UPA/PAI1 e alcuni metodi di valutazioni multigenica. Le seguenti categorie hanno dimostrato dati insufficienti per un uso di routine nella pratica clinica: DNA/ploidia, p53, catepsina D, ciclina E, proteomica, micrometastasi midollari e cellule tumorali circolanti.

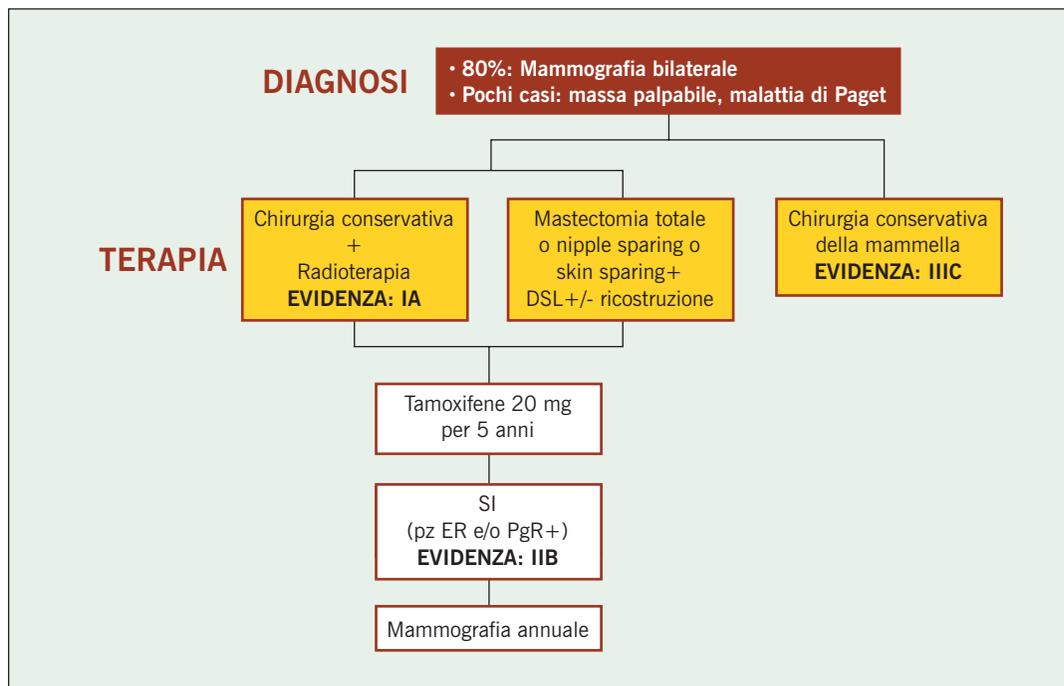
## 2.4. ESAMI RICHIESTI PER STADIAZIONE

- L'esame obiettivo, un emocromo completo e un profilo biochimico completo andrebbero eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella operato.
- Una stadiazione pre-operatoria con esami strumentali non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti a basso rischio di recidiva (N-).
- Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (N+, T3-T4) o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie è indicata una stadiazione biochimica e strumentale completa con marcatori tumorali (CEA, CA 15-3), radiografia standard o TC del torace, ecotomografia o TC o RMN epatica e scintigrafia ossea.
- La RMN mammaria costituisce la metodica più sensibile per lo studio delle protesi mammarie e per la valutazione del tumore residuo dopo chemioterapia neoadiuvante. E' da considerare una metodica integrata nella diagnosi differenziale tra cicatrice e recidiva, nella ricerca di un carcinoma occulto, nella stadiazione loco-regionale (multicentricità, multifocalità, infiltrazione del muscolo pettorale, linfonodi regionali).
- Tale metodica è anche l'indagine più sensibile per valutare l'estensione del tumore invasivo ed ha permesso di evidenziare altri focolai neoplastici inattesi nel 16% delle pazienti<sup>43</sup>. In uno studio prospettico, la RMN mammaria ha evidenziato un tumore della mammella controlaterale nel 3.1% di donne a cui era stato diagnosticato un tumore della mammella ma in cui sia l'esame clinico che la mammografia della mammella controlaterale erano negativi<sup>44</sup>.

### 3. STRATEGIA TERAPEUTICA GENERALE

STADIO	TNM	STRATEGIA TERAPEUTICA
<b>0</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis NO M0</li> <li>• LCIS</li> <li>• LCIS (multicentrico)</li> </ul>	Ampia escissione ± Tam Mastectomia nipple sparing* o "skin sparing"# ± ricostruzione (Evidenza IVA) ± Tam
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCIS (unicentrico)</li> </ul>	Ampia escissione + RT (Evidenza IA) o Ampia escissione o Mastectomia nipple sparing o "skin sparing" (Evidenza IA) con diss. linf. Sentinella (DLS) (Evidenza VIB) ± ricostruzione ± Tam se ER+ and/or PgR+
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DCIS (multicentrico, &gt;5 cm)</li> </ul>	Mastectomia totale o "skin sparing" o "nipple sparing" (Evidenza IIA) con DLS (Evidenza VIB) ± ricostruzione ± Tam se ER+ and/or PgR+
<b>I IIA</b>	T1NOMO T2NOMO T0N1M0 T1N1M0	Tumorectomia + DLS + RT + Terapie Mediche Adjuvanti (TMA) (Evidenza IIA)
	T2N1M0	Tumorectomia o Mastectomia totale (± ricostr.) + dissezione ascellare (Evidenza IA)+ TM
<b>IIB</b>	T3NOMO	Mastectomia totale ± ricostruzione + DLS + RT + TMA (Evidenza IA) o TM Neoadiuvante + Chirurgia + RT (Evidenza IIB)
<b>Carcinoma Mammario Localmente Avanzato (LABC)</b>		
<b>IIIA IIIB IIIC</b>	T0-3 N1-2 M0 T4 N0-2 M0 T1-4 N3 M0	TM Neoadiuvante + Chirurgia + RT o Mastectomia totale ± ricostruzione + dissezione ascellare + TMA + RT (Evidenza IA)
	T4d N1-3 M0	TM Neoadiuvante + RT ± Mastectomia totale + dissezione ascellare (Evidenza IIIA)
<b>Carcinoma Mammario Metastatico</b>		
<b>IV</b>	T1-4 N1-3 M1	Terapie Mediche ± Chirurgia ± RT (Evidenza IVA)
<p>* M. nipple sparing: conservazione del complesso areola-capezzolo # M. skin-sparing: asportazione complesso areola-capezzolo ed ev. minima quantità di cute</p>		

## 4. CARCINOMA DUTTALE IN SITU (DCIS)



### TERAPIA LOCALE

- Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice<sup>45</sup> 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 10 mm.
- Una recente metanalisi di 22 studi pubblicati (randomizzati, prospettici e retrospettivi) che valutavano una chirurgia conservativa seguita da radioterapia nelle donne con DCIS ha analizzato l'incidenza delle recidive nella mammella omolaterale in rapporto allo stato dei margini chirurgici. Sono state esaminate 4660 donne ed è stata osservata una riduzione significativa delle recidive se i margini erano negativi in confronto a quelli positivi, "close" o sconosciuti. Inoltre si è visto che un margine negativo di 2 mm è significativamente migliore di uno di meno di 2 mm e non diverso da margini più ampi. Pur presentando dei limiti, questo studio che analizza una ampia casistica, ribadisce l'importanza dei margini negativi ma non particolarmente ampi<sup>46</sup>.
- La biopsia del linfonodo sentinella è indicata quando il T è superiore a 5 cm, se viene effettuata la mastectomia e comunque in ogni caso in cui vi è un pattern mammografico a rischio di microinvasione occulta<sup>47</sup>.
- Lo studio NSABP B-17<sup>48</sup> ha randomizzato 818 donne trattate con biopsia escissionale a margini negativi per DCIS a radioterapia sulla mammella residua o a nessun ulteriore trattamento. La sopravvivenza libera da eventi (nuova malattia ipsilaterale, malattia controlaterale, metastasi, secondo tumore, morte per ogni causa) a 8 anni è risultata essere del 75% nel braccio

con RT e del 62% nel braccio di controllo ( $p=.00003$ ) con una riduzione statisticamente significativa delle riprese a carico della mammella omolaterale sia di tipo invasivo che non invasivo. Il vantaggio della RT complementare è stato osservato in tutti i sottogruppi analizzati. Quindi, l'escissione locale seguita dalla RT sulla mammella residua è un trattamento accettabile per il DCIS localizzato. Questi risultati sono stati confermati da uno studio analogo condotto dall'EORTC<sup>49</sup>, anche ad un follow-up di 10 anni<sup>50</sup>, e da uno studio multicentrico con un disegno fattoriale 2x2 in cui le pazienti sono state randomizzate a ricevere RT o non RT, tamoxifene o non tamoxifene<sup>51</sup>. Nonostante studi retrospettivi abbiano identificato fattori di rischio di ricaduta locale dopo la sola chirurgia conservativa, al momento attuale non è possibile individuare gruppi di pazienti a rischio veramente basso di ripresa per i quali la RT complementare potrebbe non essere necessaria.

- In uno studio prospettico 158 pazienti con DCIS grading 1-2, di diametro  $\leq 2.5$  cm e con margini liberi  $\geq 1$  cm sono state trattate con la sola escissione ma il rischio di recidiva locale ipsilaterale è stato elevato per cui lo studio è stato chiuso prima di aver raggiunto l'accrual previsto<sup>52</sup>. Risultati diversi sono stati ottenuti in un altro studio prospettico in cui 711 pazienti con DCIS di grado basso/intermedio e diametro  $< 2,5$  cm o di alto grado e diametro  $< 1$  cm sono state trattate con escissione locale  $\pm$  tamoxifene. Il rischio di ripresa nella mammella omolaterale a 5 anni è stata del 6.8% nel sottogruppo con DCIS di grado basso/intermedio in cui la dimensione mediana del tumore era 6 mm e ed i margini liberi compresi tra 5 e 10 mm. Le recidive locali sono state molto più elevate nel sottogruppo di pazienti con DCIS piccoli ma di grado elevato (13,7%). La prevalenza delle forme invasive era pari al 50% circa in entrambi i sottogruppi<sup>53</sup>. Al momento attuale, la RT dovrebbe essere somministrata a tutte le pazienti indipendentemente dai fattori di rischio in attesa di ulteriori dati. In ogni caso la scelta del singolo paziente di accettare il potenziale rischio di una recidiva locale deve essere presa in considerazione, tenendo presente l'assenza di un impatto sulla sopravvivenza per tumore della mammella.
- Esperienze limitate suggeriscono che tumori molto piccoli ( $\leq 0.5$  cm) unicentrici, di basso grado con istotipo solido, cribriforme o papillare possono anche essere trattati con la sola escissione.
- Per la malattia di Paget senza nodulo è prevista la quadrantectomia centrale o la mastectomia totale (in caso di mammella di piccole dimensioni). E' necessario ricorrere alla RT complementare in caso di intervento chirurgico conservativo<sup>54</sup>.

### TERAPIA SISTEMICA

- Chemioterapia: nessuna indicazione
- Ormonoterapia: l'uso del tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione terapeutica per le pazienti con DCIS e recettori ormonali positivi<sup>55</sup> ed è proponibile per quelle a rischio più elevato in assenza di controindicazioni al suo utilizzo (valutandone il bilancio tra benefici attesi e potenziali rischi di effetti collaterali).
- Lo studio randomizzato NSABP B-24<sup>56</sup> ha dimostrato che le pazienti operate per DCIS che ricevono tamoxifene 20 mg/die per 5 anni dopo chirurgia conservativa e RT ottengono un beneficio in termini di sopravvivenza libera da eventi (DFS) rispetto alle pazienti nel gruppo di controllo trattate con placebo con una incidenza totale di tumori della mammella di 8.2% verso 13.4%. Non sono state rilevate però differenze in termini di sopravvivenza globale (OS). Inoltre, le pazienti che ricevevano tamoxifene hanno avuto una maggiore incidenza di tumore dell'endometrio e di eventi cerebrovascolari.
- In un altro studio multicentrico condotto in Inghilterra, Australia e Nuova Zelanda in pazienti più anziane, reclutate da un programma di screening, con DCIS completamente esciso, il tamoxifene ha determinato una riduzione dell'incidenza dei carcinomi in situ ma non dei carcinomi invasivi mentre la radioterapia ha ridotto soprattutto l'incidenza di carcinomi in situ ma anche di quelli invasivi omolaterali. Non è stata osservata alcuna interazione tra le due modalità di trattamento<sup>51</sup>.

## 5. CARCINOMA LOBULARE IN SITU (LCIS)

Non è noto se questa lesione costituisca una lesione premaligna o sia piuttosto un marcatore che

identifica una donna ad aumentato rischio di sviluppare un tumore mammario. Per questo motivo nell'ultima edizione della WHO (2003) è stato inserito tra le LIN. Molte pazienti con LCIS possono non ricevere alcuna terapia locale aggiuntiva dopo la biopsia diagnostica<sup>57</sup>. Non esiste evidenza che sia necessaria una re-escissione per ottenere margini negativi. Successivamente alla biopsia, può essere scelta una delle seguenti opzioni terapeutiche:

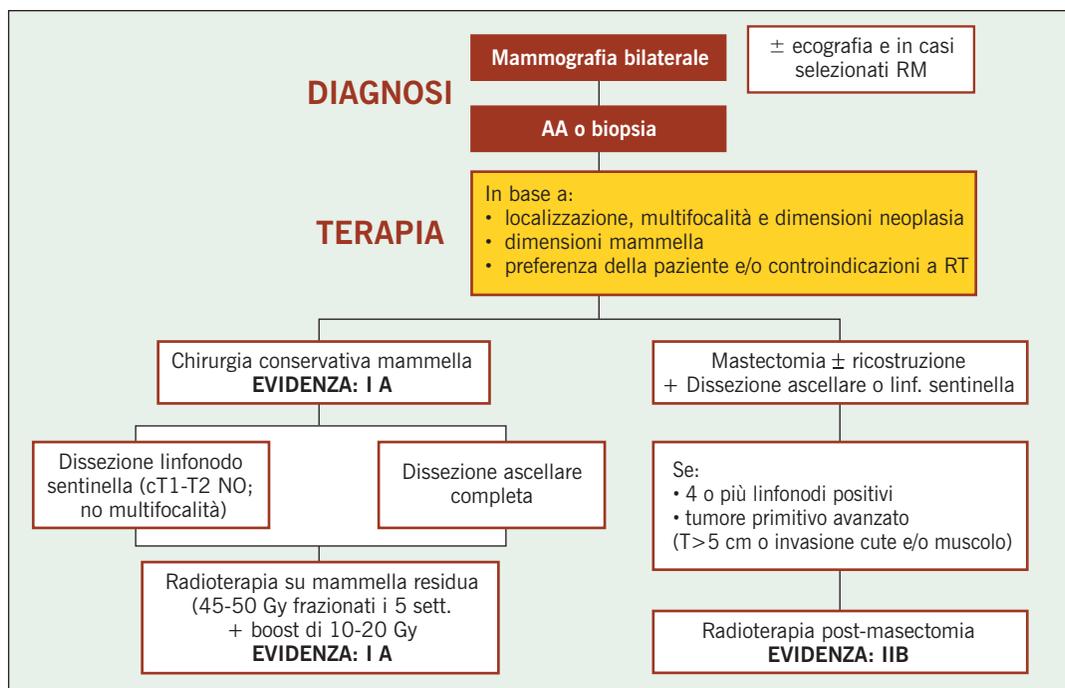
- Osservazione: esame clinico ogni 6-12 mesi e mammografia annuale
- Tamoxifene per 5 anni: come chemioprevenzione. Nello studio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P1 il tamoxifene somministrato per 5 anni ha determinato una riduzione del rischio di sviluppare un tumore della mammella invasivo del 56% nelle donne con LCIS<sup>58</sup>. Sono stati pubblicati i risultati di un altro studio di chemioprevenzione dell'NSABP, lo studio STAR, che ha confrontato il tamoxifene con il raloxifene nelle donne in postmenopausa. Il raloxifene ha dimostrato una efficacia sovrapponibile a quella del tamoxifene nel ridurre il rischio di tumori invasivi nelle donne con LCIS<sup>59</sup>.
- Mastectomia bilaterale profilattica, senza dissezione ascellare ± ricostruzione in casi selezionati.

## 6. CARCINOMA MICROINVASIVO (T1 mic)

Si può eseguire sul T, come nelle altre forme invasive, un intervento chirurgico conservativo o demolitivo. Per quanto riguarda l'N, è possibile applicare la metodica del linfonodo sentinella anche dopo diagnosi istologica definitiva sulla biopsia escissionale, considerato che il metodo bioptico (agobiopsia o biopsia escissionale) e il volume del pezzo operatorio non sembrano condizionare l'accuratezza della ricerca del linfonodo sentinella, come dimostrato in due studi clinici condotti rispettivamente su 283 e 2206 pazienti<sup>60-61</sup> e riportato nelle linee guida ASCO<sup>47</sup>.

## 7. CARCINOMA INVASIVO OPERABILE

### 7.1. TRATTAMENTI LOCO-REGIONALI



## CHIRURGIA

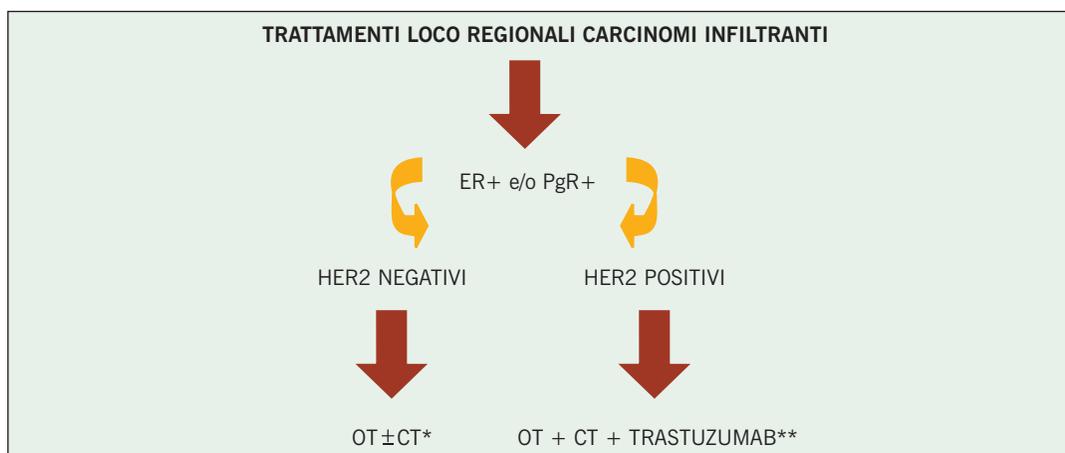
- Il trattamento loco-regionale standard del carcinoma invasivo in stadio I-II è costituito dalla mastectomia totale o dalla chirurgia conservativa associata alla RT, poiché gli studi randomizzati hanno dimostrato che non esistono differenze in termini di sopravvivenza tra le due modalità di trattamento anche ad un follow-up relativamente lungo<sup>62,69</sup>. La scelta sul tipo di intervento dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente, e dalla presenza o meno di controindicazioni alla RT.
- Le controindicazioni generali all'approccio conservativo includono: impossibilità di accedere ad un centro di radioterapia per problemi logistici, condizioni fisiche generali o psichiche della paziente compromesse, presenza di microcalcificazioni diffuse, sospette o maligne, tumori multicentrici. Esistono poi controindicazioni specifiche per la radioterapia, assolute e relative. Le controindicazioni assolute sono la gravidanza (in alcuni casi tuttavia può essere presa in considerazione la chirurgia conservativa nel III trimestre se il trattamento radiante è previsto dopo il parto), l'impossibilità di mantenere una posizione di trattamento adeguata per una corretta irradiazione e alcune malattie del collagene in fase attiva (lupus, scleroderma, dermatomiosite). Controindicazioni relative sono: precedente RT locale (inclusa l'irradiazione toracica per linfoma di Hodgkin), volume mammario non ottimale per una corretta irradiazione, malattie del collagene in fase non attiva.
- Per quanto riguarda il trattamento dei linfonodi ascellari omolaterali, la dissezione ascellare completa (I-II-III livello) è considerata uno standard<sup>70</sup>, l'estensione al III livello deve avvenire solo in caso di presenza di malattia macroscopica del II livello. E' stato altresì accertato e riportato che in caso di interessamento metastatico al I livello, il rischio di una diffusione ai livelli superiori è del 40% circa, o anche più in caso di T > 2 cm, e pertanto numerosi autori sono del parere che solo la dissezione ascellare completa possa garantire la radicalità del trattamento.
- In una meta-analisi condotta da Orr<sup>71</sup> di quattro studi randomizzati è emerso un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza (4,7%; CI 95% = 1,9-7,5%; p<0.01) attribuibile alla dissezione ascellare di principio. Invece, nello studio B-04 condotto da Fisher et al<sup>72</sup>, sia la sopravvivenza libera da malattia sia la sopravvivenza globale non sono risultate significativamente differenti in 1079 pazienti clinicamente NO randomizzate in tre braccia di studio (mastectomia radicale, mastectomia totale con RT, mastectomia totale con dissezione ascellare dilazionata alla comparsa di metastasi ascellari). Infine, in uno studio condotto da Greco et al<sup>73</sup>, 401 pazienti con tumore in stadio T1-2 NO sono state sottoposte a dissezione solo al momento della ripresa ascellare di malattia; la frequenza di ricadute è stata del 2% nei T1a, 1,7% nei T1b, 10% nei T1c e 18% nei T2. Sulla base dei risultati ottenuti gli autori suggeriscono che nei T1a-b è possibile evitare la dissezione di principio.
- La dissezione selettiva del linfonodo sentinella è da considerare uno standard terapeutico per le pazienti con linfonodi clinicamente negativo o con linfonodi clinicamente sospetti, ma con successivo agoaspirato negativo.
- Le linee guida dell'ASCO indicano che la dissezione del LS è un'appropriate alternativa per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale. La dissezione ascellare completa rimane lo standard nelle pazienti con LS positivo o in caso di mancato reperimento del LSN. La dissezione del LS è controindicata per i tumori T4, nel carcinoma infiammatorio.
- I risultati ottenuti con la biopsia del LS dopo precedente chemioterapia neo-adiuvante sembrano affidabili come riportato in una meta-analisi<sup>74</sup> ed in base ai risultati ottenuti in una singola istituzione<sup>75</sup>. Quindi, la dissezione del LS può essere considerata una possibile alternativa per le pazienti con neoplasia localmente avanzata sottoposte a chemioterapia neo-adiuvante solo all'interno di un protocollo di studio e dopo firma di apposito consenso informato. Mentre è possibile prima di una chemioterapia neo-adiuvante, permettendo così di omettere la dissezione ascellare al momento dell'intervento se il linfonodo sentinella risultasse negativo.
- E' necessario sottolineare che tale tecnica deve essere eseguita presso centri con adeguato *expertise* (v. Biopsia del Linfonodo Sentinella, pag. 155-8, FONCAM).
- Dopo un intervento sulla mammella sia esso una mastectomia o un intervento conservativo se necessario è possibile praticare interventi di Ricostruzione Mammaria, sempre dopo preciso ed accurato consenso informato delle pazienti, tenuto conto anche del maggior rischio di effetti collaterali e sequele tardive previsti in caso di trattamenti radioterapici complementari.

## RADIOTERAPIA

- Dopo chirurgia conservativa, la radioterapia deve comprendere tutta la mammella residua. Sebbene il tipo di frazionamento "standard" sia quello di 50 Gy in 25 frazioni, 5 volte alla settimana, uno studio canadese<sup>76</sup> ha dimostrato che, per pazienti selezionate, uno schema di frazionamento ipofrazionato (42.5 Gy/16 frazioni/22 giorni) può essere un'alternativa accettabile sia in termini di controllo locale di malattia sia in termini di risultati cosmetici (livello I). Recentemente sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati che hanno confrontato un frazionamento standard (50 Gy in 25 frazioni) verso schemi ipofrazionati (42 Gy in 13 frazioni<sup>77</sup> oppure 40 Gy in 15 frazioni<sup>78</sup>). In entrambi gli studi è stato concluso che lo schema ipofrazionato è sovrapponibile allo schema standard sia in termini di ricadute loco-regionali che in effetti collaterali. L'aggiunta di un supplemento di dose (boost) (10-16 Gy) sul letto tumorale riduce il rischio di ricaduta locale (HR = 0,59;  $p < 0,0001$ ) senza generalmente aggiungere tossicità al trattamento, e con un modesto impatto sul risultato estetico. Il vantaggio assoluto in termini di controllo locale è più elevato nelle pazienti di età  $\leq 40$  anni<sup>79</sup>. Il boost è un'opzione da valutare soprattutto in relazione al rischio di ricaduta locale e alla possibilità tecnica di confinare l'irradiazione al solo letto tumorale. La tecnica più adeguata di irradiazione deve essere stabilita individualmente: radioterapia a fasci esterni con elettroni o brachiterapia sono in generale preferibili rispetto ad altre modalità di irradiazione (tangenziali ridotti).
- In caso di margini di resezione positivi è ragionevole prendere in considerazione la re-escissione chirurgica o la mastectomia soprattutto quando l'interessamento del margine non è soltanto focale. Se non è possibile eseguire il re-intervento (comunque raccomandato), è pratica corrente la somministrazione di un supplemento di dose di radioterapia sul letto tumorale (15-20 Gy), pur in mancanza di studi che ne supportino l'indicazione.
- Dopo mastectomia, la radioterapia sulla parete toracica è indicata per tumori primitivi  $>5$  cm ( $pT \geq 3$ ) o per interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari<sup>80</sup>. In quest'ultimo caso, la radioterapia aumenta sia il controllo locoregionale (livello I) sia la sopravvivenza (livello II). Uno studio recentemente pubblicato dimostra un vantaggio in sopravvivenza sia nelle pazienti N4+ che in quelle N1-3 trattate con radioterapia post-mastectomia<sup>81</sup>. La RT sui linfonodi ascellari può essere raccomandata nelle pazienti sottoposte ad una dissezione ascellare (livelli I e II) incompleta (in presenza di residuo di malattia o di fondato sospetto di presenza di malattia residua). L'irradiazione dei linfonodi sovraclavari è indicata nelle pazienti con interessamento dei linfonodi stessi, nei tumori  $pT3-T4$  e nei  $T1-2$  con 4 o più linfonodi ascellari positivi<sup>79</sup>. La radioterapia sui linfonodi della mammaria interna può essere indicata se gli stessi sono clinicamente (TC o ecografia) o istologicamente positivi e in presenza di linfonodi ascellari positivi o negativi, ma con  $T > 5$  cm.
- Dati di letteratura dimostrano che il possibile vantaggio in sopravvivenza che deriva da un migliore controllo locoregionale dopo RT sulla parete toracica e/o linfonodi può essere perso per un eccesso di mortalità (cardiaca) legata alla inclusione di una porzione significativa di cuore nel volume irradiato (livello I). La raccomandazione è di utilizzare modalità di irradiazione che riducano al minimo il volume di cuore (e polmone) irradiati, soprattutto quando alcuni chemioterapici (e tra questi le antracicline) sono parte del trattamento.
- Il timing ottimale, cioè la modalità più opportuna con cui la RT deve seguire la chirurgia ed integrarsi con la chemioterapia, non è noto. Nelle pazienti non candidate a trattamento chemioterapico la radioterapia dovrebbe iniziare dopo la guarigione della ferita chirurgica e comunque non oltre 12 settimane dall'intervento. Sembra esserci una riduzione della sopravvivenza se il ritardo è superiore a 12 settimane<sup>82</sup>.
- 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<sup>83-85</sup>. Il vantaggio principale sarebbe la riduzione della durata del trattamento radiante con vantaggi logistici per le pazienti e/o il decongestionamento delle liste di attesa dei centri di radioterapia. Vantaggi teorici, non dimostrati, includono un minore rischio di effetti collaterali e un minore costo rispetto alla

irradiazione completa della mammella. L'irradiazione parziale della mammella può essere ottenuta con radioterapia a fasci esterni, brachiterapia interstiziale (sia low dose rate, sia high dose rate) brachiterapia con MammoSite e radioterapia intraoperatoria. Il volume irradiato e la dose somministrabile variano considerevolmente da una tecnica all'altra. Solo la brachiterapia interstiziale ha risultati a 5 anni di follow up<sup>82-83</sup>. 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  $\leq 3$  cm), N0-1 ( $\leq 3$  N+), lesioni unifocali con margini di resezione negativi, assenza di estesa componente intraduttale. Nonostante la rapida diffusione della metodica, l'irradiazione parziale della mammella da considerarsi un approccio sperimentale finché gli studi randomizzati sopracitati e in corso non forniranno dati di confronto con l'approccio tradizionale<sup>86</sup>. 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

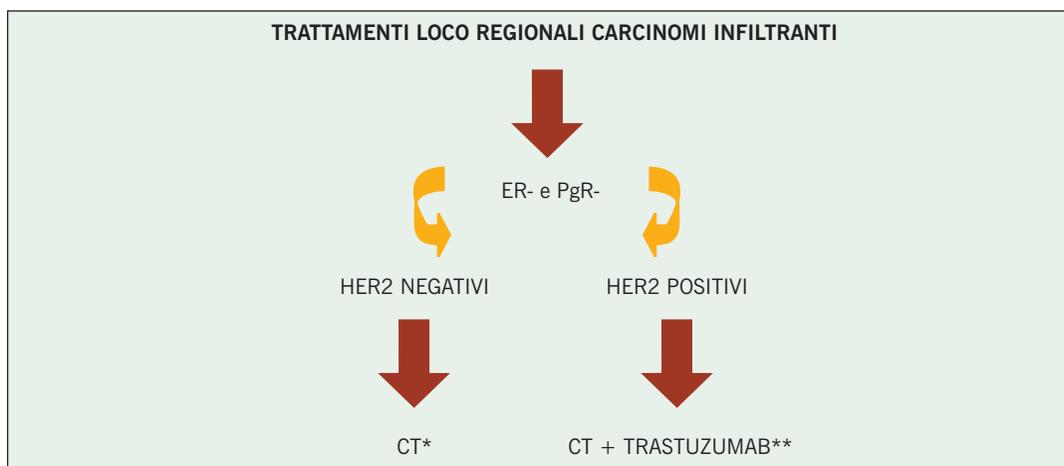


\*1) Per i tumori microinvasivi o di piccole dimensioni N- e in assenza di altri fattori prognostici sfavorevoli si può anche decidere di non somministrare alcun trattamento

2) I benefici della ormonoterapia e della chemioterapia sono additivi. I benefici ottenuti con la chemioterapia in questo sottogruppo sembrano essere collegati ai livelli dei recettori ormonali ed alla presenza di altri fattori prognostici (vedi testo):

\*\*1) Per i tumori < 1 cm N- mancano dati da studi prospettici per cui la decisione di somministrare anche CT e trastuzumab va presa caso per caso prendendo in considerazione anche gli altri fattori prognostici

2) Mancano dati da studi prospettici sulla possibilità di combinare il trastuzumab con la sola ormonoterapia



\*1) Per i tumori microinvasivi o di piccole dimensioni (<0.5 cm) N- si può decidere di non somministrare alcun trattamento  
 2) per i tumori di dimensioni tra 0.6 e 1.0 cm si può prendere in considerazione la chemioterapia

\*\* 1) Per i tumori microinvasivi o di piccole dimensioni (<0.5 cm) N- si può decidere di non somministrare alcun trattamento  
 2) per i tumori di dimensioni tra 0.6 e 1.0 cm si può prendere in considerazione la chemioterapia ± trastuzumab

#### **N.B. Per le istologie speciali vedi testo**

**Al di fuori di studi clinici trastuzumab va somministrato per un anno al termine della chemioterapia o in concomitanza ai taxani dopo i regimi contenenti antracicline e per un anno**

- Una terapia sistemica adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione dopo il trattamento chirurgico vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia, con la terapia endocrina<sup>B7</sup> e con la terapia biologica (trastuzumab).
- La decisione di quale o quali terapie utilizzare=nel singolo paziente richiede una attenta valutazione dei fattori predittivi di risposta ai trattamenti, del rischio di ripresa della malattia, dei benefici attesi dal trattamento, degli effetti collaterali e delle comorbidità.
- Per la scelta del trattamento a tutt'oggi sono solo 2 i fattori predittivi universalmente accettati; lo stato dei recettori ormonali e quello di HER-2 mentre per la definizione del rischio ci si basa sui fattori prognostici "standard" elencati sopra che non devono essere analizzati singolarmente ma collegati tra di loro. Esistono degli strumenti validati basati su modelli computerizzati e disponibili online quale ad esempio "adjuvant! Online" che possono aiutare nella definizione del rischio del singolo paziente e dei benefici attesi con l'utilizzo dei vari trattamenti.
- I tumori classificati con i profili genici come "luminal A" sono quelli che possono beneficiare della sola terapia ormonale ma non essendo ancora possibile utilizzare i profili genici nella pratica clinica la valutazione con l'immunoistochimica dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone, dello stato di HER-2 e del Ki67 sembra essere in grado di classificare i tumori come luminal A, luminal B e luminal HER-2<sup>88</sup>. Questa classificazione basata su quattro biomarcatori potrebbe aiutare nella scelta dei trattamenti adiuvanti.
- I tumori con istotipo speciale quali i tubulari, mucinosi ed i papillari hanno una prognosi migliore per cui soprattutto in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari possono essere trattati con la sola ormonoterapia e se di dimensioni < 1 cm non ricevere alcun trattamento sistemico. Anche alcuni tumori "triplici negativi" quali il carcinoma midollare, l'adenoido cistico e l'apocrino hanno una prognosi favorevole ed in assenza di interessamento dei linfonodi ascellari e di altri fattori di rischio non necessitano di trattamenti sistemici adiuvanti.
- Il carcinoma lobulare infiltrante che rappresenta il 5-15% di tutti i tumori della mammella sembrerebbe essere meno responsivo al trattamento chemioterapico rispetto al carcinoma duttale infiltrante come riportato in studi retrospettivi di chemioterapia neoadiuvante in cui sono state ottenute più basse percentuali di risposte patologiche complete e di interventi conservativi anche se la prognosi a lungo termine è stata migliore<sup>89,90</sup>. I carcinomi lobulari sono diagnosticati in uno stadio più avanzato all'esordio, esprimono più frequentemente i recettori ormonali ed hanno un grado di differenziazione più basso.

## ORMONOTERAPIA

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

Nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi.

- **Tamoxifene**<sup>87</sup>: viene considerato ancora il trattamento standard per le donne in premenopausa e per alcune pazienti in postmenopausa a rischio molto basso di ripresa mentre per le altre pazienti in postmenopausa può essere somministrato per 2-3 anni o per 5 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi. L'indicazione è inoltre per le donne che rifiutano o per le quali è controindicato l'uso degli AI

Dose: 20 mg al giorno

- Durata trattamento: 5 anni; la somministrazione di tamoxifene per >5 anni non aveva determinato vantaggi ma un aumento della tossicità. Recentemente sono stati presentati i risultati preliminari di due studi condotti su ampie casistiche (>20.000 donne arruolate a ricevere tamoxifene per 5 o 10 anni) in cui però lo stato dei recettori per gli estrogeni è sconosciuto in circa il 50% dei casi. Lo studio ATLAS<sup>91</sup> ha evidenziato un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da ripresa di malattia ma non in sopravvivenza globale ed una aumentata incidenza di tumori dell'endometrio; l'altro studio, lo studio aTTom, ha evidenziato una riduzione non significativa delle recidive ed un rischio doppio di sviluppare un tumore dell'endometrio senza però un aumento della mortalità per questo tumore<sup>92</sup>. Prima di dare indicazioni a prolungare il trattamento con tamoxifene è necessario comunque attendere i risultati di questi studi ad un follow-up più lungo.
- Se indicato in combinazione alla chemioterapia va iniziato al termine di quest'ultima<sup>93</sup>.
- Il tamoxifene viene metabolizzato dal sistema enzimatico citocromo P450 con liberazione dei metaboliti attivi. Studi di farmacogenomica hanno evidenziato che il polimorfismo del gene CYP2D6 alterando il metabolismo del farmaco si assocerebbe ad una sua ridotta efficacia<sup>94,95</sup>, mentre il polimorfismo del gene CYP2C19 ne aumenterebbe l'attività e sembrerebbe associarsi ad una aumentata efficacia<sup>94</sup>. I dati non sono ancora conclusivi e sono necessari ulteriori studi prospettici prima che i test possano essere utilizzati per la scelta della terapia ormonale. In ogni caso, gli antidepressivi SERM (selective serotonin reuptake inhibitors) utilizzati anche per il trattamento delle vampate di calore nelle pazienti che assumono tamoxifene, possono interferire con il metabolismo del farmaco attraverso l'inibizione del CYP2D6 per cui non dovrebbero essere utilizzati in queste pazienti ad eccezione di citalopram, escitalopram e venlafaxina. Recentemente, è stata dimostrata un'interazione clinicamente significativa tra tamoxifene ed inibitori di CYP2D6 (paroxetina e fluoxetina) con un aumento del rischio di recidiva da carcinoma mammario nelle pazienti che facevano un uso concomitante dei due farmaci (HR=1.92, p<.001)<sup>96</sup>.

**Inibitori dell'aromatasi (AI):** Attualmente gli AI sono considerati farmaci di prima scelta nelle donne in postmenopausa o da soli per 5 anni o in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni e per 5 anni complessivi o nelle pazienti che hanno completato i 5 anni di terapia con tamoxifene per altri 5 anni, soprattutto se ad elevato rischio di ripresa.

Due studi randomizzati a doppio cieco su ampie casistiche hanno confrontato il tamoxifene con un AI. Il primo, lo studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination), che ha utilizzato l'anastrozolo era stato disegnato a 3 bracci perché prevedeva anche un confronto con la combinazione di tamoxifene ed anastrozolo. Questo braccio è stato però sospeso dopo che alla prima analisi non era stato evidenziato alcun vantaggio rispetto al solo tamoxifene. Ad un follow-up di 68 mesi l'anastrozolo è risultato superiore al tamoxifene con un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (HR 0.87, p=0.01), del tempo alla ripresa (HR 0.79, p=0.0005), del tempo alla comparsa di metastasi a distanza (HR 0.86, p=0.04) e con ridotta incidenza di tumori della mammella controlaterali con un vantaggio superiore in quelle con recettori ormonali positivi<sup>97</sup>. I risultati sono stati confermati ad un follow-up di 100 mesi evidenziando anche per l'anastrozolo una efficacia prolungata nel tempo dopo la fine del trattamento. Non sono ancora state evidenziate differenze significative in sopravvivenza globale<sup>98</sup>. Recentemente però è stata effettuata una analisi retrospettiva centralizzata dei livelli degli ER, dei PgR e dello stato dell'HER-2 sui tumori di un sottogruppo di pazienti inserite nello studio e non si sono osservate differenze di efficacia dell'ana-

strozolo rispetto al tamoxifene nei vari sottogruppi anche se livelli bassi di ER o PgR e l'aumentata espressione dell'HER2 identificano pazienti a rischio più elevato di ripresa di malattia<sup>99</sup>.

I risultati preliminari dello studio BIG1-98 che confronta il letrozolo con il tamoxifene e con la sequenza di entrambi i farmaci (tamoxifene seguito da letrozolo e viceversa) sono stati pubblicati come confronto diretto tra letrozolo e tamoxifene ad un follow-up mediano di 25.8 mesi escludendo tutti gli eventi occorsi dopo il cambiamento della terapia<sup>100</sup>. Il letrozolo ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia (HR 0.81;  $p=0.003$ ) e quella libera da riprese a distanza. (HR=0.73,  $p=0.001$ ) ma non la sopravvivenza globale.

Ad un follow-up di 51 mesi è stata effettuata una nuova analisi prendendo in considerazione solo le 4928 donne randomizzate a ricevere letrozolo o tamoxifene per 5 anni. Circa 1000 pazienti per braccio erano ancora in trattamento. I risultati sono stati confermati sia per la SLM (HR=0.82,  $p=0.007$ ) che per il tempo alla comparsa di metastasi a distanza (HR=0.81,  $p=0.03$ )<sup>101</sup>. Recentemente questi risultati sono stati confermati ad un follow-up di 76 mesi nonostante che il 25% delle pazienti randomizzate nel braccio del tamoxifene avesse effettuato il cross-over nel braccio del letrozolo. Inoltre sono stati presentati i risultati del confronto fra le due modalità sequenziali ed il letrozolo ad un follow-up di 71 mesi. Non sono state evidenziate differenze in sopravvivenza libera da malattia tra i 3 bracci ma analizzando separatamente le due sequenze verso il letrozolo si è osservato un peggioramento non statisticamente significativo della sopravvivenza globale e di quella libera da metastasi a distanza con la sequenza tamoxifene→letrozolo soprattutto nel gruppo di pazienti con linfonodi positivi. L'interazione fra stato linfonodale e gruppi di trattamento non era però significativa per cui è richiesta cautela nell'interpretazione dei risultati di queste analisi per sottogruppo<sup>102</sup>.

E' stata condotta una analisi centralizzata dello stato degli ER e PgR dei tumori in 6291 pazienti valutabili inserite nello studio BIG 1-98. Sono state analizzate però solo 3650 pazienti randomizzate a ricevere tamoxifene o letrozolo e il vantaggio in sopravvivenza libera da malattia ottenuto con il letrozolo è risultato essere indipendente dai livelli del PgR. In questo studio è stata evidenziata una certa discrepanza tra i risultati della determinazione dello stato dei recettori effettuata nei singoli laboratori e quella centralizzata<sup>103</sup>.

E' stata inoltre pubblicata una analisi sulla base della revisione centralizzata dello stato di HER-2 dove si è evidenziato un beneficio del letrozolo rispetto al tamoxifene sia nelle pazienti HER-2 positive che negative<sup>104</sup>.

Quattro studi randomizzati hanno confrontato tamoxifene per 5 anni con una strategia sequenziale con tamoxifene per 2-3 anni seguito da AI per 2-3 anni.

- Nello studio IES (international Exemestane study) le pazienti trattate con tamoxifene per 2-3 anni e libere da malattia sono state randomizzate a proseguire lo stesso trattamento o ad iniziare l'exemestane per una durata complessiva di 5 anni<sup>105</sup>. Ad un follow-up di 37.4 mesi l'exemestane ha ridotto significativamente il rischio di eventi del 27% ( $p=0.0001$ ) con un beneficio assoluto di 4,7% in sopravvivenza libera da malattia a 3 anni. Sono stati inoltre presentati i risultati ad un follow-up mediano di 58 mesi in termini di sopravvivenza globale. Nelle pazienti con recettori ormonali positivi, il passaggio all'exemestane dopo 2-3 anni di tamoxifene determina una riduzione statisticamente significativa del rischio di morte (HR=0.83,  $p=0.04$ )<sup>106</sup>.
- Altri 3 studi europei hanno confrontato tamoxifene per 5 anni con una sequenza di tamoxifene per 2-3 anni ed anastrozolo per 2-3 anni. Lo studio italiano ITA (The Italian Tamoxifen Anastrozole trial) ha arruolato 448 pazienti N+ e con tumori ER+ che non avevano presentato una ripresa di malattia dopo 2-3 anni di tamoxifene e alla prima analisi, ad un follow-up mediano di 36 mesi, la terapia sequenziale ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da riprese (HR=0.35,  $p=0.001$ ) della sopravvivenza libera da eventi (HR=0.35,  $p=0.0002$ ), della sopravvivenza libera da ripresa locale (HR=0.15,  $p=0.003$ ) mentre il miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi a distanza non ha raggiunto la significatività statistica<sup>107</sup>. I risultati sono stati sostanzialmente confermati ad un follow-up di 64 mesi<sup>108</sup>.
- Gli altri 2 studi con disegno simile sono uno studio multicentrico austriaco (ABCSG 8: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group) ed uno tedesco (ARNO 95:ARIMIDEX/NOLVADEX) che hanno arruolato pazienti in postmenopausa N- e N+ con recettori ormonali positivi non trattate con chemioterapia adiuvante con minime differenze nei criteri di inclusione. Una dif-

ferenza importante tra i due studi era la randomizzazione prevista prima dell'inizio della terapia adiuvante nello studio ABCSG 8 e dopo i 2 anni di tamoxifene nello studio ARNO 95. I risultati dei due studi sono stati analizzati insieme con 3224 pazienti incluse e ad un follow-up mediano di 28 mesi, la terapia sequenziale ha ridotto il rischio di comparsa di un evento del 40% (HR=0.60, p=0.0009) con un beneficio assoluto a 3 anni del 3.1%. E' stato osservato anche un miglioramento della sopravvivenza libera da metastasi a distanza come primo evento ma non differenze significative in SG<sup>109</sup>.

- I risultati aggiornati dello studio tedesco ARNO hanno evidenziato un vantaggio anche in sopravvivenza globale per le pazienti trattate con l'anastrozolo (HR=0.53, p=0.045)<sup>110</sup>. Anche lo studio ABCSG 8 è stato riesaminato separatamente e ad un follow-up di 72 mesi ed è stato riportato un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da riprese ed in sopravvivenza globale a favore dell'anastrozolo (HR=0.78, p=0.032)<sup>111</sup>.
- Uno studio ha invece confrontato exemestane per 5 anni con tamoxifene per 2,5-3 anni seguito da exemestane per 5 anni complessivi (studio TEAM). Sono state randomizzate 9775 donne in postmenopausa con tumori in stadio iniziale ormonoresponsivi. A 2,75 anni è stata effettuata una prima analisi che ha confrontato le due monoterapie. Un vantaggio non statisticamente significativo in sopravvivenza libera da malattia (obiettivo principale dello studio) è stato ottenuto con exemestane che però ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da riprese ed il tempo alla comparsa di metastasi a distanza<sup>112</sup>.
- Tre studi hanno valutato il prolungamento della terapia ormonale con AI dopo 5 anni di trattamento con tamoxifene.
- La somministrazione di letrozolo per 5 anni dopo 5 anni di terapia adiuvante con tamoxifene nello studio MA.17 ha ottenuto rispetto al placebo una riduzione assoluta di eventi ad un follow-up di 2,4 anni di 2,2% . Sulla base di questi risultati lo studio è stato chiuso ma solo l'1% delle pazienti aveva completato il trattamento previsto<sup>113</sup>. I risultati sono stati confermati ad un follow-up di 30 mesi con un vantaggio per il letrozolo sia in sopravvivenza libera da malattia (HR=0.58; p<0.001) con una riduzione assoluta del rischio di ripresa a 4 anni del 4.6% che in sopravvivenza libera da metastasi a distanza (HR=0.60 ; p=0.002). Il letrozolo ha determinato anche una riduzione del rischio di morte nelle pazienti con linfonodi-positivi (p=0.035)<sup>114</sup>.
- In un altro studio austriaco (ABCSG 6a) 856 delle 1986 pazienti in postmenopausa con tumori della mammella in stadio iniziale e con recettori ormonali positivi che erano state arruolate a ricevere tamoxifene per 5 anni o tamoxifene + aminoglutetimide per 2 anni e poi tamoxifene per 3 anni (ABCSG 6) senza differenze significative tra i due bracci, sono state randomizzate a proseguire la terapia ormonale con anastrozolo per altri 3 anni o a nessun trattamento. Ad un follow-up mediano di 5 anni le pazienti trattate con anastrozolo hanno presentato un rischio di ripresa ridotto del 38% (HR=0.62, p=0.03) ma non differenze in sopravvivenza globale<sup>115</sup>.
- Il terzo studio è uno studio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) il B-33 che ha valutato l'utilizzo di exemestane per 5 anni in confronto al placebo dopo 5 anni di tamoxifene. Lo studio che prevedeva l'arruolamento di 3000 donne è stato chiuso prematuramente dopo la pubblicazione dei risultati preliminari dello studio MA.17 con solo 1598 donne randomizzate. Ad un follow-up mediano di 30 mesi non si sono osservate differenze statisticamente significative in sopravvivenza libera da malattia (p=0.07), in sopravvivenza libera da metastasi a distanza e in sopravvivenza globale. La sopravvivenza libera da riprese a 4 anni è stata significativamente superiore nelle donne trattate con exemestane (p=0.004) e l'incidenza di tumore della mammella controlaterale ridotta (p=0.05)<sup>116</sup>.
- Gli effetti collaterali degli AI sono soprattutto a carico del sistema osteoscheletrico con artroalgie, osteoporosi e rischio di fratture. La comparsa di artralgie è stata riportata come la causa più frequente di sospensione del trattamento.
- Per la prevenzione dell'osteoporosi e di eventuali fratture da AI sono state stilate delle raccomandazioni che tengono in considerazione il T-score basale ed altri fattori di rischio<sup>117</sup>.
- I dati non sono ancora definitivi sul possibile rischio di cardiopatia ischemica. Recentemente sono stati analizzati gli eventi cardiovascolari verificatisi nello studio BIG 1-98 ed è stato riscontrato un aumento di eventi di grado 3-5 nelle pazienti trattate con letrozolo rispetto a quelle che hanno ricevuto tamoxifene (2.4% verso 1.4%; p=0.001). Non è stata riscontrata al-

- cuna differenza tra i due farmaci per quanto riguarda l'incidenza di eventi cerebro-vascolari<sup>118</sup>.
- Una meta-analisi recente dei 6 studi più ampi di ormonoterapia adiuvante con AI ha evidenziato una aumentata incidenza di ipercolesterolemia con gli inibitori dell'aromatasi rispetto al tamoxifene ed un aumento degli eventi cardiovascolari ma con una differenza non statisticamente significativa. Non si sono invece evidenziate differenze quando gli inibitori venivano confrontati con il placebo verosimilmente per un effetto positivo del tamoxifene sui lipidi<sup>119</sup>.
  - Complessivamente i risultati dei vari studi finora analizzati, pur se con disegni diversi e condotti in categorie diverse di pazienti, indicano un beneficio dall'utilizzo degli AI nelle donne in postmenopausa e con tumori in stadi iniziali ed ormonoresponsivi sia se somministrati fin dall'inizio, sia se somministrati in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni o dopo 5 anni come riportato in una recente meta-analisi<sup>120</sup>.
  - Per le donne in premenopausa che sviluppano amenorrea o con la chemioterapia o con il tamoxifene gli AI possono determinare una ripresa del ciclo mestruale anche dopo molti mesi di amenorrea. Pertanto il loro uso da soli è sconsigliato nelle donne di età >40 anni mentre in quelle di età >40 anni se si decide di iniziare un AI è necessario effettuare un monitoraggio seriato dei livelli di estradiolo e gonadotropine<sup>121</sup> almeno ogni due mesi allertando la paziente del rischio di un'ovulazione.
- **Ablazione ovarica:**
- Analoghi LHRH o misure locali (solo in casi particolari: ovariectomia chirurgica o radioterapica)
  - Durata trattamento con analoghi LHRH: almeno 2-3 anni; nelle pazienti ad alto rischio si può valutare di continuare la terapia con analogo LHRH per complessivi 5 anni.
  - I risultati di alcuni studi randomizzati<sup>122-131</sup> indicano che la ablazione ovarica nelle pazienti endocrino-responsive in pre-menopausa potrebbe essere equivalente alla chemioterapia prevalentemente con il regime CMF (un solo studio ha utilizzato un regime contenente antracicline). Tuttavia, mancano studi di confronto tra lo standard terapeutico (chemioterapia+ormonoterapia o tamoxifene da solo) e l'ablazione ovarica + tamoxifene. Su questa base, secondo le linee guida americane (NIH Consensus Conference 2000, NCCN) l'associazione di chemioterapia ed ormonoterapia rimane il trattamento standard e l'ablazione ovarica può essere considerata al posto della chemioterapia in pazienti che rifiutano la chemioterapia o che desiderano preservare la fertilità.
  - La metanalisi di Oxford globalmente non indica alcun beneficio dall'aggiunta dell'ablazione ovarica dopo la chemioterapia<sup>86</sup>. Alcuni studi<sup>132-133,127</sup> indicano che l'uso dell'ablazione ovarica nelle pazienti che rimangono in pre-menopausa dopo la chemioterapia possa aumentare il beneficio della chemioterapia, in particolare nelle donne con meno di 40 anni. Questi dati derivano da analisi retrospettive e da una meta-analisi condotta su dati individuali che ha analizzato 16 studi in cui l'ablazione ovarica era ottenuta con analoghi LHRH<sup>134</sup>. Quindi, tale approccio può essere preso in considerazione ma non se ne può raccomandare un uso diffuso nella pratica clinica.
  - Recentemente sono stati presentati i risultati preliminari di uno studio austriaco (ABCSG-12) in cui donne in premenopausa con tumori ormonoresponsivi stadi I-II sono state randomizzate a ricevere goserelin e tamoxifene o goserelin ed anastrozolo per 3 anni ± acido zoledronico ogni 6 mesi in entrambi i bracci. Ad un follow-up di 60 mesi non sono state evidenziate differenze tra i due bracci di ormonoterapia (lo studio non aveva però il potere statistico sufficiente ad evidenziare differenze) mentre l'aggiunta dell'acido zoledronico ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza libera da ripresa senza comparsa di effetti collaterali importanti<sup>135</sup>. Questi risultati necessitano di essere confermati da altri studi randomizzati ed a un follow-up più lungo, e non modificano la attuale pratica clinica che *non* prevede in queste donne nè l'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi nè quello dell'acido zoledronico.

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

**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**<sup>87</sup>.

- I regimi contenenti antracicline più frequentemente utilizzati:
  - A o E→CMF (Adriamicina 75 mg/mq o Epirubicina 100 mg/mq ev q 21 gg per 4 cicli → Ciclofosfamide 600 mg/mq ev; Metotrexate 40 mg/mq ev; Fluorouracile 600 mg/mq ev q 21 gg per 8 cicli oppure CMF classico x 4). Uno studio randomizzato multicentrico italiano ha dimostrato un beneficio in DFS nelle pazienti con linfonodi positivi trattate con AàCMF rispetto al CMF<sup>136</sup>; questi risultati sono confermati dall'analisi combinata di due studi analoghi inglesi che indicano un beneficio sia in DFS che in OS per chi ha ricevuto EàCMF<sup>137</sup>.
  - 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 detrimental<sup>138</sup>; viceversa, sembra che aumentare le dosi al di sopra di 60 mg/mq non determini alcun beneficio<sup>139</sup>.
  - Epirubicina: uno studio randomizzato ha dimostrato che all'interno del regime FEC dosi di epirubicina di 100 mg/mq sono superiori a dosi di 50 mg/mq<sup>140</sup>; in un altro studio è stato concluso che nel regime EC, dosi di epirubicina di 60 mg/mq sono inferiori a dosi di 100 mg/mq<sup>141</sup>. 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 21<sup>142</sup>.
- *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 80 mg/mq ogni 7 giorni per 12 settimane consecutive
  - TAC (Taxotere 75 mg/mq; Adriamicina 50 mg/mq; Ciclofosfamide 500 mg/mq q 21 giorni) per 6 cicli con il supporto del G-CSF come profilassi primaria (per rischio di neutropenia febbrile > 20%).
  - FEC (Fluorouracile 600 mg/mq; Epirubicina 90-100 mg/mq; Ciclofosfamide 600 mg/mq q 21 giorni) per 3 cicli seguiti da Taxotere 100 mg/mq ogni 21 giorni per 3 cicli.

Diversi studi randomizzati (al momento almeno 20) hanno valutato il ruolo dei taxani in sequenza o in combinazione con le antracicline (paclitaxel<sup>139,143,144,145,146,147,148,149</sup> e docetaxel<sup>150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161</sup>) in confronto con regimi contenenti antracicline nella terapia adiuvante delle pazienti con interessamento dei linfonodi ascellari e in qualche studio anche delle pazienti senza interessamento dei linfonodi ascellari ma a rischio alto di ripresa. Un vantaggio

significativo a favore dei taxani in sopravvivenza libera da malattia è stato evidenziato in dodici studi<sup>139,143,144,145,149,150,151,154,158,159,160,161</sup> ed in sopravvivenza globale in tre<sup>139,150,151</sup>.

Una meta-analisi di 13 studi randomizzati pubblicati o presentati che hanno confrontato un regime chemioterapico contenente o meno taxani come terapia adiuvante ha confermato che l'aggiunta dei taxani ad un regime contenente antracicline determina una riduzione del rischio di riprese (17% circa) e del rischio di morte (15% circa) con una riduzione assoluta a 5 anni del rischio di ripresa del 5% e di morte del 3%. Il beneficio in sopravvivenza libera da malattia ottenuto con i regimi contenenti i taxani è indipendente dallo stato dei recettori estrogenici, dall'entità dell'interessamento linfonodale, dal tipo di taxani, dall'età e dallo stato menopausale delle pazienti e dalla schedule di somministrazione<sup>162</sup>.

Alcuni studi sono da analizzare più in dettaglio per alcuni spunti che possono fornire per migliorare la pratica clinica. Lo studio MA21<sup>147</sup>, pur con i limiti di un follow up ancora breve, ha mostrato come il regime CEF risulti sovrapponibile al regime AC→paclitaxel in termini di sopravvivenza libera da recidiva. Risultati simili sono stati riportati confrontando il regime FE<sub>60</sub>C per 4 cicli →docetaxel per 4 cicli con un regime senza taxani (FE<sub>60</sub>C per 8 cicli o Epirubicina<sub>100</sub> per 4 cicli →CMF per 4 cicli) ad un follow up di 62 mesi (studio TACT)<sup>157</sup>. Uno studio giapponese ha invece confrontato AC per 4→paclitaxel o docetaxel per 4 cicli con 8 cicli di taxani in monoterapia ed ad un follow-up di 46,5 mesi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in sopravvivenza libera da malattia tra i regimi con e senza antracicline tranne che nel sottogruppo di pazienti con tumori HER2 positivi che ha beneficiato dell'aggiunta delle antracicline. I bracci contenenti docetaxel sono risultati superiori a quelli contenenti paclitaxel trisettimanale ma hanno determinato un aumento degli effetti collaterali gravi<sup>163</sup>. I risultati dello studio BIG 2-98<sup>152</sup> indicano che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore ad una chemioterapia non contenente taxani. E' da segnalare infine lo studio dell'US Oncology<sup>164</sup> che è l'unico che ha confrontato un regime contenente antracicline (4 A<sub>60</sub>C<sub>600</sub>) con un regime contenente taxani ma senza antracicline (4 ciclofosfamide 600 mg/mq, docetaxel 75 mg/mq ogni 21 giorni) e ha mostrato un beneficio in DFS ed ad un follow up di 5 anni anche in sopravvivenza globale<sup>165</sup> per quest'ultimo che potrebbe essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazioni all'uso di antracicline.

Recentemente sono stati presentati i risultati del primo studio randomizzato che ha arruolato solo pazienti senza interessamento dei linfonodi ascellari ma ad alto rischio di ripresa secondo i criteri di San Gallen 1998 e che ha confrontato il regime TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamide) con il regime FA C<sup>166</sup>. Ad un follow-up di 5 anni un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia è stato osservato con il regime TAC che ha comunque determinato una più elevata incidenza di tossicità ematologica.

Per quanto riguarda la scelta del migliore taxano e della migliore schedule, lo studio americano North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199, che ha confrontato dopo quattro cicli di AC il docetaxel con paclitaxel entrambi somministrati settimanalmente o ogni 3 settimane ad un follow-up di 63.8 mesi, non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due taxani né tra le due schedule (settimanale o trisettimanale). Considerando però il paclitaxel trisettimanale come il trattamento standard e confrontandolo con gli altri bracci si è evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia con il paclitaxel settimanale e con il docetaxel ogni 3 settimane ed un vantaggio in sopravvivenza globale con il paclitaxel settimanale (HR=1.32, p=0.01). Per quanto riguarda la tossicità, una incidenza più elevata di neutropenia febbrile, di neutropenia ed infezioni è stata osservata con il docetaxel mentre la neurotossicità è stata più frequente con il paclitaxel settimanale<sup>167</sup>.

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 certa alternativa terapeutica. Non è possibile stabilire quale sia il miglior regime contenente taxani o quale sia la schedule vincente da utilizzare nella pratica clinica. Gli studi sopracitati sembrano indicare che regimi sequenziali contenenti paclitaxel somministrato settimanalmente o docetaxel trisettimanale possano essere preferibili.

- **Timing:** in generale la chemioterapia deve essere iniziata entro 4-5 settimane dall'intervento chirurgico anche se non c'è accordo unanime sul timing ottimale<sup>168-169</sup>.
- **Durata:** 6-8 cicli di di terapia sono considerati lo standard.
- Al momento attuale una chemioterapia "dose-dense" non trova indicazione al di fuori di studi

clinici. In analisi per sottogruppi sembra esserci una maggiore efficacia della terapia dose-dense nelle pazienti recettori ormonali negativi<sup>170,171</sup> e nelle pazienti HER2 positive<sup>172</sup>.

## IMMUNOTERAPIA

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

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

Due studi condotti nel Nord America<sup>173</sup> hanno confrontato la chemioterapia (regime AC seguito da paclitaxel) in associazione al trastuzumab somministrato settimanalmente (in combinazione con il paclitaxel e per 52 settimane complessivamente) con la chemioterapia da sola. I due studi differivano per la schedule del paclitaxel e perché in uno dei due c'era un terzo braccio in cui le pazienti ricevevano il trastuzumab al termine della chemioterapia per 52 settimane. I ricercatori hanno deciso di effettuare, previa approvazione del FDA e del National Cancer Institute, una analisi combinata dei due bracci simili. L'aggiunta di trastuzumab ha determinato una riduzione del rischio di recidiva (circa il 50%) e un aumento della sopravvivenza globale. Una analisi ad interim non pianificata dello studio a 3 bracci (North Central Cancer Treatment Group Intergroup N-9831) ha revidenziato un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da malattia con il trastuzumab somministrato in combinazione con la chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia o alla chemioterapia seguita da trastuzumab<sup>174</sup>.

Il terzo studio<sup>175</sup> ha randomizzato le pazienti dopo chemioterapia e radioterapia adiuvanti a ricevere trastuzumab ogni 3 settimane (per 1 o 2 anni) o a nessun trattamento. Il trastuzumab per un anno ha ridotto in maniera significativa il rischio di recidiva. Ad un follow-up mediano di 2 anni, è stato confermato il beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia ed è stato evidenziato anche un vantaggio significativo in sopravvivenza globale. Il vantaggio in sopravvivenza globale non è però statisticamente significativo un follow-up di 48 mesi ma deve essere sottolineato che il 65% delle pazienti nel braccio di controllo ha ricevuto trastuzumab dopo la diffusione dei risultati iniziali dello studio<sup>176</sup>. Non sono ancora disponibili i risultati della somministrazione del trastuzumab per 2 anni.

Esistono altri tre studi randomizzati che hanno confrontato una chemioterapia adiuvante con o senza trastuzumab. Il primo di questi studi<sup>177</sup>, non ancora pubblicato in estenso, ha confrontato un regime contenente antracicline e docetaxel in sequenza con lo stesso regime in associazione al trastuzumab somministrato contemporaneamente al docetaxel o con un regime non contenente antracicline (carboplatino e docetaxel) con il trastuzumab somministrato fin dall'inizio. Il trastuzumab ha determinato una riduzione significativa del rischio di recidiva in entrambi i bracci, anche se leggermente superiore in quello contenente antracicline (51% vs 39%). Questa differenza tra i due bracci si è però notevolmente ridotta ad un follow-up mediano di 36 mesi (39% vs 33%) ed è stata evidenziata anche una differenza significativa in sopravvivenza globale con il trastuzumab<sup>178</sup>. Nel secondo studio<sup>179</sup>, 232 pazienti N- ad alto rischio ed N+ con tumori HER-2 positivi con la metodica CISH sono state randomizzate a ricevere 3 cicli di vinorelbina o docetaxel in contemporanea al trastuzumab per complessive 9 settimane prima della somministrazione di 3 cicli di FEC. Ad un follow-up di 3 anni si è osservata una riduzione statisticamente significativa del rischio di recidive in assenza di cardiotoxicità in quelle trattate con trastuzumab. Ad un follow-up di 62 mesi è stato confermato un vantaggio non statisticamente significativo in sopravvivenza libera da recidiva a distanza mentre in una analisi esploratoria il vantaggio era statisticamente significativo nel sottogruppo di pazienti trattate con docetaxel e trastuzumab<sup>180</sup>.

Il terzo studio ha confrontato il regime FEC con il regime epirubicina e docetaxel per 6 cicli in 3010 pazienti con linfonodi ascellari positivi. Al termine della chemioterapia e della radioterapia se indicata, le 528 pazienti con tumori HER-2 positivi sono state randomizzate a ricevere o meno il trastuzumab. Ad un follow-up di 4 anni non sono state evidenziate differenze significative né in sopravvivenza libera da malattia né in sopravvivenza globale tra i due bracci e questo è finora l'unico studio negativo<sup>181</sup>.

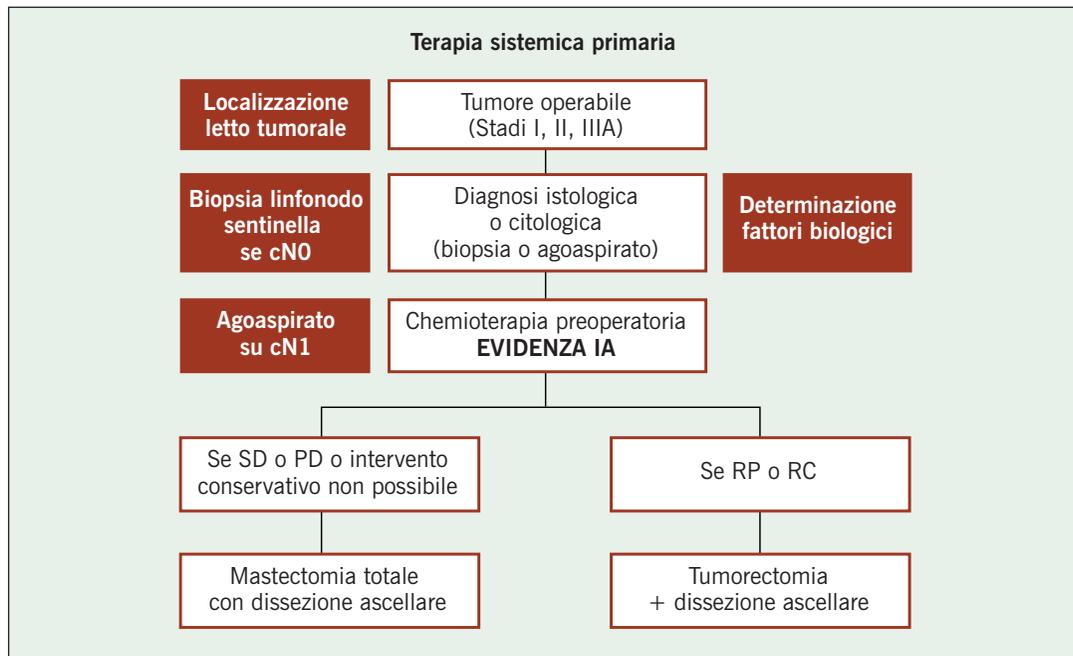
Nelle pazienti che hanno ricevuto trastuzumab in contemporanea ai taxani dopo un regime contenente antracicline è stato registrato un significativo aumento della cardiotoxicità<sup>182</sup>. Il trastuzumab, somministrato al termine di tutti i trattamenti adiuvanti come nello studio HERA, ha

determinato solo un lieve aumento di eventi cardiaci reversibili dopo sospensione del farmaco e adeguata terapia cardiologica<sup>183</sup>. In entrambi i casi, una LVEF basale ai limiti inferiori della norma costituisce un chiaro fattore di rischio di successiva cardiotoxicità.

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

In Italia sono state recentemente riviste le indicazioni con cui è possibile prescrivere il trastuzumab, eliminando le limitazioni precedentemente presenti. Infatti, oggi il trastuzumab può essere somministrato in contemporanea sia alla chemioterapia adiuvante con paclitaxel che alla radioterapia adiuvante.

### 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%. La presenza di focolai di carcinoma in situ post chemioterapia neoadiuvante in assenza di focolai residui di carcinoma infiltrante è da considerarsi come pCR. E' stata pubblicata una meta analisi di 9 studi randomizzati e pubblicati su riviste internazionali che hanno confrontato la chemioterapia preoperatoria con la chemioterapia adiuvante convenzionale utilizzando lo stesso regime nei due bracci<sup>184</sup>. Sono stati anche inclusi studi in cui una terapia neoadiuvante era seguita dopo l'intervento chirurgico da una terapia adiuvante con lo

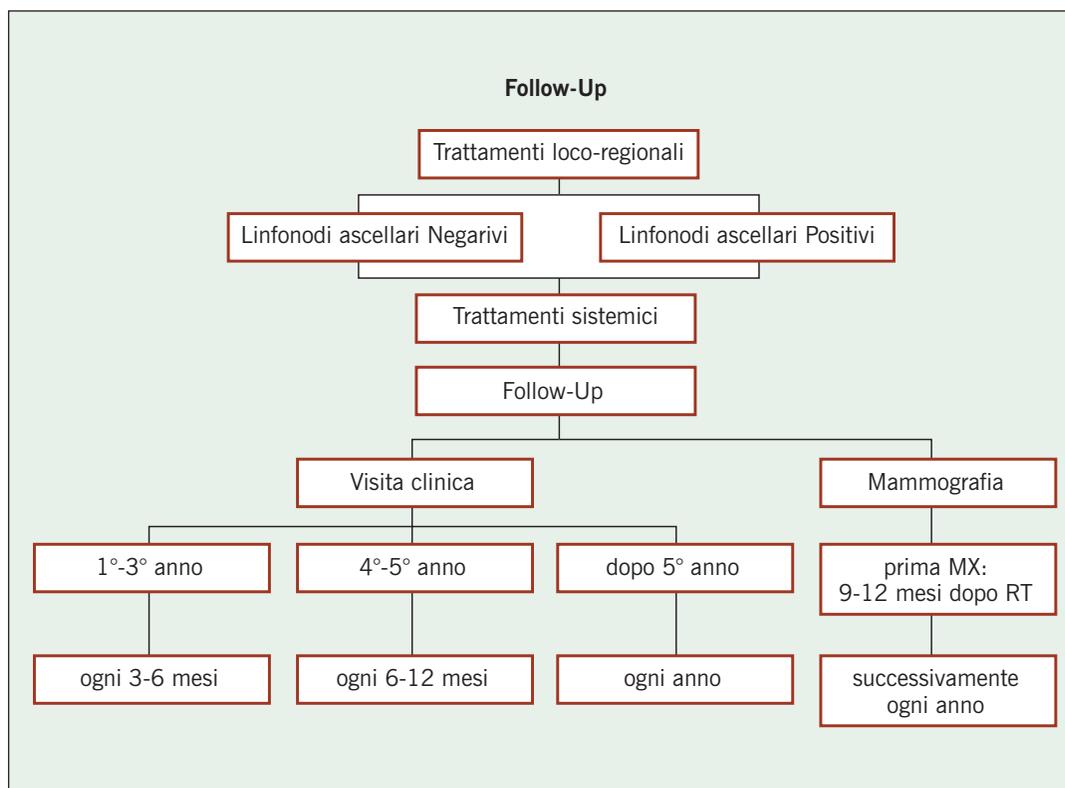
stesso regime. Il rischio delle recidive loco-regionali (22%) è stato significativamente più elevato con il trattamento neoadiuvante anche se questo aumento si è osservato soprattutto negli studi in cui la radioterapia era utilizzata come unica terapia locale ed è compatibile con la bassa percentuale di pCR ottenuta indipendentemente dal regime chemioterapico utilizzato. La percentuale di interventi conservativi è stata estremamente variabile tra i diversi studi anche se in cinque era significativamente più elevata nel braccio della chemioterapia primaria.

- A tutt'oggi il regime chemioterapico ottimale non è noto anche se la percentuale di risposte patologiche complete più elevate è stata osservata con regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza e con un numero di 6-8 cicli prima della chirurgia<sup>185-186</sup>.
- Una meta-analisi basata sui dati della letteratura ha incluso 7 studi randomizzati che hanno confrontato regimi contenenti antracicline con regimi contenenti antracicline e taxani in associazione o in sequenza. L'aggiunta dei taxani ha aumentato la percentuale di pCR e di interventi conservativi<sup>187</sup>.
- Nelle pazienti con tumori che presentano una aumentata espressione di HER-2, uno studio randomizzato ha valutato l'aggiunta del trastuzumab ad una chemioterapia sequenziale con paclitaxel per 4 cicli e FE<sub>75</sub>C per 4 cicli<sup>188</sup>. 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 cardiotoxicità è stata modesta alle dosi e con il numero di cicli di epirubicina selezionati. Sono stati pubblicati i risultati aggiornati analizzando anche altre 22 pazienti trattate con chemioterapia e trastuzumab. E' stata confermata l'elevata percentuale di pCR, l'assenza di riprese di malattia e di tossicità importanti con il trattamento combinato<sup>189</sup>.
- Una OT neoadiuvante è stata valutata nelle pazienti in postmenopausa con tumori ormonoresponsivi e non suscettibili di interventi conservativi. In due studi randomizzati il letrozolo ha determinato un aumento delle risposte obiettive e degli interventi conservativi rispetto al tamoxifene<sup>190-191</sup>. Due studi di fase II ha mostrato una buona attività dell'exemestane utilizzato come terapia primaria nelle pazienti anziane<sup>192-193</sup>.
- In presenza di linfonodi ascellari clinicamente negativi, è possibile eseguire la biopsia del linfonodo sentinella prima della chemioterapia per permettere di evitare la dissezione ascellare al momento della chirurgia se il LS risultasse negativo.
- Il posizionamento di un marcatore radioopaco nella sede del tumore durante chemioterapia neo-adiuvante per le pazienti candidate a chirurgia conservativa è associato con un miglior controllo locale e dovrebbe essere parte integrante dell'iter diagnostico-terapeutico di queste pazienti<sup>194</sup>.
- I trattamenti radioterapico ed ormonale successivi sono identici a quelli delle pazienti trattate con terapia adiuvante (vedi paragrafi 7.1 e 7.2). Il trattamento ormonale e il trattamento con trastuzumab devono essere effettuati sulla base dei fattori biologici valutati sulla biopsia iniziale poiché tali fattori possono variare dopo chemioterapia neo-adiuvante. Anche la radioterapia deve essere effettuata sulla base delle caratteristiche iniziali del tumore (T e N).
- Non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata effettuata una precedente chemioterapia completa (6-8 cicli). Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neo-adiuvante, la strategia postchirurgica va individualizzata.

#### 7.4. FOLLOW-UP <sup>195-196</sup>

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

Tali conclusioni si basano sulle linee guida dell'ASCO la cui revisione è stata recentemente pubblicata.



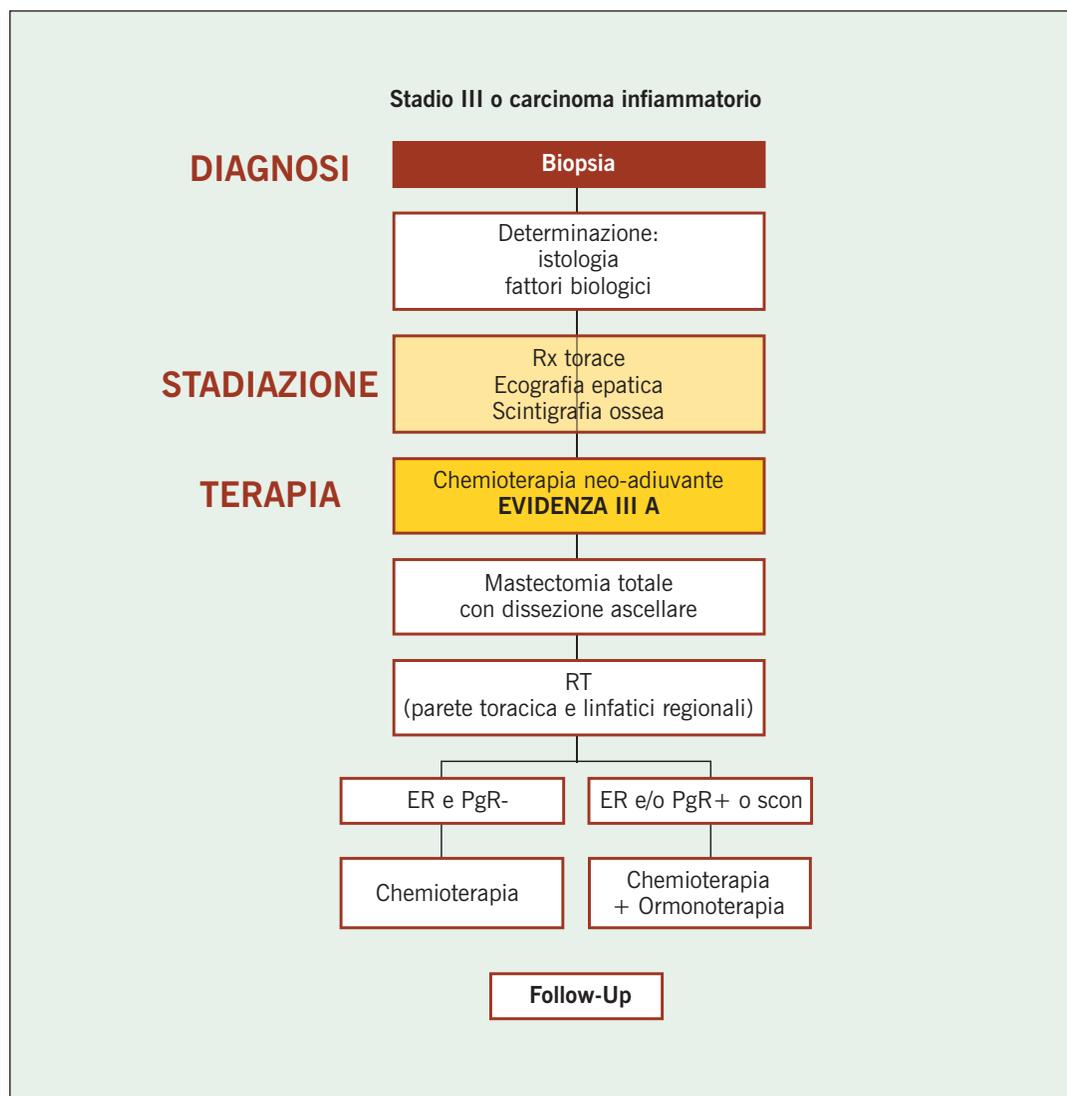
Un editoriale di Hortobagyi<sup>197</sup> di qualche anno fa, partendo dall'osservazione che alcuni sottogruppi ristretti di pazienti con carcinoma mammario metastatico possono essere guarite (pazienti con localizzazioni singole), propone di modificare il tipo di follow-up attuale sostituendolo con un monitoraggio postoperatorio più intensivo allo scopo di diagnosticare la malattia metastatica in una fase il più precoce possibile. Le recenti linee guida dell'ASCO però non hanno preso in considerazione tale osservazione.

Per le pazienti asintomatiche in trattamento con tamoxifene è consigliabile una semplice visita ginecologica annuale con o senza ecografia transvaginale.

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

## 8. STADIO III O CARCINOMA INFIAMMATOARIO

- Il regime chemioterapico ottimale non è ancora definito ma dovrebbe contenere antracicline e/o taxani<sup>198-199,195,196</sup>.
- Nelle pazienti con tumori localmente avanzati o infiammatori ed HER2 positivi uno studio randomizzato ha confrontato la sola chemioterapia (doxorubicina x 3 cicli seguita da paclitaxel x 4 cicli e da CMF x 3 cicli) con la stessa terapia in combinazione con il trastuzumab prima del trattamento locoregionale. L'aggiunta del trastuzumab ha aumentato significativamente la percentuale di pCR sia nella popolazione complessiva che nel sottogruppo di pazienti con la mastite carcinomatosa. Le pazienti randomizzate a ricevere trastuzumab lo continuavano dopo la chirurgia ogni 3 settimane per 7 somministrazioni<sup>200</sup>.
- In Italia, tuttavia, il trastuzumab non è ancora stato approvato per l'utilizzo nel trattamento neoadiuvante. In queste pazienti il trastuzumab deve comunque essere somministrato al termine di tutti i trattamenti adiuvanti per un anno come prevede la registrazione.



- Per alcune categorie di pazienti non candidate alla chemioterapia (ad es. pazienti anziane con età >70 anni o con affezioni morbose concomitanti) può essere ritenuta accettabile una terapia neo-adiuvante ormonale (inibitori dell'aromatasi o, se controindicati, tamoxifene) se la neoplasia è caratterizzata da una positività per i recettori ormonali<sup>201</sup>.
- Una chirurgia di tipo conservativo può essere presa in considerazione per le pazienti che ottengono una ottima risposta dopo il trattamento neo-adiuvante<sup>202</sup> ma non è raccomandabile in quelle con carcinoma infiammatorio.
- Il posizionamento di un marcatore radioopaco nella sede del tumore durante chemioterapia neo-adiuvante per le pazienti candidate a chirurgia conservativa è associato con un miglior controllo locale e dovrebbe essere parte integrante dell'iter diagnostico-terapeutico di queste pazienti<sup>194</sup>. Tale approccio non deve essere preso in considerazione per le pazienti con carcinoma infiammatorio che non sono mai candidate ad un intervento conservativo.
- Il carcinoma infiammatorio nell'aggiornamento delle linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) viene considerata una entità distinta dai tumori localmente avanzati

perché in una percentuale più elevata di casi non esprime i recettori ormonali mentre iperesprime la proteina HER-2 ed ha una prognosi più sfavorevole.

- Le pazienti con carcinoma infiammatorio, che non rispondono alla chemioterapia preoperatoria dovrebbero essere trattate con regimi chemioterapici alternativi e/o radioterapia preoperatoria.

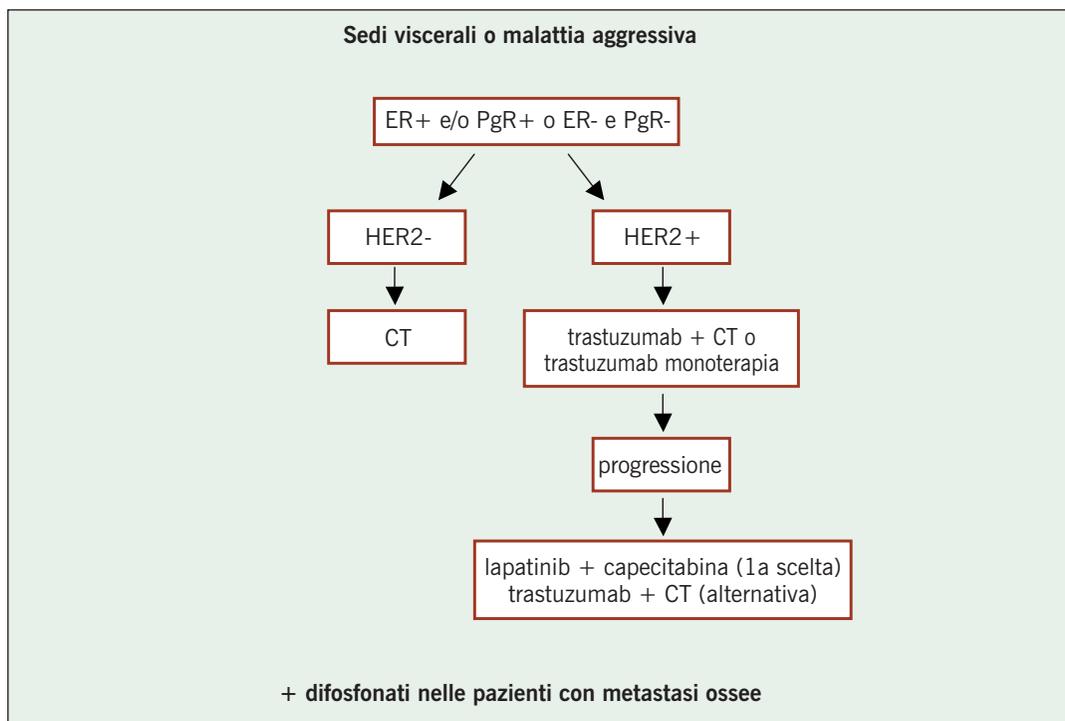
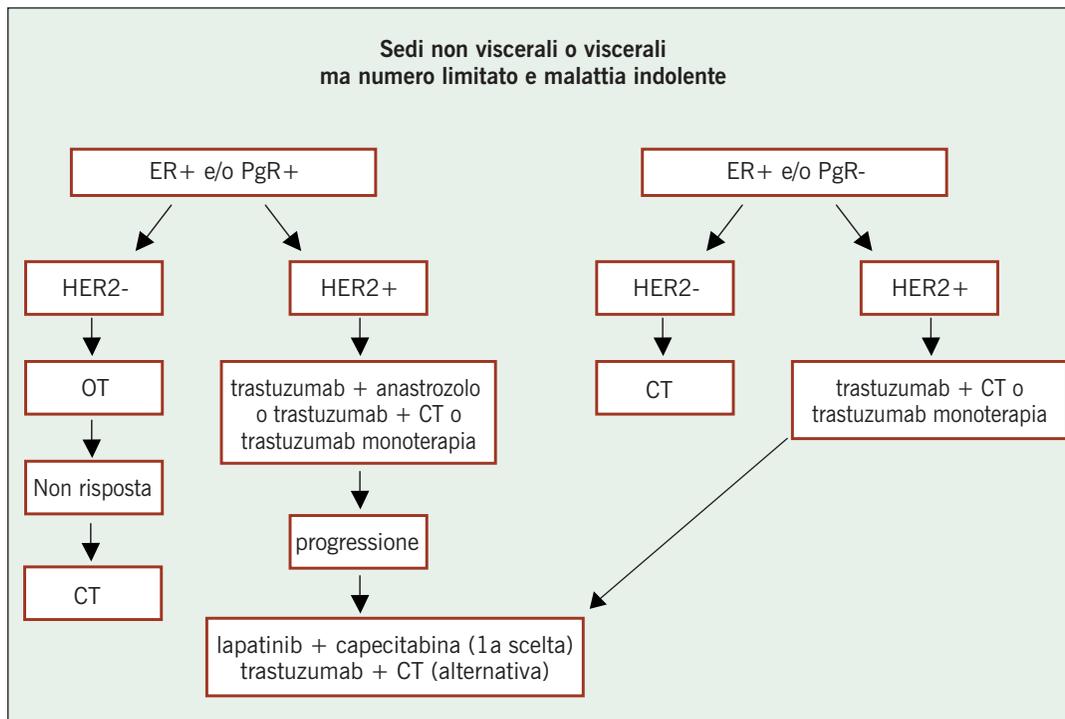
## 9. RECIDIVA LOCO-REGIONALE

- Tra il 10% e il 35% delle donne trattate per carcinoma mammario vanno incontro ad una recidiva locoregionale<sup>203</sup>. Circa l'80% di queste recidive compaiono nei primi due anni dopo la terapia. Le recidive loco-regionali possono essere accompagnate o meno da recidive a distanza.
- La prognosi delle pazienti con recidiva locoregionale sembra essere peggiore rispetto a quella delle pazienti che non vanno incontro a recidiva con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni di circa il 52%. Da un punto di vista prognostico la recidiva locale post-mastectomia ha una prognosi peggiore rispetto alla recidiva dopo chirurgia conservativa. Le pazienti sottoposte a tumorectomia, radioterapia con o senza chemioterapia adiuvante con linfonodi negativi ed arruolate in 5 studi dell'NSABP hanno presentato una bassa incidenza di recidive locoregionali. Ma i le pazienti con recidive locoregionali avevano una peggiore sopravvivenza libera da metastasi a distanza e sopravvivenza<sup>204</sup>. Un trattamento loco(regionale) con intento curativo va sempre preso in considerazione nelle pazienti non metastatiche.
- Dopo asportazione di recidiva locale in paziente precedentemente mastectomizzata ma non irradiata, la RT adiuvante sulla parete è raccomandata. Il trattamento delle stazioni linfonodali, anche in caso di recidive linfonodali, non ha invece indicazioni univoche.
- Dopo una seconda chirurgia conservativa può essere presa in considerazione la possibilità di effettuare una irradiazione parziale della mammella con radioterapia a fasci esterni o brachiterapia.
- L'uso dell'ormonoterapia successiva al trattamento locale è raccomandato nelle pazienti con recettori ormonali positivi o sconosciuti<sup>203</sup>.
- Allo stato attuale non esiste un consenso sull'opportunità o meno di eseguire una chemioterapia in caso di recidiva loco-regionale in quanto non sono disponibili risultati di studi randomizzati e, come viene indicato da una review sull'argomento<sup>205</sup>, viene raccomandato l'inserimento di queste pazienti all'interno di studi controllati; se non vi è la possibilità di partecipare ad uno studio di questo tipo sembra comunque ragionevole sottoporre le pazienti ad un trattamento chemioterapico che, come dimostrato da dati retrospettivi<sup>206</sup>, potrebbe determinare un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

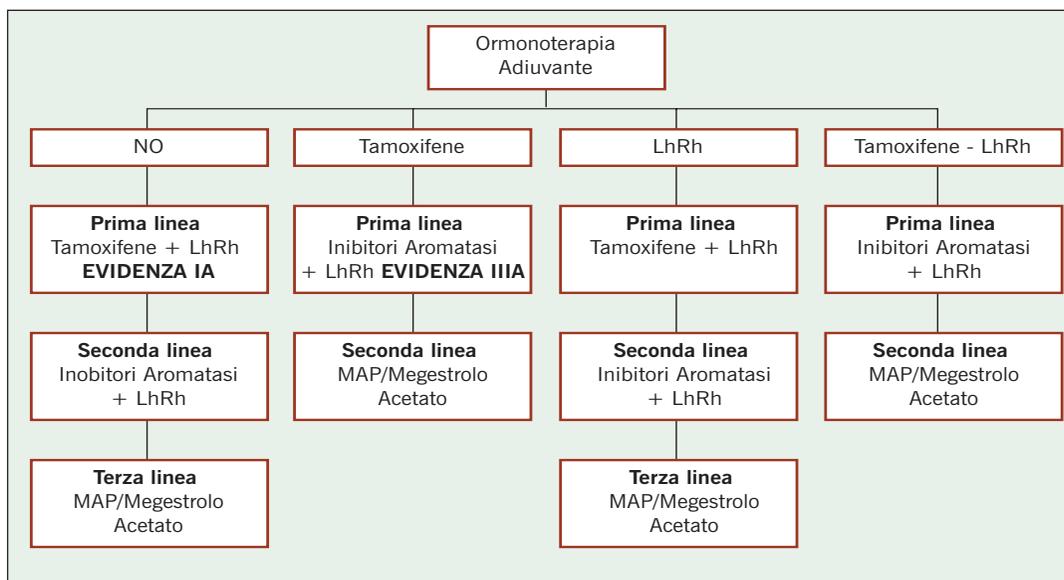
## 10. STADIO IV

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

### 10.1. TERAPIE SISTEMICHE



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



- **Postmenopausa**



### Premenopausa

- LhRh + Tamoxifene: nelle pazienti in premenopausa l'associazione è superiore sia all'LhRh da solo che al tamoxifene da solo<sup>207-210</sup>.

### Postmenopausa

- Inibitori dell'aromatasi<sup>211-213</sup>: 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<sup>a</sup> linea ed hanno dimostrato una attività/efficacia sovrapponibile o superiore raggiungendo un livello di evidenza 1. Nel trattamento di seconda linea il confronto è stato fatto con il megestrolo acetato o con l'aminoglutetimide e ugualmente un vantaggio significativo è stato ottenuto con tutti e tre gli inibitori dell'aromatasi almeno per uno degli obiettivi di attività e/o efficacia raggiungendo un livello di evidenza 1.
- Fulvestrant<sup>214-215</sup>: approvato per le pazienti pretrattate o resistenti al tamoxifene negli USA ed in Europa. Nel trattamento di 2<sup>a</sup> linea ha dimostrato una efficacia sovrapponibile all'anastrozolo nelle pazienti resistenti al tamoxifene<sup>216</sup> mentre paragonato al tamoxifene nel trattamento di 1<sup>a</sup> linea è risultato inferiore al tamoxifene in termini di tempo al fallimento non sono state riscontrate differenze in tempo alla progressione<sup>217</sup>. Nelle pazienti pre-trattate con inibitori dell'aromatasi non steroidei il fulvestrant ha dimostrato una efficacia sovrapponibile all'exemestane in termini di tempo alla progressione<sup>218</sup>.

- **CHEMIOTERAPIA:**

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

- **Tipo:**

- Polichemioterapia: più attiva della monochemioterapia<sup>219</sup> anche se un aumento delle risposte obiettive determina raramente un beneficio in sopravvivenza che viene influenzata dai trattamenti messi in atto alla progressione

I regimi più frequentemente utilizzati:

- pazienti non pretrattate con antracicline: CAF/FAC, FEC, A/ED (doxorubicina/epirubicina e docetaxel); A/ET (doxorubicina/epirubicina e paclitaxel),
- pazienti pretrattate con antracicline: docetaxel/capecitabina. o paclitaxel gemcitabina (questi ultimi due regimi sono approvati per le pazienti pretrattate con antracicline), CMF
- pazienti pretrattate con antracicline e/o taxani capecitabina, vinorelbina, gemcitabina, doxorubicine liposomiali

- Monochemioterapia:

Farmaci molto attivi:

Antracicline: adriamicina, epirubicina, doxorubicine liposomiali  
 Taxani: paclitaxel, docetaxel  
 Alcaloidi della vinca: vinorelbina  
 Fluoropirimidine orali: capecitabina

Farmaci moderatamente attivi:

Ciclofosfamide  
 Fluorouracile  
 Metotrexate  
 Mitoxantrone  
 Mitomicina C  
 Cisplatino  
 Carboplatino  
 Gemcitabina  
 Ifosfamide  
 Altri

Tra i nuovi farmaci risultati interessanti sono stati ottenuti in studi di fase II con ixabepilone che appartiene alla famiglia degli epotiloni che agiscono a livello dei microtubuli stabilizzandoli con un meccanismo simile a quello dei taxani da cui si differenziano per la classe di appartenenza e

per la scarsa sensibilità ai meccanismi di resistenza ai farmaci. Nelle pazienti con tumore della mammella metastatico ixabepilone ha dimostrato una promettente attività antitumorale ed un profilo di tossicità accettabile sia in prima linea in pazienti che avevano ricevuto regimi di chemioterapia adiuvante contenenti antracicline<sup>220</sup> che in pazienti resistenti a taxani<sup>221</sup> o a taxani, antracicline e capecitabina<sup>222</sup>. In uno studio di fase III ixabepilone in combinazione con capecitabina è stato confrontato con la sola capecitabina nelle pazienti con malattia metastatica pretrattate con antracicline e taxani. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive e la sopravvivenza libera da progressione ma una percentuale più elevata di pazienti è deceduta per tossicità (neutropenia)<sup>223</sup>.

Nab-paclitaxel, una formulazione di paclitaxel a nanoparticelle legate da albumina senza solventi chimici e che pertanto non richiede una premedicazione, ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive, il tempo alla progressione e la sopravvivenza globale rispetto a paclitaxel in uno studio di fase III<sup>224</sup>.

In un altro studio di fase III la somministrazione trisettimanale di nab-paclitaxel è stata confrontata con 2 dosi settimanali (100 e 150mg/m<sup>2</sup>/sett) e con il docetaxel trisettimanale. La dose di 150mg/m<sup>2</sup>/sett di nab-paclitaxel ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione (>5 mesi) rispetto al docetaxel ed entrambe le dosi settimanali il controllo della malattia (RC+RP+stazionarietà $\geq$ 16 sett.) mentre l'aumento della percentuale di risposte obiettive con le dosi settimanali di nab-paclitaxel non raggiunge la significatività statistica. La neutropenia, la neutropenia febbrile e la astenia di grado 3 e 4 sono state più frequenti con il docetaxel mentre la neuropatia periferica di qualsiasi grado simile in tutti i bracci<sup>225</sup>.

**I regimi di combinazione** sono da preferire in presenza di una malattia aggressiva allorché 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 mantendo però una qualità di vita accettabile.

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

## • TERAPIE BIOLOGICHE

### • Trastuzumab

- **Indicazioni:** sono candidate a terapia con trastuzumab le pazienti con tumore HER2 3+ all'immunoistochimica o con amplificazione del gene (positivi con la metodica FISH o CISH); i tumori HER2 2+ devono essere ritestati con la metodica FISH o CISH<sup>226</sup>.
- **Modalità di somministrazione:** settimanale alla dose di 2mg/Kg dopo una dose carico di 4 mg/Kg. Possibile una somministrazione trisettimanale anche se mancano studi randomizzati di confronto tra le due modalità.
  - *Monoterapia:* nelle pazienti pre-trattate con varie linee di chemioterapia, o con malattia indolente, o in presenza di comorbidità,
  - *Combinazione con agenti chemioterapici:* efficacia superiore se associato per effetto additivo o sinergico con diversi antiblastici. Le combinazioni più utilizzate: paclitaxel ogni 3 settimane (studio randomizzato di fase III)<sup>227</sup> o paclitaxel settimanale, docetaxel trisettimanale<sup>228</sup> o settimanale, vinorelbina, capecitabina, doxorubicina liposomiale, derivati del platino. Combinazioni di docetaxel e cisplatino o carboplatino con il trastuzumab sono state valutate in studi di fase II con una elevata percentuale di risposte obiettive<sup>229</sup>. In uno studio di fase III la combinazione di trastuzumab settimanale con paclitaxel ogni 3 settimane è stata confrontata con la la stessa più il carboplatino ogni 3 settimane<sup>230</sup>. L'aggiunta del carboplatino ha migliorato significativamente la percentuale di risposte obiettive e il tempo alla progressione. Entrambi i regimi sono stati ben tollerati anche se la neutropenia di grado IV è stata più frequente con la triplice associazione. Nessuna differenza significativa in percentuale di risposte obiettive, durata delle risposte e tempo alla pro-

gressione è stata invece osservata in un altro studio di fase III in cui le pazienti sono state randomizzate a ricevere docetaxel e trastuzumab o docetaxel, carboplatino e trastuzumab<sup>231</sup>. Pertanto sulla base dei risultati di questi due studi randomizzati rimane ancora da definire il ruolo dell'aggiunta di un derivato del platino ad un regime contenente taxani e trastuzumab.

- Il trattamento con trastuzumab andrebbe iniziato il più precocemente possibile ma se non utilizzato come terapia di prima linea dovrebbe comunque essere preso in considerazione come alternativa terapeutica nel decorso della malattia.
  - *Combinazione con agenti ormonali.* Il trastuzumab in combinazione con l'anastrozolo è stato confrontato con l'anastrozolo in uno studio randomizzato di fase III nelle pazienti in postmenopausa con tumori positivi per i recettori ormonali e per l'HER-2 e non trattate con chemioterapia per la malattia metastatica. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione, il tempo alla progressione, la percentuale di risposte obiettive (solo risposte parziali) ed il beneficio clinico. Non differenze significative in SG ma bisogna sottolineare che il 70% delle pazienti in progressione con l'anastrozolo riceveva il trastuzumab<sup>232</sup>.
- **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. In uno studio di fase III presentato recentemente, 156 pazienti con tumori della mammella localmente avanzati o metastatici che avevano avuto una progressione in corso di trattamento adiuvante o di 1<sup>a</sup> linea con trastuzumab ± chemioterapia sono state randomizzate a ricevere capecitabina o capecitabina e trastuzumab. Con la terapia di combinazione è stato ottenuto un aumento statisticamente significativo della percentuale di risposte obiettive e di beneficio clinico ed un prolungamento significativo del tempo alla progressione senza differenze di tossicità<sup>233</sup>. Un altro studio presentato recentemente mostra come nelle pazienti HER-2 positive pesantemente pre-trattate e in progressione durante trastuzumab continuare l'anticorpo in associazione al lapatinib (vedi sotto) sia superiore in termini di progression free survival rispetto al solo lapatinib<sup>234</sup>. L'associazione di due farmaci biologici è da utilizzare solo all'interno di studi clinici ma questo studio sembra supportare la continuazione del trastuzumab alla progressione. Quindi, anche se mancano ancora 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.
  - **Lapatinib:**  
 È una piccola molecola che inibisce in maniera reversibile l'attività tirosino-chinasi dell'EGFR e dell'HER-2. Il farmaco si somministra per os e in uno studio di fase II in 40 pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo non pretrattate con chemioterapia e con trastuzumab ha determinato il 33% di risposte obiettive dopo 12 settimane<sup>235</sup>.  
 Il lapatinib ha dimostrato una certa efficacia da solo o in combinazione con la chemioterapia in studi di fase II anche in pazienti con malattia metastatica definita clinicamente resistenti al trastuzumab.  
 In uno studio randomizzato di fase III la combinazione di lapatinib e capecitabina è stata confrontata con la sola capecitabina<sup>236,237</sup> in pazienti con tumore della mammella HER-2 positivo pretrattate con regimi contenenti antracicline, taxani e trastuzumab. La terapia di combinazione ha migliorato significativamente il tempo alla progressione, la percentuale di risposte obiettive e di beneficio clinico ed ha prolungato in maniera non significativa la sopravvivenza globale. La frequenza degli effetti collaterali è stata simile nei due bracci eccetto per la diarrea, la dispepsia ed il rash che si sono osservati più frequentemente con la terapia di combinazione. Merita segnalazione il riscontro di ridotta incidenza di metastasi cerebrali nelle pazienti trattate con lapatinib a riprova che il farmaco può attraversare la barriera emato-encefalica e ridurre quindi il rischio di metastasi cerebrali. Il farmaco è stato recentemente re-

gistrato in Italia in associazione alla capecitabina nelle pazienti HER-2 positive resistenti al trastuzumab.

- **Bevacizumab**

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

Uno studio randomizzato di fase III in pazienti con malattia metastatica ha confrontato il paclitaxel con il paclitaxel e bevacizumab, come terapia di 1<sup>a</sup> linea. Un aumento delle risposte obiettive ed un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (HR=9.51, 95%CI 0.43-0.62, long rank test p<0.0001) sono stati osservati con l'aggiunta del bevacizumab<sup>238</sup>.

La sopravvivenza globale è risultata superiore con la terapia di combinazione ma senza differenze statisticamente significative.

Tra gli effetti collaterali, l'aggiunta del bevacizumab al paclitaxel ha determinato una più elevata incidenza di ipertensione arteriosa, sanguinamenti, proteinuria di grado 3/4 e neuropatia. Una critica mossa a questo studio è la bassa percentuale di risposte obiettive riportate con il solo paclitaxel che potrebbe essere imputabile alla schedule settimanale utilizzata (3 settimane ed una di intervallo) o alla dose o ad una selezione delle pazienti.

In un altro studio di fase III bevacizumab a due diversi dosaggi (7,5 e 15 mg/kg) in combinazione con docetaxel è stato confrontato con il solo docetaxel. Un vantaggio significativo è stato osservato in sopravvivenza libera da progressione ed in risposte obiettive con la terapia di combinazione ed in modo particolare con il dosaggio più elevato di bevacizumab<sup>239</sup>. Recentemente sono stati presentati i risultati del terzo studio (RIBBON-1) in cui bevacizumab aggiunto a diversi regimi di chemioterapia (una coorte ha ricevuto capecitabina e l'altra antracicline o taxani) ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione e la percentuale di risposte ma non la sopravvivenza globale<sup>240</sup>.

Il farmaco è stato approvato in Italia per il trattamento di 1<sup>a</sup> linea del tumore della mammella metastatico in combinazione con il paclitaxel.

#### **BIFOSFONATI:**

- **Indicazioni:** nelle pazienti che ricevono terapia sistemica (OT o CT) con:

- Lesioni osteolitiche o miste visibili alla radiografia standard (**EVIDENZA I A**)
- Lesioni visibili alla scintigrafia ossea e alla TC/RMN
- Ipercalcemia

- **Farmaci e dosi:**

- Pamidronato 90 mg in 1-2 ore di infusione
- Zoledronato 4 mg in 15 minuti di infusione (**EVIDENZA I A**)<sup>241</sup>
- Ibandronato<sup>242-243</sup>:

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).

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

- **Durata:**

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

- **Tossicità:**

Recentemente sono state rese note ulteriori informazioni in merito agli effetti collaterali dei bifosfonati ed in particolare dello zoledronato. La tossicità più importante è il rischio di danno renale dato dalla somministrazione di questo farmaco<sup>244</sup>; infatti, tutti i pazienti devono essere sottoposti a regolari controlli della funzionalità renale e sono necessari aggiustamenti della dose per chi ha una funzione renale compromessa. Sembra però che una semplice misura

della creatinina sierica possa non essere sufficiente per identificare una lieve insufficienza renale<sup>245</sup>. Una seconda tossicità degna di nota anche se meno frequente è l'osteonecrosi della mascella-mandibola. I primi casi sono stati segnalati in riviste di chirurgia odontoiatrica già dal 2001 e recentemente sono stati pubblicati altri lavori<sup>246,247</sup> che riportano una incidenza di osteonecrosi della mandibola del 2.9% nelle pazienti con tumore della mammella trattate sia con acido zoledronico che con pamidronato. La durata del trattamento sembrerebbe essere il fattore di rischio più importante ma anche il tipo di difosfonato (acido zoledronico > pamidronato), la contemporanea somministrazione della chemioterapia o di corticosteroidi, la scarsa igiene orale con ascessi dentali e paraodontopatie e procedure dentarie effettuate durante il trattamento avrebbero un ruolo. Sono state anche preparate delle linee guida per la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento di questa complicanza<sup>248</sup>.

Recentemente è stato segnalato un aumentato rischio di fibrillazione atriale nelle pazienti che hanno ricevuto zoledronato come trattamento dell'osteoporosi<sup>249</sup>. Lo stesso dato è emerso per le pazienti trattate con un altro bifosfonato, l'aledronato, sempre per l'osteoporosi<sup>250</sup>. Allo stato attuale non è stata segnalata questa tossicità nelle donne trattate con bifosfonati per il carcinoma mammario.

## 10.2. CHIRURGIA

- Mastectomia a scopo palliativo: La rimozione del tumore primitivo in presenza di metastasi a distanza non viene abitualmente raccomandata. Recentemente però in uno studio retrospettivo viene riportata una riduzione della mortalità per le pazienti che vengono sottoposte ad intervento chirurgico sul tumore primitivo soprattutto se i margini sono liberi da malattia e se la sede metastatica sono le ossa<sup>251</sup>. In un altro studio sempre retrospettivo l'intervento chirurgico sul tumore primitivo ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione e non significativamente (solo un trend) la sopravvivenza globale<sup>252</sup>. Studi prospettici sono quindi necessari per definire l'utilità della chirurgia sul tumore primitivo.
- Metastasi vertebrali con compressione spinale
- Metastasi viscerali singole: fegato, polmone
- Fratture patologiche
- Versamenti pleurici o pericardici
- Metastasi cerebrali singole

## 10.3. RADIOTERAPIA

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

## 10.4. TERAPIA RADIOMETABOLICA

Ruolo nella palliazione del dolore da localizzazioni ossee diffuse con Stronzio-89(<sup>89</sup>Sr) o nuovi derivati<sup>253</sup>. Esistono due studi che confrontano lo <sup>89</sup>Sr con radioterapia transcutanea e placebo e che indicano come lo <sup>89</sup>Sr sia più attivo del placebo e ugualmente efficace alla radioterapia transcutanea.

# 11. CARCINOMA MAMMARIO NELLA DONNA ANZIANA

In Italia, l'incidenza di tumore della mammella nelle donne > 65 anni è 262/100.000/anno e la mortalità è 117.6/100.000/anno<sup>1</sup>. Sia l'incidenza che la mortalità sono sensibilmente superiori nell'anziana rispetto alla giovane ed è previsto un aumento dei casi del 72% per il 2025<sup>254</sup>. Molti dati mostrano che il tumore della mammella nella donna anziana ha un profilo prognostico più

favorevole; il rischio di recidiva locale dopo intervento conservativo diminuisce con l'età e aumenta la frequenza di metastasi non viscerali<sup>255,256</sup>. L'età avanzata alla diagnosi è associata a fattori biologici più favorevoli, come una maggior ormono sensibilità, diminuita iper-espressione di HER-2, basso grading e indice di proliferazione<sup>257</sup>.

La Valutazione Geriatrica Multidimensionale è di fondamentale importanza al fine di evidenziare problematiche misconosciute, valutare lo stato funzionale e fare una stima della sopravvivenza dell'anziana con tumore della mammella. Le comorbidità e lo stato funzionale significativamente influenzano la scelta del trattamento e la prognosi<sup>258</sup>. La maggior parte delle pazienti con carcinoma mammario operabile d'età > 70 aa muore per cause non cancro-correlate<sup>259</sup>.

Molti aspetti del trattamento del tumore della mammella possono essere influenzati dall'età della paziente e soprattutto dalle comorbidità, quali per esempio la radioterapia dopo intervento conservativo, la linfadenectomia ascellare, l'ormonoterapia come terapia primaria, la scelta della terapia adiuvante e il trattamento della malattia metastatica.

### **Radioterapia dopo intervento conservativo**

La radioterapia rimane parte integrante del trattamento conservativo anche per la donna anziana. Due studi recenti hanno valutato il ruolo della radioterapia nella donna anziana con carcinoma della mammella. Uno studio Canadese ha incluso pazienti al disopra dei 50 anni d'età (T1-T2), e ha evidenziato a 5 anni tassi di ricorrenze locali dello 0.6% nelle pazienti trattate con chirurgia, tamoxifene e radioterapia versus il 7.7% del gruppo trattato con sola chirurgia e tamoxifene (P<.001)<sup>260</sup>.

L'altro studio era limitato ai tumori ER+, T1, N0 in donne con > 70 anni; nelle pazienti che hanno ricevuto la radioterapia si è osservata una diminuzione del rischio di ripresa locale del 3%<sup>261</sup>.

Un recente report, che valuta gli effetti dell'omissione della radioterapia sulla sopravvivenza nella donna anziana con tumore della mammella sottoposta a chirurgia conservativa, ha evidenziato che la frequenza dell'omissione della radioterapia aumenta significativamente con l'avanzare dell'età (dal 7% dai 50 ai 64 aa-al 9% dai 65-74 aa, al 26% per >75aa; P< .0001) e che tale omissione è associata ad un significativo ridotto controllo locale di malattia, ad una riduzione della sopravvivenza specifica e della sopravvivenza globale. Una inadeguata terapia locale è associata con una diminuita sopravvivenza nella donna anziana trattata con terapia chirurgica conservativa<sup>262</sup>.

La radioterapia trova indicazione dopo l'intervento conservativo anche nella donna anziana, in particolare sino ai 79 anni d'età e senza significative comorbidità<sup>263,264</sup>.

Eccetto che per le pazienti più anziane, con più di 80 anni, o che presentino comorbidità moderate-severe, il trattamento radioterapico anche per uno stadio iniziale di malattia (T<2cm, duttale o lodulare, c-pN0) è lo standard terapeutico. **(Livello di evidenza III; Grado di raccomandazione B).**

Lo Studio PRIME (Postoperative Radiotherapy in Minimum-Risk Elderly) è volto a valutare il controllo locale, la morbilità e la qualità di vita nelle pazienti anziane, basso rischio, e quindi a meglio definire quali pazienti possono beneficiare del trattamento radioterapico.

La IORT, che ha dimostrato risultati comparabili alla radioterapia convenzionale, sembra essere un approccio interessante, specie nella paziente anziana, per la quale il rischio di ripresa di malattia al di fuori del quadrante è basso<sup>265</sup>.

### **Linfadenectomia ascellare**

Nelle donne anziane è consigliata la dissezione selettiva del linfonodo sentinella e la dissezione completa del cavo ascellare deve essere eseguita solo nelle pazienti con linfonodo sentinella positivo e che non presentano controindicazioni all'anestesia generale<sup>266, 267, 268</sup>.

### **Trattamento primario**

L'età avanzata di per se non è un fattore di rischio per il trattamento chirurgico. Principale fattore che influenza la morbilità e la mortalità chirurgica è la presenza di patologie concomitanti<sup>269</sup>. I dati derivanti dallo studio GRETA<sup>201</sup> e dallo studio di Gazet e coll<sup>270</sup> hanno evidenziato che la chirurgia seguita da tamoxifene è superiore, in termini di sopravvivenza libera da malattia e di tempo alla progressione, al solo tamoxifene, sebbene tale approccio non modifichi la sopravvivenza globale.

La Cochrane review<sup>271</sup> conclude che la terapia endocrina primaria è inferiore alla chirurgia (con o senza terapia endocrina) per il controllo locale di malattia nelle pazienti in buone condizioni generali, anche se la chirurgia non impatta sulla sopravvivenza globale.

Tuttavia la sopravvivenza libera da malattia e la qualità di vita sono i principali end points del trattamento del tumore della mammella nella paziente anziana.

Il trattamento chirurgico rimane lo standard terapeutico e terapie alternative dovrebbero essere riservate a quelle pazienti con comorbidità importanti o “ frail” per la chirurgia, o che rifiutano l’atto chirurgico. **(Livello di evidenza I; Grado di raccomandazione A).**

La terapia endocrina primaria ha indicazione solo nella donna ER+ in scadenti condizioni o che rifiuta l’atto chirurgico.

La terapia endocrina primaria verrà sicuramente ridiscussa con l’avvento dei nuovi inibitori dell’aromatasi, più efficaci rispetto al tamoxifene sia nel setting adiuvante che metastatico, specialmente nell’anziana<sup>272</sup>.

### Terapia adiuvante

- *Ormonoterapia:* Si rimanda anche le pagine 20-24.

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

Effetti avversi degli inibitori dell’aromatasi sono: dolore muscolare ed osteoarticolare, osteoporosi, che può complicarsi con fratture ossee e, pertanto, possibile disabilità e dipendenza nella donna anziana. La terapia orale con bifosfonati è comunemente indicata per il trattamento dell’osteoporosi: alcuni studi suggeriscono che l’acido zoledronico somministrato e.v. ogni sei mesi sia efficace nel prevenire la demineralizzazione ossea nel corso della terapia con inibitori dell’aromatasi<sup>273,274</sup> ma tale farmaco non ha ancora ricevuto tale indicazione e non può essere utilizzato al di fuori di studi clinici.

Quale conseguenza della ormonoterapia adiuvante è stata descritta l’insorgenza di deficit cognitivi<sup>275,276</sup> ma i dati sono controversi<sup>277</sup> ed insufficienti per confermare questa associazione. Mancano dati circa gli effetti a lungo termine di detti farmaci.

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

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

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

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

- *Chemioterapia:*

La metanalisi dell’EBCTCG ha evidenziato un minor beneficio dalla chemioterapia adiuvante con l’aumentare dell’età. Tuttavia il numero di pazienti di età superiore a 70 anni incluse negli studi randomizzati era molto limitato (1224 su 28.764 donne; il 4.3%), e con una piccola minoranza di pazienti anziane in trattamento con antraciline (213 di 14.971, 1.4%): pertanto non è stato possibile trarre conclusioni circa l’efficacia della chemioterapia adiuvante nelle pazienti anziane<sup>75</sup>.

Un beneficio nella sopravvivenza dalla CT adiuvante, nelle pazienti non endocrino responsive di età >66 aa, è stato descritto dal gruppo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center che ha valutato i dati derivati dai registri SEER. Gli autori hanno identificato 1.711 donne con ER-, stadio I-III, trattate dal 1992 al 1999, evidenziando una notevole riduzione nell’utilizzo della chemioterapia adiuvante con l’aumentare dell’età ( 52.3% nella fascia 66-69, verso 5.3% nell’età > 85 aa; P <.0001). La chemioterapia era associata ad una riduzione, statisticamente significativa, del 15% di mortalità nella popolazione anziana ER.<sup>278</sup>

Tali dati sono in accordo con quelli di Giordano e coll. che hanno valutato il beneficio della chemioterapia adiuvante in pazienti con >65 aa con stadio I-III di malattia, indipendentemente

dallo stato recettoriale. Una significativa riduzione della mortalità era confermata nella donna anziana con tumore ER- e linfonodi + (HR, 0.72; 95% CI, 0.54 a 0.96), e tale vantaggio era mantenuto anche nelle pazienti >70. Inoltre, l'utilizzo della chemioterapia era più che raddoppiato nel corso degli anni '90, dal 7.4% del '91 al 16.3% del '99 (P<.0001), con uno shift verso l'uso delle antracicline<sup>279</sup>

Questi dati sono in accordo con quelli del CALGB e del US breast Cancer Intergroup, che hanno dimostrato un maggior beneficio dalla chemioterapia adiuvante nella popolazione con stato recettoriale negativo<sup>280</sup>.

Tuttavia, nonostante i progressi nell'ambito dei trattamenti chemioterapici adiuvanti del carcinoma mammario, per il sottogruppo di pazienti anziane il regime terapeutico ottimale, con schedule e dosaggi, non è stato definito e notevole interesse è volto alle potenziali tossicità della chemioterapia in detta popolazione. Uno studio del CALGB ha evidenziato che i benefici derivanti dalle nuove schedule terapeutiche non differiscono tra i vari gruppi d'età. Tuttavia le pz anziane hanno una peggior sopravvivenza rispetto alle classi più giovani, principalmente per altre cause di morte, ed anche per l'alto tasso di mortalità trattamento-relata, che era del 1.5%. Delle 6.487 donne analizzate, solo l'8% (542) aveva > 65 anni e il 2% (159) aveva più di 70 anni d'età.

Pertanto, la conclusione che le donne giovani e quelle anziane hanno una simile riduzione di mortalità-tumore specifica e riduzione delle ricorrenze da malattia derivanti dagli attuali regimi chemioterapici, deve essere presa con cautela. In quanto non solo i dati derivano da una piccola minoranza di pazienti anziane, ma riguardano anche una popolazione altamente selezionata e non rappresentativa della popolazione di donne anziane con tumore mammario<sup>281</sup>.

Per lungo tempo i regimi non contenenti antracicline sono stati preferiti nella scelta della terapia del carcinoma mammario della paziente anziana. Nell'analisi del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) trial B-16, 4 cicli dello schema AC + tamoxifene si sono dimostrati superiori al solo tamoxifene<sup>282</sup>.

Il beneficio dell'utilizzo di un dosaggio più basso di epirubicina è stato dimostrato da uno studio francese, che aveva arruolato 338 donne anziane con linfonodi positivi, che erano state randomizzate a ricevere tamoxifene da solo o con epirubicina settimanale. Ad un follow-up mediano di 6 anni lo studio ha dimostrato un significativo miglioramento nella sopravvivenza libera da malattia, che era correlato ad un basso tasso di ripresa locoregionale<sup>283</sup>.

Dai dati SEER in una serie di 5.575 pz, si era osservato che la tossicità cardiologica continuava durante 10 anni di follow-up. Ciò enfatizza l'importanza di identificare e minimizzare gli effetti tardivi del trattamento, visto anche l'alto numero di pazienti con tumore della mammella lungo sopravvivenza<sup>284</sup>.

La potenziale tossicità indotta dall'aggiunta dei taxani all'antraciclina inficia i benefici attesi dal trattamento. Sebbene non disegnato per la paziente anziana, uno studio recente ha dimostrato che docetaxel in combinazione con ciclofosfamide è superiore, in termini di sopravvivenza libera da malattia, alla combinazione doxorubicina-ciclofosfamide<sup>142</sup>.

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

La recente analisi della safety dello studio ELDA (CMF vs docetaxel settimanale in pz 65-79), ha evidenziato una migliore tollerabilità, in particolare ematologica, e una maggior compliance per la schedula docetaxel settimanale<sup>285</sup>.

Lo studio CALGB/CTSU 49907 ha dimostrato che nelle pazienti ≥65 anni il trattamento con capecitabina è risultato inferiore alle terapie standard con CMF o AC, sia per la RFS che per la OS, e ciò particolarmente nel sottogruppo di pazienti con recettori negativi<sup>286</sup>.

### Concludendo:

- La paziente anziana si giova di un trattamento adiuvante.
- La chemioterapia adiuvante viene raccomandata nelle pazienti ad alto rischio (LN+ e /o ER-); la scelta del regime terapeutico deve tener conto sia dell'attesa di vita della paziente che di una accurata valutazione geriatrica multidimensionale. (**Livello di evidenza VI; Grado di raccomandazione C**)
- Restano tuttavia da definire gli schemi più appropriati.
- Il regime più utilizzato è il CMF x 6 cicli, che però è gravato da tossicità importanti, come è risultato dall'esperienza del IBCSG trial<sup>287</sup> e dallo studio ELDA.

- Gli schemi terapeutici con antracicline vanno attentamente valutati nella donna anziana, a causa della cardiotossicità.
- L'uso di monochemioterapie o trattamenti con schedule settimanali nel setting adiuvante deve essere vagliato nell'ambito di studi clinici.
- Se si ritiene che ci possa essere un rischio di neutropenia febbrile superiore al 20% con la chemioterapia scelta, è necessario aggiungere il fattore di crescita granulocitario come profilassi primaria<sup>288</sup>.
- L'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico adiuvante nei tumori dove il *herbB2* è iperespresso o amplificato aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, ma i trial ad oggi condotti hanno incluso solo il 16% delle pz di età >60 anni ed hanno escluso pazienti con comorbidità cardiaca<sup>289</sup>.

### Malattia metastatica

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

Nelle pazienti con malattia ormono responsiva la terapia di scelta è un inibitore dell'aromatasi<sup>290</sup>. **(Livello di evidenza I; Grado di raccomandazione A).**

In questo ambito sembra interessante il nuovo agente fulvestrant, raccomandato quale seconda linea terapeutica, anche in virtù del suo basso profilo di tossicità<sup>190-191</sup>.

Nuove e interessanti opzioni studiate in questo setting sono per esempio uno studio randomizzato di fase II che ha comparato letrozolo con o senza ciclofosfamide per os a dosaggio metronomico in 114 pazienti anziane. La schedula a dosaggio metronomico di CTX associata a letrozolo ha dimostrato un tasso di risposte maggiori (87.7%) versus il solo letrozolo (71.9%) nel sottogruppo ER+<sup>291</sup>.

- *Chemioterapia*: Non esiste uno standard terapeutico.

Il trattamento nella malattia metastatica ha finalità palliativa, e l'obiettivo che ci si prefigge è il controllo della malattia, il miglioramento dei sintomi e il mantenimento o miglioramento della qualità di vita.

La polichemioterapia è associata con migliori tassi di risposte e tempo alla progressione, ma maggior tossicità, e non aumenta la sopravvivenza.

La monochemioterapia, che può anche prevedere l'utilizzo sequenziale dei farmaci, permette di somministrare il dosaggio programmato dei singoli farmaci, poiché è ridotto il rischio di tossicità, senza intaccare la qualità di vita<sup>292</sup>.

La monochemioterapia con vinorelbina, gemcitabina, capecitabina, antracicline e taxani settimanali è stata molto vagliata nella progressione di malattia e nelle pazienti non eleggibili a trattamenti polichemioterapici<sup>293-296</sup>. **(Livello di evidenza III, Grado di raccomandazione B)**

L'aggiunta di bevacizumab al paclitaxel in prima linea, in pazienti di tutte le età e con malattia metastatica, ha dimostrato un miglioramento nelle risposte e nell'intervallo libero da malattia. Pochi tuttavia i dati sui rischi e benefici della terapia con bevacizumab nell'anziana con tumore della mammella.

### Concludendo:

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

## 12. SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI

### 12.1 CARCINOMA MAMMARIO BILATERALE

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

## 12.2 CARCINOMA MAMMARIO MASCHILE<sup>297</sup>

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

## 12.3 CARCINOMA MAMMARIO IN GRAVIDANZA

- **Incidenza** Il tumore della mammella può complicare 1 gravidanza su 3000 .
- **Prognosi** La sopravvivenza delle donne con tumore della mammella in gravidanza può essere inferiore a quella delle donne non gravide nei vari stadi<sup>298</sup>; tuttavia questa riduzione della sopravvivenza è il più delle volte attribuibile ad un ritardo diagnostico<sup>299</sup>. Istologicamente i tumori sono più frequentemente indifferenziati, non esprimono i recettori ormonali e nel 30% dei casi sono HER2-positivi<sup>300</sup>.
- **Diagnosi e Stadiazione** In presenza di una lesione clinicamente evidente gli esami da effettuare sono l'ecografia e la mammografia che può essere eseguita senza rischi particolari utilizzando schermi appropriati<sup>301</sup>. Il 25% delle mammografie in gravidanza danno risultati falsamente negativi per cui è essenziale la biopsia di qualsiasi massa palpabile. Gli altri esami di stadiazione dovrebbero essere guidati dallo stadio clinico della malattia. Per i tumori più grandi (T3) o con linfonodi ascellari clinicamente sospetti possono essere eseguiti un Rx torace con schermi appropriati, una ecografia addome e se necessario una RMN senza contrasto del rachide mentre altri esami quali scintigrafia ossea o TC dovrebbero essere evitati soprattutto nel primo trimestre perché le radiazioni possono determinare malformazioni congenite e soprattutto microcefalia.
- **Trattamento** Per le donne nel primo e secondo trimestre sarà la paziente, opportunamente informata, a decidere se interrompere o meno la gravidanza. L'interruzione della gravidanza non sembrerebbe influenzare l'andamento della malattia, tuttavia può essere considerata, in base all'età del feto, se c'è una indicazione ad un trattamento chemioterapico e radioterapico che se rinviati potrebbero peggiorare la prognosi. La chirurgia è il trattamento primario del carcinoma della mammella operabile in gravidanza e la mastectomia modificata è l'intervento di scelta anche se l'intervento conservativo può essere preso in considerazione sapendo però che la radioterapia deve essere posticipata a dopo il parto. La biopsia del linfonodo sentinella è controindicata prima della 30 settimana come riportato in una revisione recente<sup>302</sup>. L' utilizzo del blue di metilene è sconsigliato mentre per la linfo-scintigrafia con tecnezio 99m i dati sono insufficienti. Se c'è indicazione ad un trattamento chemioterapico adiuvante questo non può essere somministrato nel 1° trimestre per gli elevati rischi di teratogenicità. La chemioterapia dopo il 1° trimestre non si associa ad un alto rischio di malformazioni fetali ma può determinare un parto prematuro o una sofferenza fetale. Gli effetti collaterali immediati ed a lungo termine non sono perfettamente noti. Gli schemi di chemioterapia utilizzati nel 2° e 3° trimestre hanno incluso le antracicline (Il metotrexate può determinare malformazioni fetali) e gli studi pubblicati, su casistiche limitate, hanno riportato una bassa incidenza di complicanze<sup>303-304</sup>. Per la terapia ormonale da sola o in combinazione alla chemioterapia non ci sono dati sufficienti per dare indicazioni ma andrebbe posticipata a dopo il parto. La radioterapia, se indicata, deve essere iniziata dopo il parto perché può essere pericolosa per lo sviluppo del feto in ogni stadio del suo sviluppo.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Zannetti R, Gafà L, Pannelli F et al. Cancer in Italy 1993-1998: incidence data from cancer registries. Third Volume, Il Pensiero Scientifico Editore, March 2002.
- 2 Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *New Engl J Med* 2007, 356:1670-1674
- 3 Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008, 299:1036-1045
- 4 Ravdin P : The changes in breast cancer incidence: a result of recent changes in hormone use by postmenopausal women? *The Breast* 18 (suppl 1): S1, 2009 (abstract S3).
- 5 PDQ: "Breast cancer: Screening" ([www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov)).
- 6 McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal* 321:624-628, 2000.
- 7 PDQ: "Genetics of breast and ovarian cancer" ([www.nci.nih.gov](http://www.nci.nih.gov)).
- 8 Hackshaw AK and Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis *British Journal Cancer* 88:1047-1053, 2003
- 9 Miller AB, To T, et al, for the Canadian National Breast Screening Study-2: Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *Journal of the National Cancer Institute* 92(18): 1490-1499, 2000.
- 10 Baines CJ, Miller AB, Bassett AA. Physical examination. Its role as a single screening modality in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 63(9):1816-1822, 1989.
- 11 Bobo JK, Lee NC, Thames SF: Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *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](http://www.newscenter.cancer.gov))
- 14 National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Genetic/familial High-Risk assessment breast and ovarian. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf).
- 15 Stoutjesdijk MJ, Boetes C, Jager GJ, et al: Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:1095-1102, 2001
- 16 Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al: Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 292:1317-1325, 2004
- 17 Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351:427-437, 2004
- 18 Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography in a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) *Lancet* 365:1769-1778, 2005
- 19 Lehman CD, Blume JD, Weatherall P et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 103:1898-1905, 2005
- 20 Podo F, Sardanelli F, Canese R, et al. The Italian multi-centre project on evaluation of MRI and other imaging modalities in early detection of breast cancer in subjects at high genetic risk. *J Exp Clin Cancer Res* 21: (3 suppl):115-124, 2002
- 21 Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation Carriers with Breast Magnetic Resonance imaging *JAMA* 295 (20) :2374-2384, 2006.
- 22 Berrington de Gonzales A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated Risk of radiation-induced Breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer* 101:205-209, 2009.
- 23 Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York, NY, Springer-Verlag, 2002.
- 24 *Histopathology* 1991; 19: 403-410.
- 25 van de Vijver M. J., He Y. D., van 't Veer L. J., Dai H, et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1999-2009, Dec 19, 2002.
- 26 Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer *J Natl Cancer Inst*, 20 May 2009; 101: 736 – 750.
- 27 Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Path* 18: 1305-1320, 2005
- 28 Sparano JA and Paik S Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26:721-728.
- 29 Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E et al. Clinical application of the 70 gene-profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729-735
- 30 Tavassoli FA. Ductal intraepithelial neoplasia of the breast. *Virchows Arch. Mar*;438(3):221-7, 2001.
- 31 Singletary SE and Connolly JL. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the *AJCC Cancer Staging Manual*. *CA Cancer J Clin*; 56:37-47, 2006.
- 32 Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. .One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 15;13(16):4807-16
- 33 Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression

- for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer*. 2008 Jun 1;122(11):2562-7.
- 34 Viale G, Dell'Orto P, Biasi MO, et al. Comparative evaluation of an extensive histopathologic examination and a real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction assay for mammaglobin and cytokeratin 19 on axillary sentinel lymph nodes of breast carcinoma patients. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):136-42.
- 35 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.
- 36 De Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM et al. Micrometastases or Isolated Tumor Cells and the Outcome of Breast Cancer. *New Engl J Med* 361:653-663, 2009.
- 37 Sotiriou C, Wirapati P, Loi S et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 98:262-272, 2006
- 38 Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 107: 309-330, 2008.
- 39 Ejlertsen B, Jensen M-B, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 729-735, 2009
- 40 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.
- 41 Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 25: 118-145, 2007.
- 42 Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25: 5287-5312, 2007.
- 43 Liberman L Breast MR imaging in assessing extent of disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 14:339-349, 2006.
- 44 Lehman CD, Gastonis C, Kuhl CK et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356:1295-1303, 2007.
- 45 Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Internal Medicine* 127(11): 1013-1022, 1997
- 46 Dunne C, Burke JP, Morrow M, and Kell MR. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 27:1615-1620, 2009
- 47 Lyman GH, Giuliano AE, Mark R, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23: 7703-7720, 2005.
- 48 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
- 49 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.
- 50 Bijker N, Meijnen P, Peterse JL et al. Breast-conserving treatment with and without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: ten-year results of the European Organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853- A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24(21): 3381-7, 2006.
- 51 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
- 52 Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 24:1031-1036, 2006.
- 53 Hughes L, Wang M Page D et al Five year results of inergroup study E5194: local excision alone(without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) *Breast Cancer Res Treat* 100(suppl 1):S15 (abstract 29), 2006).
- 54 Protocollo FONCAM: I tumori della mammella. Linee guida sulla diagnosi, il trattamento e la riabilitazione. Scientific Press, Firenze; 2001.
- 55 Bryant J, Land S, Allred C, et al. DCIS: NSABP evidence from randomized trials. *Breast* 12:S9, 2003 (suppl 1, abstr S24).
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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.
- 59 Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial *JAMA* 2006;295:2727-2741
- 60 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.

- 61 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.
- 62 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
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 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
- 68 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.
- 69 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.
- 70 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.
- 71 Orr R. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival – A Bayesian meta-analysis. *Proc. 51<sup>st</sup> SSO Annual Cancer Symposium & 1<sup>st</sup> World Congress of Surgical Oncology*; 26-29 marzo 1998; 1:7.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 93:539-546, 2006
- 75 Veronesi P, Rodriguez J Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *The Breast*, 18(Suppl1):S11 (abstr S27), 2009
- 76 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.
- 77 START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008 Apr;9(4):331-41. Epub 2008 Mar 19
- 78 START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar 29;371(9618):1098-107. Epub 2008 Mar 19
- 79 H. Bartelink et al. *J Clin Onc.* 25: 3259-3265, 2007
- 80 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.
- 81 Overgaard M. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in International consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother. Oncol.* 2007. 82:247-253.
- 82 Hershman DL, Wang X, McBride R. *Int J Rad Oncol Biol Physics*; 65: 1353-1360, 2006.
- 83 Vicini FA, Kestin L, Chen P et al. Limited-Field Radiation Therapy in the Management of Early-Stage Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*; 95: 1205-1210, 2003.
- 84 Kuske RR, Winter K, D. Arthur W, et al. A phase II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: Initial outcomes of RTOG 9517. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 565.
- 85 Veronesi U, Gatti G, Luini A, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg.* 2003 Nov;138(11):1253-6.
- 86 Poortmans P. Evidence based radiation oncology: breast cancer. *Radiother Oncol.* 2007 Jul;84(1):84-101. Epub 2007 Jun 27.
- 87 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.
- 88 Cheang MCU, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101:736-750, 2009
- 89 Cristofanilli M, Gonzales-Angulo A, Sneige N et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 23:41-48, 2005.
- 90 Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast

- carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol* 17:1228-1233, 2006
- 91 Peto R, Davies C on behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter) international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11 500 women—preliminary results. *Breast Cancer Res Treat* 106 suppl 1 late breaking abstract 2007
- 92 Gray RG, Rea DW, Handley K et al. ATTo (adjuvant Tamoxifen To offer more?): randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor positive (ER+) or ER untested breast cancer Preliminary results. *J Clin Oncol* 26:10s (abstract 513), 2008
- 93 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.
- 94 Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K et al Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 3837-3845
- 95 Schroth W, Antoniadou L, Fritz P et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007;25:5187-5193
- 96 Aubert RE, Stanek EJ, Yao J et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA508)
- 97 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.
- 98 Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9(1):45-53.
- 99 Dowsett M, Allred C, Knox J et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial. *J Clin Oncol* 2008 26:1059-1065
- 100 The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-2757, 2005.
- 101 Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 *J Clin Oncol* 2007, 25: 486-492
- 102 Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Muriac L et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. In San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX. 2008; (abstr 13)
- 103 Viale G, Regan MM, Maiorano E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3846-52.
- 104 Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008 Jan;9(1):23-8
- 105 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
- 106 Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2007, 369 :559-570).
- 107 Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 23(22):5138-47, 2005
- 108 Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment for early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006,17 (suppl 7)vii10-vii14.
- 109 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.
- 110 Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2664-70.
- 111 Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res* 69: 14, 2009
- 112 Jones SE, Seynaeve C, Hasenburger A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer. *Cancer Res*. 69: 15, 2009.
- 113 Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *New Engl J Med* 2003, 349:1793-1802
- 114 Goss PE Ingle JN, Martino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant ther-

- apy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA:17. *J Natl Cancer Inst* 97: 1262-1271, 2005
- 115 Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-1853.
- 116 Mamounas E, Jeong J-H, Wickerham L et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-33 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1965-1971.
- 117 Hadji P, Body JJ, Apro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407-1416
- 118 Mouridsen H, Keshaviah A, Coates AS, et al. Cardiovascular adverse events during adjuvant endocrine therapy for early breast cancer using letrozole or tamoxifen: safety analysis of BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 20;25(36):5715-22.
- 119 Monnier A et al Meta-analysis presented at EBCC Berlin 2008 abstract 222.
- 120 Ingle JN, Dowsett M, Cuzick J, and Davies C. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res* 69: 12, 2009
- 121 Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 24:2444-2447, 2006.
- 122 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.
- 123 Ejlersen B, Dombornowsky 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).
- 124 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.
- 125 Kaufmann M, Jonat W, Blamey R et al. Survival analyses from the ZEBRA study: goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1711-1717.
- 126 Schmid P, Untch M, Kossé V et al. Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2509-15.
- 127 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.
- 128 Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2718-2727.
- 129 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.
- 130 Roche H, Kerbrat P, Bonneterre J, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol* 17: 121-1227, 2006.
- 131 Roche H, Mihura J, de Lafontan B et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal node and receptor positive breast cancer patients: a randomised trial with a 7 years median follow-up. *Eur J Cancer* 1996; 32: 35.
- 132 Davidson N, O'Neil A, Vukov A, et al. Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 25 (September 1), 2005: pp. 5973-5982
- 133 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).
- 134 LHRH agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 369:1711-1723, 2007.
- 135 Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360:679-691, 2009.
- 136 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.
- 137 Poole CJ, Earl HM, Hiller LH et al. Epirubicin and cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy for early breast cancer. *N Engl J Med* 355; 1851-1862, 2006.

- <sup>138</sup> 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.
- <sup>139</sup> 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.
- <sup>140</sup> French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19 (3): 602-11, 2001.
- <sup>141</sup> 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.
- <sup>142</sup> 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.
- <sup>143</sup> 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
- <sup>144</sup> Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Co-operative trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 27:2474-2481, 2009
- <sup>145</sup> Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jun 4;100(11):805-14.
- <sup>146</sup> Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1073-1079.
- <sup>147</sup> M. J. Burnell, M. N. Levine, J. A. Chapman, et al. A phase III adjuvant trial of sequenced EC + filgrastim + epotetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer (NCIC CTG MA.21). *Proc Am Soc Clin Oncol* 25: 18s, 2007 (abstr 550).
- <sup>148</sup> Del Mastro L, Costantini M, Durando A et al. Cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil vs epirubicin plus paclitaxel for node-positive early breast cancer patients: a randomized, phase III study of Gruppo Oncologico Nord-Ovest- Mammella Intergruppo Group. *J Clin Oncol suppl* 2008;26: 10s (abstract 516),
- <sup>149</sup> Fountzilas G, Skarlos D, Dafni U, et al: Postoperative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Annals of Oncology* 16:1762-1771, 2005
- <sup>150</sup> Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352:2302-2313, 2005.
- <sup>151</sup> Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 trial: *J Clin Oncol* 24:5664-5671, 2006
- <sup>152</sup> Goldstein LJ, O'Neill A, Sparano J, et al. Concurrent doxorubicin plus docetaxel is not more effective than concurrent doxorubicin plus cyclophosphamide in operable breast cancer with 0 to 3 positive axillary nodes: North American Breast Cancer Intergroup Trial E 2197. *J Clin Oncol* 2008 Sep 1;26(25):4092-9.
- <sup>153</sup> Brain EG, Bachelot T, Serin D, et al. Life-threatening sepsis associated with adjuvant doxorubicin plus docetaxel for intermediate-risk breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 2367-2371.
- <sup>154</sup> Francis P, Crown J, Di Leo A et al. Adjuvant chemotherapy with sequential or concurrent anthracycline and docetaxel: Breast International Group 02-98 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 100:121-133, 2008
- <sup>155</sup> Bianco AR, De Matteis A, Manzione L et al. Sequential Epirubicin-Docetaxel-CMF as adjuvant therapy of early breast cancer: results of the Taxit216 multicenter phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 24:18s, 2006 (abstr LBA520).
- <sup>156</sup> Evans TR, Yellowlees A, Devine I et al. 5-year outcome for women randomised in a phase III trial comparing doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) with doxorubicin and docetaxel (D) as primary medical therapy of breast cancer: an Anglo-Celtic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol suppl* 2008; 26: 16s (abstract 540)
- <sup>157</sup> Ellis PA, Barrett-Lee PJ, Johnson L, et al. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT) an open-label, phase III, randomised, controlled trial. *Lancet* 373:1681-1692, 2009.
- <sup>158</sup> Nitz U, Huober JB, Lisboa B et al: Interim results of Intergroup EC-Doc trial: a randomized multicenter phase III trial comparing adjuvant comparing adjuvant CEF/CMF to EC-docetaxel in patients with 1-3 positive lymph nodes. *J Clin Oncol suppl* 2008;26: 10s (abstract 515)
- <sup>159</sup> Mavroudis D, Malamos N, Papakotoulas P et al. Randomized phase III trial comparing the sequential administration of docetaxel followed by epirubicin plus cyclophosphamide versus FE75C as adjuvant chemotherapy in axillary lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol suppl*. 2008;26:11s (abstract 521)
- <sup>160</sup> Bear, H.D. et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *Journal of Clinical Oncology* 24, 2019-2027, 2006
- <sup>161</sup> Polyzos A, Malamos N, Boukovinas I et al FEC versus sequential docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with axillary node-positive early breast cancer: a randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG) Breast Cancer Res Treat 2009 (Epub ahead of print)
- <sup>162</sup> De Laurentiis M, Cancelli G, D'Agostino D, et al: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early

- breast cancer: a meta-analysis of randomized trials *J Clin Oncol* 2008;26:44-53
- 163 Watanabe T, Kuranami M, Inoue K, et al. Phase III trial comparing 4-cycle doxorubicin plus cyclophosphamide followed by 4-cycle taxan with 8-cycle taxan as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: results of N-SAS-BCO2 trial *J Clin Oncol Suppl* 27:15S(abstract 516), 2009
- 164 Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 1;24(34):5381-7.
- 165 Jones S, Holmes F, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735 *J Clin Oncol* 27, 1177-1183, 2009.
- 166 Martin M., Iluch A, Segui M et al. Multicente, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing tac with fac:five-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol suppl*. 2008;26:16s (abstract 542)
- 167 Sparano JA, Wang M, Martino S et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.
- 168 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.
- 169 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
- 170 Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. May 24;295(20):2356, 2006.
- 171 Venturini M, Del Mastro L, Aitini E et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. Dec 7;97(23):1724-33, 2005.
- 172 Del Mastro L, Bruzzi P, Nicolo G et al. HER2 expression and efficacy of dose-dense anthracycline-containing adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Br J Cancer*. Jul 11;93(1):7-14, 2005.
- 173 Romond E, Perez EA., Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005.
- 174 Perez EA, Suman VJ, Davidson N et al. NCCTG N9831, May 2005 update. Presented at the 45th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 16, 2005
- 175 Piccart M, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer First result of HERA trial. *N Engl J Med* 353: 1659-1672, 2005.
- 176 Gianni L, Goldhirsch A, Gelber RD et al. Update of the HERA trial and the role of 1 year trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer. *The Breast* 18(Suppl.1):S11 (abstract S25), 2009)
- 177 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS 2005*.
- 178 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel and carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her" neu positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res and Treat* 100 (Suppl.1) 2006 abstract 52.
- 179 Joensuu H, Kellukumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354:809-820, 2006
- 180 Joensuu H, Bono P, Kataja V et al. Update of the FINHER trial based on 5 years of follow-up. *The Breast* 18(suppl 1) S10 ,2009 (abstract S24)).
- 181 Spielmann M, Rochè H, Humblet Y et al. 3-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients:results of the PACS-04 trial *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (suppl 1): S19 (abstract 72).
- 182 Perez EA, Suman VJ, Davidson NE et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1231-8
- 183 Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3859-65
- 184 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.
- 185 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.
- 186 Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential Preoperative or Postoperative Docetaxel Added to Preoperative Doxorubicin Plus Cyclophosphamide for Operable Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 13: 2019-2027, 2006.
- 187 Cuppone F, Bria E, Carlini P et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008;113:238-246
- 188 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.

- <sup>189</sup> Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13:228-233,2007.
- <sup>190</sup> 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
- <sup>191</sup> 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
- <sup>192</sup> M. J. Gil, A. Barnadas, L. Cirera, et al. Primary hormonal therapy with exemestane in patients with breast tumors >3 cm in diameter: Results of a Spanish multicenter phase II trial. Presented at the 40<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, May 2004.
- <sup>193</sup> Mlineritsch B, Tausch C, Singer C, et al. Exemestane as primary systemic treatment for hormone receptor positive post-menopausal breast cancer patients: a phase II trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-17). *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Dec 22
- <sup>194</sup> Oh JL, Nguyen G, Whitman GJ, et al. Placement of radiopaque clips for tumor localization in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and breast conservation therapy. *Cancer.* 2007 Dec 1;110(11):2420-7.
- <sup>195</sup> Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting 24(31): 5091-5097, 2006.
- <sup>196</sup> 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.
- <sup>197</sup> GN Hortobagyi. Can we cure limited breast cancer? *Journal of Clinical Oncology* 20(3): 620-623, 2001
- <sup>198</sup> 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
- <sup>199</sup> Berg CD, Swain SM. Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 4(4): 226-235, 1994.
- <sup>200</sup> L Gianni, Semiglazov V, Manikhas GM et al . Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): antitumour and safety analysis. *J Clin Oncol suppl.* 2007;25 10s (abstract 532)
- <sup>201</sup> 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.
- <sup>202</sup> 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.
- <sup>203</sup> Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation for isolated post-mastectomy 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
- <sup>204</sup> Anderson S J, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer *J Clin Oncol* 27: 2466-2473, 2009
- <sup>205</sup> 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.
- <sup>206</sup> 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.
- <sup>207</sup> Boccardo F, Rubagotti A, Perretta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in premenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Annals of Oncology* 5(4): 337-342, 1994.
- <sup>208</sup> 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.
- <sup>209</sup> 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.
- <sup>210</sup> 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.
- <sup>211</sup> Bonnetierre 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.
- <sup>212</sup> 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.
- <sup>213</sup> Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letro-

- zole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 19(10): 2596-2606, 2001
- 214 Osborne CK, Pippen J, Jones LM, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of Fulvestrant versus Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *Journal of Clinical Oncology* 20(16): 3386-3395, 2002.
- 215 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
- 216 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
- 217 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
- 218 Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1664-70.
- 219 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.
- 220 Rochè H, Yelle L, Cognetti F et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy *J Clin Oncol* 25, 2007.
- 221 Thomas E, Taberner J, Fornier M et al. Phase II clinical trial of Ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 25, 2007.
- 222 Perez EA, Lerzo G, Pivot X et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 25: 2007
- 223 Thomas ES, Gomez HL, Li RK et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25:5210-5217
- 224 Gradishar WJ Tjulandin S, Davidson N et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in woman with breast cancer *J Clin Oncol* 23:7794-7803,2005
- 225 Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S et al. Significantly longer prerogression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first line therapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 27: Published Ahead of Print on June 26, 2009
- 226 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).
- 227 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.
- 228 M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group *J Clin Oncol* 23: 4265-4274,2005
- 229 Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 759-769
- 230 Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L et al. Randomized phase III study of trastuzumab and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 24:2786-2792,2006
- 231 Pegram M, Forbes J, Pienkowski T et al BCIRG 007: first overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC) *J Clin Oncol suppl* 2007;25: 964s (abstract LBA 1008).
- 232 Mackey JR, Kauffman B, Clemens M et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 100(suppl 1) S5 (abstract 3),2006.
- 233 Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt m et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group26/International Group 03-05 study. *J Clin Oncol* 27:1999-2006 ,2009
- 234 . O'Shaughnessy, K. L. Blackwell, H. Burstein, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1015).
- 235 Gomez HL, Chavez MA, Doval DC et al. A phase II randomized trial using the small molecule tyrosien kinase inhibitor lapatinib as a first-line treatment in patients with FISH positive advanced or metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin oncol* 23:203s (abstract 3046), 2005.
- 236 Geyer CE, Forster J, Lindquist et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 355:2733-2743, 2007.
- 237 Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Jan 11 Epub ahead of print
- 238 Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast can-

- cer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007.
- 239 Milles D, Chan A, Romieu G et al. Randomized double-blind, placebo controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO *J Clin Oncol suppl.* 2008;26:43s (abstract LBA1011)
- 240 Robert NJ, Dieras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol Suppl.* 27: 42s (abstract 1005), 2009
- 241 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
- 242,243 240 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.
- 241 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.
- 244 Chang JT, Green L, Beitz J, et al. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 349:1676-1679, 2003
- 245 Jackson G. Safety and compliance of intravenous and oral dosing regimens. Letter to the Editor. *The Oncologist* 10:304-305, 2005
- 246 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
- 247 Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors *J Clin Oncol* 2005;23:8580-8587.
- 248 Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al: Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice* vol.2, issue 1: 7-14, 2006
- 249 Black DM., Delmas PD, Eastell R, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822, 2007.
- 250 Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 2008;168:826-831.
- 251 Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 24: 2006.
- 252 Babiera GV, Rao R, Lei F et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor. *Ann Surg oncol* 13:776-782, 2006
- 253 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.
- 254 Alberg AJ and Singh S. Epidemiology of breast cancer in older women: implications for future healthcare. *Drug Aging* 18: 761-772, 2001.
- 255 Veronesi U et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term result of randomized trial. *Eur. J Cancer*, 26: 668-670, 1990
- 256 Holmes FF. Clinical course of cancer in the elderly. *Cancer Control* 1: 108-114, 1994.
- 257 Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, et al. Breast carcinoma in elderly women –features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 101: 1302-1310, 2004.
- 258 Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer* 41: 779-785, 2005.
- 259 Pierga JY, Girre V, Laurence V, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast* 13: 369-375, 2004.
- 260 Fyles A, McCreedy D, Manchul L, et al: Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351: 1021-1023, 2004.
- 261 Hughes KS, Schnaper L A, Berry D, et al : Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 351: 971-977, 2004.
- 262 Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, et al: Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 191: 749-755, 2006.
- 263 Smith BD, Gross CP, Smith GL, et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 681-690, 2006.
- 264 Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, et al. Breast cancer in octogenarians . *Cancer.* 106: 1664-1668, 2006.
- 265 Bernier J, Viale G, Orecchia R, et al Partial irradiation of the breast : Old challenges , new solutions. *Breast* 15: 466-475; 2006.
- 266 Rames HS, Jain S, Audisio RA: Implications of aging in surgical oncology. *Cancer J* 11: 488-484, 2005
- 267 Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch a, et al. Breast Cancer. *Lancet* 365:1727-1741, 2005
- 268 International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International breast cancer Study Group trial 10-93. *J Clin Oncol* 24: 337-344, 2006.
- 269 Samain E, Schavliège F, Marty J. Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 46: 115-120, 2003.
- 270 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

- 271 Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al: surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). The Cochrane Collaboration, Cochrane reviews, 2007. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004272.html>
- 272 Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Oncologist* 9: 497-506, 2004
- 273 Aapro M. Improving bone health in patients with early breast cancer by adding bisphosphonate to letrozole: the Z-ZO-E-ZO-FAST program. *Breast*, 15:530-540, 2006.
- 274 Brufsky A, Dong M, Lund K, et al. Twenty-four month follow-up of the effect of zoledronic acid (ZA) on aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer (BCa) receiving adjuvant letrozole. 29<sup>th</sup> San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 14-17, abstract 5060, 2006.
- 275 Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, et al. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncol* 13: 61-66, 2004.
- 276 Bender CM, Sereika SM, Ryan CM, et al. Memory impairments with anastrozole versus tamoxifen therapy in women with early stage breast cancer. 28<sup>th</sup> San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 8-11, abstract 6074, 2005.
- 277 Jenkins V, Atkins L, Ambroisine L, et al. Preliminary results from the IBIS II (prevention) cognitive sub-protocol. 29<sup>th</sup> San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dec 14-17, abstract 6074, 2006.
- 278 Elkin EB, Hurria A, Mitra N, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based observational cohort. *J Clin Oncol* 24: 2750-2756, 2006.
- 279 Giordano SH, Duan Z, Kuo F-Y, et al. Use and outcome of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 2750-2756, 2006.
- 280 Berry DA, Cirincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 295: 1658-1667, 2006.
- 281 Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and young women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 293: 1073-1081, 2005.
- 282 Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen. Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 8: 1005-1018, 1990.
- 283 Fargeot P, Bonnetterre J, Rochè H, et al. Disease-free survival advantage of weekly Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable, node-positive, elderly breast cancer patients: 6-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. *J Clin Oncol* 23: 4622-4630, 2004.
- 284 Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol* 23: 8597-8605, 2005
- 285 Nuzzo F, Morabito A, De Maio E, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer patients: Safety data from the multicentre phase 3 randomised ELDA trial. *Crit Rev Hematol* 66(2): 171-180, 2008
- 286 Muss HB, Berry DL, Cirincione C, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *New Engl J Med*. 360:2055-2065, 2009
- 287 Crivellari D, Bonetti M, Castiglione G, Gertsh M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer. The International Breast Cancer Study Group. Trial VII. *J Clin Oncol* 18: 1412-1415, 2000.
- 288 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 19 (July 1), 2006: pp. 3187-3205.
- 289 Guameri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 15: 4107, 2006.
- 290 Joensuu H, Ejlertsen B, Lonning PE. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. *Acta Oncol* 44: 23-31, 2005.
- 291 Bottini A, Generali D, Brizzi MP, et al. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol* 24: 3623-3628, 2006
- 292 Miles D, Von Minckwitz G, Seidman A. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 7:13-19, 2002
- 293 Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 23:1-7, 2005.
- 294 Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients. A phase II study of Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). *Ann Oncol* 16: 253-258, 2005.
- 295 Hainsworth JD. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced breast cancer: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *J Clin Oncol* 19:3500-3505; 2001.
- 296 Crivellari D, Lombardi D, Corona G, et al. Innovative schedule of oral idarubicin in elderly patients with metastatic breast cancer: comprehensive results of phase II multi-institutional study with pharmacokinetic drug monitoring. *Ann Oncol* 17: 807-812, 2006.

- <sup>297</sup> Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann of Int Med* vol 137, n 8, 678-687, 2002.
- <sup>298</sup> Guinee VF, Olsson H, Moller T et al: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 343:1587-1589,1994
- <sup>299</sup> Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 67:869-872, 1991.
- <sup>300</sup> Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060; Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology* 2001;15: 39-46)
- <sup>301</sup> Barnavon Y, Wallach MK: Management of the pregnant patient with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 171: 347-352,1990.
- <sup>302</sup> Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: are there any really? *World J Surg Oncol* 2007;Jan 29; 5:10
- <sup>303</sup> 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
- <sup>304</sup> Giancalone PL, Laffargue F, Benos P: Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 86:2266-2272,1999