

I TUMORI DELLA MAMMELLA

Coordinatore:

D. Amadori, Forlì

Gruppo di lavoro:

G.		Bevilacqua,	<i>Pisa</i>
M.		Cappellini,	<i>Firenze</i>
L.		Cataliotti,	<i>Firenze</i>
G.		Cocconi,	<i>Parma</i>
A.		Costa,	<i>Milano</i>
C.	Di	Maggio,	<i>Padova</i>
S.		Lastoria,	<i>Napoli</i>
A.		Luini,	<i>Milano</i>
P. Pronzato ,	<i>La Spezia</i>		

Medico di famiglia:

M. Cancian, Treviso

Gruppo di consenso:

E. Bombardieri, Milano
P. Bruzzi, Genova
G. Cetto, Verona
G. Cruciani, Lugo RAM
G. Failla, Catania
E. Lattanzio, Bari
C. Naldoni, Ravenna
A. Ravaoli, Rimini
M. Rosselli Del Turco, Firenze
M. Salvatore, Napoli
M. Sertoli, Genova
S. Zurrada, Milano

1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Ogni anno in Italia oltre 11.000 donne muoiono di cancro mammario. Le informazioni sull'incidenza a livello nazionale possono essere stimate indirettamente applicando modelli matematici ai dati di mortalità e di sopravvivenza. I dati d'incidenza forniti dai Registri tumori sono sicuramente più affidabili, ma la distribuzione disomogenea dei Registri sul territorio nazionale non consente valutazioni sicure.

Dall'insieme di queste informazioni si può desumere che la distribuzione dell'incidenza nelle varie regioni italiane ha un netto

gradiente Sud-Nord (rischio cumulativo da 0 a 75 anni: 5% al sud, 6% al centro e 7% al nord) a somiglianza di molte altre neoplasie legate agli stili di vita occidentali. Un fenomeno analogo, ma molto più marcato, si rileva a livello internazionale: l'incidenza di carcinoma mammario è direttamente proporzionale al grado di occidentalizzazione di un Paese, inteso non solo come industrializzazione, ma anche come abitudini di vita (soprattutto dietetiche), con differenze fino a 810 volte tra Paesi come gli Stati Uniti e Paesi africani od orientali (inclusi Paesi sviluppati come il Giappone). Le differenze tendono però nel tempo ad attenuarsi, e sono più marcate nelle età postmenopausali, suggerendo la presenza di diversi andamenti generazionali.

Il rischio di carcinoma mammario in Italia aumenta rapidamente con l'età, raggiungendo un tasso annuo superiore ai 150 casi per 100.000 donne in epoca menopausale, per poi continuare a crescere, più lentamente, fino a tarda età. Questo fenomeno è evidente in tutte le popolazioni ad incidenza e mortalità stabili, mentre nelle popolazioni in cui il rischio è in rapido aumento l'incidenza nelle donne in età premenopausale, appartenenti a generazioni più recenti e quindi esposte per tutta la vita ai fattori responsabili dell'aumento del rischio, può risultare uguale o addirittura superiore a quella delle donne in età postmenopausale.

In Italia il rischio è aumentato progressivamente nelle donne nate tra l'inizio del secolo ed il 1930, producendo un costante incremento nell'incidenza e nella mortalità. In quelle nate dopo il 1930, il rischio si è stabilizzato, per poi mostrare una tendenza alla diminuzione nelle generazioni nate alla fine degli anni cinquanta, per la verità ancora troppo giovani per permettere stime affidabili del rischio cumulativo. In conseguenza di questi fenomeni, si può prevedere che l'incidenza di carcinoma mammario continuerà a crescere ancora per 10-15 anni. Non si osserva quindi dai dati d'incidenza quell'aumento del rischio nelle donne giovani che viene spesso riportato a livello aneddotico.

1.1 Fattori di rischio

L'insieme dei fattori di rischio noti non è in grado di spiegare le ampie fluttuazioni geografiche e temporali nell'incidenza di questa malattia, che sono probabilmente da attribuire ad altri fattori. Tra questi ultimi è verosimile che abbiano un ruolo importante le abitudini dietetiche, ma le evidenze al riguardo sono del tutto insufficienti. In sostanza, i dati disponibili non permettono d'individuare, nella popolazione femminile generale, un sottogruppo a rischio all'interno del quale si verificherà la maggioranza dei casi di carcinoma mammario; di conseguenza, la maggior parte delle donne può essere considerata a rischio medio ed il rischio individuale è legato soprattutto all'età.

Tra i fattori tradizionali, alcuni riguardano la storia mestruale e riproduttiva. È noto che il rischio è tanto minore quanto più tardivo è il menarca e quanto più precoce è la menopausa: quest'ultimo effetto è abbastanza marcato, per cui un anticipo di 10 anni della menopausa dimezza il rischio di cancro mammario per tutta la vita.

Una riduzione del rischio a lungo termine si osserva anche nelle donne che hanno avuto figli rispetto alle nullipare, e la protezione è tanto maggiore quanto più numerosi sono i figli e quanto più precoce è l'età al momento della prima gravidanza. Questa protezione sembra però preceduta da un breve periodo (alcuni anni), subito dopo una gravidanza, in cui si osserva un aumento nel rischio di cancro mammario. Esiste anche una correlazione tra rischio di cancro e obesità, presente solo dopo la menopausa.

Per quanto riguarda i fattori di rischio esterni, va sottolineato l'effetto cancerogeno delle radiazioni ionizzanti, che è direttamente legato non solo alla dose cumulativa, ma anche all'età in cui ci si espone: l'effetto è massimo prima dei 20 anni, diminuisce progressivamente tra i 20 ed i 40, per poi diventare quasi trascurabile. Il fenomeno è legato, come dimostrato chiaramente dagli studi su animali da laboratorio, alla diversa suscettibilità del tessuto mammario agli stimoli cancerogeni: questa è massima prima della pubertà, per poi diminuire con la maturazione indotta dalle gravidanze o, in maniera più lenta ed incompleta, spontaneamente. Considerando la lunghissima durata dell'effetto cancerogeno delle radiazioni sulla mammella (>40 anni), è chiara la necessità di mantenere un'estrema prudenza nella prescrizione di esami radiologici in sede toracica in donne al di sotto dei 20-30 anni.

Un altro fattore di rischio esogeno, su cui inizia a esservi consenso, è il consumo di alcol; restano tuttavia ancora molte incertezze, specie in termini di relazione dose-effetto. Ancora incerta è invece la relazione con fattori di rischio dietetici, poiché gli studi finora condotti non sono riusciti a confermare in maniera chiara le indicazioni fornite dai confronti geografici e soprattutto dagli studi sugli animali: questi ultimi, infatti, avevano dimostrato che l'incidenza di cancro mammario è in diretto rapporto sia con la quantità di calorie sia con la quota lipidica (a parità di calorie) assunte con la dieta. Una possibile spiegazione per l'inconsistenza dei risultati degli studi epidemiologici potrebbe essere che la dieta, come le radiazioni ionizzanti (sia pure con meccanismi del tutto diversi), agisce nella prima parte della vita di una donna: il rischio di cancro mammario sarebbe influenzato precocemente da questi fattori dietetici (dieta iperlipidica? ipercalorica?) che potrebbero agire inducendo alterazioni sia sistemiche (ormonali, modificazioni quantitative o qualitative nel tessuto adiposo) sia nel tessuto mammario stesso. Non a caso, la distribuzione geografica delle lesioni patologiche mammarie associate ad un rischio aumentato è simile a quella del cancro mammario.

Importante è anche il rapporto tra ormoni esogeni e cancro mammario.

Per quanto riguarda i contraccettivi orali, il loro uso su larga scala è troppo recente per permettere conclusioni definitive, specie sugli effetti a lungo termine: per ora è stato possibile stabilire che, nel breve termine, si può avere un incremento di rischio che, se presente, è comunque di dimensioni molto limitate. Gli scarsi dati disponibili sugli effetti a lungo termine non sembrano indicare alcun aumento del rischio, e anzi qualcuno ipotizza un possibile effetto protettivo: è evidente che una stima del rapporto complessivo tra rischi e benefici sarà possibile solo con una valutazione accurata degli eventuali effetti in età postmenopausale, in cui il rischio di base è maggiore. Al momento, comunque, non esistono seri motivi di preoccupazione.

Non dissimili sono le valutazioni degli effetti di preparati ormonali utilizzati nelle donne in menopausa: la maggior parte degli studi su donne che avevano preso preparati contenenti solo estrogeni (di solito estrogeni coniugati, per via orale) non ha mostrato un incremento di rischio, o lo ha mostrato solo dopo un uso molto prolungato. L'aumento (di circa il 20-30%) sembra presente solo dopo 15 anni di assunzione, in studi in cui i dosaggi giornalieri erano generalmente superiori a quello standard di 0,625 mg. Non sono disponibili dati sull'effetto delle preparazioni parenterali (transdermiche), anche se studi sugli effetti ormonali delle due vie di somministrazione danno sostegno all'ipotesi che l'effetto sul rischio di carcinoma mammario possa essere più marcato.

Gli studi sugli effetti dei preparati contenenti progestinici in aggiunto agli estrogeni hanno fornito risultati discordanti. La ragione di questo disaccordo potrebbe essere ascritta al diverso tipo di progestinico contenuto nei preparati utilizzati nelle aree dove si sono condotti questi studi. Se ciò venisse confermato, alcuni dei preparati estroprogestinici sarebbero associati a un aumento del rischio di carcinoma mammario.

1.2 La familiarità

Tra i fattori utili a definire il rischio individuale di carcinoma mammario la storia familiare ha molta importanza, come è stato confermato da recenti studi di biologia e genetica molecolare. A questo proposito bisogna però evitare la confusione: circa il 10-15% delle donne che sviluppano un carcinoma mammario ha una parente di primo grado che è già stata colpita dalla stessa malattia. D'altra parte, la malattia è così frequente (una donna su 10-15 ha tale diagnosi entro i 75 anni, se non muore prima per altre cause) che anche molte donne senza tumore mammario hanno parenti di primo

grado con un carcinoma della mammella. In effetti, è stato ripetutamente dimostrato che quando una donna ha una parente di primo grado con cancro della mammella il suo rischio è doppio o triplo. Nella maggior parte degli studi non viene però fatta alcuna distinzione tra le familiarità "sporadiche" e la vera aggregazione, all'interno di una stessa famiglia, di più casi di cancro mammario, spesso in età giovanile. Queste aggregazioni sono verosimilmente legate a fattori genetici ereditari, ed i progressi nel campo della biologia molecolare hanno già in parte permesso di caratterizzarle, e ancor più dovrebbero permetterlo in un prossimo futuro (vedi paragrafo successivo). Per ora appare importante riconoscerle, per poter identificare le situazioni in cui il rischio è molto elevato, anche se il comportamento successivo rimane problematico. A tale scopo può essere necessaria la competenza di genetisti clinici specializzati.

Queste situazioni sono però abbastanza rare: nella maggior parte dei casi, invece, la presenza di un parente di primo grado (o anche di secondo) comporta un incremento di rischio relativamente modesto, inferiore per esempio a quello che si ha passando dai 35 ai 55 anni di età. Non sembrano perciò giustificati eccessivi allarmismi. Anche quando due casi di cancro mammario si verificano nella stessa famiglia, non necessariamente si è in presenza di una sindrome neoplastica ereditaria: l'associazione può essere dovuta semplicemente al caso (circa un terzo-metà dei casi) o a fattori ambientali presenti all'interno della famiglia. È anche possibile che alcuni casi di aggregazione familiare siano dovuti a particolari varietà costituzionali (ereditarie) che determinano una diversa suscettibilità ai fattori ambientali, ma questa è per ora solo un'ipotesi di ricerca.

In generale, le strategie che mirano all'identificazione dei soggetti con familiarità di primo grado per cancro mammario da avviare indiscriminatamente a protocolli di screening clinico e mammografico intensivo non sembrano giustificate, in assenza di un'accurata valutazione del rapporto tra rischi e benefici. Sembra invece necessaria la definizione, con la collaborazione di specialisti di varia estrazione, di protocolli per identificare le famiglie dove è presente un rischio molto alto di cancro mammario, e di opportuni protocolli comportamentali.

2.0 Anatomia patologica del cancro della mammella

Il termine cancro è spesso usato nella patologia neoplastica maligna della mammella come sinonimo di carcinoma, che è il tipo di neoplasia in assoluto più frequente. Il carcinoma mammario origina

dalle cellule epiteliali dell'albero ghiandolare e può dar luogo a diversi istotipi. Di questi, i più frequenti sono il carcinoma duttale e quello lobulare. I due termini sono stati introdotti alcuni decenni fa, ritenendo che la prima forma derivasse dai dotti principali e la seconda dai lobuli. In realtà, la maggior parte dei carcinomi insorge nelle unità terminali dotti lobulari (UTDL) e successivamente, per meccanismi ancora non ben noti, dà luogo a tumori diversi, non solo per la loro morfologia, ma anche per il loro comportamento biologico. In particolare, l'aspetto duttale è secondario a un processo di svolgimento della normale architettura lobulare.

Per entrambi i tipi si riconoscono una forma in situ ed una forma infiltrante. Il tipo duttale (in forma pura o mista) rappresenta circa il 75% dei tumori infiltranti, mentre il lobulare circa il 5%. Istotipi infiltranti meno frequenti sono il carcinoma midollare (15%), il colloidale o mucinoso (2%), il tubulare (1-2%), ai quali si aggiungono numerose altre forme rare. A volte le cellule di un carcinoma in situ dei dotti principali, ma anche insorte nelle UTDL, possono migrare fino a raggiungere l'epidermide del capezzolo o anche dell'areola, causando una flogosi della cute, spesso simile ad un eczema. Questo quadro è noto come malattia di Paget ed il suo riconoscimento clinico è di particolare importanza, in quanto con il tempo il tumore diventa invasivo.

Il passaggio dalle strutture normali al carcinoma in situ ha luogo mediante la formazione di lesioni intermedie, diverse per i due tipi principali di tumore, indicate come lesioni preneoplastiche. L'iter che va dalle lesioni preneoplastiche alle metastasi, passando attraverso il carcinoma in situ e quello infiltrante, rappresenta l'aspetto morfologico della cosiddetta progressione tumorale.

Le fasi della progressione che precedono il carcinoma duttale in situ sono rappresentate dall'iperplasia duttale florida e dall'iperplasia duttale atipica, dovute ad un'iperplasia a cui vanno incontro le cellule epiteliali delle UTDL. La forma florida consiste nella formazione di numerosi strati cellulari (oltre 34) con creazione di ponti che attraversano il lume e di aree solide che riempiono e distendono i dotti stessi; nella forma atipica, a questi caratteri si aggiunge la presenza di atipie citologiche simili a quelle dei carcinomi in situ non comedonici, dai quali si differenziano per il mantenimento di aspetti strutturali tipici delle iperplasie.

Il carcinoma lobulare in situ è preceduto dall'iperplasia lobulare atipica, dalla quale si differenzia essenzialmente per una maggiore gravità delle atipie citologiche ed architetturali. La presenza di lesioni preneoplastiche aumenta il rischio d'insorgenza di un carcinoma infiltrante: di 23 volte l'iperplasia duttale florida, di 5 volte l'iperplasia atipica, sia duttale sia lobulare.

Il carcinoma duttale in situ (o intraduttale) può avere una morfologia diversa, per cui se ne distinguono due gruppi principali: comedo e non comedo. Quest'ultimo può avere aspetti solidi, cribrosi o cribriformi, o micropapillari. I tumori non comedo hanno cellule con nuclei piccoli, rotondi, monomorfi, con poche mitosi e in genere non hanno necrosi. Questa suddivisione è utile in quanto i comedocarcinomi hanno una maggiore malignità. Nei casi trattati con la soia tumorectomia si ha una recidiva nel 40% delle forme comedo e fino al 10% nelle forme non comedo.

Le cellule del carcinoma lobulare in situ proliferano riempiendo i lumi delle UTDL; la presenza di questa lesione aumenta di 9 volte il rischio di un carcinoma invasivo nella stessa mammella o in quella controlaterale.

Sfortunatamente, distinguere fra loro le lesioni iperplastiche di vario tipo e i carcinomi in situ non è sempre l'acile, in quanto i criteri su cui si basa la diagnosi differenziale risentono ancora di una forte dose di soggettività. Una caratterizzazione sempre più accurata delle lesioni preneoplastiche e di quelle in situ è di notevole importanza, sia per comprendere meglio la biologia dei carcinomi mammari, sia per migliorare la diagnostica in questo settore. Le lesioni preneoplastiche degli istotipi meno frequenti non sono ancora definite.

Il carcinoma infiltrante in assoluto più frequente è il duttale, caratterizzato da un'abbondante quantità di stroma fibroso o scleroialino, che gli conferisce una consistenza molto dura, da cui prende anche il nome di carcinoma scirroso (cioè duro); la popolazione neoplastica si dispone in isolotti solidi, in cordoni grossolani, in strutture tubuiari. Spesso si usa aggiungere al termine di carcinoma duttale infiltrante (o invasivo) le parole "non altrimenti specificato" (NAS, o NOS secondo la terminologia inglese), che distinguono questo istotipo da quelli più rari e a prognosi più favorevole quali il midollare ed il mucinoso.

Il carcinoma lobulare infiltrante (o Invasivo) è caratterizzato dal fatto che le cellule invadono lo stroma in filiere sottili, unicellulari (a 'fila indiana'), spesso disponendosi concentricamente intorno alle strutture duttali o lobulari. Questo tumore più spesso del precedente è multifocale e bilaterale.

La metà dei casi di carcinoma insorge nel quadrante superiore esterno (QSE) della mammella, il 20% nell'area centrale o subareolare, il 10% in ciascuno dei rimanenti tre quadranti. La maggiore incidenza nel QSE è verosimilmente legata al fatto che in questa zona è presente la maggior parte dell'albero ghiandolare. Nella sua crescita invasiva un carcinoma di qualsiasi tipo può infiltrare la cute sovrastante e retrarla (nel caso è il capezzolo a essere retratto) o può infiltrare la parete toracica e quindi rimanere

fisso durante la palpazione. In seguito a una diffusa infiltrazione neoplastica dei vasi linfatici può verificarsi un linfedema della cute della mammella, che diventa ispessita e dura, e assume un aspetto finemente granulare, detto a "buccia d'arancia", per la dilatazione degli orifizi di sbocco delle ghiandole annessiali; la linfangiosi, se molto diffusa, può causare un'intensa reazione infiammatoria dell'intera mammella, che diventa arrossata, tumefatta, dolente e dolorabile, dando luogo al cosiddetto carcinoma infiammatorio.

Sia i carcinomi infiltranti sia quelli in situ possono contenere delle microcalcificazioni, piccole, numerose e riunite in gruppi, che sono di grande utilità per la diagnosi mammografica di neoplasia maligna.

I carcinomi invasivi della mammella si diffondono inizialmente per via linfatica, dando metastasi in primo luogo ai linfonodi ascellari e mammari interni, con frequenza diversa secondo la zona della mammella in cui sono insorti.

3.0 Caratterizzazione biologica e fattori prognostici

Per molti decenni il tumore della mammella è stato caratterizzato e classificato sulla base delle dimensioni (T), della diffusione linfonodale (N) e a distanza (M) al momento della diagnosi, e stadiato secondo il sistema TNM.

Il ruolo prognostico dello stadio di malattia è ben conosciuto, e il suo utilizzo nella pianificazione terapeutica del carcinoma della mammella ormai consolidato. Tuttavia, la variabilità prognostica registrata all'interno di categorie di pazienti omogenee per stadio anatomico-clinico ha indotto a una più estesa ed approfondita caratterizzazione biologica del tumore.

Tale impegno scientifico è contrassegnato dallo studio dei due aspetti fondamentali: quello morfologico e quello biofunzionale. Dallo studio dell'aspetto morfologico sono derivate le definizioni di:

- istotipo, e cioè carcinoma duttale, lobulare, mucinoso, papillare e tubulare, e la discriminazione tra forme invasive e non;
- grado istologico, limitatamente ai carcinomi duttali invasivi, distinto in grado 1, 2, 3 sulla base della formazione di strutture tubulari, numero di mitosi ed entità di atipie nucleari;
- grado nucleare, distinto in grado 1, 2, e 3, corrispondenti rispettivamente a un elevato, moderato e scarso differenziamento dei nuclei, definito sulla base della loro forma, atipia e colorabilità;

- invasione dei vasi linfatici, ossia la presenza di emboli neoplastici nei vasi linfatici peritumorali;
- neoangiogenesi tumorale: la capacità di produrre fattori angiogenetici correlati alla malignità del tumore si traduce in una maggiore possibilità d'invasione delle cellule neoplastiche nel circolo ematico, aumentando la possibilità di diffusione metastatica.

Queste caratteristiche morfologiche hanno implicazioni prognostiche: l'istotipo, il grading istologico e nucleare quali espressioni di differenziamento; la neoangiogenesi e l'invasione dei vasi linfatici quali espressione di potenziale metastatico.

Limitazioni nel fornire accurate indicazioni prognostiche sono rappresentate, per il grading, dall'ampia variabilità clinica per i tumori di grado intermedio che includono la grande maggioranza dei carcinomi mammari, per l'invasione dei vasi linfatici dalla possibilità di artefatti che possono mimare i vasi linfatici.

Per questi fattori morfologici e per la neoangiogenesi una esatta definizione delle potenzialità prognostiche, anche nella prospettiva di un loro utilizzo prospettico in protocolli terapeutici multicentrici, può derivare solo da studi assistiti da controlli di qualità.

Relativamente al secondo aspetto, quello biofunzionale, la biologia cellulare e più recentemente quella molecolare hanno aperto ampie prospettive conoscitive, e quest'area di ricerca è in continua e progressiva espansione. In particolare la ricerca biologica – inizialmente rivolta a conoscere i meccanismi di ormonosensibilità e dipendenza, il ritmo proliferativo delle cellule tumorali, e a identificarli come indicatori di aggressività biologica e clinica del tumore – è stata recentemente orientata a nuovi obiettivi, resi possibili dalle conoscenze acquisite dopo l'avvento della biologia molecolare.

Le aree di maggiore e crescente sviluppo, dalle quali sono emersi indicatori prognostici validati o in via di validazione, possono essere così riassunte:

- *recettori per ormoni steroidei*, estradiolo (ER) e progesterone (PgR), come espressione di differenziamento, valutati con metodiche quantitative in charcoal destrano, o immunometriche e semiquantitative in immunoistochimica; si tratta di un'importante informazione da acquisire, non solo come fattore prognostico, ma anche come importante indicatore di risposta al trattamento;
- *attività proliferativa*: le conoscenze di base sul ciclo cellulare hanno consentito la proposta di diversi approcci, rivolti essenzialmente a quantificare la frazione di cellule in fase S (ossia nella fase di sintesi del DNA), o l'intera frazione di cellule proliferanti. Fanno parte dei primi indicatori il TLI o il BrdU LI, basati sull'incorporazione di timidina o

bromodesossipurina in cellule vitali e valutati con tecniche autoradiografiche e immunoistochimiche o citofluorometriche, o la fase S citofluorometrica (SCFM), definita in base al contenuto nucleare di DNA valutato in citofluorometria a flusso.

- Del secondo gruppo fanno parte approcci diversi basati sulla rilevazione di enzimi (DNA polimerasi, timidinochinasi) o di antigeni (Ki67, PCNA) legati al processo proliferativo, e perciò supposti presenti in tutte le cellule proliferanti, o di proteine legate alle regioni organizzatrici del nucleolo (AgNORs).
- Le diverse variabili sono state più o meno studiate e sono attualmente a un diverso grado di validazione dal punto di vista prognostico. Il TLI è stato concordemente validato come parametro prognostico in tutti gli studi, grazie al suo significato biologico e clinico e all'esistenza di un controllo di qualità nazionale a cui partecipano tutti i gruppi coinvolti nella sua determinazione. Per il BrdU LI, anche se il principio su cui si basa è simile al precedente, l'evidenza di attendibilità e riproducibilità del metodo è più limitata. La fase SCFM, nonostante il controllo di qualità in atto, non ha dato ancora garanzia univoca sul suo significato prognostico nel carcinoma mammario. I risultati relativi al Ki67, rilevato con l'anticorpo anti Ki67 o con il MIB1, non appaiono ancora adeguatamente consolidati e univoci in casistiche di tumori al primo stadio, cioè in condizioni di storia naturale, mentre quelli relativi a PCNA ed AgNORs sono ancora troppo scarsi.
- *Ploidia*, ovvero contenuto nucleare di DNA, generalmente valutata in citometria a flusso su materiale congelato o, con un'affidabilità metodologica inferiore, su materiale fissato con formalina e incluso in paraffina. La presenza di cellule aneuploidi, ovvero con contenuto anomalo di DNA, è indicativa di precoce ripresa di malattia. Tuttavia tale risoluzione prognostica tende a perdersi nel tempo;
- *Invasività metastatica*: sono state descritte alcune proteine coinvolte direttamente nel processo di metastatizzazione, quali i recettori per laminina, gli attivatori, del plasmogeno e alcune proteasi come la collagenasi I o la catepsina D. Quest'ultima, più spesso studiata, non ha fornito risultati univoci, mentre per le altre molecole i risultati interessanti ottenuti richiedono una conferma;
- *Oncogeni, protooncogeni e geni oncosoppressori*: *p53*, un gene oncosoppressore mutato nel 25-30% dei carcinomi mammari, la cui espressione valutata in immunoistochimica con diversi anticorpi (PAb1801, DO7, CM1) è un importante indicatore prognostico. Numerosi studi hanno dimostrato che in pazienti allo stadio primo, trattate solo con terapia locoregionale, ossia in situazione di storia naturale, la ripresa di malattia è circa due volte più elevata per i tumori che esprimono *p53*. Questo significato prognostico, osservato anche sulla sopravvivenza in studi pilota, è stato confermato attraverso studi di validazione. Pertanto l'espressione di *p53* può essere proposta come determinazione routinaria, fatti salvi alcuni aspetti metodologici, relativi soprattutto al tipo e ancora più alla durata della fissazione istologica;
- *nm23*: è un gene regolatore della proliferazione cellulare. Una sua diminuita espressione e/o la perdita allelica sembrano essere associate a una prognosi peggiore. Tale osservazione, e soprattutto

l'indipendenza dallo stadio patologico, richiedono tuttavia ulteriori conferme;

- *c-erbB-2* o *neu*: la sua iperespressione si associa generalmente a una prognosi peggiore, con dimostrazioni però più contrastanti per i tumori N e più concordi nei tumori N+, trattati con polichemioterapia;
- *bcl-2*, un protooncogene la cui espressione previene la morte programmata o apoptosi. L'assenza di espressione è un importante fattore prognostico sfavorevole, tuttavia il suo ruolo non è indipendente da quello di *p53* con la quale è significativamente e inversamente correlato.

3.1 Metodologie per la conferma e l'utilizzo dei fattori prognostici biologici

Dalla lettura di questo capitolo emergono alcuni aspetti importanti piomettabili nel futuro. Un primo aspetto è rappresentato dalla necessità di definire correttamente le potenzialità e i limiti delle diverse variabili morfologiche, cellulari e molecolari, espressione dei diversi processi di differenziazione, proliferazione, morte cellulare ed invasività, quali indicatori prognostici indipendenti. Un loro utilizzo clinico nell'identificazione di sottogruppi a diverso rischio e nella modulazione del trattamento richiede l'osservanza di alcune linee guida sintetizzate nel seguente schema. In particolare, per ogni variabile per la quale sia stato provato un significato prognostico, dovranno essere definite le condizioni metodologiche ottimali e la correttezza dell'esecuzione metodologica e della determinazione. L'accertamento prognostico dovrà essere condotto in prima istanza su un'adeguata casistica di tumori trattati solo con terapia locoregionale, e successivamente confermato con uno studio possibilmente intergruppo su una più ampia casistica con le stesse caratteristiche clinico-patologiche.

Questa procedura è attualmente seguita solo da pochi gruppi e sarà tra i compiti di un futuro progetto finalizzato CNR, insieme ad iniziative promosse dalle due Società italiane di cancerologia (SIC) e di oncologia medica (AIOM), operare una diffusione in campo nazionale. L'analisi multivariata e l'utilizzo integrato delle diverse informazioni, fornite da indicatori biologici e da fattori clinicopatologici di significato consolidato, attraverso modelli decisionali e reti neurali, dovranno definire da un lato il significato prognostico indipendente – e pertanto l'importanza d'inserire nuove variabili nella batteria dei fattori prognostici– e dall'altro consentiranno l'identificazione di sottogruppi a diverso rischio, necessaria per l'atteggiamento terapeutico.

Per alcune variabili (ER, PgR, TLI, S-CFM, ploidia) i controlli di qualità sono già in corso e le verifiche cliniche completate, per altri (*p53*, *bcl-2*, *neu*, catepsina D) i controlli di qualità sono in fase di avvio e le

verifiche cliniche a livello di studi di conferma, per altre invece (*nm23*, recettori per laminina) i controlli di qualità non sono ancora stati avviati, mentre si attendono gli studi di conferma. Se tale mentalità scientifica verrà adeguatamente accettata e assimilata, la razionalizzazione del trattamento che ne conseguirà potrà consentire un vantaggio terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario anche in assenza di farmaci nuovi e più selettivi o efficaci rispetto a quelli disponibili.

4.0 Diagnostica del carcinoma mammario

4.1 Tecniche e metodologie: presupposti per una corretta attività diagnostica

Obiettivo primario è trovare tumori iniziali possibilmente nella fase preclinica (non palpabili), essendo noto che la terapia chirurgica non demolitrice e la maggior curabilità della neoplasia sono strettamente legati all'anticipo diagnostico. Obiettivo non meno importante è la diagnosi corretta delle lesioni benigne al fine di evitare stati di ansia e biopsie inutili.

Autoesame

Non è una tecnica sensibile per identificare lesioni in fase preclinica. Essa ha tuttavia un ruolo potenzialmente importante. Se eseguita in modo corretto, consente infatti la conoscenza delle proprie mammelle da parte della donna, evitando falsi allarmi derivanti dalla scoperta di pseudonoduli; può inoltre facilitare una diagnosi tempestiva di lesioni palpabili ma relativamente piccole, avviando senza ritardi l'iter diagnostico ed il successivo programma terapeutico. Allorché si adottino tecniche d'indagine preclinica, infine, può fornire utili indicazioni diagnostiche per le lesioni che si manifestano nel periodo che intercorre fra i controlli periodici previsti (i cosiddetti carcinomi intervallo).

È consigliabile che l'autovisita sia insegnata dal medico curante e che la stessa venga ripetuta al termine di ogni flusso mestruale, se presente, oppure con cadenza mensile nelle donne in menopausa.

Esame clinico

L'esame clinico consente in alcuni casi la diagnosi di tumori in fase iniziale, ma ha molti altri compiti. Anzitutto una corretta

informazione: è l'occasione migliore e forse l'unica per informare la donna su alcuni aspetti di fisiologia della mammella; per ridurre la sua ansia nei confronti di malattie benigne; per spiegarle il ruolo dell'autoesame; per stimolarla ad accettare i programmi di prevenzione secondaria; per indirizzarla verso i centri diagnostici più qualificati. È inoltre fondamentale per la ricerca di lesioni focali ai fini diagnostici: l'esame clinico spesso non fornisce la certezza di benignità, né permette di escludere con sicurezza la malignità; in effetti i noti segni clinici di neoplasia (nodulo duro e a contorni irregolari, retrazione della cute, edema, scarsa mobilità della tumefazione, secrezione ematica o sieroematica monoporica, alterazioni del capezzolo, adenopatia ascellare) hanno un buon valore predittivo positivo solo per le forme più avanzate.

Va comunque sempre ricordato che il sospetto clinico di neoplasia merita un accertamento bioptico anche in presenza di negatività dei test strumentali, e che l'esame clinico dovrebbe far parte integrante degli accertamenti diagnostici fornendo guida all'esecuzione ed aiuto all'interpretazione.

Mammografia

È l'unica tecnica che permette l'esplorazione della mammella in tutta la sua completezza, ed è quella che offre la maggiore sensibilità, in particolare per i tumori in fase iniziale: su 100 tumori di diametro inferiore a 1 cm, infatti, la mammografia ne può svelare oltre 90, le altre tecniche 40 o meno. L'evoluzione tecnologica della mammografia, avvenuta negli anni ottanta, ha reso questa tecnica più affidabile anche nelle donne al di sotto dei 50 anni.

La mammografia non è comunque esente da errori, e bisogna avere una conoscenza sufficiente dei suoi limiti per evitare una falsa tranquillità. La mancata dimostrazione di un carcinoma può dipendere dall'uso di apparecchiature non idonee, da una non perfetta esecuzione metodologica, da un'interpretazione errata, ma anche dal fatto che il tumore può non lasciarsi riconoscere a causa della sua particolare struttura o a causa del contesto morfostrutturale nel quale si sviluppa.

I segni mammografici più frequenti di carcinoma sono la formazione noduliforme radiopaca a contorni irregolari e la presenza di focolai di piccole calcificazioni (150300 micron). Quest'ultimo segno è presente nella metà circa dei carcinomi scoperti in fase preclinica.

Ecografia

Non può essere usata come unica tecnica diagnostica per la diagnosi del carcinoma. Per quanto si usino apparecchiature sofisticate, l'ecografia non consente l'esplorazione globale di tutto l'organo, non

mostra molte microcalcificazioni (frequentissima spia di tumori in fase iniziale) e non permette la sicura diagnosi differenziale tra lesioni solide benigne e maligne. La sensibilità dell'ecografia nei carcinomi di piccole dimensioni rimane bassa (inferiore al 40%) in qualsiasi fascia di età, e quindi è sempre errato consigliare l'ecografia come alternativa alla mammografia ai fini della diagnosi del tumore in fase iniziale.

L'ecografia è da considerarsi invece molto utile sia per diagnosticare in modo atraumatico molte lesioni benigne (per esempio le cisti) rilevate clinicamente o mammograficamente, sia per reperire in modo facile le lesioni in fase preclinica mostrate con mammografia, per indirizzare agoaspirazione e biopsia chirurgica.

Sono necessarie sonde a elevata frequenza, anche superiore ai 10 MHz, uso corretto delle curve di guadagno e della localizzazione, grande esperienza dell'operatore, e conoscenza adeguata della patologia mammaria.

Agoaspirazione e microbiopsia

È una tecnica di ausilio all'esame clinico e alle metodiche d'imaging, al fine d'identificare la natura di masse o alterazioni sospette. L'indagine può essere eseguita, a seconda delle circostanze, su guida clinica oppure su guida ecografica oppure ancora mammografica. In mani sufficientemente esperte l'esame citologico per agoaspirazione ha una sensibilità per il carcinoma del 90-95%, specificità maggiore del 99% e tasso d'inadeguati inferiore al 10%. La citologia non permette di distinguere il carcinoma infiltrante dal carcinoma in situ. La quota di esami citologici inadeguati su agoaspirazione è maggiore nelle lesioni benigne. Inoltre in presenza di lesioni piccole, profonde, non ben localizzate clinicamente, è necessario ricorrere ad un esame guidato sotto guida ecografica o mammografica. La sequenza dell'agoaspirazione, nell'iter diagnostico, può essere variabile a seconda dell'entità del dubbio o del sospetto.

Galattografia

L'opacizzazione del dotto secernente con contrasto radiopaco consente di mostrare l'eventuale presenza di proliferazioni endoluminali. L'esame è indicato in casi di secrezione monoporica ematica o sieroematica, e in presenza di citologia sospetta.

EcocolorDoppler medicina nucleare, risonanza magnetica, tomografia computerizzata

Il contributo diagnostico offerto da queste tecniche è ancora in fase di verifica, ed è strettamente legato all'apparecchiatura disponibile e alla metodologia impiegata. Il ricorso a questi esami, quindi, può

essere giustificato solo in casi selezionati ed in rapporto alle realtà locali.

Reperimento di lesioni non palpabili

Nei casi di persistenza di dubbio diagnostico, il rinvio a controlli periodici non è più accettabile. Sfruttando l'immagine dinamica dell'ecografia (quando la lesione è riconoscibile con la stessa) o utilizzando accessori dei comuni mammografi che si basano sul principio della radiostereotassi, è possibile inserire la punta di un ago anche in lesioni di pochi millimetri e ottenere aspirazione di materiale cellulare in quantità sufficiente a porre precise diagnosi citologiche o istologiche.

Sfruttando le stesse tecniche è possibile inserire in una piccola lesione sospetta un repere metallico o del carbone inerte, e facilitare il successivo intervento di exeresi chirurgica.

4.2 Controlli di qualità

La necessità di diagnosticare tumori di piccole dimensioni in situazioni asintomatiche pone problemi di scelta non facili per evitare da un lato ritardi e dall'altro un troppo frequente ricorso a interventi biotici per lesioni non maligne. Il rapporto fra numero di biopsie e caso di carcinoma, in presenza di alterazioni non palpabili, può essere molto diverso (da 8:1 a 0,5:1) in rapporto anche all'atteggiamento del radiologo e a potenziali problemi di ordine medicolegale. Prescindendo comunque da tali aspetti o anche tenendoli in conto, vi è la necessità assoluta che tutti gli accertamenti diagnostici strumentali siano eseguiti in modo corretto e attraverso l'impiego di rigorosi test di controllo di qualità. Il più rilevante e urgente è il controllo della qualità e della dose in mammografia. In condizioni operative non controllate si possono eseguire mammografie con dosi superiori a quelle mediamente necessarie e si possono produrre immagini di bassa qualità. Il controllo e l'assicurazione di qualità in mammografia richiede il coinvolgimento interdisciplinare di varie figure professionali (radiologo, fisico sanitario, tecnico sanitario di radiologia medica) e l'uso di una strumentazione appropriata.

4.3 Iter diagnostici

Per disegnare un corretto iter diagnostico è utile effettuare una prima distinzione fra i quesiti diagnostici riferiti alla donna sintomatica e quelli alla donna asintomatica, e una seconda distinzione fra la donna in premenopausa oppure con età inferiore a 50 anni, e la donna in postmenopausa o con età di 50 anni e oltre.

Donne sintomatiche

I sintomi ed i segni clinici riferiti alla donna sintomatica sono sostanzialmente diversi nella donna in premenopausa e nella donna in postmenopausa. Nella prima le alterazioni morfofunzionali indotte dalle influenze ormonali e dalle loro modificazioni cicliche configurano uno spettro praticamente illimitato di situazioni cliniche. Denominazioni quali mastopatia disfunzionale, mastopatia benigna o mastopatia fibrocistica si sforzano di raggrupparle, partendo da quadri minimi quale quello di mammelle caratterizzate semplicemente da una configurazione ghiandolare più ricca e densa di quella abituale, fino a quadri conclamati, che comprendono la formazione di grosse cisti.

Nella donna in premenopausa la presenza di dubbi e di incertezze interpretative, l'evocazione di falsi allarmi e la potenziale richiesta di prestazioni diagnostiche è molto rilevante, quantitativamente del tutto sproporzionata rispetto alla comparsa di allarmi veri, sostenuti più spesso dalla presenza di una massa clinicamente dubbia o sospetta.

Nella donna in postmenopausa, con situazioni sfumate e intermedie nelle età di passaggio, la scena dei sintomi e dei segni clinici cambia radicalmente. Scompare la serie di falsi allarmi o d'incertezze evocate dalle alterazioni morfofunzionali cliniche, e la maggior parte dei segni e dei sintomi rilevati dalla donna rappresentano veri allarmi in senso oncologico.

Nella donna in premenopausa la funzione principale del medico di base e dello specialista clinico è individuare, attraverso l'anamnesi e l'esame clinico, eventualmente integrato da indagini strumentali (quali per esempio lo svuotamento di grosse cisti con agoaspirazione), situazioni palesemente attribuibili ai quadri disfunzionali o alla cosiddetta inastopatia fibrocistica.

Un'altra funzione fondamentale del medico è educare via via la donna a ben interpretare da sola, con la cosiddetta autovisita, o attraverso periodici esami clinici, tali quadri senza ricorrere in linea di principio a indagini strumentali.

Va comunque ricordato che la diagnosi clinica del carcinoma mammario, anche se palpabile, può essere più difficile nelle donne giovani e che al di sopra dei quarant'anni l'interpretazione diagnostica con il ricorso a esami strumentali ed eventuale citologia per agoaspirato è fondamentale.

Nella donna in premenopausa, oppure in quella in postmenopausa che presenti masse o altre alterazioni dubbie o sospette, la funzione del medico è arrivare alla diagnosi corretta nel modo più efficiente e

tempestivo possibile servendosi, oltre che dell'esame clinico, anche delle indagini strumentali dimostrate finora efficaci ed efficienti. Esse sono costituite da una sorta di tripletta che comprende la mammografia, l'ecografia e l'agoaspirato con esame citologico.

A titolo esemplificativo riportiamo di seguito alcune situazioni cliniche (S) di fronte alle quali può trovarsi il medico di medicina generale, e i comportamenti (C) più corretti per affrontarle:

- **S** presenza di segni di malignità all'esame clinico.
- **S** anomalia palpabile senza segni evidenti di malignità
- **S** presenza di noduli multipli bilaterali
- **S** secrezione del capezzolo
- **S** mastodina con esame clinico normale
- **S** la paziente avverte un nodulo, il medico generale no
- **S** ansia evidente verso il cancro della mammella
- **C** attivare in tempi brevissimi sia gli accertamenti diagnostici che la consulenza chirurgica
- **C** individuare caso per caso la procedura diagnostica più idonea in stretto contatto con il radiologo
- **C** clinicamente non rappresenta un segno predittivo di cancro, ma spesso è causa d'apprensione per la donna. Una visita accurata ed un colloquio possono essere sufficienti. Talora si rendono necessari accertamenti diagnostici una tantum
- **C** predittiva di cancro solo la secrezione ematica o sieroematica monolaterale
- **C** presenza di noduli multipli bilaterali
- **C** la percezione della donna va considerata: talvolta essa conosce molto bene il proprio seno. Se ad una successiva visita, programmata tenendo conto del ciclo mestruale, la disparità di giudizio permane, è utile effettuare approfondimenti diagnostici
- **C** è una situazione particolarmente delicata. L'ascolto della paziente e delle sue preoccupazioni reali è determinante, così come è utile spiegare la differenza tra gli aspetti emotivi (paura d'ammalarsi) e la malattia organica. Spesso anche l'esecuzione d'accertamenti non è sufficiente

Per quanto concerne l'assetto organizzativo dei presidi deputati alla diagnostica senologica, non è compito di questo documento entrare nel merito specifico. Tuttavia si ritiene che la struttura e l'operatività di tali presidi debbano essere concepiti e realizzati tenendo conto di:

- interdisciplinarietà del processo diagnostico;
- opportunità di un'organizzazione degli intenti diagnostici che consenta alla donna di compiere un percorso globale ed unitario;
- necessità che tali presidi agiscano da filtro verso le potenziali richieste incongrue (quindi inutilmente costose) d'indagini strumentali.

Donne asintomatiche

Nella fascia di età dai 50 ai 69 anni gli studi randomizzati di screening hanno dimostrato, in modo sostanzialmente univoco, che indagini diagnostiche costituite dalla mammografia, oppure dalla mammografia variamente combinata con l'esame clinico, sono in grado di ridurre di circa il 30-50% la mortalità per carcinoma mammario. Non sempre la riduzione della mortalità è risultata statisticamente significativa nei singoli studi, ma la direzione dell'effetto è stata sempre univoca, e una valutazione metanalitica di tutti i dati è convincente nell'indicare il risultato complessivo sopra descritto.

Attuare un programma di screening mammografico è quindi l'obiettivo da raggiungere. I costi da sopportare per tale intervento sanitario appaiono sostenibili ed accettabili (circa 6-10 milioni di lire per anno di vita salvato), tenendo conto del risparmio derivante dal non dover curare donne in fase avanzata di malattia.

Non bisogna però dimenticare, in accordo con i suggerimenti del Consiglio dell'Unione europea, che lo screening è un programma complesso; deve rispondere a rigidi requisiti di efficienza produttiva e di efficacia, richiede la presenza di competenze professionali, disponibilità economiche immediate e garanzia che le stesse saranno sufficienti per tutta la durata del programma, ampia partecipazione della popolazione con invito personalizzato.

Pur se la responsabilità diagnostica del programma di screening deve essere affidata al radiologo in quanto si utilizza la mammografia, il programma deve essere pianificato da una commissione di esperti locali nel rispetto delle linee guida europee. Sulla base della valutazione di costo-efficacia appare consigliabile invitare al controllo mammografico biennale le donne che hanno tra i 50 ed i 70 anni. In assenza di programmi di screening, le raccomandazioni da dare alle donne che vogliono spontaneamente sottoporsi ad accertamenti diagnostici a scopo preventivo devono tenere conto che:

- il rischio di ammalarsi di tumore della mammella aumenta progressivamente con l'età;
- l'anticipo diagnostico permette comunque la migliore cura, e la mammografia è l'esame di prima scelta; infatti altre tecniche diagnostiche hanno una accuratezza diagnostica più limitata nei carcinomi iniziali.

In conclusione, salvo casi particolari (per esempio la presenza di famiglie ad alto rischio), può essere indicato sottoporsi a test diagnostici con finalità di prevenzione secondaria solo dopo i 40 anni.

Le donne asintomatiche sotto i 50 anni che richiedono un controllo per finalità preventive devono essere consigliate tenendo conto del livello di rischio individuale, dopo un'informazione responsabile sui possibili rischi e benefici della diagnosi precoce.

5.0 Stadiazione del carcinoma mammario

La stadiazione del carcinoma della mammella è rilevante nella programmazione della strategia terapeutica. Per la corretta caratterizzazione di T (tumore) e di N (linfonodi ascellari), l'esame clinico e mammografico (cTNM) ed in particolare l'esame istopatologico (pTNM) costituiscono punti certi e insostituibili di riferimento. Sui criteri e sugli esami diagnostici per la definizione di M (metastasi) c'è un ampio dibattito in letteratura, in particolare sull'utilità clinica delle varie indagini per identificare la malattia metastatica. Le indagini alle quali viene riconosciuto un ruolo sono:

- radiografia del torace;
- ecografia addominale;
- scintigrafia ossea;
- determinazione dei marcatori tumorali (CEA e CA 15-3);
- esami di laboratorio, ed in particolare fosfatasi alcalina, transaminasi e gammaGT

5.1 Radiografia dei torace

La radiografia del torace rientra fra gli esami che vengono eseguiti routinariamente prima dell'intervento operatorio per carcinoma della mammella. La probabilità di cogliere lesioni metastatiche polmonari e pleuriche all'esordio della malattia è molto limitata, in particolare nello stadio primo e secondo.

5.2 Ecografia addominale

La possibilità che con l'ecografia dell'addome siano mostrate localizzazioni epatiche o in altre sedi all'esordio è molto bassa (< 2%). La presenza di metastasi epatiche o di una patologia epatica può influenzare notevolmente la programmazione dei trattamenti

adiuvanti. L'ecografia addominale può perciò entrare fra le indagini di routine all'esordio della malattia.

5.3 Scintigrafia ossea

La sensibilità e la specificità sono elevate. La percentuale delle pazienti che presentano test positivo nel primo e secondo stadio è comunque irrilevante (< 2% circa dei casi). Tale positività aumenta invece molto nel terzo e nel quarto stadio. La sua esecuzione appare indicata quindi solo nel terzo e nel quarto stadio e nelle pazienti sintomatiche nel primo e secondo stadio.

5.4 Marcatori tumorali

In clinica si usano molti marcatori tumorali, in particolare CEA, CA 15-3, CA 125, MCA. I marcatori hanno sensibilità e specificità elevate, ma il numero delle pazienti con marcatori positivi all'esordio è basso, in particolare nei primi stadi. I marcatori hanno, inoltre, un costo di esecuzione elevato. Può essere utile all'esordio della malattia la determinazione dei soli CEA e CA 15-3.

5.5 Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio rientrano nella normale routine preoperatoria della paziente. Sono esami semplici, poco costosi, ma di elevata utilità nella stadiazione. In particolare la fosfatasi alcalina, qualora presenti valori elevati, può essere espressione di malattia metastatica sia al fegato che allo scheletro. Transaminasi e gammaGT presentano pure, qualora elevate, una buona sensibilità come segnale della presenza di malattia metastatica epatica.

Le determinazioni di fosfatasi alcalina, transaminasi, e gammaGT devono essere incluse tra gli esami iniziali della stadiazione diagnostica.

5.6 Conclusioni

Tenendo presenti le considerazioni sopra esposte, lo specialista dovrebbe decidere la qualità e la quantità delle indagini diagnostiche per una corretta stadiazione sulla base di quattro elementi:

- accurata visita clinica della paziente;
- livello di rischio di malattia metastatica sulla base dello stadio patologico (di T e N) e dei fattori prognostici biologici;
- presenza o assenza di sintomatologia riferita dalla paziente;
- validità dei test nell'identificare la malattia metastatica.
-

6.0 Classificazione TNM

La stadiazione del carcinoma mammario, secondo il sistema TNM è universalmente accettata per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e per valutare i risultati. Consente una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica in un dato momento, ricorrendo a tre parametri:

- l'estensione del tumore primario (fattore T);
- l'estensione del coinvolgimento linfonodale (fattore N);
- le metastasi a distanza (fattore M).

La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore ad uno stadio che ha una prognosi e una terapia proprie. La stadiazione clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima d'intraprendere qualsiasi terapia. La stadiazione chirurgica (sTNM) consente l'acquisizione di elementi aggiuntivi sull'estensione del processo neoplastico nelle pazienti sottoposte a resezione mammaria. La stadiazione patologica (pTNM) consente infine precisazioni sul materiale patologico asportato nel corso dell'exeresi chirurgica, mentre la stadiazione autoptica (aTNM) fornisce informazioni post mortem.

6.1 Classificazione clinica

- **T Tumore primitivo**
 - Tx** Il tumore primitivo non può essere definito
 - T0** Non segni del tumore primitivo
 - Tis** Carcinoma in situ; carcinoma intraduttale, o carcinoma lobulare in situ o malattia di Paget ⁽¹⁾ del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore
 - T1** Tumore di 2 cm o meno nella dimensione massima
 - T1a** Tumore di 0,5 cm o meno nella dimensione massima
 - T1b** Tumore superiore a 0,5 cm ma non più di 1 cm nella dimensione massima
 - T1c** Tumore superiore a 1 cm ma non più di 2 cm nella dimensione massima
 - T2** Tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima
 - T3** Tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima
 - T4** Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute ⁽²⁾
 - T4a** Estensione alla parete toracica
 - T4b** Edema (inclusa la pelle a buccia d'arancia), od ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella
 - T4c** Presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b
 - T4d** Carcinoma infiammatorio ⁽³⁾
- **N Linfonodi regionali**
 - Ni** I linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio se precedentemente asportati)
 - N0** Non metastasi nei linfonodi regionali
 - N1** Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili
 - N2** Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture

- N3** Metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali
- **M** *Metastasi* a distanza
- Mi** La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
- MO** Non metastasi a distanza
- M1** Metastasi a distanza (comprese le metastasi nei linfonodi sopraciliari)

(1) La malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore.

(2) La parete toracica include le coste, i muscoli intercostali ed il muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali.

(3) Il carcinoma infiammatorio della mammella è caratterizzato da un diffuso indurimento infiammatorio della cute con bordo crispelatoide, di solito senza una massa sottostante palpabile. Se la biopsia della cute è negativa e non vi è un cancro primitivo localizzato misurabile, quando la diagnosi clinica è di carcinoma infiammatorio (T4d) nello staging patologico la categoria T va indicata come pTx. Quando si effettua la classificazione pT, come dimensione del tumore va considerata la componente invasiva. Se esiste un'ampia componente in situ (ad esempio 4 cm) ed una limitata componente invasiva (ad esempio 0.5 cm) il tumore va codificato pT1a. L'affondamento della cute, la retrazione del capezzolo, le altre modificazioni cutanee, fatta eccezione per quelle di T4, possono esservi nei T1, T2 o T3 senza modificarne la classificazione.

6.2 Classificazione patologica

pT *Tumore primitivo*

Per la classificazione patologica è necessario l'esame del carcinoma primitivo. Se vi è infiltrazione macroscopica dei margini di resezione, il tumore primitivo viene classificato pTx, mentre la classificazione pT è possibile quando l'infiltrazione del margine di resezione è rilevabile solo microscopicamente. Le categorie pT corrispondono alle categorie T.

pN *Linfonodi regionali*

Per la classificazione patologica è necessaria l'asportazione e l'esame *almeno* dei linfonodi della parte inferiore dell'ascella (I livello). Tale asportazione comprende normalmente 6 o più linfonodi.

pNx I linfonodi regionali non possono essere definiti (non sono stati prelevati per venire esaminati o sono stati rimossi in precedenza)

pN0 Non metastasi nei linfonodi regionali

pN1 Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali

pN1a Solo micrometastasi (non superiori a 0.2 cm).

pN1b Metastasi in linfonodi (qualcuna superiore a 0.2 cm)

pN1b_i Metastasi in 1+3 linfonodi fra 0.2 e 2.0 cm nella dimensione massima

pN1b_{ii} Metastasi in 4 o più linfonodi tra 0.2 e 2.0 cm nella dimensione massima

pN1b_{iii} Estensione oltre la capsula di una metastasi linfonodale inferiore a 2 cm nella dimensione massima

pN1b_{iv} Metastasi in un linfonodo di 2 cm o più nella dimensione massima

pN2 Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad alte strutture

pN3 Metastasi in linfonodi mammari interni omolaterali

6.3 Classificazione in stadi

Stadio	Classificazione TNM
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II A	T0, N1, M0 T1, N1, M0*
II B	T2, N0, M0 T2, N1, M0
III A	T3, N0, M0 T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N1, M0 T3, N2, M0
III B	T4, qualsiasi N, M0 qualsiasi T, N3, M0
IV	qualsiasi T, qualsiasi N, M1

7.0 Trattamento chirurgico

Le numerose ricerche condotte nell'ambito dei tumori della mammella hanno provocato un mutamento radicale dell'approccio terapeutico a questa neoplasia. Alla svolta hanno soprattutto contribuito l'evoluzione delle tecniche diagnostiche strumentali e le conoscenze più approfondite sulla storia naturale e biomolecolare del carcinoma mammario.

I risultati di studi clinici controllati hanno dimostrato la migliore efficacia, nel controllo locoregionale di tumori di piccole dimensioni, di trattamenti chirurgici conservativi associati alla radioterapia, rispetto alla tradizionale chirurgia demolitiva; inoltre il diffondersi di trattamenti sistemici adiuvanti ha portato ad un significativo incremento della sopravvivenza libera da malattia, con una riduzione della mortalità. La maggior frequenza e periodicità con cui le donne si sottopongono ad esami clinico-strumentali, anche in assenza di sintomi obiettivi, consente oggi di diagnosticare lesioni neoplastiche di piccole dimensioni, in molti casi clinicamente occulte. Grande importanza va sempre più assumendo la stretta collaborazione del chirurgo oncologo con il chirurgo plastico, sia nella ricostruzione del seno dopo l'intervento di mastectomia, sia soprattutto nel migliorare i risultati estetici della chirurgia conservativa. Tecniche di rimodellamento o di ricostruzione con peduncoli ghiandolari possono portare a buoni risultati estetici anche negli interventi in cui la sede del tumore condizionava in passato la cosmesi.

Inoltre chirurgie correttive bilaterali, adottate al momento del trattamento primario, da un lato possono ottimizzare la simmetria delle due mammelle e dall'altro consentono di esplorare ed esaminare istologicamente porzioni della ghiandola controlaterale.

Nonostante questo, esiste ancora incertezza nel trattamento globale del tumore mammario e studi clinici controllati sono in corso per dare risposta ai quesiti che riguardano sia alcune indicazioni chirurgiche sia l'integrazione ottimale con la terapia medica primaria e precauzionale, in funzione soprattutto della predittività di risposta farmacologica. Esistono tuttavia molte indicazioni consolidate, applicabili nella maggior parte dei casi, da parte di medici che operano nelle diverse strutture sanitarie del Paese. A queste indicazioni si fa qui riferimento.

7.1 Glossario degli interventi chirurgici

Resezione mammaria limitata

- Asportazione di una piccola porzione di tessuto mammario comprendente il tumore. Sinonimi: tumorectomia, biopsia escissionale.

Resezione mammaria ampia

- Asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore, con un margine non inferiore ad un centimetro di parenchima mammario circostante macroscopicamente sano.

Quadrantectomia

- Asportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria con la cute soprastante e la sottostante fascia del muscolo pettorale. Il margine di tessuto sano circostante il nodulo non deve essere inferiore ai 3 centimetri.

Mastectomia totale o semplice

- Asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante.

Mastectomia radicale

- Il termine radicale non è oggi più impiegato, in quanto il concetto di radicalità va considerato un obiettivo sia della chirurgia demolitiva sia della conservativa.

Mastectomia sottocutanea

- Asportazione della ghiandola mammaria rispettando la cute soprastante.

Mastoplastica riduttiva

- Riduzione di parte della ghiandola mammaria per ridurre la ptosi.

Mastopessi

- Rimodellamento ghiandolare con riduzione della cute per ridurre la ptosi mammaria.

Dissezione ascellare di primo livello

- Asportazione dei linfonodi situati lateralmente al muscolo piccolo pettorale.

Dissezione ascellare totale

- Asportazione di tutti i linfonodi ascellari con o senza asportazione del muscolo piccolo pettorale.

7.2 Indicazioni cliniche

Carcinomi non invasivi

- Carcinoma lobulare in situ. Rappresenta una lesione spesso di occasionale riscontro istologico dopo intervento per resezione mammaria limitata. Attualmente si consiglia una politica di attesa, che prevede solo periodici controlli.
- Carcinoma intraduttale. Per lesioni di piccole dimensioni o costituite da un piccolo gruppo di microcalcificazioni, l'intervento di scelta è la resezione mammaria ampia. Per lesioni multifocali, ma limitate a un settore della mammella, può essere effettuata una quadrantectomia. In ambedue i casi è opportuno associare la radioterapia sul restante parenchima mammario. Per lesioni diffuse o che interessano più quadranti, la mastectomia totale con ricostruzione plastica è l'intervento di scelta. La dissezione ascellare non è indicata.

- Malattia di Paget, con o senza nodulo sottostante. Il trattamento di scelta è l'asportazione di un cilindro di parenchima centrale seguita da radioterapia. Se alla malattia di Paget si associa un carcinoma infiltrante, l'intervento conservativo con dissezione ascellare è indicato esclusivamente nei casi in cui il nodulo sia situato centralmente, con dimensioni che non superino 13 cm. Tutti gli altri casi dovrebbero essere trattati con la mastectomia totale più dissezione ascellare.

Carcinomi invasivi

- T = 3 cm (T1-T2). L'intervento di scelta è la resezione mammaria ampia o la quadrantectomia più dissezione ascellare totale e radioterapia complementare (50 Gy+boost sull'area tumorale). Per tumori superiori ai 2 cm, in mammelle di piccole dimensioni, va considerata l'opzione della mastectomia totale con dissezione ascellare totale con o senza ricostruzione protesica immediata.
- T = 3 cm (T2-T3). Una prima opzione è la mastectomia totale e dissezione ascellare totale con o senza ricostruzione immediata. Una seconda opzione è la chemioterapia primaria per tre cicli, e la successiva quadrantectomia più dissezione ascellare totale e radioterapia (previa valutazione clinico-strumentale della regressione dimensionale del tumore). La mastectomia totale e la dissezione ascellare totale vanno eseguite in caso di stazionarietà o di progressione della neoplasia in corso di trattamento preoperatorio. La terza opzione è la quadrantectomia, la dissezione ascellare e la radioterapia con il rimodellamento plastico bilaterale (in rapporto al diametro del tumore, alla sede e al volume della mammella). L'asportazione del muscolo grande pettorale è richiesta solo quando questo è infiltrato dalla neoplasia. La scelta di una delle tre opzioni potrà risultare dal franco colloquio tra il medico e la paziente, e da un'attenta valutazione di vantaggi e svantaggi connessi con le tre diverse opzioni.
- T4. Il trattamento di elezione è di tipo sistemico (chemioterapia ormonoterapia), eventualmente integrato dalla radioterapia. Il trattamento chirurgico rappresentato dalla mastectomia con la dissezione ascellare totale, con o senza l'asportazione dei muscoli pettorali, ha finalità citoriduttive nella strategia globale del trattamento, verificata la regressione clinica della neoplasia. In caso di lesioni a lenta crescita e tecnicamente operabili, la chirurgia immediata può essere considerata come terapia di prima scelta.

Carcinoma mammario non palpabile

La lesione, identificata dalla mammografia e/o dall'ecografia e clinicamente occulta, deve essere localizzata preoperatoriamente. È raccomandabile eseguire una radiografia del pezzo asportato quando la lesione non è apprezzabile, sia per confermarne l'avvenuta asportazione, sia per orientare il patologo per l'esame istologico. Il

trattamento chirurgico non si discosta da quello previsto per il carcinoma palpabile.

Metastasi ascellari senza evidenza di tumore primario

È indicata la dissezione ascellare totale dell'ascella in blocco con il prolungamento ascellare della mammella, seguita da radioterapia sulla mammella, tenendo presente che la radioterapia comprenderà l'intera mammella fino alla dose di 60 Gy; è inoltre indicata una terapia sistemica precauzionale.

Carcinoma in gravidanza

Per i casi operabili le indicazioni sono le stesse delle pazienti non gravide. La radioterapia dopo chirurgia conservativa non dovrebbe iniziare prima del quarto mese di gravidanza. Dal settimo al nono mese è preferibile differire la radioterapia dopo espletamento del parto. Per le pazienti al primo trimestre di gravidanza che richiedono un trattamento chemioterapico, primario o adiuvante, può rendersi necessaria l'interruzione, dopo un attento consenso informato della paziente. Quando la gravidanza è avanzata, si può anticipare il parto per consentire il trattamento chemioterapico, anche se non si può escludere l'uso della chemioterapia nell'ultimo trimestre di gravidanza.

Recidiva locale dopo chirurgia conservativa

Quando la recidiva locale compare al di sotto della cicatrice chirurgica della precedente quadrantectomia, ed è di piccole dimensioni, può essere presa in considerazione un'ulteriore ampia resezione mammaria. Di regola non è richiesta la radioterapia, a meno che non sia stata effettuata in occasione del trattamento primario. In tutti gli altri casi è indicata la mastectomia totale.

Carcinoma della mammella in età senile

Nelle pazienti al di sopra dei 70 anni il trattamento non si discosta di regola da quello eseguito nelle altre età. Tuttavia possono esistere situazioni molto eterogenee in rapporto da un lato alle caratteristiche anatomobiologiche del tumore, dall'altro all'eventuale presenza di patologie associate. Su questa base sono spesso opportuni trattamenti personalizzati con endocrinoterapia primaria, senza trattamento chirurgico locale, o variamente associata a un trattamento chirurgico limitato (ampia resezione in anestesia locale, dissezione ascellare di primo livello) o ad un trattamento radiante.

Sarcomi della mammella

L'esatta natura della lesione può essere definita solo dall'esame istologico. L'intervento di scelta è la mastectomia totale. Interventi più limitati, come la quadrantectomia o l'ampia resezione mammaria, possono essere considerati per sarcomi di piccole dimensioni in cui è possibile ottenere un ampio margine di tessuto sano circostante.

Carcinoma della mammella maschile

L'intervento di scelta prevede la mastectomia totale con dissezione completa del cavo ascellare.

7.3 Il controllo di qualità

È ormai noto che nella chirurgia oncologica l'esperienza e l'abilità del chirurgo rappresentano uno dei fattori più importanti per il risultato finale. Malgrado ciò, finora pochi sforzi sono stati fatti per valutare la qualità del trattamento chirurgico, probabilmente per le difficoltà di codificare e valutare correttamente l'intera procedura.

Nel carcinoma della mammella il controllo di qualità richiede innanzitutto la verifica dell'applicazione di protocolli terapeutici stabiliti. Standard adeguati sono necessari per evitare mutilazioni oncologicamente inutili, ottimizzare il controllo locale e la sopravvivenza, oltre che per garantire risultati cosmeticamente validi. Per verificare il raggiungimento degli obiettivi proposti è necessaria una completa e corretta raccolta di dati, che permetta il monitoraggio della qualità tramite la misurazione dei suoi indicatori, che devono riguardare vari momenti dell'intervento chirurgico.

8.0 Trattamenti medici adiuvanti

8.1 Presupposti razionali

Nel carcinoma della mammella in stadio primo e secondo (cosiddetto operabile), il trattamento chirurgico (ed eventualmente radiante, allorché sia indicato) è diretto, per definizione, ad eliminare tutta l'obiettività clinica dovuta alla malattia. Le riprese o recidive, che possono sopraggiungere in vari momenti dopo il trattamento locale, sono da attribuire alla persistenza di focolai microscopici di malattia, le cosiddette micrometastasi. I trattamenti sistemici condotti dopo l'intervento chirurgico con l'obiettivo di eliminare tali micrometastasi sono denominati adiuvanti. Essi sono stati scelti sulla base della loro capacità d'indurre regressioni nella malattia metastatizzata, e comprendono sia trattamenti di tipo endocrino (tamoxifen), sia trattamenti con farmaci citotossici (chemioterapia).

8.2 Indicazioni fornite dalla metaanalisi e dagli studi clinici randomizzati

Una serie di studi clinici randomizzati e una loro metaanalisi, pubblicata nel 1992, hanno dimostrato l'efficacia dei trattamenti medici adiuvanti nel ridurre significativamente le recidive di malattia e le morti a 10 anni. Nel settembre 1995, ad Oxford, sono stati resi noti ai ricercatori i risultati preliminari della stessa metaanalisi a 15 anni.

L'efficacia dei trattamenti medici adiuvanti può venire espressa sia in termini relativi (ossia come riduzione percentuale del rischio di recidiva o di morte, considerando come denominatore le recidive o le morti osservate in assenza di trattamento), sia in termini assoluti (ossia come numero di recidive o di morti considerando per esempio un ipotetico numero di 100 pazienti operate e sottoposte a trattamento adiuvante). È importante la comprensione di questa differenza. Infatti i tre tipi di trattamenti adiuvanti più studiati (chemioterapia, tamoxifen, soppressione ovarica nelle donne con meno di 50 anni) sono in grado di fornire circa la stessa riduzione percentuale del rischio di recidiva a 10 anni (intorno al 25%) e la stessa percentuale relativa del rischio di morte (intorno al 16-25%), qualunque sia l'entità del rischio. Tuttavia in termini assoluti per classi di pazienti che abbiano, per esempio a 10 anni, un rischio di ripresa rispettivamente del 20% e dell'80%, il numero di recidive evitate è stimabile diversamente, ossia pari a 35 oppure a 10-12 per 100 pazienti trattate. Da tali considerazioni emerge che non esistono categorie di pazienti nelle quali il trattamento adiuvante sia da prevedere come inefficace ma che, considerando quelle a basso rischio di ripresa, aumenta notevolmente la probabilità che esso risulti di fatto un sovratrattamento.

8.3 Rischio di recidiva e di morte

Lo stato dei linfonodi ascellari è il fattore prognostico più importante, e la presenza di metastasi ai linfonodi ascellari fa attribuire alle pazienti un rischio di recidiva più elevato (pazienti cosiddette "ad ascella positiva"). Il rischio aumenta con il numero di linfonodi ascellari interessati e diviene sostanzialmente elevato con 4, molto elevato con 10 linfonodi positivi.

Le pazienti a linfonodi ascellari negativi hanno, globalmente, un rischio di ripresa a 10 anni intorno al 30%. All'interno di questo sottogruppo è stata identificata una serie di fattori prognostici di tipo morfologico (soprattutto il diametro patologico del tumore ed il grado di malignità) e di tipo biologico (soprattutto i parametri indicativi dell'attività proliferativa, quale l'indice di marcatura con timidina

triziata, oppure la percentuale di cellule in fase S alla citofluorimetria, oppure la percentuale di cellule marcate con l'anticorpo Ki 67, e lo stato dei recettori per gli estrogeni ed il progesterone) la cui rilevanza nel definire classi di pazienti a differente rischio di recidiva è stata attualmente più o meno confermata.

8.4 Tipi di trattamento e classi di pazienti

Dei tre tipi di trattamento studiati nella metaanalisi, soltanto la chemioterapia ed il tamoxifen sono attualmente utilizzati. Gli effetti della soppressione ovarica, pur considerati potenzialmente importanti, non vengono attualmente sfruttati nella pratica clinica perché basati su studi disomogenei nella metodologia e nei risultati, condotti prima di quelli con la chemioterapia e con il tamoxifen. I risultati dei trattamenti con la chemioterapia e con il tamoxifen sono quantitativamente diversi in classi di pazienti definite dall'età e/o dallo stato menopausale e/o dallo stato recettoriale. Nelle pazienti con meno di 50 anni o in premenopausa, la maggiore riduzione del rischio di ripresa a 10 anni (pari al 37%) e di morte (pari al 27%) si ottiene con la chemioterapia; in quelle con età maggiore od uguale a 50 anni o in postmenopausa i vantaggi maggiori si ottengono con il tamoxifen rispettivamente pari al 30% e al 22%). La chemioterapia non determina effetti significativamente diversi a seconda dello stato dei recettori per gli estrogeni, mentre il tamoxifen manifesta nette differenze. Infatti nelle pazienti in premenopausa con recettori per gli estrogeni negativi il tamoxifen non dimostra un'efficacia significativa mentre nelle pazienti in premenopausa con recettori positivi anche il tamoxifen determina una buona riduzione del rischio di ripresa e di morte. In postmenopausa invece il tamoxifen determina una riduzione del rischio di ripresa e di morte anche nelle pazienti con recettori negativi, sia pure di entità inferiore a quanto si ottiene in quelle con recettori positivi.

Per ragioni collegate con possibili interazioni negative tra alcuni farmaci della chemioterapia ed il tamoxifen, si consiglia di somministrare in sequenza dapprima la chemioterapia e poi il tamoxifen, qualora si decida di utilizzare entrambi i trattamenti. La tossicità attesa con la combinazione di chemioterapia classica CMF (ciclofosfamide, metotrexate, 5-fluorouracile) comprende soprattutto nausea e vomito, una modesta alopecia, frequentemente leucopenia e piastrinopenia, a volte stomatite, a volte diarrea, più raramente congiuntivite e cistite. La tossicità gastrointestinale, ematologica e mucosica attesa con l'adriamicina a dose piena (75 mg/mq) è superiore, e l'alopecia è totale. Nelle donne in premenopausa la chemioterapia può indurre, con frequenza varia a seconda del tipo di farmaci e dell'età della paziente, un'amenorrea transitoria o definitiva. Il tamoxifen determina raramente effetti secondari importanti ma, in circa uno-due pazienti su mille per anno, induce la

comparsa di un adenocarcinoma dell'endometrio. Si ritiene che i vantaggi determinati dal tamoxifen siano di gran lunga superiori a tale rischio cancerogeno.

8.5 Indicazioni orientative

Qualora il rischio di ripresa sia stimabile attorno al 10% a 10 anni, non viene suggerito di regola alcun tipo di trattamento adiuvante. Appartengono a tale categoria i carcinomi infiltranti di diametro inferiore ad un cm, non palpabili e identificati con la mammografia di screening.

Nelle pazienti in premenopausa con 1-3 linfonodi ascellari positivi si suggerisce una chemioterapia adiuvante con la combinazione CMF classica (ciclofosfamide, metotrexate, fluorouracile) per 6 cicli. Nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi può essere presa in considerazione l'adozione di uno schema costituito da adriamicina a dose piena (75 mg/mq) ogni tre settimane per 4 cicli, seguita dalla somministrazione di CMF per altri 48 cicli. Nelle pazienti in premenopausa ad ascella negativa, ma con uno o più indici morfologici o biologici sfavorevoli e confermati attraverso controlli di qualità (diametro > 2 cm, grado 3, ³H-dT LI o fase S o Ki 67 elevati, recettori negativi) si consiglia la somministrazione della combinazione CMF per 6 cicli. In tutte le pazienti in premenopausa con recettori per gli estrogeni positivi, si consiglia di fare seguire alla chemioterapia la somministrazione del tamoxifen alla dose di 20 mg die per 5 anni. Nelle pazienti in premenopausa ad ascella negativa e a rischio medio-basso, sulla base dei restanti fattori prognostici può essere presa in considerazione la somministrazione del solo tamoxifen in presenza di recettori per gli estrogeni positivi.

Nelle pazienti in postmenopausa di qualsiasi età, con tumori di diametro superiore a un cm, con ascella positiva o negativa, si suggerisce la somministrazione del tamoxifen alla dose di 20 mg die per la durata di 5 anni. Tuttavia, nelle pazienti in postmenopausa di età inferiore a 70 anni, con 1-3 oppure con 4 o più linfonodi positivi, oppure con linfonodi negativi ma con recettori negativi o altri indici morfologici o biologici sfavorevoli, si suggerisce la somministrazione della chemioterapia seguita dal tamoxifen, secondo le stesse indicazioni riportate per le pazienti in premenopausa.

Per le pazienti con età maggiore o uguale a 70 anni, l'eventuale somministrazione della chemioterapia prima del tamoxifen deve essere considerata come scelta opzionale personalizzata.

Per quanto riguarda le modalità della somministrazione della chemioterapia e della radioterapia, allorché siano previsti entrambi i trattamenti, non vi sono dati per indicazioni univoche. Nella maggior

parte dei centri si preferisce somministrare in sequenza dapprima la chemioterapia e poi la radioterapia.

Nel carcinoma mammario non trovano alcuna indicazione i trattamenti adiuvanti con terapie immunologiche o con i cosiddetti farmaci modulatori delle risposte biologiche.

8.6 Alte dosi di chemioterapia con reinfusione di cellule staminali periferiche autologhe

L'efficacia di alte dosi di chemioterapia, seguite dalla reinfusione di cellule staminali periferiche autologhe, nel migliorare la prognosi nelle pazienti a rischio molto elevato di ripresa rappresenta attualmente un quesito di ricerca. Sono stati riportati vantaggi, rispetto a controlli storici trattati con la chemioterapia convenzionale, in pazienti con 10 o più (talora anche con 4 o più) linfonodi ascellari positivi. Studi randomizzati dovranno verificare se tale vantaggio sia da ritenersi valido.

8.7 Chemioterapia primaria o neoadiuvante

La chemioterapia somministrata prima del trattamento locale viene denominata primaria o neoadiuvante. Nel carcinoma della mammella cosiddetto operabile (stadi primo e secondo) la somministrazione di una chemioterapia per 3-4 cicli prima della chirurgia, quando il diametro del tumore è superiore a 2,5-3 cm, è attualmente in fase di valutazione. Esistono comunque già dati sufficienti perché essa possa essere applicata nella pratica clinica, in strutture multidisciplinari qualificate, con l'intento di consentire una chirurgia conservativa allorché questa non sia considerata possibile, per il diametro del tumore, all'epoca della diagnosi. L'efficacia della chemioterapia primaria nel migliorare i risultati in termini di sopravvivenza è invece tuttora un quesito della ricerca. Il modello della chemioterapia primaria si preannuncia comunque come utile ed innovativo per studiare da un lato i rapporti tra fattori predittivi biologici e risposta alla chemioterapia a breve termine e, dall'altro, i rapporti tra risposta a breve termine e prognosi a lungo termine.

9.0 Il carcinoma localmente avanzato e metastatico

9.1 Il carcinoma mammario localmente avanzato

Il carcinoma mammario localmente avanzato è una presentazione rara della neoplasia primitiva, con estensione diretta alla cute o alla parete toracica. Il carcinoma infiammatorio è caratterizzato clinicamente da un diffuso indurimento della cute mammaria, a bordo erisipeloide; è a rapida comparsa e caratterizzato istologicamente dall'infiltrazione dei linfatici del derma.

In entrambe le situazioni i soli trattamenti locoregionali (chirurgia c/o radioterapia) raramente portano alla guarigione: la sopravvivenza a 5 anni è del 20-30% per le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato, senza segni di carcinoma infiammatorio, e del 10% o meno per le pazienti con carcinoma mammario infiammatorio.

Non vi è dimostrazione di superiorità di chirurgia o radioterapia e, poiché in questi gruppi di pazienti la percentuale di recidive locali dopo la sola chirurgia o la sola radioterapia rimane elevata, la combinazione dei due trattamenti può essere presa in considerazione.

La polichemioterapia che include un'antraciclina (doxorubicina o epidoxorubicina), la ciclofosfamide e il fluorouracile determina regressioni in oltre l'80% dei casi (con il 10-20% di risposte complete e alcune risposte complete patologiche). Le regressioni vengono osservate con i primi 3-5 cicli di polichemioterapia.

Anche se non è stata definitivamente dimostrata la superiorità, in studi clinici controllati, l'approccio terapeutico abituale comprende una chemioterapia primaria per 3-5 cicli seguita da trattamento locale (chirurgia e/o radioterapia) ed ulteriore chemioterapia; l'ormonoterapia può essere associata nei casi con recettori ormonali positivi; con tale approccio multimodale sono riportate sopravvivenze del 40-60% a 5 anni.

Nei casi tecnicamente sottoponibili alla chirurgia radicale ab initio non è noto se la chirurgia seguita dalla chemioterapia sia superiore od inferiore alla chemioterapia seguita dalla chirurgia seguita da ulteriore chemioterapia; in considerazione dell'elevata percentuale di recidive locali è comunque indicata l'inclusione della radioterapia nel programma terapeutico.

9.2 Il carcinoma mammario metastatico

Il carcinoma mammario metastatico non può essere trattato con finalità di guarigione, anche se la sopravvivenza mediana è relativamente lunga (24-36 mesi). Le sedi più frequenti di metastasi sono i tessuti molli (linfonodi e cute), lo scheletro, i polmoni ed il fegato.

Si ritiene comunemente che il trattamento antineoplastico con ormonoterapia e/o chemioterapia sia in grado di prolungare la sopravvivenza, indurre una regressione tumorale ed una riduzione dei sintomi nella maggior parte dei casi, nonché migliorare la qualità della vita. Le risposte anche complete hanno comunque una durata limitata. Più linee terapeutiche con farmaci differenti possono essere impiegate in successione, tenendo conto che le probabilità di regressione tumorale e la durata della risposta si riducono con l'evoluzione della malattia.

Anche per le recidive esclusivamente locoregionali deve essere adottata una terapia medica antineoplastica: provvedimenti terapeutici locali possono comunque contribuire al controllo locale della malattia. In taluni studi la combinazione di un trattamento locale radicale e di terapie mediche determina, pur in piccole percentuali, una lunga sopravvivenza.

La scelta del trattamento tra ormonoterapia e chemioterapia va operata sulla base della conoscenza di dati biologici e clinici, che permettano di definire l'aggressività della malattia e predire la risposta alle terapie, quali lo stato recettoriale o gli indici di attività proliferativa del tumore (anche primitivo), l'intervallo libero da malattia fra trattamento della neoplasia primitiva e comparsa delle metastasi, numero e sedi delle localizzazioni metastatiche.

Devono senz'altro essere trattate con chemioterapia le pazienti con malattia aggressiva, rapidamente evolutiva e con localizzazioni viscerali (anche al sistema nervoso centrale), indipendentemente dallo stato recettoriale. Per quanto riguarda gli altri casi, l'ormonoterapia deve essere considerata per localizzazioni esclusivamente ossee o ai tessuti molli, con lungo intervallo libero e recettori ormonali positivi o sconosciuti. La chemioterapia deve essere considerata in caso di breve intervallo libero e recettori ormonali negativi, anche quando le localizzazioni siano non viscerali. Non vi è alcuna indicazione all'associazione di chemioterapia ed ormonoterapia per il trattamento delle metastasi.

La scelta del trattamento ormonoterapico deve tener conto del fatto che non esiste alcuna dimostrazione di superiorità di qualsiasi agente o modalità rispetto all'antiestrogeno tamoxifen come prima linea ormonale; gli analoghi LHRH hanno simile attività in premenopausa.

Soprattutto le pazienti che hanno risposto alla prima linea ormonoterapica possono rispondere favorevolmente ad una seconda linea ormonoterapica al momento della progressione: come seconda linea possono essere considerati gli antiaromatasi (aminoglutetimide e formestane) od i progestinici (medrossiprogesterone acetato e megestrolo acetato). Non esiste alcuna dimostrazione della superiorità della combinazione di più

agenti ormonali. Quando età, condizioni generali e cardiache lo permettono, viene comunemente adottata come prima linea chemioterapica una polichemioterapia includente un'antraciclina (doxorubicina o epidoxorubicina) con ciclofosfamida, con o senza fluorouracile; un'alternativa è costituita dagli schemi tipo CMF. La selezione dello schema è comunque condizionata dal precedente trattamento in fase adiuvante. Regressioni possono essere osservate con lo stesso schema per intervalli di malattia di oltre 12 mesi; per intervalli più brevi è necessario adottare uno schema alternativo.

Pazienti refrattarie o resistenti a una prima linea di chemioterapia possono ancora mostrare regressioni con uno schema di seconda linea includente uno o più fra i molti farmaci attivi quali taxolo, alcaloidi della vinca, mitomicina, mitoxantrone.

Non c'è al momento alcuna dimostrazione che l'aumento delle dosi dei chemioterapici (eventualmente anche a livelli tali da richiedere il supporto di midollo osseo autologo o cellule staminali periferiche) si traduca in un vantaggio per la sopravvivenza; viceversa è sicuramente negativa la riduzione delle dosi al di sotto dei livelli convenzionali.

La durata del trattamento chemioterapico, almeno per quanto concerne la prima linea di trattamento e le pazienti rispondenti, è di almeno 6 cicli: infatti l'ottenimento della risposta è improbabile dopo il sesto ciclo ed il mantenimento della chemioterapia può al più prolungare la sopravvivenza libera da progressione, ma non la sopravvivenza globale. Grande cura deve essere posta nella scelta e nell'applicazione di trattamenti complementari, tra i quali devono essere tenuti presenti:

- la radioterapia ed i presidi ortopedici per metastasi osteolitiche dolenti o di ossa sottoposte a carico;
- la radioterapia per metastasi encefaliche e leptomeningee;
- i difosfonati e gli altri presidi convenzionali per l'ipercalcemia.

10.0 La radioterapia nel carcinoma della mammella

Il ruolo della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario si è andato evolvendo nel tempo, in rapporto alle continue acquisizioni sulla storia naturale della malattia e al progresso tecnologico che ha permesso l'introduzione nell'uso clinico di apparecchiature sempre più sofisticate. In pratica si possono individuare quattro grandi campi di applicazione.

10.1 Radioterapia dopo chirurgia radicale

È noto che focolai neoplastici subclinici possono rimanere nella sede d'intervento, dopo mastectomia, e che la loro incidenza è direttamente proporzionale alle dimensioni del tumore e al numero di linfonodi ascellari interessati. La radioterapia postoperatoria, effettuata su un volume che comprenda la parete toracica e le stazioni linfatiche di drenaggio, sterilizzando tali focolai è in grado di ridurre in maniera significativa l'incidenza di riprese di malattia nel volume irradiato. Nonostante ciò, gli studi condotti non hanno mostrato, di norma, miglioramenti delle percentuali di sopravvivenza nelle pazienti sottoposte a irradiazione rispetto alle pazienti non sottoposte a tale trattamento. La prognosi della pazienti è, infatti, fondamentalmente condizionata dall'eventuale presenza di diffusione ematogena della malattia, già presente al momento della diagnosi sotto forma di micrometastasi non rilevabili con gli strumenti attualmente a disposizione, sul cui controllo la radioterapia non ha un peso significativo.

Alla luce di tutto questo, il ricorso alla radioterapia dopo mastectomia radicale non appare più giustificato nella pratica clinica routinaria. Tale trattamento dovrebbe essere riservato, in associazione a terapie sistemiche, solo a quei casi in cui l'estensione locoregionale della malattia al momento della diagnosi è tale (interessamento della cute della mammella o dei linfonodi sopraclaveari o delle catene mammarie interne) da esporre le pazienti ad un rischio particolarmente elevato di ulteriore evoluzione locoregionale.

10.2 Radioterapia dopo chirurgia conservativa

La chirurgia conservativa, basata sulla rimozione del solo segmento di mammella comprendente la neoplasia, è ormai da considerare la terapia standard per tumori di dimensioni limitate. Il ricorso al trattamento radiante della mammella residua è giustificato, in questi casi, dalla necessità di sterilizzare eventuali foci neoplastici, multicentrici o nel letto operatorio, residuati all'intervento chirurgico. Nonostante siano stati effettuati vari studi, ed altri siano in corso, in cui le pazienti non sono state sottoposte a irradiazione, il trattamento radiante dopo chirurgia conservativa deve essere considerato ancora, nella pratica routinaria, parte integrante dell'approccio conservativo. Il tasso di recidive intramammarie, infatti, in casistiche non selezionate, è di solito inferiore al 10% nelle pazienti sottoposte a irradiazione rispetto al 20-40% di quelle non sottoposte a tale trattamento. Solo in sottogruppi selezionati di pazienti, ancora non del tutto definiti nelle loro caratteristiche, sarà probabilmente possibile, in un prossimo futuro, prendere in considerazione la non effettuazione del trattamento radiante.

10.3 Radioterapia nel trattamento delle recidive locoregionali

La comparsa di una recidiva locoregionale (ripresa di malattia a carico delle stazioni linfatiche di drenaggio, della parete toracica dopo mastectomia radicale o della mammella dopo terapia conservativa) è un evento relativamente frequente nella pratica clinica. Il significato prognostico di tali eventi è diverso in rapporto all'estensione della recidiva, alla durata dell'intervallo libero e alle caratteristiche di aggressività biologica del tumore primitivo. Anche se è riconosciuta una prognosi migliore per le pazienti che vanno incontro a recidive intramammarie isolate (50-70% di sopravvivenza a 5 anni), negli altri casi la recidiva spesso non è altro che un epifenomeno di una disseminazione metastatica destinata a comparire entro i primi anni nell'80-90% dei casi. Nonostante ciò, la sopravvivenza dalla recidiva può essere particolarmente lunga (15-20% a dieci anni) ed il controllo locale della malattia assume quindi, in queste pazienti, un valore fondamentale. Ciò rappresenta infatti un sicuro miglioramento della qualità della vita residua e, nel gruppo di pazienti in cui non si è avuta disseminazione, la guarigione. Mentre in caso di recidiva intramammaria o ascellare il controllo della malattia è affidato alla chirurgia, in tutti gli altri casi la radioterapia gioca un ruolo fondamentale. Nonostante le terapie sistemiche si siano dimostrate efficaci (60-70% di risposte cliniche), il controllo definitivo, senza il ricorso all'irradiazione, è sporadico e in genere di modesta durata.

10.4 La radioterapia nel trattamento della malattia metastatica

Il controllo della malattia metastatica è di necessità affidato a terapie sistemiche, in quanto l'irradiazione, per le sue caratteristiche di terapia locale, non è in grado d'influire significativamente sulla progressione neoplastica. Nonostante questo, la radioterapia ha un ruolo ben definito nel controllo dei sintomi. Il problema della qualità della vita è tutt'altro che trascurabile se si considera che la sopravvivenza mediana dalla diagnosi di metastasi è compresa fra i 2 e i 3 anni, e che sono riportate percentuali di sopravvivenza del 25-35% a 5 anni.

Il ruolo della radioterapia nel trattamento delle metastasi ossee è ormai consolidato per la rapidità con cui viene ottenuto il risultato, per l'alta percentuale di risposte (superiore all'80%) e per la durata della risposta stessa (fino alla morte in più del 50% delle sedi trattate).

In caso di metastasi cerebrali la radioterapia rappresenta la terapia di scelta: il controllo dei sintomi può essere raggiunto in percentuali

elevate, dell'ordine dell'80%, e per durate significative, fino al 75% della vita residua. Se si considera che la sopravvivenza mediana in queste pazienti varia dai 3 ai 6 mesi, appare chiaro che il controllo sintomatologico è mantenuto, in pratica, fino alla fase terminale.

I quadri di compressione midollare rappresentano un'altra indicazione elettiva al trattamento radiante, sia che siano dovuti a diffusione ai tessuti molli circostanti da metastasi vertebrali, sia che siano dovuti a crollo vertebrale o a metastasi intramidollari. I dati disponibili dimostrano che il trattamento radiante da solo è equivalente alla laminectomia o all'associazione delle due tecniche e, purché il trattamento sia intrapreso in tempi brevissimi dalla diagnosi, le risposte sintomatiche sono nell'ordine del 40%.

11.0 Followup dopo il trattamento primario

Il followup è l'insieme di accertamenti clinici e strumentali programmati successivamente al trattamento della neoplasia primaria per il controllo dell'evoluzione della malattia e delle condizioni cliniche della paziente, anche in relazione ai trattamenti effettuati.

L'obiettivo immediato e diretto del followup è di ottenere una diagnosi tempestiva di ripresa, generica o specifica per singole sedi, possibilmente anticipata rispetto alla sua espressione sintomatica. Ciò potrebbe consentire, attraverso trattamenti articolati sulla base della sede e dell'estensione delle riprese, possibili benefici alla paziente in termini di qualità e quantità di vita.

Dopo il trattamento del tumore mammario primario, l'esame clinico periodico, oltre a consentire la diagnosi di riprese locoregionali in fase asintomatica ed eventuali sintomi anche iniziali di metastasi a distanza, è utile e ben accetto dalla stessa paziente per motivi di ordine psicologico, per il controllo degli effetti tardivi del trattamento e per fornire utili suggerimenti di ordine riabilitativo. Le indagini che hanno dimostrato una capacità di anticipazione diagnostica delle riprese sono le seguenti:

- esame clinico;
- scintigrafia ossea;
- radiografia del torace;
- ecografia epatica;
- alcuni marcatori sierici (come il CA 15-3);
- mammografia.

Due importanti studi randomizzati italiani hanno recentemente dimostrato che un significativo vantaggio globale di sopravvivenza, in pazienti a rischio mediobasso, non viene ottenuto con un programma di followup relativamente intensivo rispetto ad un programma minimo, che comprenda soltanto l'esame clinico e la mammografia, benché uno di tali studi abbia dimostrato che un followup intensivo possa permettere un anticipo diagnostico della ripresa di malattia statisticamente significativo.

Raccomandazioni conclusive sulle modalità di followup, comunque, devono tener conto che un trattamento anticipato delle riprese a distanza, articolato sulla base della sede e dell'estensione della ripresa, può risultare più adeguato per sottogruppi di pazienti definibili sulla base di criteri clinicobiologici. Inoltre il continuo progresso delle conoscenze di nuove modalità terapeutiche potrebbe fornire risultati migliori rispetto a quelli ottenuti fino a oggi.

Sulla base di quanto sopra, si raccomanda il followup periodico con esame clinico, cadenzato sul rischio temporale di ricaduta. La mammografia può essere raccomandata come mezzo di diagnosi preclinica in una popolazione che è a più elevato rischio di ripresa, oltre che per favorire la diagnosi delle riprese omolaterali dopo chirurgia conservativa. Le altre indagini strumentali e di laboratorio sopra ricordate, comunque necessarie in presenza di sintomi, possono essere richieste sulla base delle considerazioni sopra esposte anche in gruppi selezionati di pazienti senza sintomi. In ogni caso va evitato l'uso indiscriminato di accertamenti strumentali e di laboratorio in pazienti asintomatiche.

12.0 Direzioni future

Nonostante la mole di studi condotti sui vari aspetti della patologia mammaria, numerosi sono ancora i problemi aperti sui quali la ricerca dovrà essere orientata in futuro. A tale proposito le aree di maggiore interesse possono essere così sintetizzate:

- la caratterizzazione biologica del carcinoma della mammella. In questo settore, un'area di studio che si prospetta promettente è la ricerca di indicatori di risposta al trattamento sistemico, non solo tra caratteristiche intrinseche delle cellule tumorali (glicoproteine di membrana, GP 170, MRP e topoisomerasi), ma anche nell'ambito delle variabili prognostiche. Analogamente a quanto osservato per i recettori degli ormoni steroidei quali indicatori di risposta all'ormonoterapia, si stanno consolidando dati sulle potenzialità della proliferazione cellulare nel fornire informazioni dirette o indirette sulla risposta al trattamento chimico e ormonale, mentre meritano ulteriori studi osservazioni

preliminari su un ruolo analogo per l'espressione di oncogenie protooncogeni (*neu*, *bcl-2*) e di geni oncosoppressori (*p53*);

- la genetica molecolare e gli studi epidemiologici correlati;
- lo sviluppo e l'applicazione pratica delle nuovetecniche di "imaging" nella diagnosi precoce del carcinoma non palpabile;
- la chemioprevenzione;
- la migliore definizione anatomoclinica e biologica delle categorie a maggior rischio di ricaduta e di morte dopo il trattamento chirurgico primario, ai fini di trattamenti adiuvanti sempre più selettivi;
- la definizione del ruolo della chemioterapia a dosi sovramassimali con "rescue" midollare nel trattamento adiuvante delle pazienti ad alto rischio e nella terapia della malattia metastatica;
- l'apprendimento delle basi razionali relative all'integrazione fra trattamenti chemioterapici e trattamenti ormonali;
- lo sviluppo e l'applicazione clinica di terapie innovative su base biologica (molecole antisense; anticorpi monoclonali contro fattori di crescita e altri prodotti di oncogeni; promotori dell'apoptosi; fattori antiangiogenetici);
- l'elaborazione di strategie combinate per il superamento della resistenza ai farmaci antitumorali.

Epidemiologia e fattori di rischio

1. Decarli A., La Vecchia C.
Cancer Mortality in Italy, 1991
Tumori, 80: 405-415, 1994. [PubMed](#)

2. Zanetti R., Crosignani P.
Il Cancro in Italia, Cancer in Italy, I dati di incidenza dei registri Tumori 1983-1987. Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori.

3. Kelsey J.L.

Breast cancer epidemiology: summary and future directions
Epidemiol. Rev., 15: 256-263, 1993. [PubMed](#)

4. King R.J.
A Discussion of the roles of estrogen and progesterin in human breast carcinogenesis
J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 39: 811-818, 1991. [PubMed](#)

5. Colditz G.A., Hankinson S.E., Hunter D.I., Willet W.C., Manson J.E., Stampfer MJ, Hennekens C., Rosner B., Speizer F.E.
The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in

postmenopausal

women.

N. Engl. J. Med., 332: 1589-1593, 1995. [PubMed](#)

6. Rosenberg L., Palmer J.R., Rao R.S., Zauber A.G., Strom B.L., Warshauer M.E., Harlap S., Shapiro S.
Case control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer
Am. J. Epidemiol., 143: 25-37, 1996. [PubMed](#)

7. *Advances in Benign Breast Disease*
Cancer Detection and Prevention (suppl.) 16, 1992.

8. Langston A.A., Malone K.E., Thompson J.D., Dailing JR., Ostrander E.A.
BRCA1 mutations in populations based sample of young women with breast cancer
N. Engl. J. Med., 334: 137-142, 1996. [PubMed](#)

9. Ford D., Easton D.F., Peto J.
Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence
Am. J. Hum. Genet., 57: 1457-1462, 1995. [PubMed](#)

10. Shattuck-Eidens D., McClure M., Simard J., Labrie F., Narod S., Couch F., Hoskins K., Weber B., Castilla L., Erdos M., et al.
A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening
JAMA, 273: 535-541, 1995. [PubMed](#)

Anatomia patologica

1. Gamel I., Meyer J.S., Province M.A.
Proliferative rate by S-phase measurement may affect cure of breast carcinoma
Cancer, 76: 1009-1018, 1995. [PubMed](#)

2. Balslev I., Christensen I.J., Rasmussen B.B., Larsen J.K., Lykkesfeldt A.E., Thorpe S.M., Rose C., Briand P., Mouridsen H.T.

Flow cytometric DNA ploidy defines patients with poor prognosis in nodenegative breast cancer
Int. J. Cancer, 56: 16-25, 1994. [PubMed](#)

3. Gasparini G., Harris A.
Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool
J. Clin. Oncol., 13: 765-782, 1995. [PubMed](#)

4. Collins E.
BRCA1--lots of mutations, lots of dilemmas
N. Engl. J. Med., 334: 186-188, 1996. [PubMed](#)

5. Lindbloom A.
Familial breast cancer and genes involved in breast carcinogenesis
Breast Cancer Res. Treat., 34: 171-183, 1995. [PubMed](#)

6. Rowell S., Newman B., Boyd J., King M.C.
Inherited predisposition to breast and ovarian cancer
Am. J. Hum. Genet., 55: 861-865, 1994. [PubMed](#)

7. Elston C.W., Ellis I.O.
Pathological prognostic factor in breast cancer. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long term followup
Histopathology, 19: 403-410, 1991. [PubMed](#)

8. Dupont W.D., Parl F.F., Hartmann W.H., Brinton L.A., Winfield A.C., Worrell J.A., Schuyler P.A., Plummer W.D.
Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia
Cancer, 71: 1258-1265, 1993. [PubMed](#)

9. Holland R., Peterse J.L., Millis R.R., Eusebi V., Faverly D., van de Vijver M.J., Zafrani B.
Ductal carcinoma in situ. A proposal of a new classification
Semin Diagn Pathol, 11: 167-180, 1994. [PubMed](#)

10. Page D.L., Dupont W.D., Rogers L.M., Rados M.S.
A Typical hyperplastic lesions of the breast. A long term followup
Cancer, 55: 2698-2708, 1985. [PubMed](#)

11. Thor A.D., Moore II D.H., Edgerton S.M., Kawasaki E.S., Reihnsaus E., Lynch H.T., Marcus J.N., Schwartz L., Chen L.C., Mayall B.H., et al.
Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein. An independent marker of prognosis in breast cancer
J. Natl. Cancer Inst., 84: 845-855, 1992. [PubMed](#)

Caratterizzazione biologica

1. McGuire W.L., Tandon A.K., Allred D.C., Chamness G.C., Ravdin P.M., Clark G.M.
Prognosis and treatment decisions in patients with breast cancer without axillary node involvement
Cancer, 70: 1775-1781, 1992. [PubMed](#)

2. Silvestrini R., Daidone M.G., Costa A.
Determination of the proliferative fraction in human tumors. In: G.P. Studzinski (Ed). Cell Growth and Apoptosis. A Practical Approach
IRL Oxford University Press, pp. 59-77, 1995.

3. Silvestrini R., Daidone M.G., Linsi A., Boracchi P, Mezzetti M., Di Fronzo G., Andreola S. Veronesi U.
Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in nodenegative breast cancer
J. Clin. Oncol., 13: 697-704, 1995. [PubMed](#)

4. Clark G.M., Mathieu M.C., Owens M.A., et al.
Prognostic significance of Sphase fraction in goodrisk, nodenegative breast cancer patients
J. Clin. Oncol., 10: 428-432, 1992. [PubMed](#)

5. Silvestrini R.
Cell kinetics: Prognostic and therapeutic implication in human tumors
Cell Prol., 27: 579-596, 1994.

6. Martignone S., Menard S., Bufalino R., Cascinelli N., Pellegrini R., Tagliabue E., Andreola S., Rilke E, Coinaghi M.I.
Prognostic significance of the 67 kilodalton laminin receptor

expression in human breast carcinomas
J. Natl. Cancer Inst., 85: 398-402, 1993. [PubMed](#)

7. Silvestrini R., Benini E., Daidone M.G., Vencroni S., Boracchi P., Cappelletti V., Di Fronzo G., Veronesi U.
P53 as an independent prognostic marker in lymphonode negative breast cancer patients
J. Natl. Cancer Inst., 85: 965-970, 1993. [PubMed](#)

8. Allred D.C., Clark G.M., Elledge R., Fuqua S.W.A., Brown R.W., Chamness G.C., Osborne C.K., McGuire W.L.
Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in nodenegative breast cancer
J. Natl. Cancer Inst., 85: 200-206, 1993. [PubMed](#)

9. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.I., Ullrich A., McGuire W.L.
Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2neu oncogene
Science, 235: 177-182, 1987. [PubMed](#)

10. Tandon A.K., Clark G.M., Chamness G.C., Ullrich A., McGuire WL.
HER21neu oncogene protein and prognosis in breast cancer
J. Clin. Oncol., 7: 1120-1128, 1989. [PubMed](#)

11. Silvestrini R., Veneroni S., Daidone M.G., Benini E., Boracchi P., Mezzetti M., Di Fronzo G., Veronesi U.
The bcl2 protein: A prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph nodenegative breast cancer patients
J. Natl. Cancer Inst., 86: 499-504, 1994. [PubMed](#)

Diagnostica del carcinoma mammario

1. Bonelli L., Bruzzi P., Catarzi S., et al.
Editoriale: Linee guida comportamentali per un servizio di senologia diagnostica.
Attualità in senologia, 5: 120, 1993.

2. Ciatto S.
Guidelines on detection and diagnosis of breast cancer.
The Breast, 1: 207-210, 1992.

3. Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario
I tumori della mammella: protocollo di diagnosi, trattamento e riabilitazione
Milano, 1993.
4. Morrone D., Ambrogetti D., Bravetti P., Catarzi S., Ciatto S.,
Rosselli del Turco M.
L'errore nella mammografia. I falsi negativi
Radiol. Med. (Torino), 82: 212-217, 1991. [PubMed](#)
5. Paci E., Zappa M., Giorgi D., et al.
Stima dell'impatto potenziale di uno screening mammografico nazionale sull'incidenza e sulla mortalità per cancro al seno
Attualità in senologia, Suppl. 1 al n.2: 79, 1992.
6. Rutqvist L.E., Miller A.R., Andersson L., Hamaka M., Hakulinen I.,
Sigfrisson B.F., Tabar L.
Reduced breast cancer mortality with mammography screening. An assessment of currently available data
Int. J. Cancer Suppl., 5: 76-84, 1990. [PubMed](#)
7. Smart C.R., Hendrick R.E., Ruledge J.H., Smith R.A.
Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years: current evidence from randomized controlled trials
Cancer, 75: 1619-1626, 1995. [PubMed](#)
8. Tabar L., Fagerberg G., Chen H., Duffy S.W., Gad A.
Screening for breast cancer in women aged under 50: mode of detection, incidence, fatality, and histology
J. Med. Screen., 2: 94-98, 1995. [PubMed](#)
9. Wald N.I., Chamberlain I., Hackshaw A.
Report of the European Society for Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee (1993)
The Breast, 2: 209-216, 1993.

Trattamento chirurgico

1. Veronesi U.
Manuale di Senologia Oncologica
Masson, 1994.

2. Veronesi U., Salvadori B., Luini A., Greco M., Saccozzi R., del Vecchio M., Mariani L., Zurrida S., Rilke F.
Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: Longterm results of three randomized trials on 1.973 patients
Eur. J. Cancer, 31A: 1574-1579, 1995. [PubMed](#)

3. Ciatto S., Del Turco M.R., Bonardi R., Cataliotti L., Distante V., Cardona G., Bianchi S.
Non palpable lesions of the breast detected by mammography review of 1182 consecutive histologically confirmed cases
Eur. J. Cancer, 30A: 40-44, 1994. [PubMed](#)

4. Paci E., Zappa M., Palli D., et al.
Changes in stage and treatment of breast cancer in florence from 1985-1990
The Breast, 3: 109-12, 1994.

5. Veronesi U., Marubini E., Del Vecchio M., Manzari A., Andreola S., Greco M., Luini A., Merson M., Saccozzi R., Rilke F., et al.
Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatment: Partly independent events
J. Natl. Cancer Inst., 87: 19-27, 1995. [PubMed](#)

6. Page D.L., Kidd T.E. Jr., Dupont W.D., Simpson J.F., Rogers L.W.
Lobular neoplasia of the breast: Higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease
Hum. Pathol., 22: 1232-1239, 1991. [PubMed](#)

7. Fisher E.R., Costantino J., Fisher B., Palekar A.S., Redmond C., Mamounas E.
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ). The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborating

Investigators.

Cancer, 75: 1310-1319, 1995. [PubMed](#)

8. Frykberg E.R., Ames E.C., Bland K.I. *Current concepts for management of early (in situ and occult invasive) breast carcinoma. In: K. I. Bland, E.M. Copeland, (Eds.), The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease.*

Philadelphia. Saunders, pp. 731-751. 1991.

9. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari L., Luini A., Greco M., Bartoli C., Coopmans de Yoldi G., Zucali R., Rilke F., et al. *Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more* J. Natl. Cancer Inst., 82: 1539-1545, 1990. [PubMed](#)

Postmastectomy

1. Cappellini M., Pacini P. *La Radioterapia. In: G. Robustelli Della Cuna e G. Bonadonna (Eds.). Carcinoma Mammario: Diagnosi e Terapia.* EDIMES, pp. 87-119. 1992.

2. Cuzick J., Stewart H., Rutqvist L., Houghton J., Edwards R., Redmond C., Peto R., Baum M., Fisher B., Host H., et al. *Cause-specific mortality in longterm survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy* J. Clin. Oncol., 12: 447-453, 1994. [PubMed](#)

3. Pierce L.J., Lichter A.S. *Postmastectomy radiotherapy: more than locoregional control* J. Clin. Oncol., 12: 444-446; 1994. [PubMed](#)

4. Fisher B., Redmond C., Poisson R., Margolese R., Wolmark N., Wickerham L., Fisher E., Deutsch M., Caplan R., Pilch Y., et al. *Eight year results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer* N. Engl. J. Med., 320: 822-828, 1989. [PubMed](#)

5. Veronesi U., Banfi A., Salvadori B., Luini A., Saccozzi R., Zucali R., Marubini E., Del Vecchio M., Boracchi P., Marchini S., et al. *Breast conservation in the treatment of choice in small breast cancer: Longterm results of a randomized trial* Eur. J. Cancer, 26: 668-670, 1990. [PubMed](#)

6. Ryoo M.C., Kagan A.R., Wollin M., Tome M.A., Tedeschi M.A., Rao A.R., Hintz B.L., Kuruvilla A.M., Nussbaum H., Streeter O.E. Jr., et al. *Prognostic factors for recurrence and cosmesis in 393 patients after radiation therapy for early mammary carcinoma* Radiology, 172: 555-559, 1989. [PubMed](#)

7. Pacini P., Marzano S., Odantini R., et al. *Recidive locoregionali da carcinoma della mammella: fattori di rischio e significato prognostico* Attualità in Senologia: 11-12 1-40: 1996.

8. Tong D., Gillick L., Hendrickson E.R. *The palliation of symptomatic osseus metastases final results of the study by the radiation therapy oncology group* Cancer, 50: 893-899: 1982. [PubMed](#)

9. Maranzano E., Latrini P. *Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: Final results from a prospective trial* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 32: 959-967, 1995. [PubMed](#)

Trattamenti medici adiuvanti

1. *Controlled trial of tamoxifen as a single adjuvant agent in the management of early breast cancer. Analysis at eight years by "Nolvadex" Adjuvant Trial Organization.* Br. J. Cancer, 57: 608-611, 1988. [PubMed](#)

2. Bonadonna G. *Karnofsky memorial lecture. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer*

J. Clin. Oncol., 7: 1380-1397, 1989. [PubMed](#)

3. Bonadonna G.
Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer
Cancer Res., 52: 2127-2137, 1992. [PubMed](#)

4. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari L., Luini A., Greco M., Bartoli C., Coopmans de Yoldi G., Zucali R., Rilke F., et al.
Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more
J. Natl. Cancer Inst., 82: 1539-1545, 1990. [PubMed](#)

5. Bonadonna G., Zambetti M., Valagussa P.
Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten-year results
JAMA, 273: 542-547, 1995. [PubMed](#)

6. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A., Zambetti M., Brambilla C.
Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node positive breast cancer: The results of 20 years of followup.
N. Engl. J. Med., 332: 901-906, 1995. [PubMed](#)

7. Buzzoni R., Bonadonna G., Valagussa R., Zambetti M.
Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes.
J. Clin. Oncol., 9: 2134-2140, 1991. [PubMed](#)

8. *Effects of adjuvant Tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.*
N. Engl. J. Med., 319: 1681-1692, 1988. [PubMed](#)

9. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group
Treatment of Early Breast Cancer. Volume 1. Worldwide Evidence 1985, 1990. A Systematic Overview of All Available Trials of Adjuvant Endocrine and Cytotoxic Therapy, Oxford
Oxford University Press, 1990.

10. *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.*

Lancet, 339: 1-15, 71-85, 1992. [PubMed](#)

11. Fisher B. *The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective*

Cancer Res., 52: 2371-2383, 1992. [PubMed](#)

12. Fisher B., Slack N., Katrych D., Wolmark N. *Ten year followup results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy*

Surg. Gynecol. Obstet., 140: 528-534, 1975. [PubMed](#)

13. Fisher B., Costantino J., Redmond C., Fisher E.R., Wickerham D.L., Cronin W.M. *Endometrial cancer in Tamoxifentreated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14.*

J. Natl. Cancer Inst., 86: 527-535, 1994. [PubMed](#)

14. Goldhirsch A., Wood W.C., Senn H.J., Glick J.H., Gelber R.D. *Meeting highlights: International consensus on the treatment of primary breast cancer*

J. Natl. Cancer Inst., 87: 1441-1445, 1995. [PubMed](#)

15. Hillner B.E., Smith T.J. *Efficacy and cost effectiveness of adjuvant chemotherapy in women with non-negative breast cancer. A decision-analysis model.*

N. Engl. J. Med., 324: 160-168, 1991. [PubMed](#)

16. Mansour E.G., Ravdin P.M., Dressler L. *Prognostic factors in early breast carcinoma*

Cancer, 74: 381-400, 1994. [PubMed](#)

17. McGuire W.L., Tandon A.K., Allred D.C., Chamness G.C., Clark G.M.

How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients

J. Natl. Cancer Inst., 82: 1006-1015, 1990. [PubMed](#)

18. Muss H.B., Thor A.D., Berry D.A., Kute T., Liu E.T., Koerner F., Cirrincione C.T., Budman D.R., Wood W.C., Barcos M., et al. *c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with nodepositive early breast cancer* N. Engl. J. Med., 330: 1260-1266, 1994. [PubMed](#)

19. Peters W.R., Ross M., Vredenburgh J.J., Meisenberg B., Marks L.B., Winer E., Kurtzberg J., Bast R.C. Jr., Jones R., Shpall E., et al. *High dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard dose adjuvant therapy for higher risk primary breast cancer* J. Clin. Oncol., 11: 1132-43, 1993. [PubMed](#)

20. Rutqvist L.E., Johansson H., Signomkiao T., Johansson U., Fornander T., Wilking N. *Adjuvant Tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies* J. Natl. Cancer Inst., 87: 645-651, 1995. [PubMed](#)

21. Silvestrini R., Daidone M.G., Luisi A., Boracchi P., Mezzetti M., Di Fronzo G., Andreola S., Salvadori B., Veronesi U. *Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in nodenegative breast cancer* J. Clin. Oncol., 13: 697-702, 1995. [PubMed](#)

22. Smith T.J., Hillner B.E. *The efficacy and cost effectiveness of adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women* J. Clin. Oncol., 11: 771-776, 1993. [PubMed](#)

23. Valagussa P., Bonadonna G., Veronesi U. *Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients* Cancer, 41: 1170-1178, 1978. [PubMed](#)

24. Wood W.C., Budman D.R., Korzun A.H., Cooper M.R., Younger J., Hart R.D., Moore A., Ellerton J.A., Norton L., Ferree C.R., et al. *Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma* N. Engl. J. Med., 330: 1253-1259, 1994. [PubMed](#)

25. Zambetti M., Bonadonna G., Valagussa R., Daidone M.G., Coradini D., Bignami P., Contesso G., Silvestrini R. *Adjuvant CMF for node negative and estrogen receptor-negative breast cancer patients.* J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 11: 77-83, 1992. [PubMed](#)

Carcinoma localmente avanzato e metastatico

1. Muss H.B. *Endocrine therapy for breast cancer: a review* Breast Cancer Res. Treat., 21: 15-26, 1992. [PubMed](#)

2. Sunderland M.C., Osborne C.K. *Tamoxifen in premenopausal patients with metastatic breast cancer: a review* J. Clin. Oncol., 9: 1283-1297, 1991. [PubMed](#)

3. A'Hern R.P.A., Smith I., Ebbs S.R. *Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens* Br. J. Cancer, 67: 801-805, 1993. [PubMed](#)

4. Bronchud M.H., Howell A., Crowther D., Hopwood P., Souza L., Dexter T.M. *The use of granulocyte colonystimulating factor to increase the intensity of treatment with doxorubicin in patients with advanced breast cancer and ovarian cancer* Br. J. Cancer, 60: 121-125, 1989. [PubMed](#)

5. Harris A., Cantwell B.M.J., Carmichael J. Wilson R., Farndon J., Dawes P., Ghani S., Evans R.G. *Comparison of short term and continuous chemotherapy (mitoxantrone) for advanced breast cancer* Lancet, 335: 186-193, 1990. [PubMed](#)

6. Gasparini G., Caffo O., Barni S. Frontini L., Testolin A., Guglielmi R.B., Ambrosini G. *Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study* J. Clin. Oncol., 12: 2094-2101, 1994. [PubMed](#)

7. Reichman B.S., Seidman A.D., Crown J.P.A., Heelan R., Hakes T.B., Lebwohl D.E., Gilewski T.A., Surbone A., Currie V., Hudis C.A., et al.
Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer
J. Clin. Oncol., 11: 1943-1951, 1993. [PubMed](#)
8. Tannock I.F., Boyd N.F., Deboer G., Erlichman C., Fine S., Larocque G., Mayers C., Perrault D., Sutherland H.
A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer
J. Clin. Oncol., 6: 1377-1387, 1988. [PubMed](#)
9. Muss H.B., Case L.D., Richards F. 2d, White D.R., Cooper M.R., Cruz J.M., Powell B.L., Spurr C.L., Capizzi R.L.
Interrupted versus continuous chemotherapy for patients in metastatic breast cancer
N. Engl. J. Med., 325: 1342-1348, 1991. [PubMed](#)
10. Coates A., GebSKI V., Bishop J.F., Jeal P.N., Woods R.L., Snyder R., Tattersall M.H., Byrne M., Harvey V., Gill G.
Improving the quality of life during the chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies
N. Engl. J. Med., 317: 1490-1495, 1987. [PubMed](#)
11. Cocconi G., De Lisi V., Boni C. Mori P., Malacarne P., Amadori D., Giovanelli E.
Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer
Cancer, 51: 581-588, 1983. [PubMed](#)
12. Kiang D.T., Gay J., Goldman A., Kennedy B.J.
A randomized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer
N. Engl. J. Med., 313: 1241-1246, 1985. [PubMed](#)
13. Borner M., Bacchi M., Goldhrsch A., Greiner R., Harder E., Castiglione M., Jungi W.F., Thurlimann B., Cavalli F., Obrecht J.P., et al.
First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast

cancer. Results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for

Clinical Cancer Research.
J. Clin. Oncol., 12: 2071-2077, 1994. [PubMed](#)

14. Hortobagyi G.N., Blumenschein G.R., Spanos W., Montague E.D., Buzdar A.U., Yap H.Y., Schell F.

Multimodal treatment of locally advanced nonmetastatic breast cancer

Cancer, 51: 763-768, 1983. [PubMed](#)

15. Rubens R.D., Bartelink H., Engelsman E., Hayward J.L., Rotmensch N., Sylvester R., van der Schueren E., Papadiamantis J., Vassilaros S.D., Wildiers J., et al. *Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial*

Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 25: 667-678, 1989. [PubMed](#)

16. De Lena M., Varini M., Zucali R., Rovini D., Viganotti G., Valagussa P., Veronesi U., Bonadonna G. *Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Results of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy surgery*

Cancer Clin. Trials, 4: 229-236, 1981. [PubMed](#)

17. Perloff M., Lesnick G.J., Korzun A., Chu F., Holland J.F., Thirlwell M.P., Ellison R.R., Carey R.W., Leone L., Weinberg V., et al. *Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A cancer and leukemia group B study*

J. Clin. Oncol., 6: 261-269, 1988. [PubMed](#)

18. Bozzetti E., Saccozzi R., De Lena M., Salvadori B. *Inflammatory cancer of the breast: Analysis of 114 cases*

J. Surg. Oncol., 18: 355-361, 1981. [PubMed](#)

19. Fields J.N., Kuske R.R., Perez C.A., Fineberg B.B., Barlett N. *Prognostic factors in inflammatory breast cancer. Univariate and multivariate analysis*

Cancer, 63: 1225-1232, 1989. [PubMed](#)

Follow-up dopo il trattamento primario

1. Bezwoda W.R., Seymour L., Dansey R.D.
High dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: A randomized trial
J. Clin. Oncol., 13: 2483-2489, 1995. [PubMed](#)

2. Bianco A.R., Perrone F.
Postmastectomy followup in patients with early breast cancer: consensus or controversy?
Ann. Oncol., 6: 729-730, 1995. [PubMed](#)

3. Cocconi G.
The natural history of operable breast cancer after primary treatment
Ann. Oncol., 6 (Suppl.2): 11-21, 1995. [PubMed](#)

4. Cocconi G.
Letters to the Editor: followup of patients with breast cancer
JAMA, 272: 1658-1659, 1994. [PubMed](#)

5. De Lena M., Ferguson J., Liberati A.
Consensus conference on followup in breast cancer, Bari, Italy, October 68, 1994
Ann. Oncol., 6 (suppl. 2): 3-4, 1994.

6. Fisher B., Slack N., Katrych D., Wolmark N.
Ten year follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy
Surg. Gynec. Obstet., 140: 528-534, 1975. [PubMed](#)

7. Goldhirsch A., Gelber R.D., Castiglione M.
Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: Patterns and prognoses
J. Clin. Oncol., 6: 89-97, 1988. [PubMed](#)

8. Loprinzi C.L.
It is now the age to define the appropriate followup of primary breast cancer patients
J. Clin. Oncol., 12: 881-883, 1994. [PubMed](#)

9. Quiet C.A., Ferguson D.J., Weichselbaurn R.R., Hellman S.
Natural history of nodeneegative breast cancer: A study of 826
patients with longterm followup
J. Clin. Oncol., 13: 1144-1151, 1995. [PubMed](#)

10. Rosselli Del Turco M., Palli D., Carridi A., Ciatto S., Pacini P.,
Distante V.
*Intensive diagnostic followup after treatments of primary breast
cancer. A randomized trial. National Research Council Project on
Breast Cancer follow-up.*
JAMA, 271: 1593-1597, 1994. [PubMed](#)

11. Schapira D.V., Urban N.
A minimalistic policy for breast cancer surveillance
JAMA, 265: 380-382, 1991. [PubMed](#)

12. *Impact of follow-up testing of survival and healthrelated quality
of life in breast cancer patients: A multicenter randomized controlled
trial. The GIVIO Investigators.*
JAMA, 271: 1587-1592, 1994. [PubMed](#)

13. Tormey D.C.
Clinical review of problems of rational followup and salvage therapy
Recent Results Cancer Res., 115: 103-105, 1989. [PubMed](#)

14. Valagussa P., Bonadonna G., Veronesi U.
*Patterns of relapse and survival following radical mastectomy:
Analysis of 716 consecutive patients*
Cancer, 41: 1170-1178, 1978. [PubMed](#)

15. Wertheimer M.D.
Against minimalism policy in breast cancer followup
JAMA, 265: 396-397, 1991. [PubMed](#)