

Trattamento integrato del carcinoma della mammella: revisione della nostra esperienza

A. FORTE, R. DE SANCTIS¹, S. MANFREDELLI, G. LEONETTI, A. COVOTTA,
V. URBANO, M. BEZZI

RIASSUNTO: Trattamento integrato del carcinoma della mammella: revisione della nostra esperienza.

A. FORTE, R. DE SANCTIS, S. MANFREDELLI, G. LEONETTI,
A. COVOTTA, V. URBANO, M. BEZZI

Nell'Occidente industrializzato il cancro della mammella rappresenta la più frequente neoplasia maligna nelle donne e da oltre 30 anni se ne registra un progressivo aumento di frequenza. La mortalità è rimasta sostanzialmente invariata. Gli Autori, sulla base di una casistica accumulata in cinque anni di attività, tracciano un percorso diagnostico-terapeutico allo scopo di contribuire ad una linea di condotta, pratica e attuale, in tema di cancro della mammella.

SUMMARY: Integrated treatment of breast cancer: review of our experience.

A. FORTE, R. DE SANCTIS, S. MANFREDELLI, G. LEONETTI,
A. COVOTTA, V. URBANO, M. BEZZI

In the industrialized West countries the breast cancer represents the most frequent malignant neoplasia in the women. From over 30 years we have a progressive increase of frequency of breast carcinoma. Mortality is substantially unchanged. The Authors, on the base of casuistry accumulated in five years of activity, trace a diagnostic-therapeutic run to the purpose to favour a line of behavior, practice and actual, for the management of breast cancer.

KEY WORDS: Carcinoma della mammella - Mastectomia - Linfonodo sentinella - Chemioterapia.
Breast cancer - Mastectomy - Sentinel lymph node - Chemotherapy.

Premessa

Nell'Occidente industrializzato il cancro della mammella rappresenta la più frequente neoplasia maligna nelle donne, costituendo il 22% delle neoplasie maligne con una mortalità dell'1,6%. Per una donna il rischio stimato di sviluppare un carcinoma della mammella nell'intero arco della sua vita è del 10-12,5% (1, 2). In Italia l'incidenza è 128,1/100.000 donne/anno e la mortalità è 43,2/100.000 donne/anno.

Il cancro mammario risulta estremamente raro sotto i 20 anni, successivamente sale con l'aumento dell'età passando al 2%, 2,5%, 5% e 5,5%, rispettivamente all'età di 30, 35, 50 e 65 anni.

Da oltre 30 anni si registra un progressivo aumento di frequenza del carcinoma mammario, mentre la mortalità è rimasta sostanzialmente invariata. La crescita dell'incidenza del cancro della mammella sin dai primi anni Ottanta ha senza dubbio coinciso con il progressivo aumento del benessere ed il modificarsi delle abitudini di vita. La gravidanza è un fattore protettivo, soprattutto se espletata in giovane età; maggiore è il numero di gravidanze, tanto più basso è il rischio di cancro mammario. La riduzione delle gravidanze e l'età più avanzata della prima si associano ad un sempre maggior numero di donne sottoposte a terapia estroprogestinica, sia in età giovane-adulta a scopo prevalentemente contraccettivo, sia in età post-menopausale a scopo sostitutivo per ridurre il rischio osteoporotico e/o accidenti cardio- e cerebrovascolari. Anche un indice di massa corporea $>30 \text{ kg/m}^2$ e il tipo di alimentazione possono influire negativamente sullo sviluppo del cancro della mammella; un'importanza crescente vanno infine acquisendo i contaminanti ambientali ad azione ormonale che potrebbero avere un rilevante ruolo carcinogenetico (3).

Alla progressiva crescita di incidenza del cancro

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Azienda Policlinico Umberto I, Dipartimento di Chirurgia "F. Durante"
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale IV
(Primario: Prof. M. Bezzi)
¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale
Servizio Speciale di Oncologia e Patologia
(Primario: Prof. L. Frati)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

della mammella si è contrapposta una campagna di sensibilizzazione della popolazione femminile per una diagnosi precoce con l'autopalpazione, l'esame clinico, i controlli ecografici e mammografici di routine, cui si sono aggiunte nuove metodiche diagnostiche e preventive, quali la RMN della mammella e per ultimo lo studio dei fattori genetici per le forme ereditarie. Tutto ciò ha inciso favorevolmente sulla prognosi della malattia neoplastica.

Anche per l'approccio terapeutico del cancro della mammella c'è stata un'evoluzione nel corso degli anni. Il trattamento primario resta l'intervento chirurgico, e la richiesta di un'exeresi sempre più conservativa ha portato alla ribalta il concetto del linfonodo sentinella. Per migliorare i risultati del solo trattamento primario si ricorre alla terapia adiuvante, comprendente la terapia ormonale, la chemioterapia e la radioterapia. Infine, è possibile un trattamento neoadiuvante, ovvero somministrare chemioterapia con lo scopo di consentire o migliorare l'efficacia del successivo intervento primario.

Nella gestione pratica della neoplasia mammaria, alla comparsa di una tumefazione sospetta il chirurgo è la prima persona ad essere investita dell'onere di decisioni terapeutiche.

Gli Autori, sulla base di una loro casistica accumulata in cinque anni di attività, tracciano un percorso diagnostico-terapeutico allo scopo di contribuire ad una linea di condotta, pratica e attuale, in tema di cancro della mammella.

Pazienti e metodi

Il seguente studio retrospettivo comprende un gruppo omogeneo di 156 donne con diagnosi di tumore della mammella tra il 1° gennaio 1997 ed il 31 dicembre 2002 (Tab. 1). L'età delle pazienti è risultata compresa tra 27 e 85 anni, con una media di 55 anni. Il follow-up si è protratto da un minimo di 5 anni ad un massimo di 10 anni, con durata media di 7,5 anni.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad ecografia mammaria bilaterale ed epatica nonché a mammografia e radiografia del torace in due proiezioni, oltre alla valutazione/correzione dei parametri cardiocircolatori e delle condizioni generali.

L'intervento chirurgico è stato caratterizzato dalla preliminare tumorectomia per la valutazione delle dimensioni e per l'esame istologico estemporaneo, per poi estendere l'exeresi, in caso di positività per neoplasia maligna, realizzando la quadrantectomia o la mastectomia con linfoadenectomia ascellare omolaterale ed eventuale posizionamento di espansore ai fini di una chirurgia ricostruttiva. A conclusione dell'intervento è stato ruotinario il posizionamento di due drenaggi in aspirazione nel sito chirurgico mammario e nel cavo ascellare.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a terapia antibiotica postoperatoria sino alla rimozione di entrambi i drenaggi, avvenuta in genere tra III e V giornata. Per la maggior parte delle pazienti, la terapia antibiotica è stata anticipata con somministrazione del primo bolo endovenoso mezz'ora prima dell'incisione chirurgica. Dopo l'intervento chirurgico ogni paziente è stata sottoposta, a

completamento della stadiazione, a scintigrafia ossea, dosaggio dei marcatori tumorali, eventuale approfondimento TC e RMN e quindi, a proseguimento delle cure, a ormonoterapia, radioterapia e chemioterapia adiuvante. Il follow-up è proseguito con controlli trimestrali i primi due anni, semestrali i successivi tre anni ed infine annuali oltre i cinque anni.

All'attuale verifica circa il 50% delle pazienti arruolate nel follow up sono risultate disperse poiché, ritenendosi guarite, avevano volontariamente omesso i controlli ed è stato pertanto necessario contattarle telefonicamente per le dovute informazioni. L'esiguo numero di pazienti risultate non rintracciabili sono state escluse dalla presente casistica.

Risultati

La maggior parte delle neoplasie si sono evidenziate nel quadrante superiore esterno con 80 casi pari al 51,3%. A seguire come frequenza è risultata la regione retroareolare con 31 casi pari al 19,9%, mentre gli altri quadranti sono stati interessati complessivamente con 37 casi pari al 23,7%; infine, 8 donne, pari al 5,1%, hanno presentato una neoplasia infiammatoria diffusa per cui è stata necessaria una terapia neoadiuvante preoperatoria e quindi la mastectomia con dissezione dei linfonodi ascellari. In 31 donne (19,9%) è stata riscontrata familiarità (madre e/o sorella) al tumore mammario.

L'approccio chirurgico conservativo (quadrantectomia) è stato possibile per 105 donne pari al 67,7%; in 91 di esse, pari al 58,7%, la quadrantectomia era estesa alla dissezione dei linfonodi ascellari. In tutte le quadrantectomie è stata praticata la radioterapia postoperatoria. Per le restanti 51 pazienti, pari al 32,3%, è stata necessaria la mastectomia con la dissezione dei linfonodi ascellari per 46 di esse, pari al 29,5%. In 4 pazienti (2,6%), a causa dell'età e delle condizioni generali compromesse, è stata effettuata la mastectomia semplice in anestesia locale con lieve sedazione, mentre una paziente (0,6%), portatrice di CDIS (carcinoma duttale in situ) multicentrico, è stata sottoposta a mastectomia semplice in anestesia generale.

Tutti gli interventi sono stati esenti da complicanze intraoperatorie rilevanti e le pazienti sono state dimesse in V-VII giornata postoperatoria. Tra le complicanze precoci abbiamo rilevato quattro infezioni superficiali, due suppurazioni profonde e dieci sieromi. Le infezioni superficiali e le suppurazioni profonde sono state trattate con medicazioni aggiuntive e terapia antibiotica; in uno dei due casi di suppurazioni profonde è stata necessaria la rimozione dell'espansore. Quasi tutti i processi infettivi sono sopraggiunti in pazienti in cui non era stata effettuata la profilassi antibiotica. I sieromi hanno necessitato di 3-4 agoaspirazioni e terapia antinfiammatoria. In una paziente, a distanza di tre anni dall'intervento di quadrantectomia con dissezione dei linfonodi ascellari, radioterapia

pia, ormonoterapia e chemioterapia adiuvanti, sono comparsi nevralgia ed edema dell'arto superiore omolaterale che con difficoltà rispondevano agli analgesici e al linfodrenaggio. In questo caso gli accertamenti diagnostici, TAC e RMN, hanno evidenziato una massa fibrotica in sede ascellare.

La tipizzazione istologica ha visto in 122 casi, pari al 78,1%, trattarsi di forme duttali: in 110 di forme invasive (71%) e in 12 di carcinoma in situ (7,9%); 16 casi, pari al 10,2%, sono risultate forme lobulari: 14 invasive (9%) e due in situ (1,2%). Per le restanti 18 pazienti, pari all'11,5%, si è trattato, in un caso, di malattia di Paget e, per le altre, di forme diverse o indifferenziate e di forme non tipicamente mammarie quali il cistosarcoma filloide, l'angiosarcoma ed il linfoma primario. Secondo il sistema di stadiazione TNM, il tumore primitivo T si è evidenziato Tis in 14 casi (9%), T1 in 100 casi (64%), T2 in 35 casi (22,5%) e T3-T4 in 7 casi (4,5%); inoltre abbiamo avuto 111 casi (71,4%) N0, 31 casi N1 (20%) e 14 casi N2 (9%) ed infine 6 casi (3,8%) hanno presentato M1 per accertate metastasi ossee e/o epatiche. I recettori per gli estrogeni sono stati positivi in 94 donne (60,2%) mentre quelli per il progesterone in 62 (40%). Tutte le pazienti con recettori ormonali positivi, comprese quelle che presentavano un Tis, sono state sottoposte a ormonoterapia. Tutte le pazienti, ad eccezione dei pochi casi in cui età e condizioni generali non lo permettevano, sono state sottoposte a terapie mediche adiuvanti, in base alla loro categoria di rischio.

Nel follow-up 7 pazienti, pari al 4,5%, hanno presentato recidiva locale entro i primi tre anni dopo l'intervento. In tre di esse, trattandosi di lesioni circoscritte, l'asportazione chirurgica è stata risolutiva. Nelle rimanenti quattro pazienti si trattava, invece, di lesioni a nodularità diffusa con interessamento cutaneo e sottocutaneo associate a ripresa di malattia sistemica; per esse radio- e chemioterapia non hanno apportato benefici apprezzabili. Tra tutte le pazienti in osservazione, 21 (13,5%), di cui 4 (3,6%) originariamente N0 e 17 (37,3%) originariamente N+, hanno presentato ripresa di malattia. Inoltre 9 donne, pari al 5,7%, hanno sviluppato una neoplasia metacrona mammaria controlaterale e 6, pari al 4,1%, una neoplasia metacrona extramammaria; in tutti questi casi è stata necessaria la terapia chirurgica. Al follow-up attuale, 36 delle 156 donne controllate, pari al 23%, sono risultate decedute, 27 di esse (17,3%) per cause diverse (età ed altre patologie mediche) e 9 (5,7%) per patologia neoplastica. Di queste ultime, 5 (3,2%) sono decedute per ripresa della patologia neoplastica primitiva, 2 (22,2%) per lo sviluppo di una neoplasia metacrona mammaria e 2 (33,3%) per la comparsa di un tumore metacrono extramammario (Tab. 1).

Discussione

La scelta terapeutica nel cancro della mammella deve essere individualizzata per ogni singola paziente valutando il rapporto rischio/beneficio. Per definire la categoria di rischio è necessario valutare le dimensioni del tumore, il grading, l'assetto recettoriale, l'amplificazione di HER-2, lo stato linfonodale, l'invasione vascolare peritumorale e l'età. Fattore di rischio imm modificabile è l'età della paziente: infatti, una neoplasia mammaria insorta in età inferiore a 35 anni si associa ad una prognosi significativamente peggiore (1, 2). In funzione dell'età della paziente si evidenziano due picchi di incidenza tumorale: il primo intorno ai 40 anni, il picco genetico; il secondo, oltre i 65 anni, è il picco d'accumulo dei fattori ambientali agenti sui fattori genetici (3). Anche la familiarità incide sul rischio di malattia potendo raddoppiare o triplicare tra i parenti di I grado, raggiungendo il 50% se la neoplasia insorge in età premenopausale o bilateralmente e se colpisce più membri della famiglia; in questi ultimi casi, fortunatamente non frequenti, possiamo parlare di ereditarietà autosomica dominante (4). Le donne portatrici di una mutazione dei geni BRCA-1 o BRCA-2 possono sviluppare in età giovanile e comunque nel corso della loro esistenza, un carcinoma mammario nel 50-80% dei casi ed una neoplasia ovarica nel 20-40% o nel 10-20% dei casi, rispettivamente se portatrici di una mutazione BRCA-1 o BRCA-2 (5). Inoltre, esiste un 25% di casi di carcinomi mammari familiari legati ad altri geni, non ancora del tutto identificati (6). Linee guida internazionali consigliano la mastectomia profilattica bilaterale nelle pazienti ad alto rischio genetico, pari al 5-10% delle forme ereditarie, se positive ai test per le mutazioni dei geni oncosoppressori BRCA-1 e 2, oppure per la presenza di sindromi genetiche, quali la sindrome di Cowden, la sindrome di Li-Fraumeni, la sindrome di Peutz-Jeghers e l'ataxia-teleangectasia (7-11).

Nella storia delle nostre pazienti è stata riscontrata una familiarità di I grado per carcinoma della mammella in 31 (19,9%), per le quali non abbiamo effettuato indagini approfondite o ricerche genetiche. Una considerazione da non sottovalutare è che, per l'alta frequenza del carcinoma mammario nella popolazione femminile, la familiarità spesso può essere espressione di evento accidentale piuttosto che di un difetto genetico; tuttavia è sempre stata nostra abitudine sensibilizzare ad una più attenta condotta preventiva l'ambito familiare delle pazienti colpite da tumore mammario.

Nella corretta strategia terapeutica del tumore della mammella al chirurgo compete la necessità di una stadiazione loco-regionale e all'oncologo una stadiazione più completa, avvalendosi delle informazioni istologiche e recettoriali locoregionali, dei marcatori

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE CLINICO-ANAMNESTICHE DELLE PAZIENTI, STADIAZIONE ISTOPATOLOGICA E RISULTATI DELLA TERAPIA CHIRURGICA.

Età (anni)	27-35 36-45 46-60 61-70 71-85 Media	6 (3,8%) 41 (26,3%) 30 (19,2%) 42 (27%) 37 (23,7%) 55	Stadiazione	Tis T1 T2 T3- T4 N0 N1 N2 M1	14 (9%) 100 (64%) 35 (22,5%) 7 (4,5%) 111 (71,4%) 31 (20%) 14 (9%) 6 (3,8%)
Familiarietà		31 (19,9%)	Recettori	Estrogeni Progesterone	94 (60,2%) 62 (40%)
Localizzazione	QSE Retroareolare QSI- QII- QIE Diffuso infiammatorio	80 (51,2%) 31 (19,9%) 37 (23,7%) 8 (5,1%)	Ripresa malattia	N0 N+	4 (2,6%) 17 (10,9%)
Intervento	Quadrantectomia Quadrantectomia e linfectomia Mastectomia Mastectomia e linfectomia	24 (9%) 91 (58,7%) 5 (3,4%) 46 (28,9%)	Complicanze	Infezioni superficiali Supporazioni profonde Sieromi Nevralgia Recidiva locale NEOPLASIA MET. CONTROLAT. NEOPLASIA MET. EXTRAMAMM. DEC. PER MAMM. PRIM. DEC. PER MAMM. MET. DEC. PER MET. EXTRAMAMM. DEC. PER ALTRE CAUSE	4 (2,6%) 2 (1,2%) 10 (6,4%) 1 (0,6%) 7 (4,5%) 9 (5,7%) 6 (3,8%) 5 (3,2%) 2 (1,3%) 2 (1,3%) 27 (17,3%)
Istologia	CDI CDIS CLI CLIS	110 (71%) 12 (7,9%) 14 (9%) 2 (1,2%)			

CONTROLAT.= controlaterale; DEC.= deceduta; EXTRAMAMM.= extramammaria; MAMM.= mammaria; MET.= metacrona; PRIM.= primitiva; QSE= quadrante supero-esterno; QSI= quadrante supero-interno; QII= quadrante infero-interno; QIE= quadrante infero-esterno.

tumorali e dell'eventuale diffusione a distanza della malattia. Nei confronti di una massa mammaria, l'agoaspirato potrebbe essere una componente di routine della diagnostica obiettiva. L'aspirazione con ago sottile è spesso sufficiente ad evitare una biopsia a cielo aperto di una formazione cistica, ad avere il conforto citologico della benignità della lesione e ad ottenere la scomparsa della stessa. Tuttavia alla certezza di un agoaspirato positivo per carcinoma si contrappone l'inaffidabilità di un singolo agoaspirato negativo soprattutto nei confronti di masse clinicamente sospette. Nella nostra pratica clinica abbiamo preso in considerazione la tecnica dell'agoaspirato per tutte le neofornazioni apparentemente benigne la cui asportazione chirurgica non rientrava nel programma terapeutico, almeno nell'immediato. In tutti gli altri casi abbiamo preferito l'esame istologico estemporaneo intraoperatorio piuttosto che affidarci a ripetute manovre di agoaspirazione spesso con esito ambiguo e non esenti da complicanze.

La nostra casistica comprende 12 casi (7,9%) di carcinoma duttale in situ (CDIS) o carcinoma intraduttale. Tale neoplasia si manifesta in vari sottotipi, in forma non invasiva, a lenta crescita e prognosi favorevole; quasi sempre si evidenzia all'esame mammografico come microlitiasi e, solo se vengono coinvolti dotti multipli, come massa palpabile che talvolta, 11-21% secondo alcuni autori (12, 13), può contenere un carcinoma invasivo occulto, indice della progressione del cancro attraverso stadi di proliferazione non invasiva. In questi casi, ai fini prognostico-terapeutici, abbiamo sempre preso in considerazione la forma più invasiva. Per queste forme, in caso di CDIS unicentrico, abbiamo adottato un approccio chirurgico conservativo con ampia escissione della neofornazione (quadrantectomia con margini indenni) seguita da radioterapia (RT) senza dissezione dei linfonodi ascellari. La letteratura riporta il 16,4% di recidive dopo tumorectomia di CDIS con l'abbattimento del 50% della suddetta percentuale se alla tumorectomia fa seguito la terapia ra-

dante (14-17). La scelta da parte nostra di un'asportazione comunque ampia della regione sede del CDIS è stata dettata dal fatto che riteniamo essere più sicuro l'asportazione della massa tumorale con margini di resezione ravvicinati ma negativi in una malattia invasiva, piuttosto che nel CDIS poiché la linea di sezione chirurgica potrebbe attraversare lo stroma intercorrente tra i dotti maligni e quindi risultare negativa all'esame istologico. In accordo con la maggior parte degli autori (18), non essendo il CDIS, un tumore invasivo, la linfadenectomia ascellare è stata realizzata solo nei casi nei quali all'esame istologico definitivo si sono evidenziate formazioni invasive occulte. In 2 pazienti abbiamo riscontrato un carcinoma lobulare in situ (CLIS) a seguito di biopsia eseguita per altra patologia. Il CLIS è considerata una malattia relativamente poco comune, a insorgenza prevalentemente in età premenopausale che, oltre a non evidenziarsi come massa palpabile, non si presenta con concrezioni calcifiche e sembrerebbe predisporre dopo lungo periodo di latenza ad un successivo carcinoma in eguale percentuale nella mammella omolaterale o controlaterale (19-21). Per queste forme la nostra condotta chirurgica si è limitata ad un'ampia escissione locale, informando le pazienti sulla predisposizione con rischio progressivo nel tempo ad un successivo carcinoma per cui avrebbero necessitato di stretta osservazione. In una paziente portatrice di CDIS multicentrico è stata effettuata la mastectomia. Per le pazienti con CDIS e CLIS non vi è stata alcuna indicazione per la chemioterapia, mentre è stata considerata valida la ormonoterapia per tutte le pazienti con recettori ormonali positivi.

Il carcinoma duttale invasivo o infiltrante rappresenta il tipo istologico più comune dei tumori della mammella e nella nostra esperienza ha inciso per il 71% su 110 casi. A seguire riportiamo il 9% (14 casi) di carcinoma lobulare invasivo ed il restante 11,5% (18 casi) comprendente altre forme tra cui alcune varianti morfologiche del carcinoma duttale, quali i tipi mucinoso, midollare e tubulare, alle quali si aggiungono le forme papillari e invasive indifferenziate. Infine, sono comprese alcune forme ad insorgenza nella mammella ma non da considerarsi come tumori tipici, quali il cistosarcoma filloide, l'angiosarcoma ed il linfoma primario. In questo gruppo è compresa anche una paziente affetta da malattia di Paget sottoposta a mastectomia per l'estensione della lesione.

La strategia chirurgica da noi adottata nel trattamento loco-regionale del carcinoma invasivo operabile in stadio I e II è stata la chirurgia conservativa associata a RT e la mastectomia totale. Nella scelta dell'intervento si è tenuto conto del tipo istologico della neoplasia, del volume della massa tumorale, considerando il diametro di 2 cm quale limite massimo per una terapia conservativa, della localizzazione della stessa

(centrale e quindi retroareolare o periferica), del rapporto tumore/dimensione della mammella e della presenza o meno di controindicazioni alla RT, la quale è stata sempre parte integrante del trattamento conservativo. Per tutte le pazienti sottoposte a quadrantectomia o mastectomia la dissezione ascellare completa è stata considerata uno standard per i linfonodi omolaterali. La dissezione ascellare di principio garantisce secondo noi un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia, anche se secondo alcuni autori (22) questa è risultata indifferente alla asportazione o meno dei linfonodi ascellari. Dalla letteratura si evidenzia che circa il 30% delle pazienti N- ed il 70% di quelle N+ presentano a 10 anni una ripresa di malattia (23). In un follow-up di 5-10 anni abbiamo avuto il 3,6% di ripresa di malattia tra gli N- ed il 37,3% tra gli N+.

Negli ultimi tempi è stata enfatizzata la possibilità di asportare selettivamente il linfonodo sentinella (LS) ed estendere la dissezione completa dei linfonodi ascellari solo in caso di positività dello stesso (24-26). Attualmente non esistono studi certi su ampia casistica della validità del LS. In un recente studio di Veronesi e coll. (27), su 516 pazienti con tumore <2 cm, nel gruppo sottoposto a dissezione ascellare completa, il 4,6% delle pazienti con LS negativo avevano metastasi negli altri linfonodi asportati, anche se a un follow-up di 46 mesi non era stata evidenziata alcuna ripresa di malattia nei linfonodi ascellari nel gruppo di pazienti non sottoposto a dissezione ascellare. La nostra posizione sul LS è totalmente diversa. Innanzitutto dai dati riportati da Veronesi emerge che il 4,6% delle pazienti con LS negativo presentavano metastasi negli altri linfonodi per cui riteniamo che al fine di una maggiore radicalità chirurgica e di una più corretta stadiazione è necessario una completa dissezione ascellare. L'importanza che secondo noi dovrebbe caratterizzare il LS non è tanto quella della ricerca di metastasi macroscopiche, bensì la presenza o meno di micrometastasi per la cui ricerca è necessario un più approfondito studio istologico e immunoistochimico che consentirebbe una sottostadiazione degli N0 ai fini prognostici e terapeutici (28). In accordo a tali esigenze l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) ha rivisto la stadiazione TNM apportando alcune modifiche e prevedendo una sottostadiazione nella classificazione patologica pN: pN0(i-) e pN0(i+) senza metastasi nei linfonodi regionali, ma rispettivamente con assenza o presenza di micrometastasi inferiori a 0,2 mm (singole cellule) evidenziabili con l'immunoistochimica, e pN1mi con assenza di metastasi ma con presenza di micrometastasi delle dimensioni comprese tra 0,2 e 2 mm (29). La presenza di micrometastasi avrebbe il significato di maggiore aggressività del tumore rispetto ai casi negativi. Pertanto alla asportazione totale o parziale della mammella dovrebbe seguire nello stesso in-

tervento la ricerca e l'asportazione del o dei linfonodi sentinella e la dissezione ascellare completa.

Un approccio atipico alla usuale nostra condotta chirurgica è stato riservato a 4 donne in cui per l'età avanzata e per le condizioni generali e cardiorespiratorie precarie è stata effettuata la mastectomia in anestesia locale con buoni risultati sul controllo della malattia neoplastica senza che questa abbia inciso negativamente sul decorso della loro vita.

Il carcinoma infiammatorio è un'entità clinico-patologica caratterizzata da un diffuso indurimento infiammatorio della cute della mammella con bordo erispeloide, di solito senza una massa ben palpabile. Il carcinoma mammario localmente avanzato si presenta con linfonodi ascellari fissi, edema della cute (inclusa la cute a buccia d'arancia) o ulcerazioni della cute o noduli cutanei satelliti situati nella stessa mammella. Alla nostra osservazione sono giunti 8 casi, 5,1%, di tumori della mammella come malattia infiammatoria o localmente avanzata. Per essi, dopo la biopsia per la determinazione istologica e biologica della lesione e la stadiazione (Rx torace, ecografia epatica, scintigrafia ossea), la condotta terapeutica è stata di chemioterapia neoadiuvante associata o meno a RT e quindi mastectomia con dissezione linfonodale ascellare. Secondo alcuni autori la chemioterapia preoperatoria può trovare indicazione anche in pazienti con tumori operabili ma candidate alla mastectomia e che desiderano un intervento conservativo (30, 31). Secondo gli stessi la sottostadiazione della neoplasia dopo chemioterapia preoperatoria consentirebbe di eseguire interventi conservativi fin nell'85% delle pazienti con tumori iniziali di dimensioni maggiori di 3 cm. Tuttavia è per i casi di malattia inoperabile che la chemioterapia neoadiuvante, determinando una retrazione della lesione e della linfangite neoplastica, rende aggredibile chirurgicamente la neoplasia con risposte cliniche pari al 60-90% e risposte complete oscillanti tra il 6% ed il 65%, con la possibilità, secondo alcuni, di effettuare addirittura un intervento conservativo nel 20-30% dei casi (32, 33). Il regime chemioterapico neoadiuvante ottimale non è ancora stato definito. La percentuale più elevata di risposte positive è stata osservata con regimi di polichemioterapia, contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza (34, 35). Nello stesso carcinoma infiammatorio della mammella, una volta considerato fatale con decesso in media dopo 9-12 mesi di sopravvivenza, con la combinazione delle tre modalità – neoadiuvante, mastectomia, adiuvante – si ottengono sopravvivenze libere da malattia a 5 anni del 50% circa (36, 37).

La nostra opinione ci porta alla non enfattizzazione della chemioterapia neoadiuvante ai fini di una chirurgia conservativa sia nei casi operabili che in

quelli inoperabili. Infatti, i casi da noi osservati in stadio III e IV e sottoposti a terapia neoadiuvante, nonostante le successive mastectomia e linfadenectomia ascellare hanno avuto a lungo termine comunque prognosi infausta, spesso con estesa ripresa locale della malattia. Ad oggi la chemioterapia non costituisce la terapia di prima scelta nella patologia neoplastica della mammella; non potendo garantire la remissione completa, il suo utilizzo per una chirurgia conservativa forzata ha valore limitato.

Consideriamo quindi la chirurgia quale terapia standard nel trattamento del tumore della mammella sia per le pazienti giovani che per quelle anziane. È dimostrato infatti che la sopravvivenza specifica per tumore della mammella è peggiore nelle pazienti che non ricevono la chirurgia (38). Tutte le pazienti con tumori ormonoresponsivi, e quindi con recettori ormonali positivi, indipendentemente dallo stato linfonodale, dall'età, dallo stato menopausale e dall'utilizzo della chemioterapia, sono state sottoposte ad ormonoterapia. La positività ai recettori ormonali si è confermata un indice di prognosi migliore. Nonostante l'ormonoterapia determini una minore percentuale di risposte rispetto alla chemioterapia (39), anche per i carcinomi mammari di incerta ormonoresponsività – ovvero con un'insufficiente espressione dei recettori estrogenici – abbiamo attuato la terapia ormonale in combinazione con la chemioterapia per un maggior controllo della diffusione del cancro. Non sono tuttora disponibili dati relativi all'efficacia della ormonoterapia preoperatoria, tuttavia, in considerazione della buona tolleranza dei farmaci, molto spesso e soprattutto per le forme tumorali clinicamente evidenti abbiamo iniziato l'ormonoterapia nel preoperatorio salvo continuarla o sospenderla a seguito del risultato recettoriale. Il tamoxifene è stato il trattamento standard per le donne ormonoresponsive in premenopausa. La dose del tamoxifene è stata di 20 mg al giorno per 5 anni. L'uso oltre i 5 anni non ne aumenta il beneficio aumentandone invece la tossicità (40). La soppressione ovarica (farmacologica), considerata valida alternativa al tamoxifene in presenza di controindicazioni alla somministrazione di quest'ultimo, non è stata da noi mai effettuata. Fino a non molto tempo fa gli inibitori dell'aromatasi erano indicati per le donne in postmenopausa solo se presentavano controindicazione all'uso del tamoxifene (storia di eventi trombotici o di malattia cerebrovascolare o di patologia endometriale). Gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo) sono stati considerati farmaci di prima scelta nelle donne in postmenopausa, da soli per 5 anni o in sequenza al tamoxifene dopo 2-3 anni e per 5 anni complessivi o nelle pazienti ad elevato rischio dopo aver assunto per 5 anni tamoxi-

fene (41). In corso di somministrazione combinata di chemio- e di ormonoterapia, sia per il tamoxifene che per gli inibitori dell'aromatasi si è preferito l'uso sequenziale.

La radioterapia (RT) è stata per noi parte integrante del trattamento conservativo ed ha interessato tutta la mammella residua. Ai fini di un controllo locale la RT può essere praticata qualora la malattia risulti inoperabile. Per tumori con 4 o più linfonodi ascellari positivi è stata attuata l'irradiazione profilattica dei linfonodi sopraclavari, mentre non è stata mai presa in considerazione l'irradiazione della catena mammaria interna. La dose totale di radioterapia è stata suddivisa in 25 frazioni di 2 Gy, somministrate per cinque giorni a settimana (frazionamento standard). Un recente studio canadese (42) ha dimostrato che, per pazienti selezionate, uno schema di frazionamento più concentrato risulta equivalente a quello standard e, soprattutto per pazienti di età inferiore ai 50 anni, l'aggiunta di un supplemento di dose (10-16 Gy) sul letto tumorale riduce ulteriormente il rischio di ricadute locali, senza incremento della tossicità. Spesso però il vantaggio di sopravvivenza, derivante da un migliore controllo locoregionale ottenibile con la RT, può essere perso per un eccesso di mortalità cardiaca; da qui la raccomandazione di utilizzare tecniche ed attrezzature che riducano al minimo il volume di cuore irradiato, soprattutto quando la RT è affiancata da un trattamento con antracicline e trastuzumab.

La chemioterapia adiuvante riduce significativamente il rischio di recidiva e morte nelle pazienti con tumore della mammella operabile, indipendentemente dall'età, dallo stato linfonodale, recettoriale e menopausale, sia pure con un beneficio assoluto direttamente proporzionale alla stratificazione del rischio di ripresa della malattia (43). La chemioterapia nelle nostre pazienti è stata iniziata 4-5 settimane dopo l'intervento chirurgico e la durata media è stata di 6 cicli. La polichemioterapia è stata preferita alla monochemioterapia per la sua provata maggiore efficacia. La maggior parte della pazienti sono state trattate con regimi contenenti antracicline (Adriamicina, A, o Epirubicina, E) secondo lo schema sequenziale A o E → CMF (Ciclofosfamide, Metotrexate, Fluorouracile). In un numero inferiore di casi sono stati somministrati i regimi FAC (Fluorouracile, Adriamicina, Ciclofosfamide) e FEC (Fluorouracile, Epirubicina, Ciclofosfamide). Nelle pazienti con una comorbidità tale da controindicare l'uso di questi schemi a tre farmaci, si è optato per lo schema AC (Adriamicina, Ciclofosfamide). Nelle pazienti più anziane oppure con cardiopatia non è stato possibile utilizzare le antracicline e pertanto è stato utilizzato il CMF classico, pur con la problematica di un minore beneficio soprattutto in termini di tempo libero dalla malattia. Nelle pa-

zienti a rischio elevato, alle antracicline sono stati aggiunti i taxani, in modo sequenziale o concomitante, secondo i regimi TAC (Docetaxel, Doxorubicina, Ciclofosfamide) oppure AC (Adriamicina, Ciclofosfamide) o EC (Epirubicina, Ciclofosfamide) seguiti da Taxolo, confermandone il significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia e di sopravvivenza globale, così come evidenziato da numerosi studi clinici randomizzati (44, 45). Recentemente l'immunoterapia va assumendo un'importanza crescente, anche nella terapia delle neoplasie mammarie. Nelle pazienti HER-2-positivo la chemioterapia in associazione all'anticorpo monoclonale anti-HER-2 (trastuzumab) è risultata infatti superiore alla sola chemioterapia: il rischio di recidiva è risultato ridotto di oltre il 50% e la sopravvivenza globale è stata notevolmente aumentata. In linea generale si somministra il trastuzumab settimanalmente o bisettimanalmente per un anno. Nei casi in cui questo anticorpo monoclonale è stato somministrato in contemporanea con i taxani e dopo un regime contenente antracicline, è stato però registrato un significativo aumento della cardiotoxicità; la sfida futura consisterà nello stabilire il modo migliore per somministrare il farmaco: concomitante o sequenziale alla chemioterapia, con o senza un regime contenente antracicline (46, 47). Ulteriori possibilità terapeutiche saranno offerte da lapatinib e bevacizumab, attualmente in uso soltanto in linea metastatica. Il lapatinib è una molecola in grado di bloccare la proteina HER-2, non già sul versante extracellulare, come il trastuzumab, bensì sul suo dominio chinasi intracellulare, risultando così efficace nei tumori HER-2-positivi refrattari al trattamento con trastuzumab. Il bevacizumab è invece un anticorpo monoclonale che riconosce e lega il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), che, ove espresso è responsabile dell'angiogenesi e quindi dello sviluppo tumorale.

Le donne con una prima neoplasia mammaria primitiva hanno un incremento del 25% del rischio di sviluppare una nuova neoplasia primitiva rispetto alle donne senza neoplasie (48). Il rischio di sviluppare una seconda neoplasia primitiva può essere dovuto al potenziale effetto collaterale del trattamento per la neoplasia mammaria (cancerogenesi terapia-correlata) ma anche alla possibilità di una comune etiopatogenesi in termini di fattori di rischio genetici, ormonali, ambientali. Secondo alcuni Autori, la presenza dell'istotipo lobulare e di una età inferiore ai 55 anni aumenta il rischio relativo di cancro della mammella controlaterale (49). Nella nostra casistica abbiamo avuto 9 casi (5,7%) di neoplasie mammarie controlaterali metacrone e 6 casi (4,1%) di neoplasie metacrone extramammarie (colon, rene, tiroide, polmone). La comparsa di un tumore metacrono ha negativizzato sensibilmente

la prognosi, passando dal 3,6% di decessi tra le pazienti portatrici di una singola neoplasia al 22,2% tra quelle con tumore metacrono mammario ed al 33,3% tra quelle con tumori metacroni extramammari.

Conclusioni

Negli ultimi trenta anni alla progressiva crescita del numero di donne affette da cancro della mammella si è contrapposta, come fattore positivo, una mortalità sostanzialmente invariata. La terapia chirurgica, ancora oggi, costituisce l'intervento primario quale terapia della malattia. La scelta di un approccio chirurgico conservativo o demolitivo deve essere dettata dalla esperienza del chirurgo e dai dati clinici della neoplasia, piuttosto che dalla semplice intenzione di effettuare un intervento più conservativo possibile. La nostra

esperienza, attenta più alla eradicabilità della lesione, talora a discapito di un approccio conservativo, ha visto ottimi risultati in termini di mortalità e morbilità.

Nel corso degli anni le tecniche chirurgiche sono rimaste pressoché invariate; tuttavia l'evoluzione della chirurgia ha ridotto e quasi azzerato le complicanze postoperatorie e, insieme alla chirurgia ricostruttiva, ha migliorato la qualità di vita delle pazienti. Ciò che indubbiamente incide su una prognosi migliore, con un aumento della sopravvivenza globale, è una diagnosi sempre più spesso precoce grazie soprattutto alla campagna di sensibilizzazione della popolazione femminile e all'evoluzione della terapia adiuvante: radioterapia, ormonoterapia, chemioterapia, immunoterapia. Test genetici, una attenta valutazione di eventuali aberrazioni cromosomiche e un attento studio immunostochimico del LS potrebbero essere di aiuto per la prevenzione e per una più efficace terapia del tumore

Bibliografia

1. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med Vol 124, 966-978, 2000.
2. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Panel members. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. Ann Oncol 2005 Oct;16(10):1569-83. Epub 2005 Sep 7.
3. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review, 1973-1991: tables and graphs. Bethesda National Cancer Institute, 1994 (NIH Publication no. 94-2789).
4. Garber JE, Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. JCO 2005; 23: 276-292.
5. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risk due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003; 302: 643-646.
6. de Jong MM, Nolte IM, van der Graaf WT, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. J Med Genet 2002; 39 (4): 225-42.
7. Vogel VG. Breast cancer prevention: a review of current evidence. CA Cancer J Clin 2000; 50: 156-170.
8. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE, Evans GR, Narod SA, Isaacs C, Matloff E, Daly MB, Olopade OI, Weber BL. Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group. J Clin Oncol 2004; 22:1055-1062.
9. Kristin Anderson, MPH; Judith S. Jacobson, DrPH, MBA; Daniel F. Heitjan, PhD; Joshua Graff Zivin, PhD; Dawn Hershman, MD; Alfred I. Neugut, MD, PhD; and Victor R. Grann, MD, MPH. Cost-Effectiveness of Preventive Strategies for Women with a BRCA1 or a BRCA2 Mutation. Annals of Internal Medicine 2006;144:397-406.
10. Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. Int J Cancer 2004; 112: 357-364.
11. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Cancer Screening: Update 2003. CA Cancer J Clin 2003; 53: 141-169.
12. Tang P, Hajdu SI, Lyman GH. Ductal carcinoma *in situ*: a review of recent advances. Curr Opin Obstet Gynecol 2007 Feb; 19 (1): 63-7.
13. Bryan BB, Schnitt S, Collins LC. Ductal carcinoma *in situ* with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. Mod Pathol 2006; 19: 617-621.
14. Morrow M, Strom EA, Bassett LW, et al. Standard for the Management of Ductal Carcinoma In Situ of the Breast (DCIS). CA Cancer J Clin 52: 256-276, 2002.
15. Silverstein MJ. Ductal Carcinoma *in situ* of the Breast. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
16. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. Journal of Clinical Oncology 16(2): 441-452, 1998.
17. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with and without radiotherapy in ductal carcinoma *in situ*: ten-year results of the European Organisation for research and treatment of cancer randomized phase III trial 10853- A study by the EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy Group. J Clin Oncol 2006 Jul 20;24(21):3381-7. Epub 2006 Jun 26.
18. Sakorafas GH, Farley DR. Optimal management of ductal carcinoma *in situ* of the breast. Surg Oncol 2003 Dec; 12 (4): 221-40.
19. Aulmann S, Penzel R, Longerich T, Funke B, Schirmacher P, Sinn HP. Clonality of lobular carcinoma *in situ* (LCIS) and metachronous invasive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007 Mar 23 [Epub ahead of print].

20. Chun J, El-Tamer M, Joseph KA, Ditkoff BA, Schnabel F. Predictors of breast cancer development in a high-risk population. *Am J Surg* 2006 Oct;192(4):474-7.
21. Anderson BO, Calhoun KE, Rosen EL. Evolving concepts in the management of lobular neoplasia. *J Natl Compr Canc Netw* 2006 May; 4(5):511-22.
22. Lee AKC, Loda M, Mackarem G, et al. Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimetre or less in size (T1a,bN0M0). Clinicopathologic features and outcome. *Cancer* 1997; 65: 34-39.
23. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Disease of the Breast*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
24. Cummings MC, Walsh MD, Hohn BG, et al. occult axillary lymph node metastases in breast cancer do matter: results of 10-year survival analysis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1286-95.
25. Forte A, Urso D, Bezzi M, et al. Mappatura linfonodale intraoperatoria in tumori gastrici polmonari e del grosso intestino. La tecnica del linfonodo sentinella. *G Chir* 2004; 25: 101-4.
26. Calleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1379-89.
27. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 7;349(6):546-53.
28. Forte A, Leonetti G, Bezzi M, et al. Significato biologico delle micrometastasi linfonodali e del concetto di linfonodo sentinella. *G Chir* 2006; 27: 277-280.
29. Singletary SE, Alfred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
30. Insa A, Chirivella I, Lluch A. [Neoadjuvant therapy for operable breast-cancer] *Med Clin (Barc)*. 2006 Mar 4;126(8):295-303.
31. Kaufmann M, von Minckwitz G, Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast* 2005 Dec;14(6):576-81. Epub 2005 Sep 30.
32. Sachelaire I, Grossbard ML, Chadha M, Feldman S, Ghesam M, Blum RH. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006 Jun; 11(6): 574-89.
33. Fukutomi T. Clinical practice and outcome of breast-conserving treatment: the effectiveness of preoperative systemic chemotherapy. *Breast Cancer* 2006; 13(2): 147-51.
34. Trudeau M, Sinclair SE, Clemons M, Breast Cancer Disease Site Group. Neoadjuvant taxanes in the treatment of non-metastatic breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2005 Jun; 31 (4): 283-302.
35. Sarid D, Ron IG, Sperber F, Stadler Y, Kahan P, Kovner F, Ben-Yosef R, Marmor S, et al. Neoadjuvant treatment with paclitaxel and epirubicin in invasive breast cancer: a phase II study. *Clin Drug Investig* 2006; 26 (12): 691-701.
36. Gruber G, Ciriolo M, Altermatt HJ, Aebi S, Berclaz G, Greiner RH. Prognosis of dermal lymphatic invasion with or without clinical signs of inflammatory breast cancer. *Int J Cancer* 2004 Mar; 109(1): 144-8.
37. Veyret C, Levy C, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy: ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 2006 Dec 1; 107 (11): 2535-44.
38. Atkin GK, Scott MA, Wiggins JE, Callam MJ. The incidence, indications and outcome for the non-operative management of breast cancer. *J Surg Oncol* 2007 Apr 18; Epub ahead of print.
39. Abrial C, Mouret-Reynier MA, Amat S, Sillet-Bach I, Bougnoux P, Delva R, Cure H, Dauplat J, Penault-Llorca F, Chollet P. Tumor parameters, clinical and pathological responses, medical management, and survival through time on 710 operable breast cancers. *Med Oncol* 2005; 22(3):233-40.
40. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996 Nov 6; 88(21): 1529-42.
41. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the: use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *Journal of Clinical Oncology* 23:619-629, 2005.
42. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of National Cancer Institute*, vol. 94, n° 15: 1143-1150, 2002.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005.
44. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. European Trial in Operable Breast Cancer (ECTO): Improved freedom from progression (FFP) from adding paclitaxel (T) to doxorubicin (A) followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF). *J Clin Oncol* 23, 16S (abs n°513), 2005.
45. Crown JP, Francis P, Di Leo A, et al. Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to anthracycline-based (A) adjuvant therapy (adjRx) for patients (pts) with node-positive (N+) breast cancer (BrCa), in comparison with non-T adjRx: First results of the BIG 2-98 Trial at 5 years median follow-up (MFU). *Proc Am Soc Clin Oncol* 24:18s, 2006 (abstr LBA519).
46. Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 353:1673-1684, 2005.
47. Smith I E, et al. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): disease-free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2006
48. Mellekjaer L, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *International Journal of Cancer* 2006; 118, 2285-2292.
49. Kuo Wen-Hung, Yen AM, Lee PH, Hou MF, Chen SC, Chen KM, Chen TH, Chang KJ. "Incidence and risk factors associated with bilateral breast cancer in area with early age diagnosis but low incidence of primary breast cancer: analysis of 10-year longitudinal cohort in Taiwan". *Breast Cancer Research and Treatment*". Sep;99(2):221-8. Epub 2006 Mar 17.