

Timing della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario.

Revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., LXX, 3, 1999

M.G. TROVÒ, M. GIGANTE, M. RONCADIN,
M. ARCICASA, R. BORTOLUS.

Divisione di Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italia.

Introduzione

In Italia il cancro della mammella presenta la più alta incidenza tra le neoplasie che colpiscono le donne. Si registrano circa 30000 nuovi casi all'anno (8) ed è stato riportato un progressivo aumento dell'incidenza come in altri paesi europei e del nord America (12).

Mentre in stadi molto iniziali della malattia è indicato il solo trattamento chirurgico, in una elevata frazione di pazienti è indicato un trattamento combinato. La distribuzione nel tempo delle diverse modalità terapeutiche (*timing*) può essere rilevante per la fattibilità e l'efficacia del trattamento stesso.

In diverse situazioni cliniche il trattamento combinato include la radioterapia (RT). Alcune indicazioni della RT nel trattamento del carcinoma mammario sono la RT post-operatoria (adiuvante) negli stadi di malattia iniziali, la RT primaria nella malattia localmente avanzata e la RT palliativa nella malattia avanzata.

Nella presente *review* viene considerata la prima di queste tre indicazioni dove il problema del timing della RT è rilevante ed è stato oggetto di studio e controversie negli ultimi anni. Inoltre viene considerato il *timing* della RT in relazione all'intervento di ricostruzione della mammella operata.

Sono stati esaminati articoli pertinenti pubblicati nell'ultimo decennio presenti nella base di dati Medline, monografie e comunicazioni a congressi internazionali di RT ed oncologia medica.

Sono stati formulati tre quesiti principali sul *timing* della RT in relazione alla modalità di trattamento combinato.

1. Chirurgia conservativa della mammella + RT adiuvante: "Entro quante settimane deve iniziare la RT?"

Abstract

TIMING OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER. A REVIEW OF THE LITERATURE

Combined modality treatments are indicated for most patients with breast cancer. The definition of a proper treatment schedule and of the timing of each modality is a relevant issue that affects the feasibility and the clinical outcome of the treatment. A review of the literature was done on the timing of radiation therapy (RT) in the post-operative treatment of breast cancer. Retrospective studies and randomized clinical trials addressing the issue were considered and grouped according to the combined modality treatments performed. With regard to breast conserving surgery and adjuvant RT, it was verified that a delay up to 8 weeks between breast surgery and start of RT is not associated with an increased risk of local failure if compared with RT started within 4 weeks. Concerning breast conserving surgery followed by adjuvant RT and chemotherapy, the choice of the best schedule is still a complex unresolved issue. More results on sequential schedule of adjuvant RT and chemotherapy from recently published randomized studies are available. The reconstruction of the breast after conservative surgery is rarely necessary and is usually performed immediately after surgical treatment. With regard to mastectomy followed by adjuvant RT and breast reconstruction, it appears from some retrospective studies that autologous tissue transfer offers better results over implants. Concerning the transverse rectus abdominis muscle (TRAM) procedure, either immediate reconstruction before RT or delayed reconstruction after RT was feasible without significant differences in complication rates. Further randomized clinical studies are required to address the unresolved issues linked to the timing of RT. At present the treatment plan should be based on the patient's individual circumstances with regard to risk of metastasis and local failure.

Key words: Breast cancer, radiotherapy, timing.

Riassunto

La maggior parte delle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario è candidata ad un trattamento combinato. La definizione di uno schema di trattamento appropriato e dei tempi di somministrazione per ciascuna modalità terapeutica rappresenta una questione rilevante che influenza la fattibilità e i risultati clinici del trattamento.

È stata eseguita una revisione della letteratura riguardo al timing della radioterapia (RT) nel trattamento postoperatorio del carcinoma mammario. Sono stati considerati studi retrospettivi e studi randomizzati pertinenti la questio-

ne e raggruppati a seconda del trattamento combinato realizzato. Nel caso della chirurgia conservativa della mammella seguita da RT adiuvante è stato verificato che un intervallo fino a 8 settimane tra la chirurgia e l'inizio della RT non è associato ad un aumentato rischio di recidiva locale se confrontato con l'inizio della RT entro 4 settimane dall'intervento chirurgico. Nel caso della chirurgia conservativa seguita da RT adiuvante e chemioterapia la scelta della migliore sequenza rappresenta ancora un problema complesso irrisolto.

Sono disponibili più risultati riguardanti schemi sequenziali di RT adiuvante e chemioterapia da studi randomizzati pubblicati recentemente. Nel caso della chirurgia della mammella seguita da RT adiuvante e ricostruzione due studi retrospettivi riportarono i migliori risultati estetici tra le ricostruzioni differite con lembo autologo dopo chirurgia ed RT rispetto alla ricostruzione immediata. Tuttavia il risultato estetico dipende da più variabili e il timing della RT è ancora una questione controversa.

Servono ulteriori studi clinici randomizzati per rispondere ai quesiti legati al timing della RT. Ad oggi il programma terapeutico dovrebbe basarsi sulle caratteristiche individuali del paziente in relazione al rischio di recidiva locale e metastasi a distanza.

2. Chirurgia conservativa della mammella+ RT adiuvante + chemioterapia adiuvante: "Quale schema di trattamento adiuvante adottare?"
3. Chirurgia della mammella + RT adiuvante + ricostruzione della mammella: "E' più vantaggiosa la ricostruzione immediata dopo la chirurgia del tumore oppure la ricostruzione differita dopo la RT?"

Timing della radioterapia postoperatoria

Chirurgia conservativa della mammella + RT adiuvante

In alcune limitate situazioni cliniche dopo chirurgia conservativa della mammella e dissezione del cavo ascellare la RT è indicata come unica modalità di trattamento adiuvante. Il trattamento standard consiste nell'irradiazione della mammella residua con due campi tangenziali. La dose totale e l'eventuale aggiunta di un sovradosaggio sul letto tumorale dipendono dalle dimensioni del tumore e dallo stato dei margini di resezione.

Alcuni autori hanno cercato di rispondere al quesito se la RT debba essere iniziata il più presto possibile dopo l'intervento chirurgico oppure se vi sia un intervallo di tempo entro cui iniziare la RT senza aumento di rischio di recidiva locale per il paziente. Le conclusioni di diversi studi retrospettivi sono discordanti (3, 5, 9, 22, 30, 34, 41). Lo studio di Nixon *et al.* riguardò una casistica di 653 pazienti, con neoplasia della mammella T₁N₀ o T₂N₀ e sottoposte a chirurgia conservativa, trattate con RT come unico trattamento adiuvante (25, 26). Le pazienti furono ripartite in 3 gruppi a seconda dell'intervallo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della RT 0 - 4, 5 - 8 e 9 - 12 settimane, costituiti rispettivamente da 283, 308 e 54 pazienti. Con un follow-up mediano

di 100 mesi furono confrontati i tassi di recidiva locale e a distanza a 5 e 10 anni. Non fu riportata alcuna differenza fra i tre gruppi e gli autori conclusero che l'inizio della RT entro le 8 settimane dall'intervento non era gravato da aumento di rischio di recidiva della malattia rispetto all'inizio entro 4 settimane della RT. I dati relativi al gruppo che iniziò RT 9 - 12 settimane dopo l'intervento furono considerati meno stabili a causa della minore numerosità delle pazienti e necessitanti di conferma.

Lo studio di Nixon, seppure in mancanza di successivi studi di conferma, fornisce una risposta sostanzialmente conclusiva riguardo al *timing* della RT nella situazione clinica specificata.

Chirurgia conservativa della mammella + RT e chemioterapia adiuvante

Non si sa con certezza quale sia la migliore sequenza di RT e chemioterapia (CT) dopo chirurgia conservativa. Lo scopo principale per cui si ricerca la migliore sequenza è l'ottenimento di un più alto tasso di sopravvivenza delle pazienti. Altri obiettivi importanti sono la riduzione del tasso di recidiva locale, la riduzione delle complicanze e l'ottenimento di un elevato risultato estetico. Tali obiettivi enunciati sottendono diversi quesiti: 1) L'intervallo di tempo tra la chirurgia della mammella e la somministrazione della CT o della RT (ritardo) diminuisce il loro effetto? 2) Lo schema di RT e CT concomitanti è gravato da maggiori complicanze ed da un risultato estetico peggiore rispetto agli schemi sequenziale e alternato? 3) L'erogazione iniziale della RT impedisce di utilizzare la CT a dosi piene?

In uno dei primi studi volti a identificare la migliore sequenza combinata adiuvante (17) 248 pazienti con linfonodi positivi, sottoposte a mastectomia furono randomizzate in 3 schemi: sequenziale 'RT → CT' (6 cicli di ciclofosfamide, metotrexate e 5-fluorouracile o CMF), sequenziale 'CT → RT' e alternato (a *sandwich*) consistente in 3 cicli di CMF seguiti da RT e poi da ulteriori 3 cicli di CMF. Con lo schema alternato furono riportati i risultati significativamente migliori in termini di controllo locale (p = 0.02) e sopravvivenza globale a 10 anni (p = 0.05) rispetto agli schemi sequenziali. Non sono riportati in letteratura altri studi randomizzati che permettano di valutare comparativamente le sequenze enunciate.

Riguardo al ritardo tra l'intervento chirurgico e l'inizio della somministrazione di CT non sono stati dimostrati vantaggi in termini di sopravvivenza somministrando un ciclo di CMF entro 36 ore dall'intervento chirurgico in aggiunta ai 6 cicli di CMF in tempi convenzionali. (18). Per quanto riguarda la rilevanza del ritardo nell'inizio della RT postoperatoria variamente combinata con la CT, vi sono state conclusioni discordanti in diversi studi. Recht (30), Bucholz (3) e Hartsell (9) ripor-

tarono un effetto significativo del 'ritardo' di inizio della RT sul rischio di recidiva locale mentre Mc Cormick (22), Budzar (5) non riportarono differenze significative. In uno studio retrospettivo del Joint Center for Radiation Therapy di Boston (31) gli autori riportarono un'analisi retrospettiva di 295 pazienti aventi linfonodi positivi trattati con RT e CT nelle seguenti sequenze senza randomizzazione: RT → CT (99 pazienti), alternata (54 pazienti), concomitante (116 pazienti) e CT → RT (26 pazienti). In questa serie di pazienti, trattate tra il 1976 e il 1985 non venne eseguita di routine un'attenta valutazione mammografica e patologica. Inoltre la resezione del tumore fu eseguita con un margine limitato. I pazienti che ricevettero RT più di 16 settimane dopo la chirurgia ebbero un tasso di recidiva locale attuariale a 5 anni del 28% contro il 5% dei pazienti irradiati entro le 16 settimane ($p < 0.05$). Questo lavoro fu criticato per diversi motivi (21): lo studio retrospettivo incluse anche pazienti che ricevettero RT dopo intervalli di tempo notevolmente più lunghi di 16 settimane, i gruppi non furono bilanciati rispetto al numero di linfonodi positivi e molti dei pazienti con 4 o più linfonodi ricevettero RT dopo le 16 settimane dall'intervento chirurgico. Inoltre non fu valutata la sopravvivenza in relazione allo schema di trattamento. Le conclusioni derivanti da questa casistica appaiono difficilmente applicabili alle pazienti sottoposte attualmente a resezione chirurgica più ampia. Nello studio prospettico della Harvard Longwood Medical Area di Boston furono randomizzate 244 pazienti con rischio di recidiva moderato o alto in due braccia di trattamento: RT seguita da 4 cicli di CT includente ciclofosfamida, adriamicina, metotrexate, prednisone e leucovorin (CAMPF) o CT seguita da RT (31). I tassi attuariali di sopravvivenza globale e di recidiva totale a 5 anni non presentarono differenze significative tra le due braccia ma il rischio attuariale di sviluppare metastasi a distanza fu significativamente maggiore nel braccio RT → CT. Ciò potrebbe dipendere sia dall'intervallo più lungo prima di iniziare la CT sia dal fatto che la frazione di pazienti che ricevette dosi di CT superiori all'85% fu inferiore rispetto al braccio CT → RT. D'altra parte il rischio di recidiva locale fu più alto nel braccio CT → RT. Questi risultati indicano che per i pazienti con rischio moderato o alto di sviluppare metastasi è preferibile iniziare il trattamento post-operatorio con 12 settimane di CT seguite da RT. Questo studio non rispose alla domanda se la RT possa essere differita oltre le 12 settimane dall'intervento chirurgico e quale sia la migliore sequenza in pazienti a prognosi migliore con linfonodi negativi.

Lo studio randomizzato dell'International Breast Cancer Study Group (37) fornì ulteriori informazioni circa la durata della terapia adiuvante e il *timing* della RT. 434 pazienti in premenopausa, dopo chirurgia conservativa della mammella, furono randomizzate tra CMFx6 cicli + RT, CMFx6 + RT + CMF, CMFx3 + RT e CMFx3 + RT + CMF. Il tasso di recidiva locale a 4 anni fu del

9% per le pazienti che ricevettero CMF x 6 + RT e dell'8% per la pazienti che ricevettero CMF x 3 + RT. Ciò indicò che adottando lo schema sequenziale la RT può essere differita fino al completamento dei 6 mesi di CT.

Lo schema di RT e CT concomitanti offre il vantaggio di non differire una delle due modalità terapeutiche e di avere possibilmente un effetto combinato additivo o sinergico. Peraltro le informazioni disponibili circa i risultati clinici sono controverse. Alcuni autori riportarono reazioni cutanee importanti e/o risultato estetico scadente in seguito a trattamento concomitante rispetto ai trattamenti sequenziali (23, 24) mentre altri autori non riportarono tale tossicità (6). In particolare presso il Joint Cancer for Radiation Therapy furono riportate tossicità cutanea importante, polmonite da radiazioni più frequente e peggiore risultato estetico in pazienti che ricevettero metotrexate concomitante alla RT. Diversamente queste complicanze o tossicità esacerbate non furono registrate in pazienti dopo trattamento concomitante modificato ovvero senza metotrexate (20).

Fu evidenziato un aumento di complicanze cardiache in pazienti riceventi CT includente la adriamicina e RT concomitante (6). Questo dato non fu riportato da altri autori. In un recente studio retrospettivo di Nixon *et al.* non fu riportata differenza tra i tassi di mortalità cardiaca a 12 anni dei gruppi di pazienti con tumore della mammella destra (380 pazienti) e sinistra (365 pazienti), sottoposte a chirurgia conservativa, RT e, per una frazione minore, a CT adiuvante. Tale studio suggerì che le moderne tecniche di RT della mammella non sono gravate da un aumento di complicanze e mortalità cardiaca (27).

Ci sono informazioni controverse riguardo all'ipotesi che la RT erogata per prima comprometta la possibilità di somministrare CT a piene dosi (30).

Dunque le informazioni disponibili circa il *timing* della RT nel trattamento adiuvante combinato con la CT sono scarse: derivano per lo più da studi retrospettivi e presentano conclusioni controverse. Tali discordanze possono essere in parte dovute a differenze tra protocolli delle singole modalità di cura attuate in diversi istituti. Ci sono delle riserve sia riguardo l'inizio differito della CT in pazienti con elevato rischio di sviluppare metastasi sia riguardo al rinvio dell'inizio della RT perché potrebbe essere associato ad un aumento del tasso di recidive locali. RT e CT concomitanti hanno dei potenziali vantaggi ma sono da definire delle modalità di somministrazione e l'eventuale terapia di supporto in modo da renderle sicure per le pazienti. I risultati dello studio di Recht (31) indicano che nei pazienti con rischio moderato o elevato di metastasi è preferibile iniziare prima la CT rispetto alla RT. Sarebbero utili ulteriori studi randomizzati per confermare o meno questa indicazione. Nel frattempo la decisione clinica circa la sequenza potrebbe basarsi sul rischio di recidiva del paziente. Due situazioni esemplificative sono le seguenti: (1) paziente con

tumore mammario di piccole dimensioni, linfonodi negativi e positività per cellule tumorali vicino ai margini di resezione; (2) paziente con linfonodi positivi e margini di resezione negativi. Nel primo caso sarebbe prudente non rinviare di molto l'inizio della RT mentre nel secondo caso dovrebbe avere priorità l'inizio della CT.

Chirurgia conservativa + RT adiuvante + ormonoterapia

Ci sono state controversie circa la sequenza di somministrazione del tamoxifen e della RT postoperatoria. È stato ipotizzato che il tamoxifen provochi un aumento della frazione di cellule tumorali non proliferanti, diminuendo la radiosensibilità della neoplasia. Successivi studi *in vitro* non hanno dato conferme convincenti di questa ipotesi (32, 38). Inoltre non c'è evidenza clinica che la somministrazione concomitante di RT e tamoxifen abbia un effetto negativo sul controllo locale. In uno studio randomizzato (19) pazienti con linfonodi negativi e positività dei recettori per gli estrogeni, dopo chirurgia conservativa ricevettero RT e tamoxifen oppure RT e placebo: nelle pazienti del primo braccio di trattamento fu riportato un minor tasso di recidive locali rispetto al secondo. Non ci sono dati conclusivi riguardo al quesito se sia più efficace la somministrazione sequenziale o concomitante di RT e tamoxifen. In base ai dati disponibili in ambito clinico appare ragionevole sia prescrivere il tamoxifen all'inizio della RT che subito dopo il completamento della RT.

Mastectomia + RT adiuvante + ricostruzione della mammella

Il problema del *timing* della RT rispetto alla chirurgia della mammella e all'intervento ricostruttivo si pone principalmente quando venga eseguita la mastectomia. Nel caso della chirurgia conservativa l'intervento ricostruttivo raramente è necessario e viene effettuato più frequentemente nei casi di tumori situati nei quadranti mediali, inferiori, nel quadrante centrale o nei casi in cui la perdita di sostanza sia rilevante se confrontata con le dimensioni della mammella. Inoltre la mastopessi controlaterale permette di ottenere una simmetria tra le due mammelle nella maggior parte dei casi. Nelle rare situazioni in cui l'intervento ricostruttivo si renda necessario, la procedura attualmente più seguita consiste nel rimodellamento immediato della mammella mediante dei lembi ghiandolari (1, 2). In questi casi, se è previsto un sovradosaggio di RT è necessario porre delle clips sul letto tumorale prima di effettuare la rotazione dei lembi per poter effettuare un centramento radioterapico accurato (10). Più raramente vengono utilizzati lembi peduncolati cutanei o miocutanei, più spesso i dorsali. È caduto in disuso l'utilizzo di protesi segmentarie. Esiste controversia in letteratura circa le indicazioni del-

la RT dopo mastectomia fino al III stadio compreso. Una recente metanalisi ha messo in evidenza i vantaggi della RT dopo mastectomia in determinate situazioni cliniche (28). Quando sia programmata la RT postoperatoria è da escludere l'impiego immediato o differito di protesi mammarie a causa delle complicanze iatrogene e dello scadente risultato estetico (13, 36). Tra le complicanze più frequenti vi sono il dolore, la retrazione capsulare e il malposizionamento della protesi (7). Risulta invece fattibile la ricostruzione con lembo autologo peduncolato o libero, dorsale o addominale (TRAM), immediata o differita rispetto alla mastectomia, sia prima che dopo la RT (11, 33, 35). Nelle casistiche di Hunt (11) e Styblo (35) 19 e 21 pazienti rispettivamente ricevettero RT dopo mastectomia e ricostruzione immediata con TRAM: il risultato estetico fu eccellente e le complicanze limitate. Nello studio retrospettivo di Schuster (33) 55 pazienti furono sottoposte a mastectomia, RT e ricostruzione secondo diverse modalità. Il *timing* della ricostruzione rispetto la mastectomia e la RT non influenzò significativamente il risultato estetico ($p = 0.16$ e $p = 0.27$ rispettivamente). Furono riportati i migliori risultati estetici nelle 14 pazienti che ebbero ricostruzione con TRAM. In tutti i casi si trattò di ricostruzione differita, almeno 6 settimane dopo la RT. Non vi sono indicazioni univoche riguardo al tempo ottimale di esecuzione della ricostruzione con lembo autologo rispetto alla mastectomia e alla RT (4, 14, 15). I vantaggi ascrivibili alla ricostruzione immediata sono di tipo psicologico ed anestesilogico poiché la paziente si sottopone ad un unico intervento in anestesia generale. Peralto tale intervento ha come svantaggi la durata il sanguinamento cumulativo delle due procedure chirurgiche. Simmetricamente la ricostruzione differita presenta svantaggi di tipo psicologico ed anestesilogico perché gli interventi sono due. I vantaggi sono invece legati alla minore durata e al minore sanguinamento di ciascun intervento. La ricostruzione differita è inoltre indicata per pazienti aventi un certo grado di deterioramento vascolare, causato per esempio, dal diabete o dal tabagismo. In tali pazienti selezionate può essere utile, in concomitanza alla mastectomia, legare i vasi epigastrici inferiori permettendo una redistribuzione del circolo nei vasi epigastrici superiori, con minor rischio di necrosi ischemica nel lembo peduncolato utilizzato successivamente. Uno studio retrospettivo confrontò pazienti sottoposte a TRAM immediato (prima della RT) e differito (dopo la RT) (39, 40). Non furono riportate differenze tra i tassi globali di complicanze associati alle due procedure. In particolare furono riscontrate con maggior frequenza la fibrosi nel caso di RT dopo ricostruzione e la liponecrosi nel caso di RT erogata prima della ricostruzione. In entrambi i casi il TRAM risultò essere una procedura fattibile, con risultati estetici superiori rispetto ad altri tipi di ricostruzione già citati.

Alcune differenze tra i risultati delle casistiche citate potrebbero dipendere dalle diversità di esecuzione di cia-

scuna modalità terapeutica, da eterogenei criteri di valutazione del risultato estetico e dal diverso grado di integrazione della chirurgia plastica nei protocolli chirurgici di trattamento del cancro della mammella nei vari centri ospedalieri (29).

Conclusione

In riferimento al trattamento combinato con chirurgia conservativa della mammella e RT c'è un'indicazione in letteratura riguardo l'inizio della RT.

Riguardo gli altri trattamenti combinati mancano conclusioni su cui ci sia consenso e tali da permettere la formulazione di linee guida. Peraltro su alcune specifiche situazioni cliniche recenti studi randomizzati hanno fornito informazioni comparative riguardo diversi trattamenti combinati.

I risultati pubblicati circa la ricostruzione della mammella, immediata o differita dopo la RT, riguardano numeri di pazienti limitati e sono mal confrontabili a causa di differenze tecniche tra i diversi centri. Le conclusioni sul timing della RT rispetto alla ricostruzione sono parzialmente controverse.

La partecipazione di centri ospedalieri, dove vi sia una qualità della cura adeguata, a studi multicentrici volti al miglioramento dei trattamenti multimodali del carcinoma mammario, può contribuire a trovare più rapidamente risposte ai quesiti formulati.

Ringraziamenti: Si ringraziano il dr. Samuele Massarut ed dr.ssa Daniela Micholin per il contributo nella stesura e correzione del manoscritto.

Bibliografia

- 1) Berrino P., Campora E., Santi P.: Postquadrantectomy breast deformity: *Classification and techniques of surgical correction*. *Plast Reconstr Surg*, 79:567-72, 1987.
- 2) Berrino P., Campora E., Santi P.: *Reconstruction of the radiated partial mastectomy defect with autogenous tissues*. *Plast Reconstr Surg*, 92: 380-1, 1993.
- 3) Buchholz T.A., Austin-Seymour M.M., Moe R.E., Ellis G.K., Livingston R.B., Pelton J.G., Griffin T.W.: *Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 26:23-35, 1993.
- 4) Burk R.W., Grotting J.C.: *Conceptual considerations in breast reconstruction*. *Clin Plastic Surg*, 22:141-52, 1995.
- 5) Buzdar A.U., Wan Kau S., Smith T.L., Ames F., Singletary E., Strom E., McNeese M., Hortobagyi G.N.: *The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer*. *Cancer*, 71:3680-84, 1993.
- 6) Buzzoni R., Bonadonna G., Valagussa P., 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, 1991.
- 7) Evans G.R., Schusterman M.A., Kroll S.S., Miller M.J., Riece G.P., Robb G.L., Ainslie N.: *Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implant?* *Plast Reconstr Surg*, 96:1111-5, 1995.
- 8) Franceschi S., Bidoli E., Prati S., Fascioli S., Redivo A.: *Andamento della mortalità per tumore e per altre cause in Friuli-Venezia Giulia e in Italia. Trends of cancer and non cancer mortality in Friuli-Venezia Giulia and in Italy, 1970-1989*. Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, 1994.
- 9) Hartsell W., Recine D., Griem K.: *Does delay in the initiation of radiation therapy adversely affect local control in treatment of intact breast?* *Radiother Oncol*, 24:37, 1992.
- 10) Harrington K.J., Harrison M., Bayle P., Evans K., Dunn P.A., Lambert H.E., Saidan Z., Lynn J., Stewart J.S.: *Surgical clips in planning the electron boost in breast cancer: a qualitative and quantitative evaluation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 34:579-84, 1996.
- 11) Hunt K.K., Baldwin B.J., Strom E.A., Ames F.C., McNeese M.D., Kroll S.S., Singletary S.E.: *Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction*. *Ann Surg Oncol*, 4:377-384, 1997.
- 12) Kelsey J.L.: *A review of the epidemiology of human breast cancer*. *Epidemiol Rev*, 1:74-109, 1979.
- 13) Kraemer O., Andersen M., Siim E.: *Breast reconstruction and tissue expansion in irradiated versus not irradiated women after mastectomy*. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 30:201(6), 1996.
- 14) Kurul S., Dincer M., Kizir A., Uzunismail A., Darendeliler E.: *Plastic surgery in irradiated areas: analysis of 200 consecutive cases*. *Eur J Surg Oncol*, 23 :48-53, 1997.
- 15) Kuske R.R.: *Breast cancer: postoperative irradiation and management of locally advanced disease*, 39th Annual Meeting A.S.T.R.O., Orlando, Florida (U.S.A.), # 110, 1997.
- 16) Kuske R.R., Schuster R., Klein E., Young L., Perez C.A., Fineberg B.: *Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21:339-346, 1991.
- 17) Lara Jimenez P., Garcia Puche J., Pedraza V.: *Adjuvant combined modality treatment in high risk breast cancer patients: ten years results*. *Proc. 5th EORTC Breast Cancer Working Conference A293*, 1991.
- 18) Goldhirsch A., Davis B., Bettelheim R., Hartmann W., Castiglione M., Pedrazzini A., Zava D., Wiedmer C., Gelber R.D., Stanley K.: *Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer*. *N Engl J Med*, 320:491-6, 1989.
- 19) Margolese R.: *Surgical consideration in selecting local therapy*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 11: 41, 1992.
- 20) Markiewicz D., Schultz D., Haas J.: *The effects of sequence and type of chemotherapy and radiation therapy on cosmesis and complications after breast conserving surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer*. *Annual Meeting of the American Society of Radiology and Oncology*, 149, 1995.
- 21) McCormick B., Begg C., Norton I. et al.: *Timing of radiotherapy in the treatment of early stage breast cancer*. *J Clin Oncol*, 11:191-3, 1993.

- 22) McCormick B., Hakes T., Yahalom J., Kinne D., Norton L.: *Breast conserving surgery and radiation: the delay of primary radiation after adjuvant chemotherapy does not influence local control.* Am J Clin Oncol, 11:55, # 47, 1992.
- 23) Meek A., Order S., Abeloff M. et al.: *Concurrent radiochemotherapy in advanced breast cancer.* Cancer, 51:1001, 1983.
- 24) Moro G., Stasi M., Casanova Borca V.: *Does concomitant chemoradiotherapy influence cosmetic outcome in conservative treatment of breast cancer?* Tumori, 83:743-747, 1997.
- 25) Nixon A.J., Recht A., Neuberg D., Connolly J.L., Schnitt S., Abner A., Harris J.R.: *The relation between the surgery-radiotherapy interval and treatment outcome in patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy without systemic therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 30:17-21, 1994.
- 26) Nixon A.J., Troyan S.L., Harris J.R.: *Options in the local management of invasive breast cancer.* Semin Oncol, 23:453-463, 1996.
- 27) Nixon A.J., Manola J., Gelman R., Bornstein B., Abner A., Hetelakidis S., Recht A., Harris J.R.: *No long-term increase in cardiac-related mortality after breast-conserving surgery and radiation therapy using modern techniques.* J Clin Oncol, 16:1374-9, 1998.
- 28) Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J., Rose C., Andersson M., Bach F., Kjaer M., Gadeberg C.C., Mouridsen H.T., Jensen M.B., Zedeler K.: *Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy.* N Engl J Med, 337:949-55, 1997.
- 29) Petit J.Y., Lehman A.: *Role of plastic surgery in the treatment of breast cancer.* Bull Acad Natl Med, 180:317-28, 1996.
- 30) Recht A., Come S.E., Gelman R.S., Goldstein M., Tishler S., Gore S.M., Abner A.L., Vicini F.A., Silver B., Connolly J.L., Schnitt S.J., Coleman C.N., Harris J.R.: *Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing and outcome.* J Clin Oncol, 9:1662-67, 1991.
- 31) Recht A., Come S.E., Silver B., Gelman R.S., Hayers D.F., Shulman L.N., Henderson I.C., Harris J.R.: *Sequencing of chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) following conservative surgery (CS) for patients with early-stage breast cancer: results of a randomized trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 32:148, # 14, 1995.
- 32) Sarkaria J., Miller E., Parker C.: *4-hydroxytamoxifen, an active metabolite of tamoxifen, does not alter the radiation sensitivity of MCF-7 breast carcinoma cells irradiated in vitro.* Breast Cancer Res Treat, 30:159-65, 1994.
- 33) Schuster R.H., Kuske R.R., Young V.L., Fineberg B.: *Breast reconstruction in women treated with radiation therapy for breast cancer: cosmesis, complications, and tumor control.* Plastic Reconstr Surg, 90:445-452, 1992.
- 34) Slotman B.J., Meyer O.W.M., Njo K.H., Karim A.B.M.F.: *Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer.* Radiother Oncol, 30:206-212, 1994.
- 35) Styblo T.M., Lewis M.M., Carlson G.W., Murray D.R., Wood W.C., Lawson D., Landry J., Hughes L., Nahai F., Bostwick J.: *Immediate breast reconstruction for stage III breast cancer using transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap.* Ann Surg Oncol, 3:375-80, 1996.
- 36) von Smitten K., Sundell B.: *The impact of adjuvant radiotherapy and cytotoxic chemotherapy on the outcome of immediate breast reconstruction by tissue expansion after mastectomy for breast cancer.* Eur J Surg Oncol, 18:119-23, 1992.
- 37) Wallgren A., Bernier J., Gelber R.D., Goldhirsch A., Roncadin M., Joseph D., Castiglione-Gertsch M. for the International Breast Cancer Study Group: *Timing of radiotherapy and chemotherapy following breast-conserving surgery for patients with node-positive breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 35:649-659, 1996.
- 38) Wazer D., Joyce M., Chan W. et al.: *Effects of tamoxifen on the radiosensitivity of hormonally responsive and unresponsive breast carcinoma cells.* Radiat Oncol Invest, 1:20, 1993.
- 39) Williams J.K., Bostwick J. 3rd, Bried J.T., Mackay G., Landry J., Benton J.: *TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment.* Ann Surg, 221:756-64, 1995.
- 40) Williams J.K., Carlson G.W., Bostwick J. 3rd, Bried J.T., Mackay G.: *The effects of radiation treatment after TRAM flap breast reconstruction.* Plast Reconstr Surg, 100:1153-60, 1997.
- 41) Wurschmidt F., Willers H., Janik I., Bunemann H., Heilmann H.P.: *Combined breast conserving surgery, chemotherapy, and irradiation in breast cancer treatment: Role of the interval between surgery and onset of radiotherapy.* Strahlenther Onkol, 173:148-154, 1997.

Autore corrispondente:

Prof. M.G. TROVÒ
Divisione Oncologia Radioterapica, Centro di Riferimento Oncologico,
Via Pedemontana Occ.le, 12
33081 AVIANO (PN)