

Chemioterapia primaria nel carcinoma mammario operabile



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

G. BONADONNA, P. VALAGUSSA

Istituto Nazionale Tumori- Milano

Introduzione

Forse in nessun'altra neoplasia come nel carcinoma mammario operabile si è assistito, nell'arco degli ultimi tre decenni, a una radicale modificazione dell'approccio terapeutico. Sin verso gli inizi degli anni Settanta, infatti, si riteneva che il carcinoma mammario operabile fosse una malattia locoregionale il cui trattamento ottimale consisteva in un intervento chirurgico esteso, seguito a volte da una radioterapia locoregionale, in grado di eradicare tutte le cellule neoplastiche prima che esse infiltrassero i linfonodi regionali e, superando questo filtro, si diffondessero a distanza. Alla base di questo approccio vi era il concetto Halstediano che il carcinoma mammario si diffondesse prima per estensione diretta ai tessuti contigui e successivamente, attraverso una progressione ordinata nella circolazione linfatica, ad altre strutture corporee (24).

Fu solo negli anni Sessanta che questa teoria venne messa in discussione dagli studi di Fisher e collaboratori (14) che rivelarono come i linfonodi regionali avessero un'importanza biologica anziché anatomica; i risultati di queste ricerche permisero inoltre di concludere che il sistema linfatico e il sistema vascolare sono così strettamente correlati che è praticamente impossibile considerarli come vie indipendenti di disseminazione neoplastica. Altri studi, sia di laboratorio che clinici (3), permisero di rilevare che, in molte pazienti, le micrometastasi erano già presenti all'atto della diagnosi e che un trattamento locoregionale aggressivo era quindi potenzialmente in grado di ottenere la guarigione solo in una minima frazione di pazienti in cui il tumore fosse veramente limitato alla ghiandola mammaria e ai linfonodi regionali.

Abstract

PRIMARY CHEMOTHERAPY IN OPERABLE BREAST CANCER

We have reviewed the current status of primary chemotherapy for resectable breast cancer. Available findings indicate that the most immediate benefit of this treatment approach consists in an important tumor shrinkage, enabling to significantly increase the rates of breast conserving approaches.

In spite of the logical and scientific rationale, available data from prospective randomized studies do not provide evidence of a clear superiority of primary chemotherapy over adjuvant chemotherapy. Nevertheless, the observed kinetic acceleration of micrometastases following noncurative surgical excision in animal studies represents a strong biologic evidence supporting primary chemotherapy. From a clinical perspective, primary chemotherapy with conventional regimens can induce a low to moderate rate of pathological complete remissions that appear to be an important marker of favorable treatment outcome. For this reason, well designed, prospectively randomized, large trials with drug regimens more effective than those used so far are mandatory to demonstrate the real worthiness of this newer treatment approach and to define the optimal timing of surgery and other locoregional modalities in respect to the long-term treatment outcome.

Should there be no benefit to the use of primary drug treatment, then the biologic consequences of primary tumor removal, as observed in experimental models, are not likely to be of clinical significance. Nonetheless, since primary chemotherapy can achieve long-term results similar to those obtained with postoperative drug treatment while increasing the frequency of breast-sparing approaches, women can be offered a choice to maintain their body integrity. Should improved pathological complete remission rates from more effective regimens of primary chemotherapy translate into improved survival compared with the classical postoperative modality, then, regardless of the tumor diameter at diagnosis, our overall strategy for the management of operable breast cancer will require a radical departure from the traditional dogma.

Key words: Breast cancer, primary chemotherapy.

Riassunto

Le nuove conoscenze biologiche del tumore che considerano il carcinoma mammario una neoplasia sistemica fin dall'inizio, hanno gettato le basi per un approccio multidisciplinare a questa neoplasia che vede da un lato terapie locoregionali (chirurgia e radioterapia), dall'altro terapie siste-

miche (ormono e chemioterapia). Nell'ambito della chemioterapia un ruolo particolare è rivestito dalla così detta chemioterapia primaria. Gli scopi di questa tecnica sono vari. Tra i più importanti ridurre la massa neoplastica per consentire l'uso di approcci chirurgici conservativi, migliorare la sopravvivenza libera da malattia e globale.

Gli studi finora condotti hanno dimostrato che questo approccio è in grado di aumentare la percentuale di interventi conservativi in pazienti altrimenti candidate ad una chirurgia mutilante. Nonostante questi dati rassicuranti riteniamo che il vero scopo sia quello di migliorare ulteriormente i risultati terapeutici e pertanto sono necessari studi randomizzati ben disegnati e con casistiche sufficientemente ampie, che impieghino i regimi terapeutici dimostratisi ad ora più efficaci.

Parole chiave: Tumore della mammella, chemioterapia primaria.

I concetti iniziali sulla potenziale efficacia di un trattamento farmacologico in aggiunta all'intervento chirurgico vennero sviluppati, intorno alla fine degli anni Cinquanta, in modelli animali e permisero di documentare una relazione inversa tra dimensione della neoplasia ed efficacia del trattamento, fornendo così i principi fondamentali del trattamento sistemico adiuvante (22, 33, 36).

Agli inizi degli anni Settanta, vennero attivati una serie di studi clinici controllati basati sui concetti sopra esposti. I risultati a lungo termine di questi studi hanno ormai stabilito che la sopravvivenza libera da malattia e globale non è correlata all'estensione dell'intervento chirurgico (11) e che, nelle pazienti a rischio di ricaduta di malattia, una terapia sistemica adiuvante è in grado di ridurre significativamente il rischio di nuove manifestazioni di malattia e di morte per tumore (12). Una conseguenza logica, ma anche affascinante, di questi studi (11, 12) è stata quella di valutare se un trattamento sistemico primario, cioè somministrato prima del trattamento locoregionale, fosse in grado di migliorare ulteriormente i risultati terapeutici raggiunti.

Origini della chemioterapia primaria

Nel carcinoma mammario, la chemioterapia primaria venne inizialmente introdotta nel 1973 come parte dell'approccio multidisciplinare attivato presso l'Istituto Nazionale Tumori di Milano per le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato (3, 40). L'obiettivo era non solo di ottenere una rapida riduzione della lesione neoplastica, tale da facilitare il trattamento radiante successivo o da permettere un intervento chirurgico in casi ritenuti tecnicamente inoperabili alla diagnosi, ma anche di migliorare la sopravvivenza. I risultati a 10 anni dimostrarono che la sopravvivenza libera da malattia e globale era inversamente correlata all'entità dell'interessamento neoplastico e favorevolmente influenzata dalla

somministrazione di ulteriori cicli di chemioterapia dopo l'esecuzione del trattamento locoregionale (41).

Una simile strategia terapeutica venne adottata anche da altri ricercatori americani ed europei che ottennero risultati analoghi (26). Nella maggior parte degli studi il trattamento chemioterapico primario comprendeva un'antraciclina e veniva somministrato per un totale di 3-4 cicli. L'approccio terapeutico divergeva dopo la chemioterapia primaria, in quanto alcuni ricercatori impiegarono un trattamento chirurgico, principalmente mastectomia, mentre altri utilizzarono un trattamento radiante eventualmente seguito dalla chirurgia e/o da ulteriori cicli di chemioterapia. Solo in poche pazienti selezionate, cioè con un'ottima remissione della lesione neoplastica, senza interessamento cutaneo e con malattia ben delimitata, fu possibile sostituire la mastectomia con un intervento chirurgico conservativo e in un numero ancor più limitato di pazienti fu possibile documentare una remissione patologica completa (26).

Poiché la maggior parte degli studi di chemioterapia primaria nel carcinoma mammario localmente avanzato non ha impiegato la metodologia degli studi clinici randomizzati, è difficile stabilire se e quanto questo approccio abbia migliorato i risultati terapeutici a lungo termine. Una revisione della letteratura medica (26) ha però riportato che la sopravvivenza globale a 5 anni era mediamente del 30% dopo sola terapia locoregionale e del 60% circa dopo chemioterapia primaria seguita da chirurgia e/o radioterapia ed eventuale ulteriore terapia sistemica.

Basi sperimentali della chemioterapia primaria

Benché i primi studi di chemioterapia primaria nel carcinoma mammario siano stati attivati essenzialmente tenendo conto di osservazioni cliniche precedenti, esistono alcune ricerche condotte su modelli sperimentali e altri dati di laboratorio a supporto di questo approccio terapeutico.

Gli studi su modelli animali precedentemente menzionati (22, 33, 36) avevano già suggerito che, in un trattamento multidisciplinare, una somministrazione più precoce della terapia farmacologica era in grado di ottenere risultati migliori. Altre ricerche sperimentali avevano indicato che, in modelli animali, la presenza del tumore primitivo inibiva la proliferazione metastatica, mentre la sua rimozione determinava un'accelerazione cinetica delle micrometastasi (10, 28, 29, 37). Particolarmente importanti sono gli studi di Fisher e collaboratori (17, 23) che hanno documentato come la rimozione del tumore primitivo nell'adenocarcinoma mammario C3H sia seguita, entro 24 ore, da un aumento dell'indice di proliferazione delle metastasi, che permane per 7-10 giorni, probabilmente rappresentativo di una conversione delle cellule in G_0 a cellule proliferanti. Inoltre, in questi esperimenti, la somministrazione di ciclofosfamide prima della rimozione chirurgica del tumore otteneva il mag-

Tab. I – RISULTATI ESSENZIALI DEGLI STUDI DI CHEMIOTERAPIA PRIMARIA NEL CARCINOMA MAMMARIO OPERABILE. STUDI NON RANDOMIZZATI

Primo Autore	N. Pazienti	Schema Chemioterapico	RC %	Terapia loco-regionale d'elezione	Commenti
Jacquillat (27)	250	VnTMFP ± A	30	Radioterapia	SLM a 5 anni: 100% nello stadio I, 46% nello stadio IIIA
Forrest (8, 18)	27	CHOP	28	Chirurgia	Sopravvivenza correlata alla risposta clinica
Smith (38)	64	CMF o MMM	17	Chirurgia o radioterapia	Elevata incidenza di riprese locali (27%) a 30 mesi
Smith (39)	50	ECiF	66	Chirurgia, agobiopsia, radioterapia	Remissioni patologiche complete: 27% in 34 pazienti (di cui 7 sottoposte solo ad agobiopsia)

RC = remissione clinica completa; SLM = sopravvivenza libera da malattia

A = adriamicina, C = ciclofosfamide; Ci = cisplatino; E = epirubicina; F = fluorouracile; H = adriamicina; M = metotrexate; O = vincristina; P = prednisone; T = thiotepa; Vn = vinblastina; MMM = mitoxantrone, metotrexate, mitomicina

gior effetto citotossico, in quanto preveniva completamente l'aumento dell'indice di proliferazione, impediva più efficacemente la ricrescita tumorale e prolungava la sopravvivenza degli animali.

Un altro effetto positivo della chemioterapia primaria è suggerito dall'ipotesi di Goldie e Coldman (21) che sostiene che con l'aumentare della massa tumorale aumenta progressivamente il numero di cellule geneticamente resistenti e più difficili da eradicare. Come conseguenza dell'aumentata proliferazione cellulare dopo rimozione della neoplasia, è assai probabile che il numero di cellule resistenti aumenti considerevolmente.

Da ultimo, studi recenti sull'angiogenesi e ai suoi meccanismi di regolazione suggeriscono che il controllo della neovascolarizzazione è il fattore determinante dell'apoptosi delle cellule neoplastiche e di conseguenza della crescita tumorale (25). In particolare, la riduzione degli inibitori circolanti dell'angiogenesi, causata dalla rimozione del tumore primitivo, determinando una minore apoptosi favorirebbe la crescita delle metastasi.

Studi clinici di chemioterapia primaria nel carcinoma mammario operabile

A partire dagli anni Ottanta, vari ricercatori hanno attivato studi con associazioni diverse di chemioterapia primaria, ma per molti di questi studi sono disponibili solo i risultati preliminari. Riporteremo qui solo alcune ricerche selezionate, i cui dati pubblicati possono permettere una disamina della validità di questo approccio terapeutico.

Studi non randomizzati

Uno dei primi studi non randomizzati è stato attivato

nel 1980 da Jacquillat e collaboratori (27) in 250 pazienti con neoplasia allo stadio clinico I-IIIIB. L'associazione chemioterapica comprendeva vari farmaci (Tab. I), somministrati per un numero variabile di cicli a seconda della dimensione del tumore primitivo e dello stato dei linfonodi ascellari all'esame clinico; la somministrazione di adriamicina, associata agli altri farmaci, era riservata alle pazienti con neoplasia di dimensioni > 7 cm o con carcinoma infiammatorio. Al termine della chemioterapia primaria tutte le pazienti venivano sottoposte a radioterapia radicale, seguita da ulteriori cicli di chemioterapia (e tamoxifen per 5 anni nella maggior parte delle pazienti).

L'intervento chirurgico veniva effettuato solo in presenza di progressione locale di malattia. I risultati a 5 anni in termini di sopravvivenza libera da malattia erano correlati allo stadio clinico: 100% nello stadio I, ma solo 46% nello stadio IIIA.

La Tabella I riassume sinteticamente i risultati di altri tre studi non randomizzati. Forrest e collaboratori (18) attivarono nel 1981 un piano di trattamento che prevedeva la somministrazione di endocrinoterapia (nelle pazienti con recettori steroidei positivi) o di chemioterapia prima dell'intervento chirurgico. Dopo 4 cicli di uno schema contenente adriamicina nel 72% delle pazienti venne documentata una buona remissione clinica della lesione neoplastica, mentre una riduzione della stessa entità venne osservata solo nel 39% delle pazienti trattate con endocrinoterapia. I ricercatori scozzesi osservarono inoltre che la chemioterapia primaria era in grado di ottenere una riduzione della massa neoplastica in un periodo di tempo più breve ed era efficace anche in pazienti non responsive alla endocrinoterapia. Un aggiornamento a 10 anni dei risultati terapeutici (8) ha recentemente confermato che la sopravvivenza di queste pazienti era negativamente influenzata dall'interessamen-

to dei linfonodi ascellari e dalla non risposta al trattamento primario.

I ricercatori del Royal Marsden Hospital di Londra hanno condotto una serie di studi, in pazienti in cui le dimensioni cliniche del tumore primitivo erano sufficientemente ampie da richiedere un intervento di mastectomia, con l'obiettivo di ottenere, attraverso la chemioterapia primaria, una riduzione della lesione neoplastica tale da consentire un approccio conservativo. Nel primo studio (38), dopo 6 cicli di CMF (ciclofosfamide, methotrexate e fluorouracile) o 8 cicli di MMM (mitoxantrone, methotrexate e mitomicina), l'estensione del trattamento chirurgico era lasciata al giudizio dell'operatore, ma in pazienti con una buona regressione del tumore primitivo si tendeva a privilegiare un trattamento radiante. A circa 30 mesi di follow-up, il 27% di tutte le pazienti trattate aveva manifestato una ripresa locale di malattia. Nel secondo studio (39), il regime terapeutico consisteva in un'infusione continua di fluorouracile associato a cicli intermittenti di epirubicina e cisplatino per circa 6 mesi. Questo schema terapeutico ha consentito di documentare risposte obiettive nel 98% delle 50 pazienti trattate, con una percentuale di remissioni cliniche complete pari al 66%. Dopo chemioterapia primaria 34 pazienti sono state sottoposte ad un intervento chirurgico conservativo, mentre altre 15 pazienti non sono state trattate chirurgicamente o sono state sottoposte ad agobiopsia incisionale sulla pregressa sede di

neoplasia. Gli autori hanno riportato un'elevata percentuale di remissioni patologiche complete: 11 (27%) in 41 pazienti, incluse 7 pazienti sottoposte a sola agobiopsia. Purtroppo non sono ancora disponibili i risultati terapeutici in termini di incidenza di riprese locali, sopravvivenza libera da malattia e globale.

All'Istituto Nazionale Tumori di Milano sono stati attivati, a partire dal 1988, due studi prospettici non randomizzati (5) in pazienti candidate, alla diagnosi, a intervento di mastectomia per neoplasia > 2,5 cm di diametro. Il primo studio (6) aveva anche lo scopo di valutare se fosse possibile identificare un regime chemioterapico in grado di ottenere una percentuale più elevata di remissioni obiettive. Il piano di trattamento prevedeva che, in presenza di una buona riduzione della lesione neoplastica dopo chemioterapia primaria, l'intervento chirurgico d'elezione consistesse in una quadrantectomia con dissezione ascellare completa e fosse seguito da radioterapia mammaria. Dopo l'intervento chirurgico, le pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia (linfonodi ascellari positivi, tumori indifferenziati o altamente proliferanti, recettori estrogenici negativi) venivano sottoposte ad ulteriori cicli di chemioterapia adiuvante, impiegando lo stesso regime adottato come terapia primaria tranne che per le pazienti che avevano ricevuto monochemioterapia con antracicline alle quali veniva somministrato CMF adiuvante (5).

La sintesi dei risultati di questi studi è riportata nella

Tab. II - SINTESI DEI RISULTATI DEGLI STUDI DI CHEMIOTERAPIA PRIMARIA ATTIVATI ALL'ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI MILANO

	%	
Remissione clinica 50%	60	} 76
Remissione clinica completa	16	
Quadrantectomie totali	85	
T > 5,0 cm	62	
pT1 all'intervento	49	
Remissione patologica completa	3	
Solo microfocolai residui	13	
Sopravvivenza libera da malattia a 8 anni		
Totale	55	
<i>Stato linfonodale alla chirurgia</i>		
N- vs	75	Analisi univariata: P = 0,0001
N + 1-3 vs	51	Analisi multivariata:
N + > 3	35	P < 0,001
<i>Residuo tumorale alla chirurgia</i>		
2 cm	61	Analisi univariata: P = 0,002
> 2 cm	45	Analisi multivariata = NS
<i>Entità della risposta</i>		
Completa patologica vs	86	Analisi univariata: P = 0,0001
Parziale > 50% vs	56	Analisi multivariata: P = 0,034
Parziale 50% o non risposta	37	

Tabella II. La casistica globale dei due studi comprende 536 pazienti valutabili: nel 76% di queste pazienti è stata documentata una remissione obiettiva della neoplasia primitiva, non correlata al regime di chemioterapia impiegato, al numero di cicli somministrati (3 vs 4), allo stato menopausale e dei recettori estrogenici. Una remissione clinica completa, inversamente correlata alla dimensione del tumore primitivo, è stata osservata solo nel 16% delle pazienti. Al termine della chemioterapia primaria, 455 pazienti (85%) sono state sottoposte a chirurgia conservativa: è importante rilevare che questo approccio conservativo è stato attuato anche nel 62% delle pazienti il cui tumore primitivo, alla diagnosi, superava i 5 cm di diametro. All'intervento chirurgico, nel 49% delle pazienti il tumore residuo misurava meno di 2 cm e nell'8% dei casi non vi era evidenza macroscopica di residuo neoplastico. Un'accurata valutazione patologica ha tuttavia documentato una remissione completa (assenza di cellule neoplastiche) solo nel 3% (14 su 536) delle pazienti. In 13 pazienti la remissione patologica completa del tumore primitivo era associata ad assenza di interessamento linfonodale omolaterale. È inoltre importante rilevare che nel 13% dei vetrini esaminati il residuo tumorale consisteva in un singolo microfocolaio o in due o più microfocolai disseminati in aree di marcata fibrosi.

Ad un follow-up mediano di 65 mesi, i risultati a 8 anni in termini di sopravvivenza libera da malattia (55%) e globale (69%) sono sovrapponibili (se non superiori) a quelli osservati in casistiche con caratteristiche simili a quelle delle pazienti ammesse in questi studi e sottoposte, dopo intervento chirurgico, alla più classica chemioterapia adiuvante postoperatoria (5). La sopravvivenza libera da malattia è stata esaminata in relazione alle principali caratteristiche della neoplasia all'intervento chirurgico: dimensione del residuo neoplastico, estensione dell'interessamento linfonodale ed entità della risposta alla chemioterapia primaria. Come riportato nella Tabella II, singolarmente tutte e tre le caratteristiche sono state in grado di influenzare i risultati terapeutici. Tuttavia, l'analisi multivariata ha evidenziato che solo due variabili, estensione dell'interessamento linfonodale ($P < 0,001$) ed entità della remissione patologica ($P = 0,034$), rimanevano statisticamente significative.

Studi randomizzati

Pochi sono gli studi randomizzati, sinora pubblicati, miranti a valutare se una chemioterapia somministrata prima del trattamento locoregionale è veramente in grado di migliorare i risultati terapeutici rispetto alla più classica sequenza trattamento locoregionale → chemioterapia adiuvante.

La Tabella III riassume i risultati di tre studi europei. Mauriac e collaboratori (31) hanno attivato, nel 1985 uno studio in cui, in pazienti con tumore primitivo >

3 cm, un trattamento chemioterapico con epirubicina, vincristina e methotrexate per 3 cicli seguito da 3 cicli di mitomicina, thiotepa e vindesina veniva somministrato dopo mastectomia nelle pazienti ad alto rischio (linfonodi ascellari positivi o recettori steroidei negativi) e confrontato con la sua somministrazione (in tutte le pazienti) prima del trattamento locoregionale, la cui modalità ed estensione dipendeva dall'entità della regressione tumorale. Infatti, le pazienti che all'esame mammografico mostravano una remissione completa (33%) venivano sottoposte a sola radioterapia; se la lesione residua era < 2 cm il trattamento locoregionale consisteva in una chirurgia conservativa seguita da radioterapia, mentre tutte le pazienti con residuo tumorale ≥ 2 cm venivano sottoposte a mastectomia radicale modificata. L'analisi iniziale a 4 anni di follow-up riportava che, a parità di sopravvivenza libera da malattia, la sopravvivenza globale era significativamente superiore nelle pazienti trattate con chemioterapia primaria. Un aggiornamento recente, con un periodo di osservazione più lungo, non ancora formalmente pubblicato, ha riportato che non esistono differenze significative in termini di sopravvivenza libera da malattia e globale e ha evidenziato un alto rischio di riprese locali nelle pazienti sottoposte a sola radioterapia. Nello studio di Scholl e collaboratori (34) il trattamento locoregionale consisteva nella sola radioterapia, somministrata prima o dopo 4 cicli di CAF (ciclofosfamide, adriamicina, fluorouracile). Lo studio includeva solo pazienti in premenopausa la cui dimensione del tumore primitivo non consentiva un intervento chirurgico conservativo. Al termine dei due trattamenti, la percentuale di remissioni obiettive era simile nei due bracci di studio (85% vs 82%), ma circa la metà delle pazienti venne successivamente sottoposta ad intervento chirurgico (tumorectomia o mastectomia) per persistenza di malattia a livello locale dopo trattamento combinato. Un'analisi aggiornata dei risultati terapeutici di questo studio non ha posto in evidenza differenze tra le due sequenze di chemioterapia e radioterapia. Nelle pazienti sottoposte a chemioterapia primaria la sopravvivenza libera da malattia è risultata influenzata dall'età alla diagnosi (inferiore nelle pazienti < 35 anni), dalla dimensione del tumore primitivo, dal grading istologico e dalla risposta alla chemioterapia.

Powles e collaboratori (32) hanno attivato nel 1990 uno studio che prevedeva la somministrazione di chemioterapia (MMM o MM, cioè senza mitomicina) associata a tamoxifen per 4 cicli prima e dopo il trattamento locoregionale versus lo stesso trattamento chemioterapico somministrato per 8 cicli dopo l'intervento chirurgico. In entrambi i bracci di trattamento, la somministrazione del tamoxifen proseguiva per 5 anni. Le pazienti venivano ammesse a questo studio indipendentemente dalle dimensioni del tumore primitivo. Al momento della diagnosi, il 14% delle pazienti randomizzate a chirurgia primaria e il 22% delle pazienti randomizzate a chemio-endocrinoterapia presentava interessamento dei

Tab. III – RISULTATI ESSENZIALI DEGLI STUDI DI CHEMIOTERAPIA PRIMARIA NEL CARCINOMA MAMMARIO OPERABILE. STUDI RANDOMIZZATI

<i>Primo Autore</i>	<i>N. Pazienti</i>	<i>Schema Chemioterapico</i>	<i>RC %</i>	<i>Terapia loco-regionale d'elezione</i>	<i>Commenti</i>
Mauriac (31)	272	EVM/MiTVn	33	Chirurgia, Radioterapia se RC	Nessuna differenza in termini di SLM e SG
Scholl (34, 35)	390	CAF	30	Radioterapia	Nessuna differenza in termini di SLM e SG; SLM correlata all'entità della risposta clinica, alla dimensione del tumore e all'interessamento linfonodale clinico
Powles (32)	200	MMM o MM + TAM	19	Chirurgia	Aumento significativo di interventi conservativi e diminuzione significativa dell'interessamento linfonodale dopo chemioterapia primaria

RC = remissione clinica completa; SLM = sopravvivenza libera da malattia; SG = sopravvivenza globale

A = adriamicina, C = ciclofosfamide; E = epirubicina; M = methotrexate; T = thiotepa; V = vincristina; Vn = vinblastina; MMM = mitoxantrone, methotrexate, mitomicina; MM = mitoxantrone, methotrexate; TAM = Tamoxifen

linfonodi ascellari all'esame clinico. Dopo 4 cicli di chemio-endocrinoterapia, la percentuale di remissioni obiettive è stata dell'85%, con un 19% di remissioni cliniche complete, mentre l'interessamento ascellare clinico era riscontrabile solo nel 3% dei casi. Nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia primaria farmacologica vi è stato un aumento significativo di interventi chirurgici conservativi ($P < 0,005$). Il breve follow-up alla pubblicazione di questi dati (28 mesi) non permette un'adeguata valutazione della sopravvivenza libera da malattia e globale.

Lo studio randomizzato forse più importante tra quelli sinora pubblicati è quello attivato nell'ottobre 1988 dal National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSAB). Dopo diagnosi morfologica con agoaspirato e previa stratificazione per gruppi di età, dimensione clinica del tumore primitivo e stato linfonodale all'esame clinico, 1523 pazienti sono state trattate con chirurgia seguita da 4 cicli di adriamicina e ciclofosfamide (AC) o con la sequenza inversa, cioè AC seguita da chirurgia (15). Al termine del trattamento chemioterapico, tutte le pazienti di età 50 anni ricevevano tamoxifen per 5 anni alla dose di 20 mg/die. I criteri di eleggibilità a questo studio non ponevano limiti di dimensione del tumore primitivo, per cui anche pazienti con neoplasia classificata T1 potevano essere arruolate nel protocollo di ricerca. Dopo 4 cicli di chemioterapia primaria, i ricercatori del gruppo NSABP hanno documentato una remissione clinica completa, che è risultata essere inversamente correlata alle dimensioni della neoplasia primitiva (58% nei tumori con diametro ≤ 2 cm, 17% nei tumori con diametro > 5 cm), nel 36% delle pazienti. Globalmente, la percentuale di chirurgie conservative (tumorectomia con dissezione ascellare completa) è stata di poco superiore nel gruppo di pazienti trattate con

chemioterapia primaria rispetto al gruppo sottoposto a chirurgia primaria (Tab. IV), ma questo intervento conservativo è risultato fattibile in una percentuale quasi tre volte superiore nel sottogruppo di pazienti con neoplasia > 5 cm alla diagnosi (22% vs 8%). Il trattamento farmacologico somministrato prima della chirurgia si è dimostrato efficace anche a livello dei linfonodi ascellari: infatti, a parità di interessamento clinico alla diagnosi, il 59% dei linfonodi ascellari è risultato negativo all'esame istologico versus il 43% delle pazienti trattate inizialmente con chirurgia ($P < 0,001$).

Nonostante l'elevata percentuale di remissioni cliniche complete, solo il 9% delle pazienti trattate con chemioterapia primaria non aveva residui di cellule tumorali all'esame istopatologico. I risultati a 5 anni (16) in termini di sopravvivenza libera da malattia e globale erano sorprendentemente simili (Tab. IV) tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, le pazienti con remissione patologica completa del tumore primitivo, frequentemente associata a negatività dei linfonodi ascellari, presentavano una sopravvivenza libera da malattia significativamente superiore a quella osservata nelle altre pazienti.

Chemioterapia primaria e fattori prognostici

Molti clinici ritengono che lo svantaggio forse più importante della chemioterapia primaria sia quello di non poter disporre dei tradizionali fattori prognostici che sono invece disponibili dopo intervento chirurgico. La diagnosi di malignità della lesione primitiva viene infatti posta attraverso una agobiopsia incisionale o un agoaspirato. Con le attuali tecniche di immunohistochimica, a condizione di avere materiale adeguato, è possibile ottenere una serie di informazioni sullo stato recettoriale, sull'espressione

Tab. IV – SINTESI DEI RISULTATI DELLO STUDIO RANDOMIZZATO DEL NATIONAL SURGICAL BREAST AND BOWEL PROJECT (NSABP) B-18 (DATI IN PERCENTO)

	Chirurgia primaria	Chemioterapia primaria
Remissione clinica completa	–	36
Chirurgia conservativa		
Totale	60	67
T > 5,0 cm	8	22
Interessamento ascellare negativo	43*	59*
Remissione patologica completa	–	9
Sopravvivenza a 5 anni		
libera da malattia	67	67**
globale	80	80

*Differenza statisticamente significativa (P < 0,001)

**Significativamente superiore nelle pazienti con remissione patologica completa

dell'oncogene *c-erbB-2* e di altri fattori. Con l'agobiopsia incisionale, inoltre, è possibile, anche se difficoltosa, la valutazione del grading istologico, mentre per quanto riguarda l'agoaspirato è stato proposto un grading citologico attendibile dal punto di vista prognostico. Per quanto riguarda invece lo stato dei linfonodi ascellari, in attesa di metodiche di imaging attendibili, questo può solo essere valutato clinicamente e, come è noto, i tassi di falsi positivi e di falsi negativi sono relativamente elevati.

A nostro giudizio, in realtà questi svantaggi sono relativi. Infatti rimane ancora da chiarire quale uso debba essere fatto di questi fattori al momento in cui viene somministrato il trattamento farmacologico primario. Ad esempio, in termini di selezione delle pazienti candidate a chemioterapia primaria, la quasi totalità degli studi non randomizzati è stata condotta in pazienti ad alto rischio di ripresa di malattia per la dimensione del tumore primitivo, cioè in pazienti candidabili a terapia sistemica adiuvante se sottoposte inizialmente a trattamento chirurgico. Per quanto concerne invece la possibilità di selezionare pazienti responsive alla chemioterapia primaria, la maggior par-

te degli studi, sinora presentati solo in forma di abstract, non ha evidenziato risultati riproducibili, anche per mancanza di una standardizzazione delle tecniche impiegate per determinare alcuni dei fattori potenzialmente predittivi di risposta. Ad esempio, tre diversi studi presentati al congresso dell'American Society of Clinical Oncology nel maggio 1998 e miranti ad esaminare il ruolo predittivo dei recettori estrogenici hanno presentato conclusioni contraddittorie (1, 2, 9).

Per quanto concerne il ruolo prognostico della dimensione del tumore primitivo e dell'interessamento dei linfonodi ascellari, tutti gli studi che hanno esaminato questo aspetto confermano che questi indicatori mantengono la loro rilevanza anche in pazienti sottoposte a chemioterapia primaria (5, 7, 8, 16, 35).

Remissione patologica completa: un nuovo indicatore prognostico?

Quasi tutti i ricercatori che, dopo chemioterapia primaria, hanno sottoposto le loro pazienti ad un intervento chirurgico hanno segnalato una percentuale di remissioni patologiche complete variabile tra il 3% e il 27% (5, 15, 32, 39). Questa ampia variabilità probabilmente riflette tre diversi aspetti: la percentuale di remissioni cliniche complete, l'estensione del trattamento chirurgico e l'accuratezza dell'esame istologico. Infatti, nella maggior parte delle pazienti con remissione patologica completa non si apprezzava nessun residuo neoplastico all'esame clinico e/o mammografico eseguito al termine del trattamento farmacologico (15). Occorre tuttavia segnalare che anche in alcune pazienti nelle quali all'esame clinico si riscontravano piccole nodularità, l'esame istologico dimostrava assenza di cellule neoplastiche (39). Un altro aspetto importante riguarda l'escissione del residuo tumorale, o dell'area clinicamente interessata dalla neoplasia alla diagnosi per le pazienti che hanno ottenuto una remissione clinica completa: possono essere presenti microfocolai neoplastici (5, 6) difficilmente raggiungibili da un'agobiopsia incisionale (39). Da ultimo, ma non meno importante, è bene che il patologo esamini microscopicamente il pezzo operatorio suddividendolo in un numero adeguato di sezioni che consenta di confermare la totale assenza di cellule neoplastiche.

Tab. V – RISULTATI A 5 ANNI IN 372 PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO OPERABILE O LOCALMENTE AVANZATA. CASISTICA DELL'M.D. ANDERSON CANCER CENTER (30)

	Remissione patologica		P
	Completa	Non completa	
N. Pazienti	43 (12%)	329 (88%)	
N. Riprese locali	2 (5%)	30 (9%)	NS
Sopravvivenza			
libera da malattia	87%	58%	<0,001
globale	89%	64%	0,003

Tutti questi dettagli sono estremamente importanti perché, come dimostrato e confermato in alcuni studi, l'entità della remissione patologica è un importante indicatore della sopravvivenza libera da malattia e globale (5, 16, 30). Oltre ai già menzionati studi dell'Istituto Tumori di Milano (Tab. II) e del gruppo NSABP, recentemente i ricercatori dell'M.D. Anderson Cancer Center hanno riportato i risultati osservati in una casistica di 372 pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o con neoplasia operabile < 4 cm (30). Dopo 4 cicli di FAC (fluorouracile, adriamicina e ciclofosfamide) le pazienti venivano sottoposte ad intervento chirurgico e radioterapia postoperatoria preceduta da ulteriori cicli di chemioterapia. La Tabella V riassume i risultati in funzione dell'ottenimento della remissione patologica completa.

Chemioterapia primaria: quale trattamento locoregionale successivo?

Come precedentemente menzionato, il beneficio più immediato e riconosciuto della chemioterapia primaria è quello di ridurre significativamente la massa neoplastica e di consentire l'uso di approcci locoregionali conservativi. Un'altra osservazione importante è quella relativa all'efficacia del trattamento farmacologico sui linfonodi regionali, tale da consentire una diminuzione della percentuale di pazienti con interessamento linfonodale ascellare (15, 32).

Basandosi su questi risultati, alcuni ricercatori hanno proposto che, dopo chemioterapia primaria, l'intervento chirurgico fosse sostituito da un trattamento radiante, soprattutto in pazienti considerate in remissione clinica completa. Occorre in realtà molta cautela prima di procedere a questa modificazione dell'approccio locoregionale. Anzitutto, dai risultati riportati sopra, è evidente che non tutte le remissioni cliniche complete sono in realtà vere remissioni patologiche, anche se in alcuni casi residuano solo microfocolai neoplastici (5, 6). Se questi microfocolai residui necessitano un'escissione chirurgica o siano facilmente controllabili da una radioterapia radicale deve ancora essere accuratamente stabilito. Pur con i limiti dei raffronti di casistiche diverse, le pazienti trattate con chirurgia conservativa seguita da radioterapia mammaria sembrano essere a un minor rischio di riprese locali rispetto alle pazienti sottoposte a radioterapia. Infatti, la percentuale di riprese locali dopo quadrantectomia e radioterapia è stata del 7% circa a 8 anni negli studi condotti all'Istituto Nazionale Tumori di Milano, indipendentemente dal fatto che la radioterapia venisse somministrata in concomitanza con o al termine del trattamento farmacologico adiuvante (5). Osservazioni simili sono state riportate dai ricercatori del gruppo NSABP: a 5 anni la percentuale di riprese locali dopo tumorectomia e chemioterapia è stata del 6%, mentre dopo chemioterapia primaria e tumorecto-

mia è stata dell'8% (16). Nello studio di Scholl e collaboratori (34), in cui il trattamento locoregionale consisteva in una radioterapia radicale, circa la metà delle pazienti è stata successivamente sottoposta ad intervento chirurgico per persistenza di malattia a livello locale. Nel primo studio del Royal Marsden Hospital di Londra (38), in cui le pazienti considerate in buona remissione venivano preferenzialmente trattate con radioterapia, la percentuale di riprese locali era del 27% a 30 mesi, anche se mancano dettagli per valutare se queste riprese locali siano state, tutte o per la maggior parte, osservate nel gruppo di pazienti sottoposte a trattamento radiante. Dato il limitato periodo di osservazione disponibile per la maggior parte degli studi, non è ancora possibile definire se le riprese locali dopo chemioterapia primaria e trattamento locoregionale conservativo siano in realtà il primo segno clinico di diffusione della neoplasia.

Appare evidente, da quanto sopra esposto, che solo studi clinici randomizzati e adeguatamente disegnati potranno valutare quale sia il trattamento locoregionale ottimale dopo chemioterapia primaria, in grado di ottenere i migliori risultati terapeutici preservando, ove possibile, l'integrità corporea delle pazienti.

Commento e Conclusioni

All'approssimarsi del XXI secolo, scopo principale del trattamento del carcinoma mammario operabile è l'eradicazione della malattia a livello locoregionale, mantenendo la miglior cosmesi possibile, e delle micrometastasi per mezzo di trattamenti farmacologici efficaci. L'approccio terapeutico ottimale delle pazienti con tumore primitivo di dimensioni limitate rimane la chirurgia conservativa, con dissezione ascellare seguita da una radioterapia sulle porzioni restanti della mammella. In alcune pazienti selezionate (ad esempio con neoplasia < 0,5 cm di diametro), la dissezione ascellare può forse essere risparmiata, mentre in tutte le altre pazienti è ancora presto per affermare se la dissezione ascellare completa possa essere sostituita dalla tecnica del linfonodo sentinella (20). Nelle pazienti a rischio di ripresa di malattia (linfonodi ascellari positivi, tumore indifferenziato o altamente proliferante, recettori steroidei negativi) un trattamento sistemico adiuvante, somministrato a dosi ottimali secondo schemi consolidati, è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza libera da malattia e globale (12) ed è pertanto raccomandato, indipendentemente dalla dimensione del tumore primitivo.

In tutte le altre pazienti, il ruolo della chemioterapia primaria non è ancora stabilito e non è quindi possibile fornire linee guida adeguate. Tutti gli studi condotti sinora hanno dimostrato che questo approccio terapeutico è in grado di aumentare la percentuale di trattamenti locoregionali conservativi in pazienti altrimenti

candidate ad una chirurgia mutilante, ottenendo risultati terapeutici almeno simili a quelli osservati dopo terapia adiuvante postoperatoria classica (16). Nonostante questi dati rassicuranti, riteniamo che il vero scopo della chemioterapia primaria sia quello di migliorare ulteriormente i risultati terapeutici e pertanto sono necessari studi randomizzati, ben disegnati e con casistiche sufficientemente ampie, che impieghino i nuovi regimi terapeutici dimostratisi più efficaci di quelli utilizzati nei recenti anni passati. Il razionale dello studio randomizzato, attivato sotto il coordinamento dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano con la partecipazione di centri italiani ed europei (4), si basa sui modelli sperimentali già menzionati (10, 28, 29, 37) che suggeriscono che un intervento chirurgico non curativo determina un'accelerazione cinetica delle micrometastasi. Per questo motivo, l'intero trattamento chemioterapico primario viene somministrato prima dell'intervento chirurgico e confrontato con la classica somministrazione postoperatoria. Il piano di trattamento prevede la somministrazione sequenziale di 4 cicli di adriamicina e taxolo, una combinazione dimostratisi altamente efficace nella malattia in fase avanzata (19), seguiti da 4 cicli di CMF. La somministrazione sequenziale di regimi non-cross resistenti dovrebbe non solo distruggere le cellule rese più sensibili dalla loro alterazione cinetica, ma anche prevenire la proliferazione cellulare e l'instaurarsi progressivo di cellule resistenti (21).

Agli inizi degli anni Settanta, somministrare una terapia sistemica adiuvante in pazienti in cui non esisteva, a livello clinico, evidenza di malattia metastatica perché alcune di queste pazienti erano a rischio di manifestare successivamente metastasi era ritenuto un concetto rivoluzionario rispetto all'approccio terapeutico tradizionale (13). Ma è stato attraverso questi studi clinici che si è raggiunto un progresso importante sia nella comprensione dei meccanismi di metastatizzazione che nella definizione dei trattamenti ottimali oggi in uso. Studi ben condotti di chemioterapia primaria potrebbero, nel prossimo futuro, fornire ulteriori informazioni biologiche e definire la sequenza ottimale tra terapia locoregionale e terapia sistemica per migliorare ulteriormente i risultati terapeutici a distanza.

Se nonostante i regimi più efficaci, in grado di indurre una percentuale più elevata di remissioni patologiche complete, non si dimostrasse una superiorità della chemioterapia primaria, si avrebbe la dimostrazione che le conseguenze biologiche della rimozione chirurgica dimostrate nei modelli sperimentali non hanno un significato clinico rilevante. Tuttavia, stante la non inferiorità dei risultati terapeutici nei confronti dell'approccio più classico, sarà possibile offrire alle nostre pazienti il mantenimento dell'integrità corporea attraverso trattamenti locoregionali conservativi. Al contrario, se i nuovi regimi di chemioterapia primaria saranno in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza libera da malattia e globale, allora, e indipendentemente dalla

dimensione del tumore primitivo, sarà necessario modificare radicalmente l'attuale strategia terapeutica del carcinoma mammario operabile.

Bibliografia

- 1) Archer C.D., Ashley S., Dowsett M., Smith I.E.: *Biomarkers for the prediction of complete clinical response to primary chemotherapy in early breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol, 17:127a (abstract), 1998.
- 2) Berruti A., Bottini A., Bersiga A., Brizzi M.P., Brunelli A., Di Marco B., Aguggini S., Cirillo F., Bolsi G., Filippini L., Betri E., Bertoli G., Alquati P., Dogliotti L.: *P53 expression and reduction in kinetic cell activity in predicting clinical complete response (CR) to primary chemotherapy in breast cancer (BC) patients*. Proc Am Soc Clin Oncol, 17:102a (abstract), 1998.
- 3) Bonadonna G.: *Evolving concepts in the systemic treatment of breast cancer*. Cancer Res, 52:2127-2137, 1992.
- 4) Bonadonna G.: *Current and future trends in the multidisciplinary approach for high-risk breast cancer. The experience of the Milan Cancer Institute*. Eur J Cancer, 32A:209-214, 1996.
- 5) Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C., Ferrari L., Moliterni A., Terenziani M., Zambetti M.: *Primary chemotherapy in operable breast cancer. Eight-year experience at the Milan Cancer Institute*. J Clin Oncol, 16:93-100, 1998.
- 6) Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari L., Luini A., Greco M., Bartoli C., Coopmans de Yoldi G., Zucali R., Rilke F., Andreola S., Silvestrini R., Di Fronzo G., Valagussa P.: *Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more*. J Natl Cancer Inst, 82:1539-1545, 1990.
- 7) Botti C., Vici P., Lopez M., Scinto A.F., Cognetti F., Cavaliere R.: *Prognostic value of lymph node metastases after neoadjuvant chemotherapy for large-sized operable carcinoma of the breast*. J Am Coll Surg, 181:202-208, 1995.
- 8) Cameron D.A., Anderson E.D., Levack P., Hawkins R.A., Anderson T.J., Leonard R.C., Forrest A.P., Chetty U.: *Primary systemic therapy for operable breast cancer: 10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy*. Br J Cancer, 76:1099-1105, 1997.
- 9) Chang J., Powles T.J., Allred D.C., Clark G.M., Makris A., Gregory R.K., Ashley S.E., Osborne C.K., Dowsett M.: *Predictive molecular markers for clinical outcome following primary chemotherapy for operable breast cancer*. Proc Am Soc Clin Oncol, 17:100a (abstract), 1998.
- 10) De Wys W.D.: *Studies correlating the growth rate of a tumor and its metastases and providing evidence for a tumor-related systemic growth-retarding factors*. Cancer Res, 32:374-379, 1972.
- 11) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of randomized trials*. N Engl J Med, 333:1444-1455, 1995.
- 12) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: *Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women*. Lancet, 339:1-15 and 71-85, 1992.

- 13) Fisher B.: *The evolution of paradigms for the management of breast cancer: A personal perspective*. Cancer Res, 52: 2371-2383, 1992.
- 14) Fisher B., Fisher E.R.: *The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination*. Surg Gynecol Obstet, 122:791-798, 1966.
- 15) Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Robidoux A., Margolese R.G., Cruz A.B. Jr., Fisher E.R., Wickerham D.L., Wolmark N., DeCillis A., Hoen J.L., Lees A.W., Dimitrov N.V.: *Effect of preoperative chemotherapy in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18*. J Clin Oncol, 15:2483-2493, 1997.
- 16) Fisher B., Brown A., Mamounas E., Wieand S., Fisher E., Robidoux A., Margolese R., Cruz A., Wickerham D.L., Wolmark N.: *Effect of preoperative therapy for primary breast cancer (BC) on local-regional disease, disease-free survival (DFS) and survival (S): Results from NSABP B-18*. Proc Am Soc Clin Oncol, 16:127a (abstract), 1997.
- 17) Fisher B., Gunduz N., Saffer E.A.: *Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases*. Cancer Res, 43:1488-1492, 1983.
- 18) Forrest A.P., Levack P.A., Chetty U., Hawkins R.A., Miller W.R., Smyth J.F., Anderson T.J.: *A human tumor model*. Lancet, 2: 840-842, 1986.
- 19) Gianni L., Munzone E., Capri G., Fulfaro F., Tarenzi E., Villani F., Spreafico C., Laffranchi A., Caraceni A., Martini C., Valagussa P., Bonadonna G.: *Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study*. J Clin Oncol, 13:2688-2699, 1995.
- 20) Giuliano A.E., Jones R.C., Brennan M., Statman R.: *Sentinel lymphadenectomy in breast cancer*. J Clin Oncol, 15:2345-2350, 1997.
- 21) Goldie J.H., Coldman A.J.: *A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate*. Cancer Treat Rep, 63:1727-1733, 1979.
- 22) Griswold D.P. Jr.: *The potential for murine tumor models in surgical adjuvant chemotherapy*. Cancer Chemother Rep, 5:187-204, 1975.
- 23) Gunduz N., Fisher B., Saffer E.A.: *Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor*. Cancer Res, 39:3861-3865, 1979.
- 24) Halsted W.S.: *The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast*. Ann Surg, 46:1-19, 1907.
- 25) Holmgren L., O'Reilly M.S., Folkman J.: *Dormancy of micro-metastases: Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression*. Nat Med, 1:149-153, 1995.
- 26) Hortobagyi G.N., Buzdar A.U.: *Locally advanced breast cancer: A review including the M.D. Anderson experience*. In: Ragaz J., Ariel I.M. (eds) *High-risk Breast Cancer*. Springer-Verlag, Berlin, 1991, pp. 382-415.
- 27) Jacquillat C., Weil M., Baillet F., Borel C., Auclerc G., de Maublanc M.A., Anderson T.J., Housset M., Forget G., Thill L., Soubrane C., Khayat D.: *Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer*. Cancer, 66:119-129, 1990.
- 28) Ketcham A.S., Kinsey D.L., Wexler H., Mantel N.: *The development of spontaneous metastases after the removal of a primary tumor: II. Standardization protocol of five animal tumors*. Cancer, 14:875-882, 1961.
- 29) Ketcham A.S., Wexler H., Mantel N.: *The effect of removal of a "primary" tumor on the development of spontaneous metastases: I. Development of a standardized experimental technique*. Cancer Res, 19:940-944, 1959.
- 30) Kuerer H.M., Newman L.A., Ames F.C., Theriault R.L., Hunt K.K., Sneige N., Buchholtz T.A., Singh G., Binkley S.M., McNeese M.D., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N., Singletary S.E.: *Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response (PCR) to doxorubicin based neoadjuvant chemotherapy*. Proc Am Soc Clin Oncol, 17:117a (abstract), 1998.
- 31) Mauriac L., Durand M., Avril A., Dilhuydy J.M.: *Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm: Results of a randomized trial in a single center*. Ann Oncol, 2: 347-354, 1991.
- 32) Powles T.J., Hickish T.F., Makris A., Ashley S.E., O'Brien M.E.R., Tidy V.A., Casey S., Nash A.G., Sacks N., Cosgrove D., MacVicar D., Fernando I., Ford H.T.: *Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer*. J Clin Oncol 13:547-552, 1995.
- 33) Schabel F.M. Jr.: *Concepts for systemic treatment of micrometastases*. Cancer, 35:15-24, 1975.
- 34) Scholl S.M., Fourquet A., Asselain B., Pierga J.Y., Vilcoq J.R., Durand J.C., Dorval T., Palangie T., Jouve M., Beuzeboc P., Garcia-Giralt E., Salmon R.J., de la Rochefordière A., Campana F., Pouillart P.: *Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: Preliminary results of a randomised trial: S6*. Eur J Cancer, 30A:645-652, 1994.
- 35) Scholl S.M., Pierga J.Y., Asselain B., Beuzeboc P., Dorval T., Garcia-Giralt E., Jouve M., Palangie T., Remvikos Y., Durand J.C., Fourquet A., Pouillart P.: *Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival*. Eur J Cancer, 31A:1969-1975, 1995.
- 36) Skipper H.E., Schabel F.M. Jr.: *Tumor stem cell heterogeneity: implication with respect to the classification of cancers by chemotherapeutic effect*. Cancer Treat Rep, 68:43-61, 1984.
- 37) Simpson-Herren L., Sanford A.H., Holmquist J.P.: *Effects of surgery on the cell kinetics of residual tumor*. Cancer Treat Rep, 60:1749-1760, 1976.
- 38) Smith I.E., Jones A.L., O'Brien M.E., McKinna J.A., Sacks N., Baum M.: *Primary medical (neo-adjuvant) chemotherapy for operable breast cancer*. Eur J Cancer, 29A:1796-1799, 1993.
- 39) Smith I.E., Walsh G., Jones A., Prendiville J., Johnston S., Gusterson B., Ramage F., Robertshaw H., Sacks N., Ebbs S., McKinna J.A., Baum M.: *High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer*. J Clin Oncol, 13:424-429, 1995.
- 40) Valagussa P., Zambetti M., Bignami P., De Lena M., Varini M., Zucali R., Rovini D., Bonadonna G.: *T3b-T4 breast cancer:*

Factors affecting results in combined modality treatment. Clin Exp Metastasis, 1:191-202, 1993.

41) Valagussa P., Zambetti M., Bonadonna G., Zucali R., Mezzanotte G., Veronesi U.: *Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer: Long-term results following primary chemotherapy.* Breast Cancer Res. Treat 15: 137-147, 1990.

Autore corrispondente:

Dott. Gianni BONADONNA
Istituto Nazionale Tumori
Via Venezian, 1
20133 MILANO

