

Trattamento chirurgico del carcinoma della mammella nella paziente anziana: nostra esperienza

L. GIGANTE, P. MANIGLIO, C. CARRIERO

RIASSUNTO: Trattamento chirurgico del carcinoma della mammella nella paziente anziana: nostra esperienza.

L. GIGANTE, P. MANIGLIO, C. CARRIERO

Obiettivi. Nonostante l'aumento delle diagnosi di carcinoma della mammella in età avanzata, il management di queste pazienti non è ancora standardizzato. In questo studio vengono analizzate le differenti opzioni chirurgiche e l'outcome nel gruppo di pazienti affette da carcinoma mammario e di età maggiore di 70 anni che sono state trattate nella UO di Ostetricia e Ginecologia dell'ospedale Universitario Sant' Andrea di Roma.

Materiali e metodi. 21 pazienti si sono rivolte al nostro centro per visita specialistica nella unità senologica del nostro dipartimento. 14 di questi casi sono stati sottoposti ad intervento chirurgico e, pertanto, arruolati nello studio. L'età media del gruppo in studio era di 76,6 anni. Patologie associate alla diagnosi di carcinoma mammario sono state identificate in 8 pazienti (58%). Un approccio chirurgico conservativo con quadrantectomia è stato attuato in 9 casi (64%); una mastectomia è stata invece l'intervento scelto per 4 casi (29%). In 5 casi (36%) il primo approccio è stato l'individuazione del linfonodo sentinella mentre nel 57% si è proceduto direttamente con una resezione dei linfonodi ascellari. Il tempo operatorio medio è stato di 30,6 minuti per la mastectomia, di 19,9 minuti per la quadrantectomia; la individuazione e resezione del linfonodo sentinella ha richiesto mediamente 7,8 minuti mentre la resezione ascellare ne ha richiesti mediamente 20,2. Nessuna complicazione post-operatoria è stata riscontrata per i casi sottoposti a chirurgia conservativa associata ad asportazione del linfonodo sentinella; un caso di anemia pre-coe post-chirurgica è stato riscontrato dopo mastectomia associata a resezione ascellare totale; un caso di linfocele si è verificato dopo esecuzione di quadrantectomia associata a resezione ascellare totale. Il tempo medio di ospedalizzazione è stato di 5,4 giorni per la mastectomia; 5,2 giorni per la quadrantectomia, 3,4 giorni per la resezione del linfonodo sentinella e 6 giorni per la resezione ascellare totale.

Conclusioni. I nostri risultati, in accordo con la letteratura internazionale, suggeriscono che nella paziente anziana il rischio di trattamento chirurgico inappropriato, sia esso in eccesso o in difetto rispetto alla reali necessità, dovrebbe essere evitato da una valutazione preoperatoria particolarmente accurata. La situazione clinica, l'aspettativa di vita, i desideri della paziente e la possibilità di accesso ai differenti tipi di trattamento devono essere accuratamente considerati per ogni caso al fine di identificare una strategia terapeutica personalizzata.

SUMMARY: Surgical treatment of breast cancer in elderly patients: our experience.

L. GIGANTE, P. MANIGLIO, C. CARRIERO

Background. Despite the incidence of breast cancer increases with age the correct management of elderly patients is far to be standardized.

The purpose of this study was to evaluate the surgical treatment and the outcome in a group of patients with breast cancer aged > 70 years treated in the breast unit of the Department of Obstetric and Gynaecology of the University Hospital Sant'Andrea in Rome.

Materials and methods. We considered a group of 21 patients that accessed our breast unit for a specialized consultation. 14 cases underwent surgical treatment so they were enrolled in our study. The mean age was 76,6 years. Associated pathologies were found in 8 cases (58%). A conservative surgical approach was chosen in 9 cases (64%) and a quadrantectomy was performed; mastectomy was performed in 4 cases (29%). Sentinel lymph-node resection was chosen for 5 patients (36%) while 57% of the cases underwent axillary resection. The mean time of the intervention was 30,6 minutes for the mastectomy, 19,9 minutes for the conservative resection; the Sentinel lymph-node resection lasted on average 7,8 minutes while the axillary resection took a mean time of 20,2 minutes. No complication were found related to conservative surgery associated to sentinel lymph-node resection; one case of early anemia was found after mastectomy associated with totale axillary resection; one case of lymphocele was identified after total axillary resection with quadrantectomy. The mean time for hospitalization was 5,4 days for mastectomy, 5,2 days for quadrantectomy, 3,4 for sentinel lymph-node resection and 6 days for axillary resection.

Conclusions. Our result, according to international literature, suggest that the risk of inappropriate surgery with over or under treatment for elderly patients must be avoided by an accurate pre-operative evaluation. Clinical condition, life expectancy, patient commitment and possibilities to access the treatment option must be considered for each case and a personal treatment strategy can than be proposed.

KEY WORDS: Breast cancer - Elderly women - Surgical treatment.
Cancro del seno - Donna anziana - Trattamento chirurgico.

Introduzione

L'invecchiamento della popolazione nei Paesi occidentali ha determinato negli ultimi decenni un incremento del numero di pazienti con cancro mammario (1, 2). Sia il tasso d'incidenza che quello di mortalità per tumore mammario si innalzano sensibilmente con l'età e il picco d'incidenza nella popolazione occidentale viene raggiunto dopo i 70 anni (3).

Numerosissime sono le differenze tra il cancro mammario nella paziente giovane e in quella anziana. Tali caratteristiche influenzano fortemente la scelta del trattamento adeguato, anche in considerazione dei diversi obiettivi che il trattamento stesso ha nei due differenti gruppi di pazienti.

La diagnosi di carcinoma mammario nella donna anziana beneficia in entità minore dello screening mammografico (4, 5). Numerosi studi sono stati effettuati nel tentativo di definire il valore del proseguimento dello screening mammografico in termini di diagnosi precoce e sopravvivenza. Tali studi non hanno evidenziato un effettivo beneficio derivante dall'estensione del programma di screening oltre il settantesimo anno (6, 7).

Il carcinoma mammario nella paziente anziana si distingue per caratteristiche biologiche: l'interessamento linfonodale e il rischio di recidiva locale dopo intervento conservativo sono ridotti nella paziente anziana indipendentemente dalla effettuazione di terapia radiante adiuvante (8).

La localizzazione delle metastasi a distanza rappresenta un altro carattere distintivo del carcinoma mammario nella paziente anziana, essendo predilette in questa le metastasi cutanee ed ossee piuttosto che le viscerali. Il tasso di crescita delle metastasi, indipendentemente dalla localizzazione, risulta inoltre ridotto nelle pazienti anziane (8, 9).

Il tumore mammario nella donna anziana si presenta di solito con un più basso tasso di proliferazione cellulare, una più alta positività dei recettori estrogenici e una over-espressione di p53 più bassa; si evidenzia inoltre una aumentata frequenza di positività per recettori progestinici e di cloni diploidi rispetto a pazienti più giovani.

L'insorgenza del cancro mammario nell'età avanzata si associa spesso alla presenza di patologie concomitanti che possono influire direttamente sul decorso della malattia così come sulla efficacia e tollerabilità di determinati trattamenti.

L'aspettativa di vita, elemento cardine nelle decisio-

ni terapeutiche in qualsiasi tipo di patologia, è stimata essere pari a 6 anni per le pazienti ottantenni e pari a 12 anni per le pazienti settantenni. L'aumento della vita media della popolazione ha reso sempre meno frequenti interventi di tipo palliativo, privilegiando interventi con intento di radicalità. Inoltre, l'aumento dell'aspettativa di vita ha determinato una maggior richiesta di attenzione ad aspetti estetici (chirurgia plastica, effetti della chemio-radioterapia) oltre che di qualità di vita (controllo del dolore, possibilità di autosufficienza) (10-12).

In considerazione di tutti i fattori citati, la scelta di un trattamento chirurgico conservativo, seguito o meno da radioterapia adiuvante, piuttosto che di un trattamento demolitivo è sempre più diffusa anche in questo gruppo di pazienti (13-17).

Scopo dello studio

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di considerare il trattamento chirurgico nelle pazienti di età superiore a 70 anni e affette da carcinoma mammario che sono giunte alla Breast Unit dell'UO di Ginecologia ed Ostetricia dell'Ospedale Universitario Sant'Andrea di Roma.

Materiali e metodi

Nel periodo che va da agosto 2006 ad agosto 2007 si sono rivolte alla unità di senologia dell'UO di Ginecologia ed Ostetricia dell'Ospedale Universitario Sant'Andrea di Roma 21 pazienti di età uguale o superiore ai 70 anni affette da carcinoma della mammella.

Risultati

Il trattamento chirurgico è stata l'opzione terapeutica per 14 dei casi considerati (67%); le rimanenti 7 pazienti (33%) sono state indirizzate verso un trattamento non chirurgico.

L'età media delle 14 pazienti arruolate nello studio è di 76,6 anni (mediana 76 anni); il range di età era compreso tra i 70 e gli 85 anni.

La presenza di comorbidità è stata confermata per tutti i casi; in 8 casi (57%) erano riscontrabili, al momento della diagnosi di carcinoma mammario, due o più patologie associate (Tab. 1).

TABELLA 1 - PATOLOGIE ASSOCIATE E NUMERO DI CASI RISCOINTRATI.

PATOLOGIA	N° di CASI	PERCENTUALE
Iipertensione arteriosa	4	28,5%
Reflusso gastroesofageo	4	28,5%
Malattia diverticolare	2	14%
Cardiopatìa	2	14%
Vascolopatia arteriosa	2	14%
Anemia cronica	2	14%
Altro	8	57%

TABELLA 2 - APPROFONDIMENTO DIAGNOSTICO CON INDAGINI INVASIVE.

Procedura	Risultato	N° di casi
Biopsia FNAC	B5	3 (21,5%)
	C5	5 (36%)
	C4	2 (14%)
	C4	2 (14%)
Esame non eseguito		6 (43%)

Il motivo della visita specialistica è stato per 8 casi (57%) il riscontro di un reperto anomalo all'autopalpazione; in 5 casi (36%) l'evidenza di anomalie all'esame mammografico aveva condotto alla consultazione. In un solo caso il *primum movens* all'esecuzione di approfondimenti diagnostici era stata l'esecuzione di un'ecografia mammaria con riscontro di una formazione ad alterata ecogenicità.

Indagini invasive per il prelievo di tessuto sono state eseguite in 8 pazienti (57%), i risultati di tali esami sono riportati nella Tabella 2. In sei dei casi considerati (43%) non sono stati eseguiti approfondimenti diagnostici poiché il quadro clinico e/o radiologico era fortemente suggestivo per neoplasia maligna e le pazienti sono state avviate direttamente all'intervento chirurgico.

Delle 14 pazienti considerate, 12 (85,5%) sono state sottoposte ad un unico intervento chirurgico.

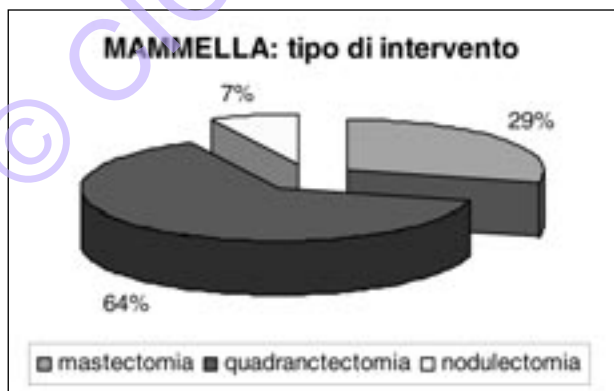


Grafico 1 - Tipologia di intervento sulla mammella.

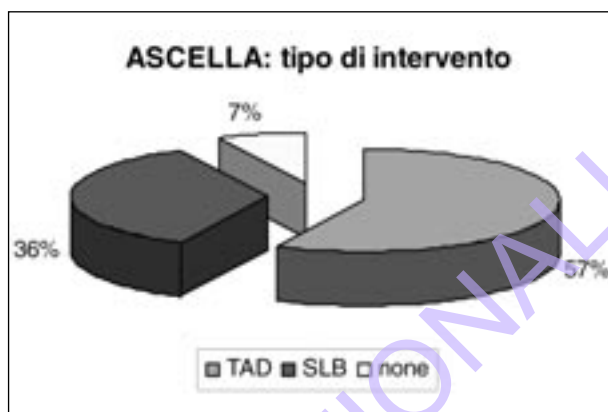


Grafico 2 - Tipologia di intervento sui linfonodi ascellari.

In due casi è stato necessario reintervenire con un secondo trattamento chirurgico.

Il primo approccio chirurgico (Grafico 1) è stata la mastectomia totale eseguita in 4 casi (28,6%); la quadrantectomia è stato l'intervento scelto per 9 pazienti (64%). In tutti i casi l'intervento è stato articolato in due tempi: nodulectomia con esame estemporaneo del pezzo congelato e completamento dell'intervento in relazione ai risultati dell'esame estemporaneo.

L'esame istologico definitivo di una quadrantectomia ha rivelato infiltrazione dei margini di sezione e infiltrazione neoplastica del linfonodo sentinella, rendendo pertanto necessario un secondo ricovero nel corso del quale è stata eseguita una mastectomia totale con dissezione del cavo ascellare omolaterale.

In un ultimo caso si è intervenuti con una nodulectomia di una recidiva su cicatrice in una paziente di 83 anni sottoposta 5 anni prima a mastectomia di Patey con dissezione ascellare per carcinoma duttale infiltrante (pT2a p No pMx; G3).

Per quanto riguarda la valutazione chirurgica dei linfonodi ascellari nel 36% dei casi si è intervenuti con l'analisi del linfonodo sentinella (SLB), nel restante 57% dei casi è stata scelta una dissezione ascellare totale fino al terzo livello (TAD) (Grafico 2).

Per individuare il linfonodo sentinella ascellare è stato somministrato tracciante radioattivo (particelle colloidali di albumina umana di dimensioni tra i 20 e gli 80 nm (Nanocoll®) marcate con tecnezio radioattivo (99mTc) in sede subdermica nel quadrante interessato dalla neoplasia; nel corso dell'intervento è stato quindi individuato il linfonodo marcato attraverso una sonda gamma.

L'esame macroscopico e istologico dei pezzi fissati in formalina è stato completato dalla valutazione dell'espressione dei principali marcatori prognostici biochimici, in particolare sono stati ricercati i recettori ormonali per gli estrogeni ed il progesterone, l'indice di proliferazione espresso dal MIB-1, l'espressione della p53 e del cErb-B2.

TABELLA 3 - CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE E BIOCHIMICHE DEI TUMORI NELLA POPOLAZIONE IN STUDIO.

IST.	Stadi azione TNM (ajcc 2002)	Stadio	Grado	Rec. E	Rec. Pr	MIB-1	p53	cErb-B2
L	pT2(multicentrico) pN0 pMx	II A	G2	100	100	25	neg	Neg
L	pT2(multifocale) pN0	II A	G2	>90	68	4	Neg	Neg
ID	pTis (DCIS) pN0(I-)(sn) pMx	0	G3	90	26	20	Neg	Neg
D/L	pT1(multif misto) pN1a(I+)(sn) pMx	II A	G2L; G1D	L>90; D>90	L>90; D>90	L 4; D10	Neg	Neg
D	pT2 pN0 pMx	II A	G1	60	98	11	Neg	Neg
D	pT1b multifocale	I	G2	>90	70	8	Neg	Neg
D	pT1c pN0 pMx	I	G1	90	77	16	NP	neg
D	pT2 pN0 pMx	II A	G3	Neg	Neg	20	80	+++
D	pT3 (multicentrico) pN2a pMx	III A	G3	20	46	22	<5	Neg
D	pT2 pN0(I-)(sn) pMx	II A	G2	70	62	7	Neg	Neg
D	pT1c pN1a pMx	II A	G3	>90	30	35	Neg	+
D	Recidiva pT2a pN0 pMx G3	II (rec)	G3	70	Neg	40	90	Neg
D	pT2 pN1 pMx	II A	G3	70	59	19	NP	Neg
D	pT1c pN0 (I-)(sn) pMx	I	G3	60	Neg	44	<5	+++

D=duttale; L=lobulare; D/L=misto; ID-intraduttale in situ.

TABELLA 4 - MARKERS BIOCHIMICI.

Fattori biochimici	N° pazienti	%
ER+	13	93%
PR +	11	79%
MIB-1 <30	11	71%
p53 neg	10	79%
c Erb-B2 neg	11	79%

La Tabella 3 riassume tutte le caratteristiche anatomiche patologiche dei casi esaminati. L'istotipo più rappresentato è quello duttale (11 casi, 78%), seguito dal lobulare (2 casi, 14%); in un solo caso è stato riscontrato un carcinoma misto dutto-lobulare. Per quanto concerne il grado di differenziazione tumorale, metà delle pa-

zienti avevano un tumore di grado lieve-moderato (G1-G2), il restante 50% aveva un grado G3. Per la stadiazione dei singoli casi si è utilizzato il sistema TNM (AJCC 2002), in particolare la classificazione in 4 stadi. Nel 94% dei casi lo stadio evidenziato era compreso tra lo 0 e il IIA, un solo caso si trovava in stadio IIIA (localmente più avanzato).

La valutazione dei marcatori prognostici biochimici del nostro gruppo di pazienti ha messo in evidenza il prevalere di neoplasie con caratteristiche di bassa aggressività (Tab. 4). Sono fortemente espressi nella maggior parte dei casi i recettori ormonali per gli estrogeni (03%) e per il progesterone (79%), l'indice di proliferazione (MIB-1) è frequentemente a bassi livelli, i fattori che individuano le forme a prognosi più infausta (p53; c Erb-B2) sono quasi costantemente negativi.

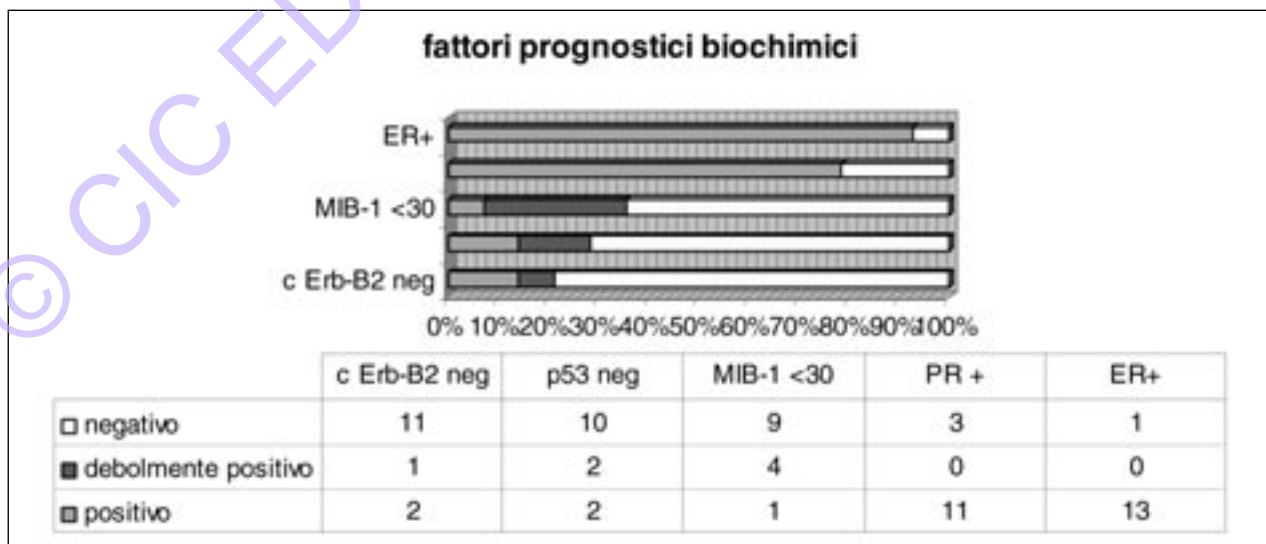


Grafico 3 - Espressione differenziale dei fattori prognostici biochimici nei diversi studi considerati.

Gli indicatori di efficacia del trattamento nel nostro studio sono stati la durata dell'intervento chirurgico, il tempo di degenza post operatoria e l'insorgenza di complicanze intraoperatorie e postchirurgiche a breve termine.

Per un intervento di mastectomia sono stati necessari in media 30,6 minuti (range 22-43 minuti), mentre per l'intervento conservativo sono stati necessari 19,9 minuti (range 10-27 minuti).

Nei casi nei quali era stato eseguito un intervento conservativo non sono stati rilevati casi di complicanze postchirurgiche precoci, nel sottogruppo sottoposto a mastectomia con dissezione ascellare totale si è verificato un caso di anemia precoce che non ha tuttavia necessitato di terapia trasfusionale.

Le pazienti sottoposte a mastectomia hanno necessitato mediamente di un periodo di degenza di 5,4 giorni (range 4-6 giorni); la degenza media per i casi di chirurgia conservativa è stata di 5,2 giorni (2-10 giorni).

Gli stessi indicatori di efficacia sono stati considerati in relazione alla chirurgia ascellare.

La dissezione ascellare totale ha richiesto mediamente 20,2 minuti (range 13-27), la biopsia del linfonodo sentinella ha richiesto mediamente 7,8 minuti (range 7-10 minuti).

Due casi di complicanze precoci si sono manifestati a seguito della dissezione ascellare completa: un'anemia precoce e un linfocele.

Per quanto concerne i tempi di degenza la media per le pazienti sottoposte a TAD è stata di 6 giorni (range 2-10), per le pazienti sottoposte a SLB è stata di 3,4 giorni (range 2-5 giorni).

Discussione

Delle 21 pazienti giunte alla nostra osservazione nel periodo preso in esame la maggioranza è stata sottoposta ad intervento chirurgico come trattamento di scelta della malattia neoplastica. L'opzione per un trattamento non chirurgico è stata sostenuta prevalentemente dalla inoperabilità di queste pazienti. Il riscontro di un'elevata prevalenza di comorbidità controindicava il ricorso alla terapia chirurgica in ragione di un aumentato rischio operatorio-anestesiologico (ASA>3). In alcuni casi inoltre l'aspettativa di vita della paziente valutata complessivamente non giustificava il ricorso ad un intervento invasivo come quello chirurgico. Va inoltre considerato che, come in ogni caso, l'interesse della paziente verso un tipo di trattamento piuttosto che un altro è indispensabile per la pianificazione terapeutica.

La propensione all'intervento chirurgico, indipendentemente dalle indicazioni cliniche, diminuisce con l'età della paziente, senza considerare che il mantenimento di un adeguato livello della qualità di vita diventa per queste pazienti un obiettivo irrinunciabile. La degenza e la

convalescenza, seppur di breve durata, comportano sempre una riduzione dell'autonomia ed un aumento del grado di dipendenza da terzi; il successivo recupero può rappresentare un impegno assai gravoso in termini economici e non solo.

Sebbene la letteratura sia concorde nel ritenere il trattamento chirurgico del tumore della mammella come il più efficace anche nella paziente anziana, sono assai scarsi i dati relativi al tipo di intervento da scegliere e del tutto assenti linee guida da seguire in questa fascia di età.

Nella nostra casistica la scelta di un intervento demolitivo o conservativo è risultata dal dialogo tra esigenze cliniche (stadiazione prechirurgica della malattia, condizioni cliniche della paziente) e volontà espressa dalla paziente.

Perché l'intervento conservativo abbia la massima efficacia ad esso deve far seguito, secondo le linee guida, una radioterapia adiuvante loco regionale per ridurre al minimo l'insorgenza di recidive locali. Nel caso della paziente anziana, l'intervento chirurgico conservativo riduce l'aggressività chirurgica riflettendosi positivamente su importanti parametri quali il tempo operatorio, la perdita ematica e il rischio infettivo. D'altro canto la radioterapia in questa fascia d'età risulta non sempre attuabile per motivi sia clinici e logistici sia socio-economici. Nei casi del nostro studio sottoposti a chirurgia conservativa è stata posta particolare attenzione al rispetto dei margini libera da malattia come parametro importante nel ridurre le recidive loco regionali, proprio alla luce del fatto che non tutte le pazienti sarebbero successivamente state sottoposte alla radioterapia adiuvante.

Per quanto l'intervento conservativo sia stato attuato nella maggioranza dei casi considerati, è rilevante notare che l'intervento radicale è stato l'opzione per circa un terzo delle pazienti, chiaro indice questo di una minore esigenza estetica. Va tuttavia segnalato che in un caso l'intervento radicale proposto dal clinico è stato declinato dalla paziente proprio per motivi estetici e che in un ulteriore caso è stata richiesta la ricostruzione della mammella dopo mastectomia.

La valutazione intraoperatoria dei linfonodi ascellari, fondamentale nella paziente giovane nella formulazione della prognosi, nella donna anziana assume un ruolo di minore importanza. Per quanto la presenza o meno di linfonodi metastatici abbia importanza cruciale nel predire il decorso della malattia, va considerato che la presenza di un patologie associate, le difficoltà logistiche e socio economiche e, sovente, la volontà della paziente rendono impraticabili gli schemi polichemioterapici previsti. La dissezione ascellare totale inoltre allunga i tempi operatori, i giorni di degenza e la morbilità postoperatoria. Nella paziente anziana la ripresa della funzione dell'arto superiore è molto più lenta, la riabilitazione più impegnativa, il deficit di autonomia più repentino.

La scelta di determinati parametri come indicatori di efficacia del trattamento chirurgico (la durata dell'intervento chirurgico, il tempo di degenza post operatoria e l'insorgenza di complicanze intraoperatorie e postchirurgiche a breve termine) è stata dettata dalla peculiarità della popolazione in esame. I fattori considerati tendono ad assumere maggior importanza al crescere dell'età della popolazione studio.

La durata dell'intervento chirurgico incide non tanto sul decorso di malattia quanto sul rischio anestesio-logico in media più elevato nel soggetto anziano.

Il prolungamento del tempo di degenza espone la paziente anziana, per definizione *fragile*, ad aumento del rischio per patologie tromboemboliche correlate all'allettamento prolungato, per patologie iatrogene e infettive.

Le complicanze post-chirurgiche normalmente affrontabili e sormontabili nella paziente giovane risultano difficilmente gestibili nella paziente anziana come ad esempio il ritardo della guarigione della ferita o il ritardo di mobilizzazione con recupero tardivo e spesso incompleto.

L'analisi dei parametri di out come considerati mette in evidenza un minor tempo chirurgico per gli interventi conservativi, mediamente 10 minuti più brevi dei demolitivi e per il reperimento del linfonodo sentinella, tecnica mediamente 13 minuti più breve della resezione ascellare totale.

Le complicanze post chirurgiche risultano minori in caso di intervento conservativo e in caso di asportazione del solo linfonodo sentinella.

I tempi di degenza tra i due interventi sulla mammella risultano sovrapponibili, per quanto un minor tempo di degenza sia apprezzabile nei casi sottoposti ad asportazione del linfonodo sentinella nei confronti di quelli sottoposti ad asportazione di tutti i linfonodi ascellari.

Conclusioni

L'approccio chirurgico rimane il trattamento più efficace nel trattamento del carcinoma della mammella nella paziente anziana per quanto riguarda il controllo locale della malattia, analogamente a quanto si verifica nella paziente più giovane.

I dati emersi dal nostro studio, in accordo con quelli della recente letteratura, suggeriscono che la scelta di un trattamento conservativo o di un trattamento demolitivo deve essere messa in relazione non solo alle necessità cliniche e alla volontà della paziente, ma anche alle peculiarità che caratterizzano la popolazione nella fascia di età più avanzata. In ogni caso la valutazione che precede l'intervento terapeutico nella paziente anziana dovrà essere accurata e completa onde non commettere l'errore di trattare in appropriatamente, in eccesso o in difetto, la paziente solo in ragione del dato anagrafico.

Bibliografia

1. Yanck R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997; 80: 1273-1283.
2. Parkin DM, Whelan SL et al. *Cancer incidence in five continents*, vol VII. Lyon: IARC Scientific Publication No. 143, 1997.
3. Diab SG, Elledge RM et al. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-556.
4. Cuzick J. A brief review of the current breast cancer prevention trials and proposals for future trials. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1298-1302.
5. Boer R, de Koning HJ, van der Maas PJ. A longer breast carcinoma interval for women older than 65 years? *Cancer* 1999; 86: 1506-1510.
6. Kelikowske K, Salzmann P, Philips KA, Cauley JA, Curnrnings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 80 years: impact on life expectancy and cost effectiveness. *JAMA* 1999; 282: 2156-2163.
7. Boer R, de Koning HJ, van Oortamrssen GJ, van der Maas PJ. In search of the best upper age limit for breast cancer screening. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2040-2042.
8. Daidone MG, Luisi A, Di Fronzo G, Silvestrini R. Biological characteristic of primary breast cancer in the elderly. in: Balducci L, Lyman GH, Cuervo Henderson C, Ershler WB, eds. *Comprehensive Geriatric Oncology*. Amsterdam: Harwood Academic, 1997; 197-200.
9. Surveillance, epidemiology and results (SEER) Program. Public use CDROM (1973-1995) Bethesda (MD): Cancer statistics Branch, National Cancer Institute, 1998.
10. Daidone MG, Luisi A, Martelli G, Benini E, Veronesi S, Tomasi G, et al. Biomarkers and outcomes after tamoxifen treatment in node-positive breast cancers from elderly woman.
11. Gennari R, Audisio RA. Breast Cancer in Elderly Women. Optimizing the Treatment. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007 July.
12. Louwman WJ, Vulto JC, Verhoeven R H, Nieuwenhuijzen GA, Coebergh JW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*. 2007 Sep 14.
13. Bemardi D, Errante D, Galligioni E, Cnvellari D, Bianco A, Salvagno L, Fentiman IS Treatment of breast cancer in older women. *Acta Oncol.* 2007 Sep 26;:1-13.
14. Morrow M. Breast disease in elderly woman. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 145.
15. Fowble B. An assessment of treatment options for breast conservation in the elderly woman with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Bio1Phys* 1995; 31: 1015.
16. Cerrotta A, Lozza L, Kenda R, et al. Current controversies in the therapeutic approach to early breast cancer in the elderly. *RAYS* 1997; 22 (supp 1) : 66-6.
17. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast preservino surgery in Women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587.