www.fisiokinesiterapia.biz

CANCRO DELLA MAMMELLA

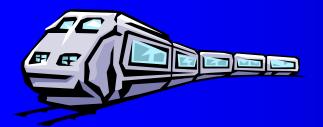
INCIDENZA



neoplasia tipica e frequente , ma non esclusiva del sesso F nei Paesi Occidentali



in nei Paesi a bassa incidenza che hanno modificato il loro stile di vita (es. Giappone)



incidenza > nelle aree urbane rispetto a quelle rurali

INCIDENZA

incidenza per

reale 1

durata della vita

> diagnosi precoci (mammografia) (60%)



-1[^] causa di morte per neoplasia nella donna

-1[^] causa di morte nelle donne tra 35-55 anni

-2[^] causa di morte nelle donne dopo le malattie cardiovascolari nelle donne di età > 55 anni

INCIDENZA

Nel 2004 in USA:



217000 nuovi casi di malattia invasiva 59000 nuovi casi di malattia in situ oltre 40000 morti

Nel 2004 in Italia:



34500 nuovi casi 17000 morti

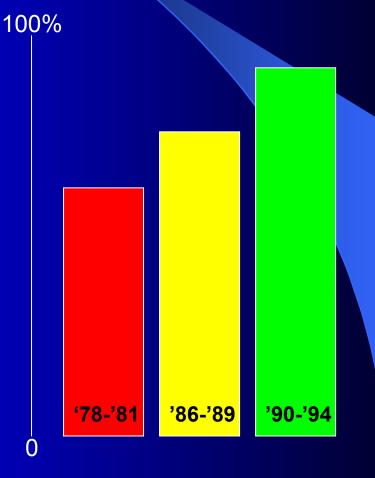
-MORTALITA'

dagli anni '90 per:
1.diffusione screening e diagnosi precoce

2.innovazioni terapia chirurgica e radiante

3.uso di efficaci trattamenti sistemici adiuvanti

LA SOPRAVVIVENZA
RELATIVA A 5 ANNI PER
CR MAMMARIO E'
ANADATA
PROGRESSIVAMENTE
AUMENTANDO



- SESSO



Nell'uomo il CR della mammella è 100 volte meno frequente rispetto alla donna

- ETA' -raro < 20 anni

-infrequente 20-30 anni

-1°picco incidenza intorno ai 45 anni

-plateau nel periodo perimenopausale

-2°picco incidenza intorno ai 70 anni



ANDAMENTO BIMODALE = 2 PATOLOGIE DISTINTE????

forse.....

MALATTIA PREMENOPAUSALE

Correlazione con fattori
GENETICI, ORMONALI e
RIPRODUTTIVI



MALATTIA POSTMENOPAUSALE

Correlazione con fattori
DIETETICI ed ENDOCRINI





RAZZA: incidenza maggiore tra le donne di razza bianca



LATERALITA': -incidenza > mammella sx (1,07:1)

-può essere bilaterale (SINCRONO o METACRONO)

-DISTRIBUZIONE NEI QUADRANTI ANATOMICI

superointerno superoesterno

inferointerno esterno

-48% quadrante supero-esterno

-15% quadrante supero-interno

-11% quadrante infero-esterno

-6% quadrante infero-interno

-17% regione centrale (entro 1cm dall'areola mammaria)

-3% neoplasia diffusa

LA MAGGIORE FREQUENZA DI NEOPLASIA NEL QUADRANTE SUPERO-ESTERNO E' DA ATTRIBUIRSI ALLA PRESENZA DI UNA MAGGIORE QUANTITA' DI TESSUTO MAMMARIO IN TALE SEDE

★EPIDEMIOLOGIA-MOLTEPLICITA':

4-75% casi focolai neoplastici multipli

MULTIFOCALITA'

focolai vicini o in continuità con il t.primitivo

Studi di Holland et al. dimostrano:

MULTICENTRICITA'

focolai distinti e separati dal t.primitivo

-39% assenza di molteplicità

-20% altri noduli entro 2 cm

-41% altri noduli oltre 2 cm



Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

STORIA FAMILIARE

MUTAZIONI GERMINALI

FATTORI
AMBIENTA
LI+DIETA+
OBESITA'+
ALCOOL
+ATTIVITA'
FISICA

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR MAMMELLA

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE BENIGNE MAMMELLA FATTORI
ENDOCRINI E
RIPRODUTTIVI



Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

FATTORI
AMBIENT
ALI+DIET+
OBESITA+
ALCOOL+
ATTIVITA'
FISICA

STORIA FAMILIARE

MUTAZIONI GERMINALI

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR MAMMELLA

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE BENIGNE MAMMELLA FATTORI
ENDOCRINI E
RIPRODUTTIVI

- STORIA FAMILIARE E FATTORI DI RISCHIO EREDITARI

esiste un CR della mammella FAMILIARE:





aggregazione di CR della mammella nell'ambito di una stessa famiglia

Può essere dovuto a:

- 1.casualità
- 2.esposizione agli stessi f.d.r ambientali e dietetici
- 3.trasmissione di specifici geni mutati ------ CR EREDITARIO

- STORIA FAMILIARE E FATTORI DI RISCHIO EREDITARI



rischio aumentato tra parenti di 1° grado (madre, sorella, figlia) soprattutto se neoplasia bilaterale e premenopausale

-10% delle donne con CR della mammella riferisce almeno una parente di 1° o 2° grado affetta

-50% delle donne con CR della mammella riferisce almeno 1 familiare con storia di CR mammario

-nel 5% dei casi la storia familiare suggerisce la presenza di un gene mutato che conferisce un rischio elevato di sviluppare CR mammario



Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

STORIA FAMILIARE

MUTAZIONI GERMINALI

FATTORI
AMBIENTALI
+DIETA+
OBESITA'+
ALCOOL +
ATTIVITA'
FISICA

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR MAMMELLA

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE BENIGNE MAMMELLA FATTORI
ENDOCRINI E
RIPRODUTTIVI

Mutazioni germinali

-i geni isolati responsabili delle forme ereditarie sono:

BRCA 1

BRCA 2

responsabili solo del 30-40% dei CR ereditari

- altri geni studiati:

BRCAx

CHEK 2





- aumenta di circa 2 volte il rischio di sviluppare CR della mammella
- mutazioni germinali avrebbero un possibile ruolo nelle famiglie con Sindrome di Li Fraumeni senza mutazioni di p53



Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

STORIA FAMILIARE

MUTAZIONI GERMINALI

FATTORI
AMBIENTALI
+DIETA+
OBESITA'+
ALCOOL +
ATTIVITA'
FISICA

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR MAMMELLA

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE BENIGNE MAMMELLA FATTORI
ENDOCRINI E
RIPRODUTTIVI

- FATTORI AMBIENTALI E DIETA



Aumento del rischio di CR mammario nelle generazioni successive di donne giapponesi immigrate in Nord America

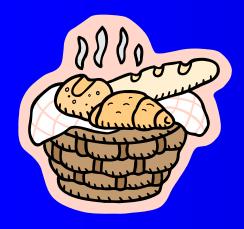








rilevanza fattori DIETETICI e AMBIENTALI







- DIETA E FATTORI AMBIENTALI

1. CONTENUTO IN GRASSI NELLA DIETA:

ECCESSO ESTROGENI RISCHIO CR

L'aumento degli androgeni in menopausa è responasbile dell'aumentata conversione ANDROGENI/ESTROGENI da parte di specifici enzimi presenti nel tessuto adiposo

- DIETA E FATTORI AMBIENTALI

2. OBESITA': condizione che si associa ad un rischio aumentato di sviluppare neoplasie legate agli estrogeni



CR MAMMELLA



CR ENDOMETRIO

periodo POSTMENOPAUSALE: † della conversione degli androgeni surrenalici in estrogeni nel tessuto adiposo

periodo PREMENOPAUSALE: effetto protettivo per un > numero di cicli anovulatori

.... l'incremento globale del rischio è di PICCOLA ENTITA'

- DIETA E FATTORI AMBIENTALI

3.ALCOOL:

correlato ad un RISCHIO AUMENTATO per aumento della sintesi degli ormoni steroidei



4. ATTIVITA' FISICA:

svolta in modo regolare riduce il rischio (dal 20 al 40%) per riduzione degli estrogeni circolanti





Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

STORIA FAMILIARE

MUTAZIONI GERMINALI

FATTORI
AMBIENTALI
+DIETA+
OBESITA'+
ALCOOL +
ATTIVITA'
FISICA

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR MAMMELLA

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE BENIGNE MAMMELLA FATTORI
ENDOCRINI E
RIPRODUTTIVI

- FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI

ESTROGENI







- FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI



OVARIECTOMIA CHIRURGICA

eseguita prima dei 40 anni riduce il rischio del 50%

- FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI



MENARCA:

-ogni anno di anticipo conferisce un rischio del 4-5%

-un menarca tardivo si associa ad una riduzione del rischio



MENOPAUSA:

-ogni anno di ritardo aumenta il rischio del 4-5%

- FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI



PARITA' E 1^ GRAVIDANZA:

- -una gravidanza a termine <20 aa riduce il rischio del 50%</p>
- -la pluriparità si associa ad una riduzione del rischio

ALLATTAMENTO:

-risultati ancora controversi ,ma probabile associazione con una riduzione del rischio

- FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI

CONTRACCETTIVI ORALI:

-l'epitelio dei dotti mammari ha > attività mitotica nella fase tardiva del ciclo mestruale per effetto di estrogeni e progesterone

-i contraccettivi orali stimolano l'epitelio duttale per un periodo di tempo più lungo di quello fisiologico favorendo la cancerogenesi.......

....MA.....

- -RISCHIO ASSOCIATO BASSO
- -RIDUZIONE RISCHIO DOPO SOSPENSIONE
- -RIDUZIONE RISCHIO CR OVAIO DEL 40%
- -RIDUZIONE RISCHIO CR ENDOMETRIO 40-60%



- FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA POST-MENOPAUSA (HRT)





HRT IN DONNE AD ALTO RISCHIO DI OSTEOPOROSI E BASSO RISCHIO DI CR MAMMARIO



PREFERITE TERAPIE NON ORMONALI!!

- FATTORI ENDOCRINI E RIPRODUTTIVI

DONNE CON
CR MAMMARIO
PREGRESSO

le linee guida

raccomandano l'uso del TAMOXIFENE

- -effetto benefico sull'osteoporosi
- -riduce l'incidenza di recidive e CR controlaterale

HRT SE SINTOMI DELLA MENOPAUSA SONO GRAVI E NON CONTROLLATI DAL TAMOXIFENE.



INFORMARE LA PZ DEI RISCHI RELATIVI ALL'USO DELL'HRT SULLO SVILUPPO DI CR MAMMARIO



Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

STORIA

FAMILIARE FATTORI

MUTAZIONI GERMINALI

AMBIENTALI +DIETA+ **OBESITA'+** ALCOOL + **ATTIVITA FISICA**

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR **MAMMELLA**

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE **MAMMELLA** **FATTORI ENDOCRINI E** RIPRODUTTIVI

* EZIOLOGIA

- MALATTIE BENIGNE DELLA MAMMELLA

papillomi fibroadenomi patol.fibrocistica



non si associano ad un aumento del rischio di sviluppare CR!!!

proliferazioni duttali iperplasia lobulare



aumento del rischio relativo da 1,5 a 2 vv

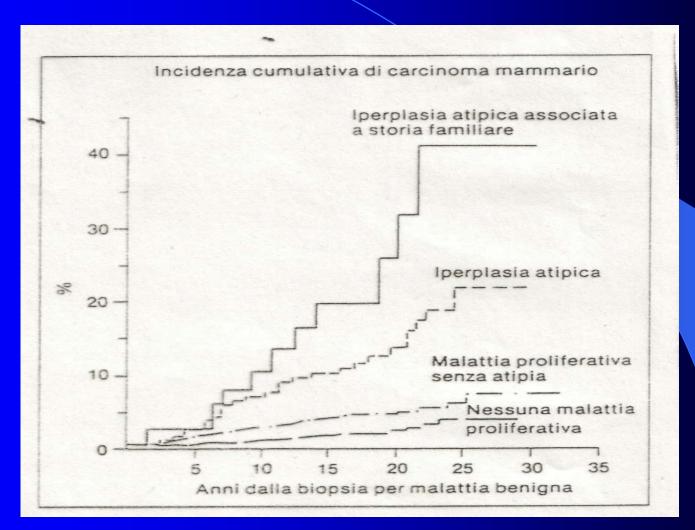
iperplasia atipica



aumento del rischio relativo da 3 a 5 vv, nelle donne con storia familiare + per CR mammario rischio † fino ad 11 vv

SITUAZIONI DI ESTREMA IMPORTANZA PER IL MANAGEMENT DELLA PAZIENTE

PERCENTUALE DI PZ CHE HANNO SVILUPPATO CR MAMMARIO INVASIVO IN FUNZIONE DEGLI ANNI DALLA BIOPSIA PER MALATTIA BENIGNA DELLA MAMMELLA



Modificata da Dupont WD, Page DL, Hum Pathol 20, 723-25 1989



Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

STORIA FAMILIARE

MUTAZIONI GERMINALI

FATTORI
AMBIENTALI
+DIETA+
OBESITA'+
ALCOOL +
ATTIVITA'
FISICA

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR MAMMELLA

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE BENIGNE MAMMELLA FATTORI
ENDOCRINI E
RIPRODUTTIVI

- PREGRESSO CR MAMMARIO



anamnesi personale positiva per CR della mammella



aumento del rischio di sviluppare CR controlaterale (0,5-0,8% all'anno)



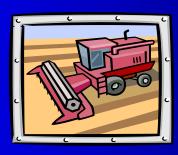


-ALTRI FATTORI DI RISCHIO



pregresso CR ovaio, endometrio, colon-retto





pesticidi



radiazioni solari



virus



Cause specifiche non note ,ma individuati NUMEROSI FATTORI DI RISCHIO

STORIA FAMILIARE

FATTORI AMBIENTALI +DIETA+

OBESITA'+

ALCOOL +

ATTIVITA'

FISICA

MUTAZIONI GERMINALI

CR MAMMARIO

PRECEDENTE CR MAMMELLA

IRRADIAZIONE

ALTRI FATTORI

MALATTIE BENIGNE MAMMELLA FATTORI
ENDOCRINI E
RIPRODUTTIVI

EZIOLOGIA RADIAZIONI

L'aumento del rischio è correlato a:

ETA': elevato per esposizioni in età giovanile trascurabile per esposizioni dopo i 40 anni

DOSE: l'incidenza aumenta in modo lineare fino a dosi di 10Gy

RT PER L.HODGKIN < 30ANNI = RISCHIO ELEVATO

RT PER CR MAMMELLA 1-2 Gy = RISCHIO BASSO

MAMMOGRAFIA E RX TORACE = RISCHIO BASSO



I benefici della mammografia sono di gran lunga maggiori dei rischi correlati all'emissione di radiazioni

PATOGENES



L'azione di tali fattori di crescita si svolge mediante interazione con RECETTORI SPECIFICI

Dopo la trasformazione neoplastica la cellula può continuare ad esprimere questi recettori o può acquisirne l'espressione ottenendo così un certo grado di ORMONODIPENDENZA



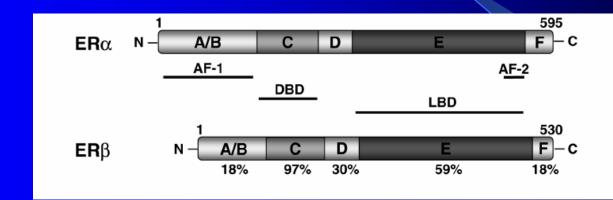
RECETTORI PER GLI ESTROGENI:

Sia la cellula epiteliale normale della mammella che alcune cellule neoplastiche sono dipendenti dagli ESTROGENI per la loro CRESCITA e SOPRAVVIVENZA.

PATOGENESI

RECETTORI ORMONALI

RECETTORI PER GLI ESTROGENI:



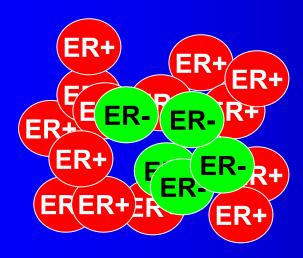


ERB svolge funzioni fisiologiche

PATOGENES

RECETTORI ORMONALI

RECETTORI PER GLI ESTROGENI:



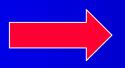
Circa il 15% delle cellule mammarie epiteliali esprime ER (ER+), cellule distribuite uniformemente nella mammella e di tipo NON PROLIFERANTE

Le cellule PROLIFERANTI (ER-) sono meno abbondanti e spesso adiacenti alle cellule ER-positive.



RECETTORI PER GLI ESTROGENI:

EFFETTO PARACRINO



ER+ ER+ ER-R+ ER-R+ ERER+ER+ ER+ ER+ ER+

L'epitelio mammario prolifera per effetto dei fattori prodotti dalle cellule ER+ che agirebbero sulle cellule ER-

È stato ipotizzato che CR mammari derivano da cellule che non esprimono ER (ER-). Queste successivamente acquisiscono l'espressione di ER (ER+)



RECETTORI PER GLI ESTROGENI:

....QUINDI.....

LE CELLULE ER+ (non proliferanti dell'epitelio normale) NON SONO LE CELLULE TUMORALI DI ORIGINE DELLA NEOPLASIA



LA PROLIFERAZIONE DI CELLULE ER+ (inizialmente ER-)
E' LA CONSEGUENZA DI UN'ALTERATA REGOLAZIONE
DEL SISTEMA NORMALE DI CONTROLLO
DELLA PROLIFERAZIONE DELL'EPITELIO MAMMARIO



RECETTORI PER GLI ESTROGENI:

Alcuni studi hanno riportato:

-espressione di ER nel 30% dei DCIS

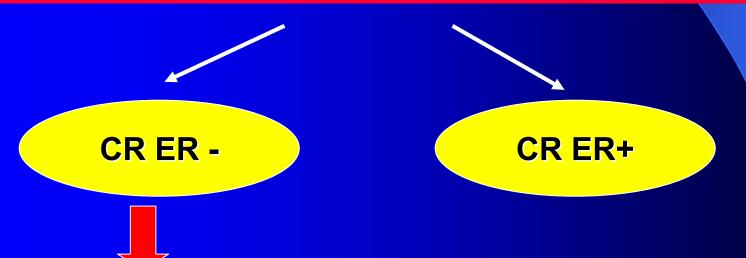
-espressione di ER nel 60% metastasi

La transizione ER- vs ER+ avverrebbe durante la progressione della neoplasia e non nelle fasi precedenti



RECETTORI PER GLI ESTROGENI:

In rapporto all'espressione dei recettori per gli estrogeni il CR mammario è una malattia eterogenea



Meno responsivi alla chemioterapia!!!
Non responsivi alla ormonoterapia!!!



RECETTORI PER GLI ESTROGENI:



pur essendo presente il gene che codifica per la proteina ERα si ha:



- 1. ASSENZA DI TRASCRIZIONE DEL GENE
- 2. ASSENZA DELL'MRNA CORRISPONDENTE
- 3.MANCATA ESPRESSIONE PROTEINA ERa

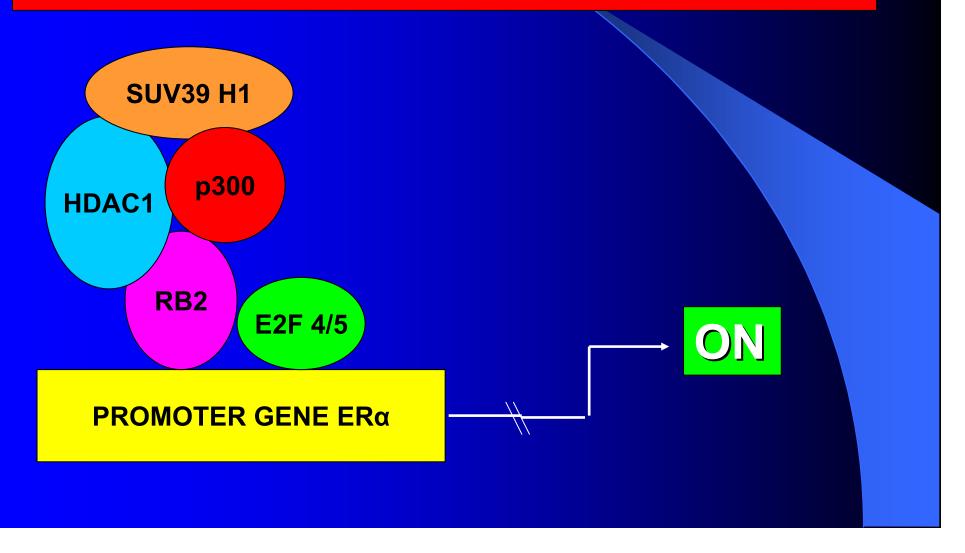




METILAZIONE DEL GENE

PATOGENESI

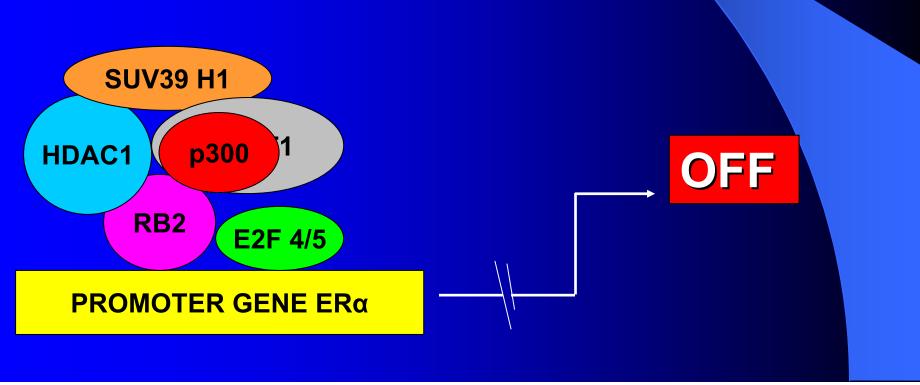
Nelle cellule ER+ l'espressione del gene ERα è il risultato all'interazione del promoter con una serie di proteine: RB2 e l'enzima istone-deacetilasi HDAC



PATOGENESI

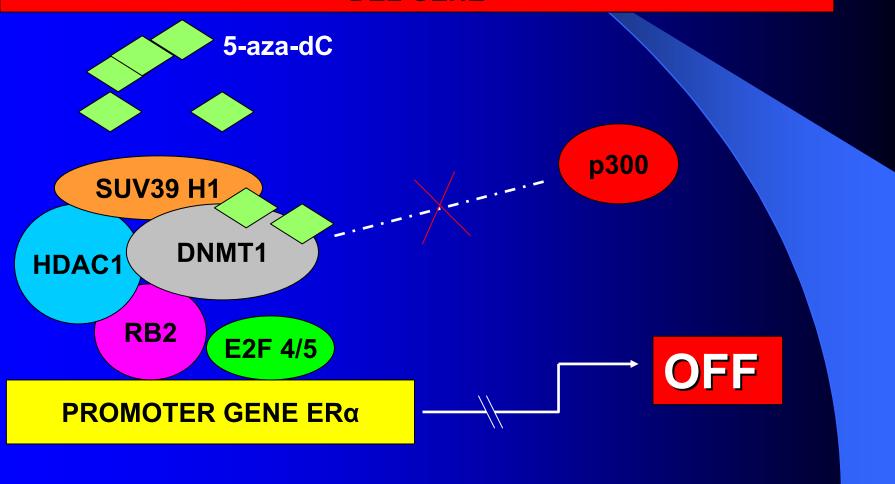
LA REPRESSIONE DELL'ESPRESSIONE DEL GENE ERα NEL CR MAMMARIO ER- E' CORRELATA ALLA METILAZIONE DELLA REGIONE 5' DEL PROMOTER AD OPERA DELL'ENZIMA <u>DNA-METILTRASFERASI</u>

CHE RIMUOVE p300, MOLECOLA COINVOLTA NELLA REGOLAZIONE DEL CICLO CELLULARE



PATOGENES

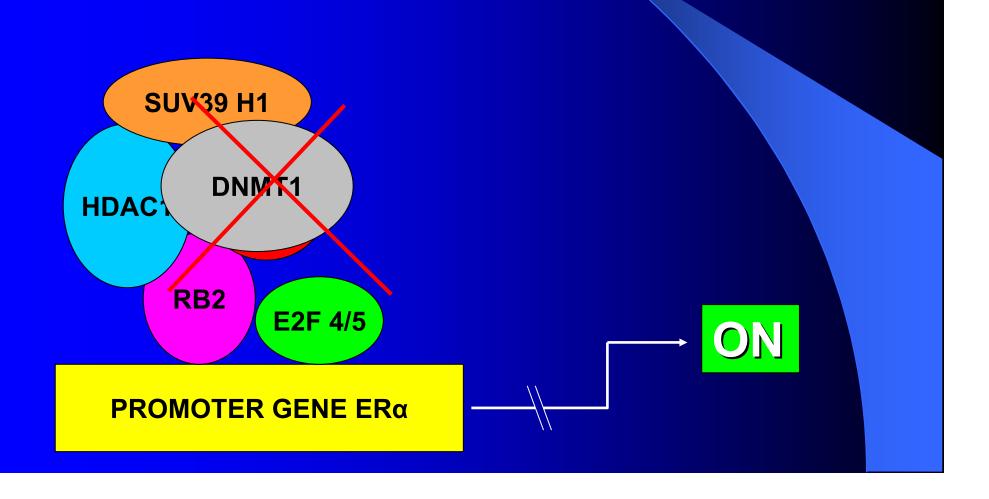
IL TRATTAMENTO CON AGENTI DEMETILANTI (5-aza-2'deossicitidina) E' IN GRADO DI DEMETILARE IL PROMOTER
DEL GENE



PATOGENESI

l'espressione del gene Erα può essere riattivata mediante l'uso di inibitori dell'HDAC : conversione di cellule ER- in cellule ER+ .

E' UN ESEMPIO DI TARGET THERAPY!!!!!



*PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE SOMATICHE

CR MAMMELLA

Attivazione
ONCOGENI

per
AMPLIFICAZIONE



Inattivazione
ONCOSOPPRESSORI
per
MUTAZIONE / DELEZIONE



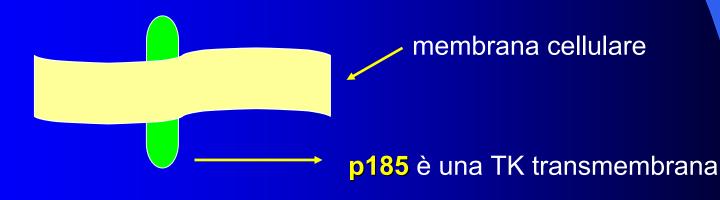
*PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE SOMATICHE

1. ALTERAZIONI DI HER2 NEL CR DELLA MAMMELLA

HER 2 protoncogene (HER2/neu) localizzato sul cromosoma 17 (17q21)



Codifica una proteina transmembrana ad attività TK (p185)



*PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE

p185

recettore dei fattori di crescita, svolge un ruolo fondamentale in termini di:

DIFFERENZIAZIONE ADESIONE MOTILITA'



IPERESPRESSA nel 10-34% dei CR della mammella



AMPLIFICAZIONE del gene HER-2

*PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE SOMATICHE

EVIDENZA DEL RUOLO DI HER 2 NELLA PATOGENESI DEL CR MAMMARIO

- 1. il trasferimento di Her-2/ neu in cellule non neoplastiche determina la trasformazione maligna delle stesse
- 2. topi transgenici che iperesprimono Her-2/ neu sviluppano CR mammario
- 3. l'iperespressione di Her-2/ neu è associata a sviluppo di malattia metastatica

*PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE SOMATICHE

L'iperespressione di Her-2/ neu DETERMINA un fenotipo neoplastico mediante 2 principali meccanismi:

INDUZIONE RESISTENZA AL TNF α

importante per la morte delle cellule tumorali sia in vitro che in vivo

ATTIVAZIONE GENICA

PROLIFERAZIONE CELLULA NEOPLASTICA

RUOLO DI Her-2/ neu NELLA PROGNOSI E RISPOSTA ALLA TERAPIA:

L'iperespressione di Her-2/neu è associata a





Allred et al: valutata l'efficacia della terapia adiuvante post chirurgica in un gruppo di 306 pazienti.

pz Her-2/neu – DFS post terapia adiuvante > pz non trattati

pz Her-2/neu + DFS post terapia adiuvante = pz non trattati

Her-2 è bersaglio della **target therapy**:
Ab monoclonali reattivi con p185 (TRASTUZUMAB/HERCEPTIN)

*PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE SOMATICHE

CR MAMMELLA

Attivazione
ONCOGENI

per
AMPLIFICAZIONE



Inattivazione
ONCOSOPPRESSORI
per
MUTAZIONE / DELEZIONE



2. ALTERAZIONI DI TP53 NEL CR DELLA MAMMELLA



Gene onco-soppressore localizzato sul **cromosoma 17** (17p13.1) che codifica per una fosfoproteina nucleare indicata come p53.



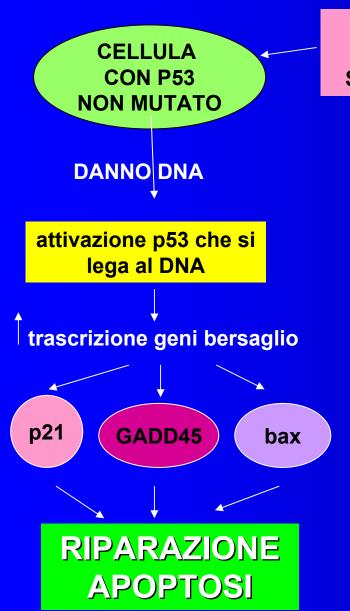
RICONOSCIMENTO DEL DANNO DEL DNA

RIPARAZIONE DEL DANNO DEL DNA

BLOCCO CICLO CELLULARE

INDUZIONE DELL'APOPTOSI

2. ALTERAZIONI DI TP53 NEL CR DELLA MAMMELLA



Radiazioni ionizzanti Sostanze mutagene Sostanze cancerogene CELLULA
CON P53 MUTATO

DANNO DNA

MANCATA ATTIVAZIONE GENI p53 DIPENDENTI

MANCATA RIPARAZIONE DNA

CELLULA MUTATA

aquisizione nuove mutazioni

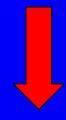
CELLULA NEOPLASTICA

VALORE PROGNOSTICO DI p53 MUTAVA

MUTAZIONI p53

20-40% dei CR mammari

prognosi sfavorevole



minore sensibilità all'apoptosi

maggiore capacità proliferativa

aumentata angiogenesi

marcata instabilità genomica



RESISTENZA ALLA

TERAPIA

Sindrome di Li Fraumeni

Questa sindrome è correlata con un aumentato rischio di carcinomi della mammella, dello stomaco, di sarcomi e di altre neoplasie (in particolare: carcinoma del corticosurrene e tumori cerebrali) con associato maggior rischio di neoplasie indotte da radiazioni ionizzanti (vedi ruolo fisiologico di p53).

* PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE GERMINALI





FUNZIONE:

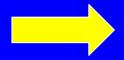
mantenimento stabilità del genoma

* PATOGENESI: ALTERAZIONI GENETICHE GERMINALI

BRCA1 e BRCA2
svolgono un ruolo
chiave nei
meccanismi di
riparazione del danno
al DNA



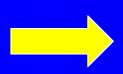
PATOGENESI: Ruolo di BRCA1 e BRCA2



Nella riparazione del DNA

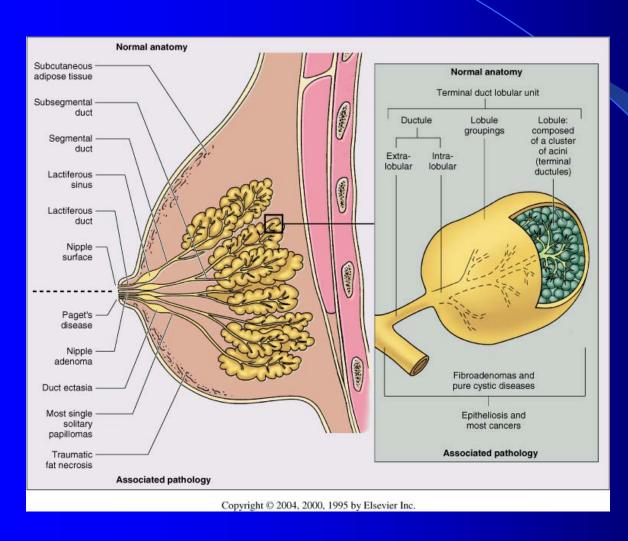


Nella risposta trascrizionale al DNA danneggiato



Nella modulazione dei punti di controllo del ciclo cellulare (cell-cycle checkpoints) in risposta al DNA danneggiato

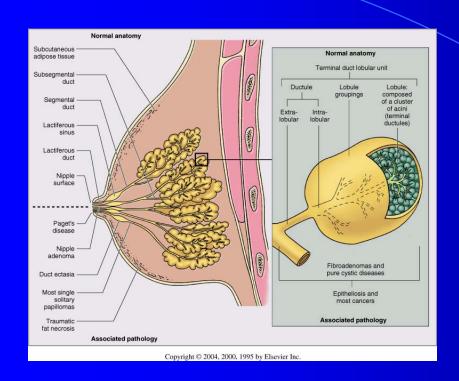
* ASPETTI CLINICI ISTOLOGICI DEL CR MAMMARIO STRUTTURA NORMALE DELLA MAMMELLA



85% stroma

15% epitelio

STRUTTURA NORMALE DELLA MAMMELLA

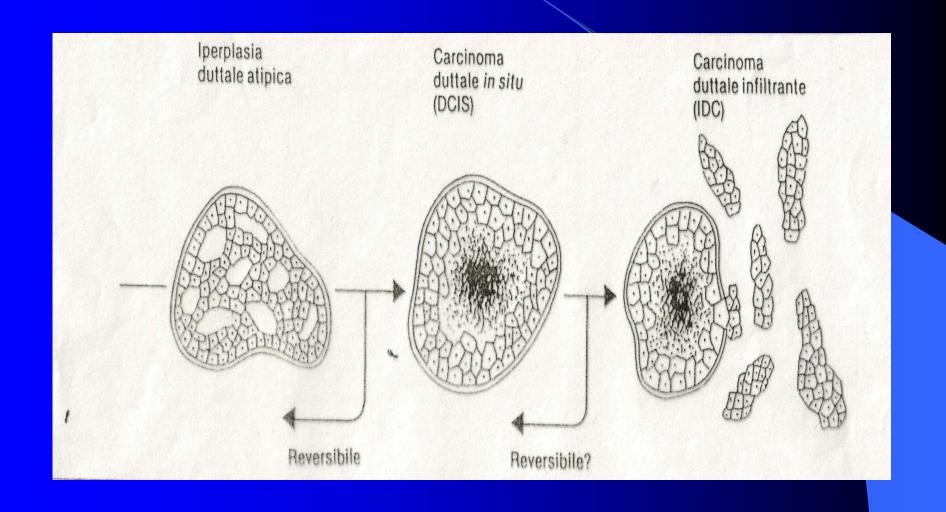


LOBULO: unità funzionale contenente le unità epiteliali secernenti latte.
Ogni lobulo contiene da 10 a 100 acini posti attorno ad un
DOTTO INTRALOBULARE CENTRALE.

UNITA' TERMINALE DOTTO-LOBULARE: costituita da lobo+ dotto LOBO O SEGMENTO: costituito da più lobuli

I dotti intralobulari fanno capo a **DOTTI INTERLOBULARI** dalla confluenza dei quali si forma il **DOTTO LOBARE** o **SEGMENTALE**. I dotti lobari prima di sboccare nel **CAPEZZOLO** presentano una dilatazione detta **SENO GALATTOFORO**.

PROBABILI FASI SEQUENZIALI DEL CR MAMMARIO



*PATOLOGIA

ISTOLOGIA

CR IN SITU

1.1 DUTTALE

1.2 LOBULARE

CR INVASIVO

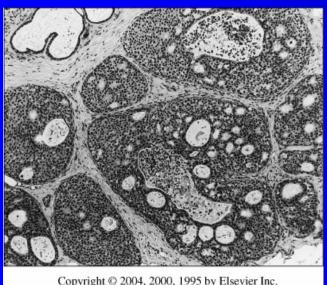
2.1 DUTTALE

2.2 LOBULARE

2.3 MIDOLLARE

ISTOLOGIA

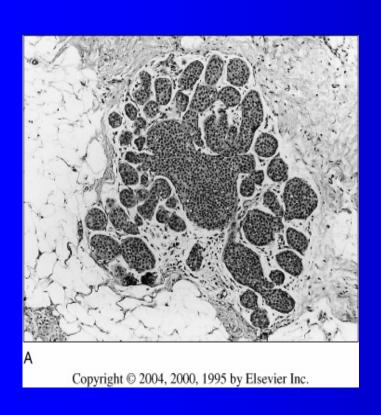
CR DUTTALE IN SITU:



- ➢incidenza in aumento per > uso mammografia
- >palpabile o non
- >spesso multifocale o multicentrico
- >microcalcificazioni alla mammografia
- ▶insorgenza a qualsiasi età
- >+ fequentemente unilaterale

ISTOLOGIA

CR LOBULARE IN SITU:



-+++ diagnosi occasionale perché non palpabile

-insorgenza in premenopausa

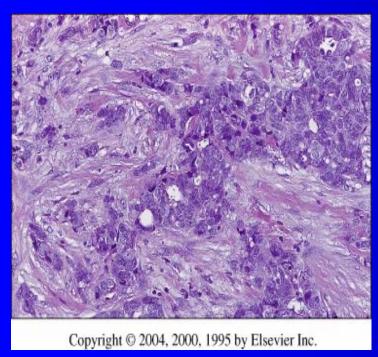
-+++ bilaterale

Caratteristiche cliniche del carcinoma in situ (CIS)

Lobulare (LCIS)	Duttale (DCIS)
Reperto occasionale	Microcalcificazioni
Negativa	A volte presenza di un nodulo
Soprattutto in premenopausa	Ogni età
Bilaterale	Unilaterale
Frequente (>50%)	Frequente (>50%)
Aumentato in entrambe le mammelle	Omolaterale maggiore di controlaterale
	Reperto occasionale Negativa Soprattutto in premenopausa Bilaterale Frequente (>50%) Aumentato in entrambe le

ISTOLOGIA

CR DUTTALE INVASIVO: Forma istologica di:



-CR mammario più frequente

-60-65% dei CR mammari

-10-15% NAS associato a carcinomi ad istologia speciale

-nodulo 1-2 cm

-consistenza dura (scirroso)

-associato ad infossamento cute sovrastante o retrazione del capezzolo

K DUTTALE

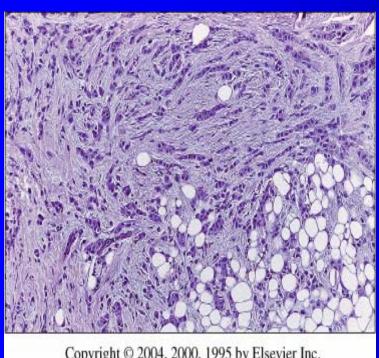
Le <u>forme pure</u> di K duttale invasivo (NAS) <u>rispetto</u> alle <u>forme miste</u> sono più frequentemente associate a:

- Invasione linfatica
- 2. Adenopatie palpabili
- 3. Alto grado di malignità istologica
- 4. Aspetti infiltranti dei margini della neoplasia

Complessivamente le forme pure di NAS hanno un comportamento biologico e clinico più aggressivo delle forme miste

ISTOLOGIA

CR LOBULARE INFILTRANTE:

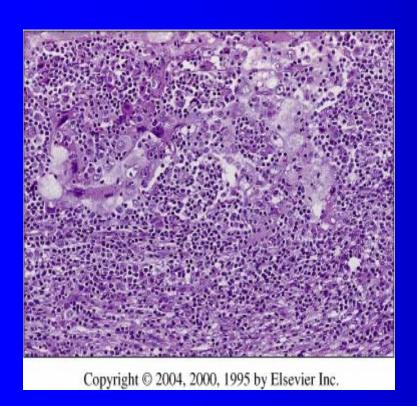


Copyright © 2004, 2000, 1995 by Elsevier Inc.

- -5-10% CR mammari
- -Frequentemente bilaterale
- -Spesso multicentrico
- -M liquor, ovaio, utero, midollo, superfici sierose, midollo osseo.
- -Dipolidi, ER+

ISTOLOGIA

CR MIDOLLARE:



-1-5% CR mammari

-età inferiore rispetto alla media

-associazione frequente con tumori BRCA1 positivi

-da 2 fino a 5 cm diametro

-alto grado nucleare, aneupliodia, ER-, p53+

HISTOLOGIC CLASSIFICATION AND INCIDENCE OF INVASIVE BREAST CANCER

HISTOLOGIC TYPE	INCIDENCE (%)
Invasive ductal carcinoma	85
Invasive lobular carcinoma	4-10
Mucinous carcinoma	
Medullary carcinoma	
Papillary carcinoma	3-6
Tabular carcinoma	
Adenoid cystic carcinoma	
Secretory (juvenile) carcinoma	
Apocrine carcinoma	
Carcinoma with metaplasia	

♦ MOLTEPLICITA

4-75% casi — focolai neoplastici multipli

MULTIFOCALITA'

focolai vicini o in continuità con il t.primitivo

Studi di Holland et al. dimostrano:

MULTICENTRICITA'

focolai distinti e separati dal t.primitivo

-39% assenza di molteplicità

-20% altri noduli entro 2 cm

-41% altri noduli oltre 2 cm

CONDIZIONI ASSOCIATE A FREQUENTE MULTICENTRICITA'

- Dimensione tumorale > 3 cm
- Tumori localizzati nei quadranti centrali
- Carcinoma lobulare infiltrante
- Presenza di estesa componente intraduttale (EIC) associata a carcinoma duttale infiltrante
- Presenza di linfonodi ascellari positivi

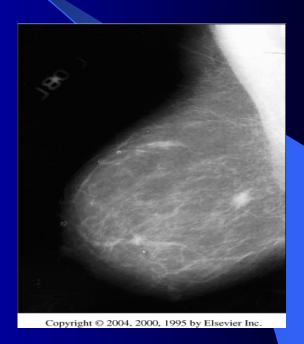


DIAGNOSI

A. <u>SEGNI E SINTOMI</u>



NODULO
ISPESSIMENTO PALPABILE
più frequenti in passato



ANOMALIE MAMMOGRAFICHE più frequenti attualmente

CLINICA DIAGNOSI

A. <u>SEGNI E SINTOMI</u>

-erosione, secrezione, retrazione capezzolo

-dolore

-edema



- -indurimento generalizzato
- -linfopatia ascellare o sopraclaveare

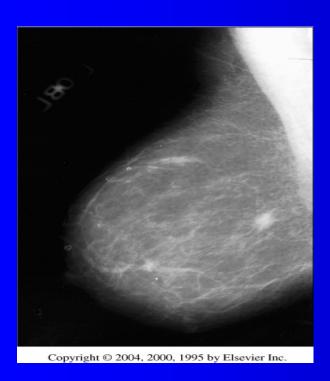


MENO FREQUENTI

CLINICA DIAGNOSI

B. DIAGNOSI STRUMENTALE

- MAMMOGRAFIA



-gold standard per neoplasie mammella

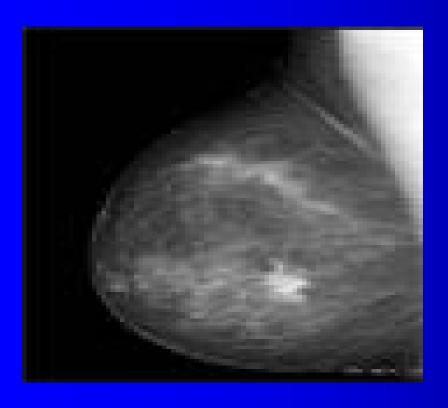
-indicata ogni volta sia presente una massa palpabile o quando sia presente un segno o sintomo sospetto

-eseguita come esame di SCREENING



DIAGNOSI

- MAMMOGRAFIA



PZ SINTOMATICHE

informazioni su sede e caratteristiche del nodulo

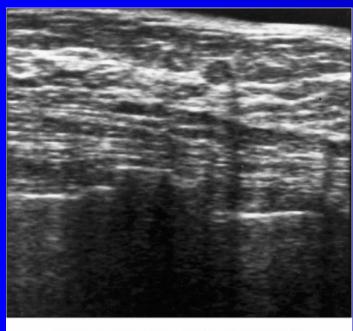
PZ ASINTOMATICHE

diagnosi precoce

CLINICA

DIAGNOSI

- ECOGRAFIA



Copyright © 2004, 2000, 1995 by Elsevier Inc.

-molto accurata nella diagnosi di cisti

-distingue bene le lesioni solide da quelle cistiche

-di ausilio in caso di MX dubbia (mammella densa)



DIAGNOSI

- RMN

-elevata sensibilità

-bassa specificità

CLINICA

DIAGNOSI - SCINTIGRAFIA

-sensibilità 85%

-specificità 89%

-limitata sensibilità per lesioni < 1 cm

- PET

-in grado di evidenziare un CR mammario dal 64 al 100% dei casi in relazione alle dimensioni e all'aggressività

-ancora poco usata nella pratica clinica

CLINICA

DIAGNOSI

- PROCEDURE BIOPTICHE



permettono di prelevare tessuto da una lesione palpabile o non spesso sotto guida ecografica o mammografica

1.AGOASPIRATO: - ottimo per lesioni liquide

- rischio di falsi negativi per le masse solide

2.AGOBIOPSIA

3.BIOSPIA CHIRURGICA

❖ CLINICA

VALUTAZIONE DI ESTENSIONE DI MALATTIA

A. ESAMI STRUMENTALI:



- -RX torace
- -ECO epatica
- -Scintigrafia ossea
- -TC torace e addome
- -Conferma istologica lesioni a distanza

B. ES. LABORATORIO:

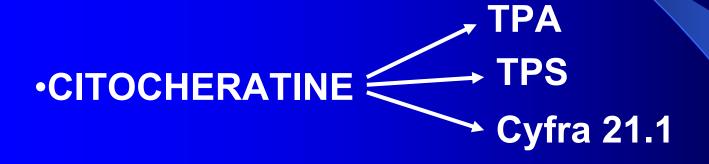


- -emocromo
- -transaminasi
- -fosfatasi alcalina
- -calcemia
- -CEA
- -Ca 15.3

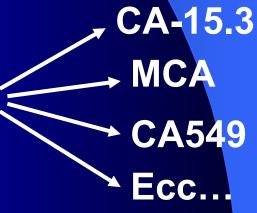


MARCATORI TUMORALI

•CEA



•MUCINA → MUCI DOSABILE <



CLINICA

• test in corso di CT

MARCATORI TUMORALI

CA 15.3: sensibilità ESTREMAMENTE BASSA

Stadio II: 15-20%

• sensibilità Stadio III: 30%

Stadio IV: 80%

Stadio I: 10%

Forme locali

Forme localmente avanzate

Predittività e parallelismo con la risposta clinica

Progresisone/recidiva di malattia (post-chirurica)

rapporto con la sede anatomica della malattia metastatica

Per ulteriori informazioni e dati, testo: G. Bonadonna et al.



ETEROGENEITA' EVOLUTIVA





INDOLENTE

decorso lento e lunga sopravvivenza dopo comparsa di metastasi

AGGRESSIVO

decorso rapido e

refrattarietà alla terapia

STORIA NATURALE

DIFFUSIONE:

A. <u>DIFFUSIONE LOCALE</u>

A.1 INFILTRAZIONE DIRETTA: mediante ramificazioni
(aspetto stellato alla mammografia)

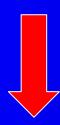
interessamento cutaneo

interessamento muscolare

A.2 DIFFUSIONE LUNGO I DOTTI MAMMARI

* STORIA NATURALE

A.3 DIFFUSIONE LINFATICA:



dipende dalle dimensioni del tumore primitivo e dalla sede

<5% se microinvasivo

53% se t. quadranti laterali

10-15% se < 0,5 cm

39% se t. quadranti mediali

70% se > 5 cm

Rapporto tra dimensione del carcinoma primitivo e numero di linfonodi ascellari istologicamente infiltrati.
L'entità dell'interessamento linfonodale >3 è anche relativa al numero di linfonodi asportati ed esaminati (vedi anche linfonodi regionali)

T (cm)	Totale N+ (%)	N >3 (%)	N >10 (%)
< 1.0	20	6	1-2
1.0-2.9	39	15	5
≥ 3.0	69	33	9-10
Totale	46	21	6

* STORIA NATURALE

A.3 DIFFUSIONE LINFATICA:

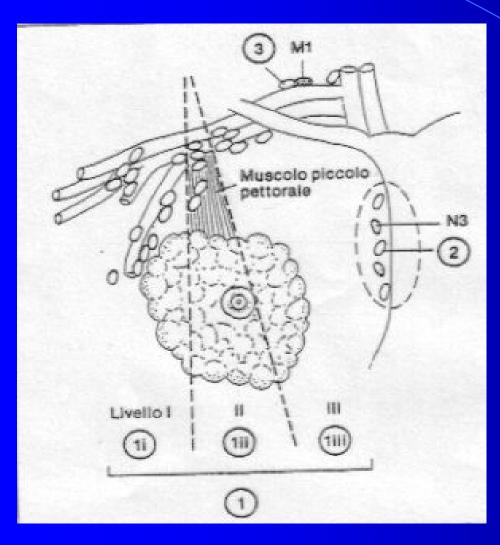
LN ASCELLARI interessati >50% dei casi

LN MAMMARI INTERNI interessati nel 20% dei casi
se LN ascellari –, LN mammari interni raramente positivi
se LN ascellari +, LN mammari interni positivi nel 30% dei casi

LN SOPRACLAVEARI interessati nel 20% dei casi

raramente positivi in pazienti con LN ascellari negativi

LINFONODI REGIONALI

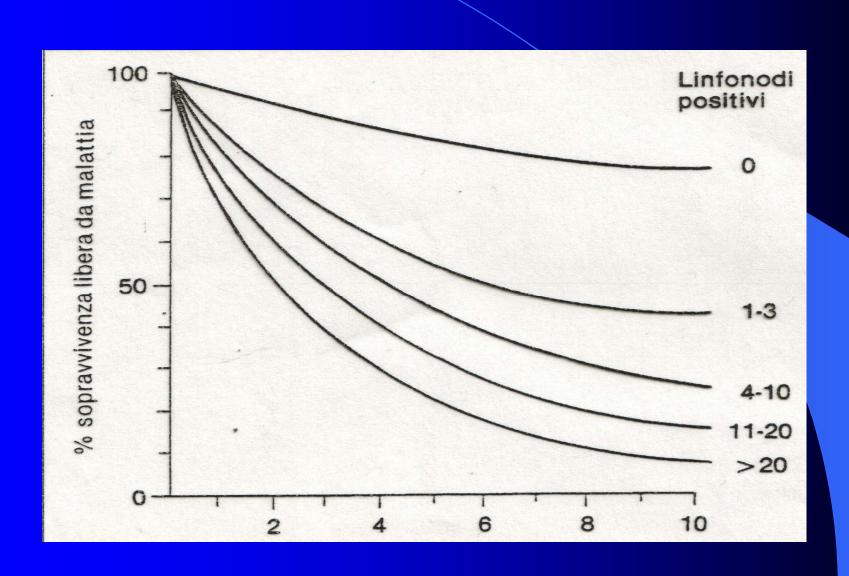


1I:I LIVELLO
1II:II LIVELLO
1III:III LIVELLO

2:MAMMARI INTERNI OMOLATERALI
(se positivi vengono codificati
come N3)
3:SOVRACLAVEARI

(se positivi vengono codificati come M1)

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA DOPO SOLO TRATTAMENTO LOCO-REGIONALE IN RAPPORTO AL NUMERO DEI LINFONODI ASCELLARI ISTOLOGICAMENTE POSITIVI



Correlazione tra numero di linfonodi esaminati ed entità dell'interessamento linfonodale in pazienti sottoposte a dissezione ascellare completa

N° linfonodi	Linfo	Linfonodi clinicamente negativi		Linfonodi clinicamente positivi		
asportati ed	% istologicamente positivi		% istologicamente positivi			
esaminati	Totale	1-3	> 3	Totale	1-3	>3
3-5	36	36	0	67	67	0
6-10	35	24	11	61	42	18
11-15	35	18	17	73	30	43
16-20	35	18	18	73	23	49
21-25	56	37	19	71	24	47
≥ 26	39	14	24	85	28	57

* STORIA NATURALE

B. DIFFUSIONE A DISTANZA

SEDI PIU' FREQUENTEMENTE COLPITE





fegato

CLASSIFICAZIONE TNM

TAB. 22 - Tumore primitivo, T

TX Tumore primitivo non de

- T0 Tumore primitivo non evidenziabile
- Tis Carcinoma in situ: carcinoma intraduttale, o carcinoma lobulare in situ, o malattia di Paget del capezzolo senza che sia evidenziabile il tumore

Nota: la malattia di Paget associata a tumore viene classificata secondo la dimensione del tumore

- T1 Tumore dalla dimensione massima fino a 2 cm
 T1mic Microinvasione della dimensione massima di 0.1 cm*
 T1a Tumore dalla dimensione compresa fra 0.1 e 0.5 cm
 Tlb Tumore dalla dimensione compresa fra 0.5 e 1 cm
 Tlc Tumore dalla dimensione compresa fra 1 e 2 cm
- T2 Tumore superiore a 2 cm ma non più di 5 cm nella dimensione massima
- T3 Tumore superiore a 5 cm nella dimensione massima
- T4 Tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica o alla cute

Nota: la parete toracica include le coste, i muscoli intercostali ed il muscolo dentato anteriore, ma non i muscoli pettorali

T4a Estensione alla parete toracica

T4b Edema (inclusa la pelle a buccia d'arancia), od ulcerazione della cute della mammella o noduli satelliti della cute situati nella medesima mammella

T4c Presenza contemporanea delle caratteristiche di 4a e 4b

T4d Carcinoma infiammatorio**

CLASSIFICAZIONE TNM

TAB. 23 - Linfonodi regionali, N

- NX Linfonodi regionali non valutabili (ad esempio se precedentemente asportati)
- N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
- N1 Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali mobili
- N2 Metastasi in linfonodi ascellari omolaterali fissi tra di loro o ad altre strutture
- N3 Metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali

CLASSIFICAZIONE TNM

TAB. 24 - Metastasi a distanza, M

MX Metastasi a distanza non accertabili

OTH

M0 Metastasi a distanza assenti

Ml Metastasi a distanza presenti

Le categorie MI e pMI possono essere così ulteriormente definite:

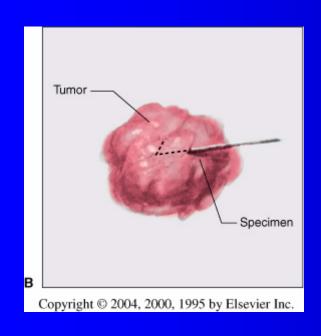
Polmonari	PUL	Midollo osseo	MAR
Ossee	OSS	Pleura	PLE
Epatiche	HEP	Peritoneo	PER
Cerebrali	BRA	Surrene	ADR
Linfonodali	LYM	Cute	SKI

*STADIAZIONE

RAGGRUPPAMENTO IN STADI				
STADIO 0	Tis	N0	MO	
STADIO I	T1	N0	M0	
STADIO IIA	T0	N1	M0	
	T1	N1	MO	
	T2	N0	MO	
STADIO IIB	T2	N1	MO	
	T3	N0	MO	
STADIO IIIA	ТО	N2	MO	
	T1	N2	M0	
	T2	N2	MO	
	Т3	N1	M0	
STADIO IIIB	T4	N0	M0	
	T4	N1	MO	
	T4	N2	M0	
STADIO IIIC	ogniT	N3	МО	
STADIO IV	ogniT	ogniM	M1	

*PROGNOSI

A.DIMENSIONI DEL TUMORE:



Maggiori sono le dimensioni del tumore primitivo peggiore è la prognosi anche se spesso le forme indolenti si manifestano con masse grandi perché asintomatiche

*PROGNOSI

B. POSITIVITA' LN ASCELLARI E NUMERO DI LN POSITIVI:

Più è grande il tumore > la possibilità che ci sia interessamento LN :

- t.piccolo LN+ 20%
- t.grande LN + 70%
- > n° LN + peggiore è la prognosi
- C. TIPO ISTOLOGICO
- D. GRADO ISTOLOGICO
- E. RECETTORI ORMONALI:

ER+ - prognosi migliore perché rispondono meglio alla terapia ormonale

F. INDICATORI DI PROLIFERAZIONE:

- -INDICE MITOTICO: n° di mitosi al microscopio ottico
- -FRAZIONE IN FASE S : % di cellule che si preparano alla mitosi sintetizzando attivamente DNA
- -Ki67/MIB1: proteina nucleare presente nelle fasi G₁ M e assente nelle cellule quiescenti (indice della frazione di crescita)

G. INDICATORI DI AGGRESSIVITA'

- Her 2
- p53

H. INDICATORI DI INVASIVITA'

- invasione linfovascolare
- I. PLOIDIA: i tumori aneuplioidi sono meno differenziati e quindi meno sensibili alla terapia
- L. ANGIOGENESI
- M. BCL-2
- N. CATEPSINA D
- O. MARCATORI DI INVASIVITA'



CHIRURGIA:



trova indicazione, con finalità diverse, in qualsiasi stadio della malattia.

CONSERVATIVA

- -asportazione del tumore con quantità variabile di tessuto mammario
 -tende a conservare la mammella quanto più possibile
- -LN ascellari (asportati o non, linfonodo sentinella)

DEMOLITIVA

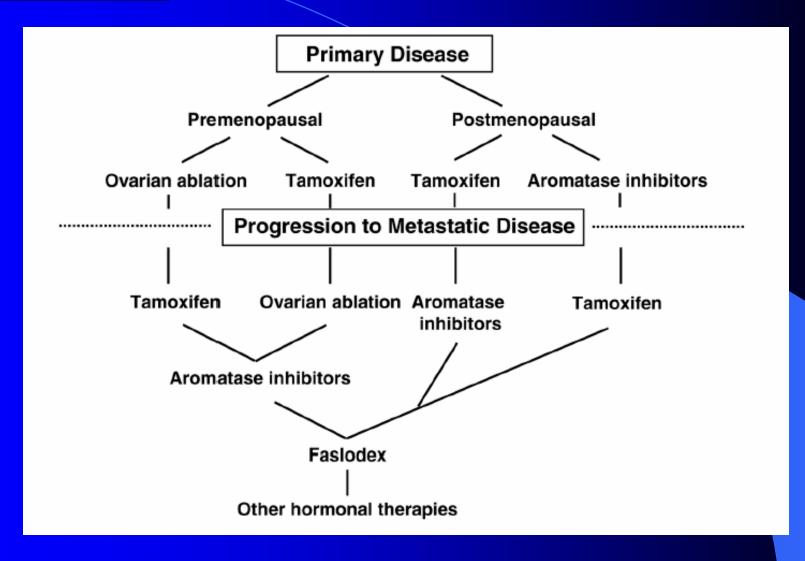
- -tutta la mammella
- -muscoli pettorali
- -LN ascellari



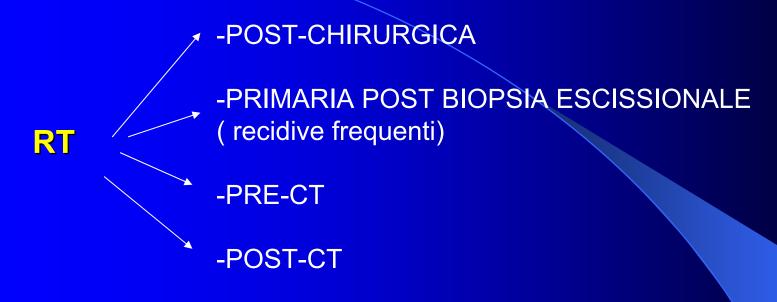
TERAPIE ORMONALI

- ABLAZIONE OVARICA
- SERM
- INIBITORI DELL'AROMATASI
- TERAPIA ANTIESTROGENICA

*TERAPIA



RADIOTERAPIA



CHEMIOTERAPIA





CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

VANTAGGI

- riduzione T
- > possibiltà di chirurgia conservativa
- valutazione chemiosensibilità in vivo

SVANTAGGI

DOWNSTAGING

poiché agisce anche a livello linfonodale si rischia un giudizio prognostico inadeguato

Linfonodo sentinella



CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

VANTAGGI

- eradicazione malattia residua
- riduzione % recidive
- aumento sopravvivenza

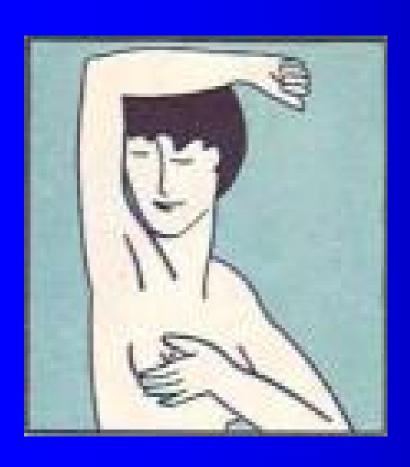
SVANTAGGI

- seconde neoplasie
- ulteriore scadimento delle condizioni generali del paziente per tossicità



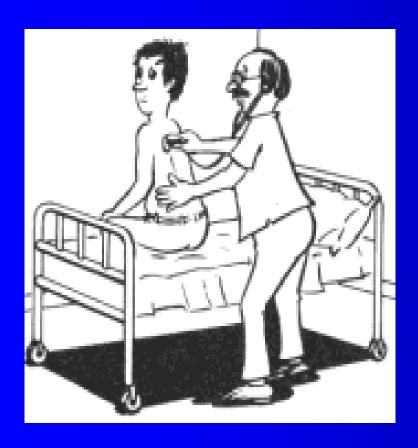
applicata in donne asintomatiche con l'obiettivo di una diagnosi precoce tale da poter intervenire e ridurre i tassi di mortalità

A. AUTOPALPAZIONE:



- -non abbastanza precoce
- -serve più a sensibilizzare la donna
- -eseguire 1 vv al mese 1 sett dopo la mestruazione

B.ESAME CLINICO:



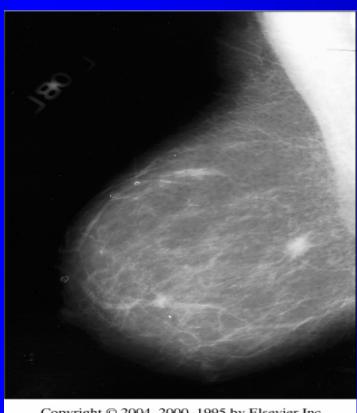
-consistenza duro-lignea

-margini irregolari

-fissità ai piani circostanti

-generalmente non dolente o dolorabile

C.MAMMOGRAFIA:



Copyright © 2004, 2000, 1995 by Elsevier Inc.

-gold standard

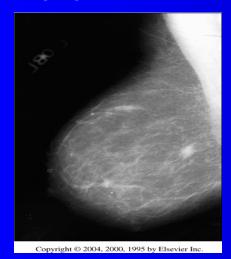
-< 50 anni ECO o MX se pz a rischio

-> 50 anni MX annuale

*ALTERAZIONI MAMMOGRAFICHE

Segni radiografici più importanti sono:

1. AREE RADIODENSE: la maggior parte delle neoplasie si accresce con masse solide più dense del connettivo interposto e del tessuto adiposo mammario



CR INVASIVI:

aree dense con densità a raggiera e aspetti irregolari di infiltrazione del tessuto circostante

CR IN SITU: raramente danno luogo ad aree di aspetto solido

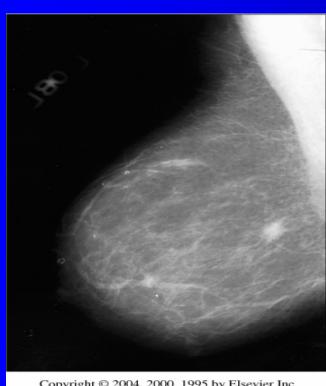
LESIONI BENIGNE: Zone dense a margini netti.

NB anche alcuni CR midollari e mucinosi possono presentarsi con contorni ben definiti

*<u>ALTERAZIONI MAMMOGRAFICHE</u>

2. ALTERAZIONI DELLA NORMALE ARCHITETTURA:

CR DIFFUSAMENTE INFILTRANTI:

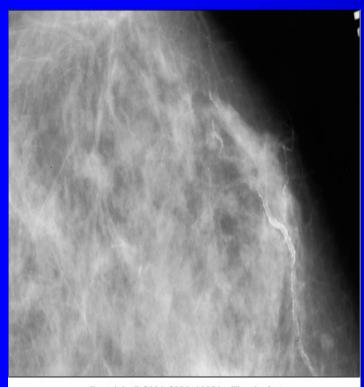


Copyright © 2004, 2000, 1995 by Elsevier Inc.

Distorsione dell'architettura in assenza di un'area densa ben definita

*ALTERAZIONI MAMMOGRAFICHE

3. CALCIFICAZIONI:



Copyright © 2004, 2000, 1995 by Elsevier Inc.

Le calcificazioni associate a CR sono generalmente:

- -piccole
- -irregolari
- -numerose e addensate o lineari e ramificate

*ALTERAZIONI MAMMOGRAFICHE

4. MODIFICAZIONI NEL TEMPO:



-comparsa di nuovi addensamenti o accrescimento dei preesistenti

-comparsa di distrosioni architetturali

-aumento del numero di calcificazioni

NEOPLASIA MAMMARIA PIU' AGGRESSIVA

Neoplasia dovuta all'ostruzione dei vasi linfatici del derma da parte di un carcinoma invasivo sottostante che produce segni simili ad un processo infiammatorio che tuttavia non esiste e non è diagnosticabile come tale per la scarsità di cellule infiammatorie

1-4% dei tumori della mammella di nuova diagnosi

Caratteristiche peculiari:

- RAPIDO AUMENTO DI VOLUME DELLA MAMMELLA
- INDURIMENTO DELLA GHIANDOLA MAMMARIA
- SPESSO ASSENZA DI MASSA SINGOLA PALPABILE
- RETRAZIONE DEL CAPEZZOLO
- ERITEMA E PELLE A BUCCIA D'ARANCIA
- LINFOADENOPATIA ASCELLARE PALPABILE

ISTOLOGICAMENTE NON DISTINGUBILE DALLE ALTRE FORME DI CANCRO DELLA MAMMELLA SE NON PER L'INTERESSAMENTO DEI LINFATICI DEL DERMA



l'esame su campioni bioptici indica l'interessamento dei linfatici del derma nel 70% dei casi

DIAGNOSI È STADIAZIONE TERAPIA chemioterapia primaria contenente un'antraciclina (3-4 cicli o fino a risposta massima) valutazione risposta nessuna risposta risposta (inoperabile) mastectomia o RT CT non cross-resistente (4 cicli) ulteriori 4 cilci di CT (adiuvante) operabile inoperabile mastectomia CT non cross-resistente (4cicli) radioterapia radioterapia radioterapia (se non effettuata prima)

Endocrinoterapia per 5 anni se recettori per gli estrogeni positivi

MALATTIA DI PAGET

0,7-4% di tutte le neoplasie della mammella

MICROSCOPICAMENTE: cellule di grossa taglia con citoplasma pallido, grandi nuclei e nucleoli prominenti situate sull'

EPIDERMIDE DEL CAPEZZOLO

Generalmente è presente una neoplasia contemporanea della mammella:

- DCIS ad alto grado dei dotti lattiferi sottostanti
- Neoplasia lobulare intraepiteliale (raro)
- Carcinoma infiltrante

 (1/3 delle pz che non presentano massa palpabile e nel 90% di quelle con massa palpabile)

MALATTIA DI PAGET

Alterazioni del capezzolo: LESIONI ECZEMATOSE

ERITEMA

SECREZIONE SIEROSA O SIERO-EMATICA

TEORIA EPIDERMOTROPICA

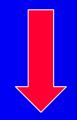


SI RITIENE CHE LA MALATTIA DI PAGET SIA UN CARCINOMA DI ORIGINE GHIANDOLARE E CHE L'INTERESSAMENTO DEL CAPEZZOLO SIA DOVUTO ALLA MIGRAZIONE DI CELLULE MALIGNE INDOTTA DA UN FATTORE CHEMIOTATTICO PRODOTTO DALLE CELLULE EPIDERMICHE

MALATTIA DI PAGET

TERAPIA

INTERESSAMENTO DIFFUSO O
MASSA PALPABILE



MASTECTOMIA RADICALE MODIFICATA

MALATTIA LIMITATA AL COMPLESSO AREOLA-CAPEZZOLO



- M.D. Abeloff, J.O. Armitage, J.E. Niederhuber, M.B. Kastan, W.G. McKenna. Clinical Oncology 3° edition. 2004: 1877-1966.
- Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G, Valagussa P. Medicina oncologica. Ed . Masson 2005
- Estrogen receptors and theirdownstream targets in cancer. K. Ikeda, S. Inoue. Arch Istol Cytol (2004), 67(5): 435-442.
- Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer B Hanstein, S Djahansouzi, P Dall, M W Beckmann1 and H G Bender. European Journal of Endocrinology (2004), 150: 243–255.
- Advances in estrogen receptor biology: prospects for improvements in targeted breast cancer therapy WShao and M Brown Review Breast Cancer Res (2004), 6: 39-52.
- Loss of ERb expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression.

 A Bardin, N Boulle, G Lazennec, F Vignon and P Pujol Endocrine-Related Cancer (2004), 11: 537–551.
- Estrogen receptor corepressors a role in human breast cancer?

 K M Dobrzycka, S M Townson, S Jiang and S Oesterreich Endocrine-Related Cancer (2003), 10: 517–536.
- Progesterone receptors animal models and cell signaling in breast cancer.

 The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis.

 E Anderson *Breast Cancer Res (*2002), 4:197-201.
- Estrogen receptor b and breast cancer. P.J. Balfea, A.H. McCannb, H.M. Welchb, M.J. Kerina, EJSO (2004), 30: 1043–105
- Etiology of Hormone Receptor–Defined Breast Cancer: A Systematic Review of the Literature Michelle D. Althuis, Jennifer H. Fergenbaum, Montserrat Garcia-Closas, Louise A. Brinton, M. Patricia Madigan, and Mark E. Sherman. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev (2004), 13(10):1558-1568.

- The interaction of oestrogen receptor status and pathological features with adjuvant treatment in relation to survival in patients with operable breast cancer: a retrospective study of 2660 patients D M Barnes, R R Millis, C E Gillett, K Ryder, D Skilton, I S Fentiman and R D Rubens. Rewiev. Endocrine-Related Cancer (2004), 11: 85–96.
- -Aberrant Methylation of the Estrogen Receptor and E-Cadherin 5* CpG Islands Increases with Malignant Progression in Human Breast Cancer. Sharyl J. Nass, James G. Herman, Edward Gabrielson, Philip W. Iversen, Fritz F. Parl, Nancy E Davidson and Jeremy R. Graff Cancer Res (2000), 60: 4346–4348.
- -Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage Kiyotsugu Yoshida and Yoshio Miki 866–871 Cancer Sci. (2004), 95:866-871.
- -Stable 'portrait' of breast tumors during progression: data from biology, pathology and genetics M Lacroix, R-A Toillon and G Leclercq. *Endocrine-Related Cancer* (2004), 11: 497–522.
- Histopatological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families H Errola, P Heikkla, A Tamminen, K Aittomaki, C Blomqvist and H Nevanlinna *Breast Cancer Res* (2004), 7(1):93-100.
- Contribution of BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations to the incidence of breast cancer in young women: results from a prospective population-based study in France

 V Bonadona, OM Sinilnikova, S Chopin, AC Antoniou, H Mignotte, P mathevet et al *Gene Chromosome & Cancer (2005),*43:404-413
- Role of BRCA gene dysfunction in breast and ovarian cancer predispsition. R.Scully. Breast Cancer Res 2000, 2: 324-330

- -BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. PL Welcsh, MC King. Human Molecular Genetisc, 2001,1(7) 705-715
- An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, trascriptional effects, and patient survival LD Miller, J Smeds, J George, VB Vega, L Vergara, A Ploner ed al. PNAS (2005), 102: 13550-13555.
- Prognostic significance of mutations to different structural and functional regions of the p53 gene in breast cancer B Powell, R Soong, B lacopetta, R Seshadri, DR Smith Clin Cancer Res. (2000), 6:443-451
- p53 mutations and expression in breast carcinoma in situ J Lukas, N Niu, MF Press Am. J. Pathol (2000), 156:183-191
- Mutational spectrum of p53 mutation in primary breast and ovarian tumors. A.Feki, I Irminger-Finger.
 Critical Rewievs in Oncology Hematology 52 (2004) 103-116
- The HER-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target therapy
- Her-2/neu and breast cancer S Kaptain, LK Tan, B Chen *Diagnostic Mol. Pathol.* (2001), 10:139-152. JSRoss, JA Fletcher, GP Linette, J Stec et al *The Oncologist* (2003), 8:307-325
- -Detection of HER-2/neu (c-erb B-2) DNA amplification in primary breast carcinoma H Tsuda, F Akiyama, H Terasaki, et.al *Cancer* (2001), 92:2965-74.
- HER-2/neu signal transduction in human breast and ovarian cancer. DM Reese, DJ Slamon. Steem cells 1997, 15:1-8

- -le immagini utilizzate in questa presentazione sono tratte dalle seguenti fonti:
- M.D. Abeloff, J.O. Armitage, J.E. Niederhuber, M.B. Kastan, W.G. McKenna. Clinical Oncology 3° edition. 2004: 1877-1966.
- Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G, Valagussa P. Medicina oncologica. Ed. Masson 2005
- Oncologia medica pratica. M.Lopez. Società Editrice Universo. Edizione 2005
 - Alcune delle immagini sono state tratte dagli articoli riportati in bibliografia.