

Atti della Accademia Lancisiana

Anno Accademico 2023-2024

Vol. 68, n° 3, Luglio - Settembre 2024

Settimana per la Cultura

Premio "Giovanni Maria Lancisi" – Anno Accademico 2022-2023

09 aprile 2024

Tesi di Laurea: "Impatto clinico della caratterizzazione genomica del carcinoma mammario" (Sintesi)

A. Capozzi

Introduzione

Il tumore della mammella è attualmente il tumore maligno più frequente nel sesso femminile e la prima causa di morte per cancro nelle donne in tutto il mondo. In Italia nel 2023 si sono registrate 55.900 nuove diagnosi nelle donne, mentre i dati sulla mortalità nel 2022 per questo tumore riportano 15.500 decessi¹. Diversi sono i fattori di rischio associati allo sviluppo di questa patologia: alcuni di tipo genetico, come mutazioni ereditarie, altri legati allo stile di vita, come obesità, fumo, alcol e terapie ormonali².

Dal punto di vista morfologico, la World Health Organization riconosce diversi istotipi di carcinoma invasivo della mammella, raggruppati in due categorie: istotipo "*no special type*" (N.S.T.) e istotipi "*special type*". Con N.S.T. si intende il carcinoma duttale invasivo, ovvero un tumore maligno a differenziazione ghiandolare che nasce a partire dal sistema dutto-lobulare della mammella; questo è l'istotipo più frequente a livello epidemiologico (40-75%). Con istotipi "speciali" si intendono varie entità di carcinoma caratterizzate da tratti morfologici e biologici propri. Questi istotipi rappresentano circa il 25% dei casi, comprendendo l'istotipo lobulare, il carcinoma mucinoso, il carcinoma tubulare, il carcinoma papillare, oltre ad altre entità più rare^{2, 3}.

Clinicamente, il tumore della mammella si presenta alla palpazione come un nodulo duro, unilaterale, fisso e non dolente. Esami di imaging, tra cui mammografia, ecografia e risonanza magnetica, consentono di approfondire il quadro clinico; la successiva diagnosi anatomopatologica, su biopsia della lesione o resecato chirurgico, permette di definire l'inquadramento diagnostico con certezza. È essenziale che il referto anatomopatologico contenga precise informazioni utili ai fini prognostici: la dimensione del tumore, l'istotipo, la presenza di invasione vascolare, il grado istologico di Nottingham, la presenza di metastasi linfonodali. In aggiunta, viene fornita la valutazione dell'espressione del recettore degli estrogeni (ER) e del progesterone (PgR), della proteina Ki67 e dello stato di HER2⁴. Questi ultimi quattro parametri sono essenziali ai fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie oncologiche, risultando cruciali per le successive scelte terapeutiche.

Inoltre, i fattori suddetti (ER, PGR, Ki67 e Her2) sono utilizzati come metodo surrogato per stabilire il sottotipo molecolare delle neoplasie mammarie.

Lo studio molecolare delle neoplasie è nei fatti l'attuale frontiera della classificazione dei tumori. Infatti, si è compreso che la sola valutazione morfologica (ossia effettuata al microscopio ottico) non è di per sé sufficiente per stabilire con certezza il comportamento delle neoplasie.

Descritti per la prima volta da Perou et al. nel 2000, sono stati definiti quattro sottotipi molecolari del tumore della mammella: LUMINAL A, LUMINAL B, HER2-enriched e BASAL-LIKE⁵. Questa classificazione molecolare è stata definita attraverso la valutazione dell'espressione di 50 geni specifici. Un algoritmo consente di catalogare ogni tumore mammario nell'esatta classe molecolare di appartenenza. Purtroppo i test molecolari non sono universalmente applicati per la definizione classificativa del carcinoma mammario a causa della scarsa disponibilità di strumentazioni tecnologicamente avanzate nonché per i costi che questo approccio comporta⁶.

Pertanto, fino ad ora, l'espressione proteica attraverso metodiche immunoistochimiche ha rappresentato un surrogato, considerato sufficientemente coerente, della classificazione molecolare.

I tumori LUMINAL si definiscono per l'espressione del recettore degli estrogeni (ER), similmente alle cellule luminali delle unità dutto-lobulari. Il sottotipo LUMINAL A è il più frequente (40-55%); ciò che permette di distinguere il LUMINAL A dal LUMINAL B (che rappresenta il 10% dei casi) è l'indice proliferativo (Ki67), più alto in quest'ultimo sottotipo; i tumori LUMINAL B possono inoltre essere definiti per amplificazione del gene codificante per la proteina HER2, recettore tirosin-chinasico per la proliferazione cellulare. Di contro, i tumori non-LUMINAL non esprimono ER, e comprendono: i tumori HER2-enriched (10-15%), che presentano amplificazione del gene HER2, e i tumori BASAL-LIKE (20%), che presentano espressione di citocheratine ad alto peso molecolare normalmente espresse nello strato basale delle unità dutto-lobulari, unitamente a negatività per ER, PgR e per amplificazione del gene di HER2; pertanto, questi ultimi vengono anche definiti come "triplo-negativi". Questa classificazione ha un importante significato prognostico e predittivo di risposta a specifici trattamenti: i tumori non-LUMINAL ed i tumori LUMINAL B hanno indicazione alla chemioterapia, mentre nei tumori LUMINAL A la chemioterapia potrebbe essere evitata; i tumori LUMINAL trovano indicazione per l'ormonoterapia; la presenza di amplificazione di HER2 permette il ricorso a terapie a bersaglio molecolare rivolte contro la proteina iperespressa⁶.

Più recentemente, con il decreto 18 maggio 2021 del Ministero della Salute, i test di profilazione genomica del tumore della mammella sono stati introdotti nella pratica clinica: si tratta di test multigenici che, sfruttando metodiche molecolari diverse, analizzano l'espressione genica della neoplasia. Inoltre, il Decreto 18 maggio 2021 stabilisce le modalità di accesso ai test genomici, con il fine di valutare il beneficio addizionale della chemioterapia aggiunta alla terapia ormonale di base nelle pazienti ER-positive e HER2-negative con tumore in stadio precoce. Il decreto menzionato definisce inoltre i termini della rimborsabilità dei test genomici: escludendo dalla rimborsabilità dei test molecolari le pazienti rientranti nelle categorie "a basso rischio" ed "ad alto rischio", vengono stabiliti i parametri per la definizione della categoria "a rischio intermedio", che può accedere alla rimborsabilità⁷ (Fig. 1).

Tra i vari test genomici, *Oncotype DX* è quello con maggiori evidenze e per questo maggiormente raccomandato dalle linee-guida internazionali; si basa sulla metodica RT-PCR (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) per l'analisi degli mRNA di 21 geni principali, eseguita su campioni tumorali fissati in formalina e inclusi in paraffina. L'analisi è svolta da un unico centro laboratoristico di riferimento della *Genomic Health, Inc*, Stati Uniti⁸ (Fig. 2).

Basso rischio	Alto rischio
Le seguenti 5 caratteristiche	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche
G1 T1 (a-b)* Ki67<20% ER>80% N negativo	G3 T3 T4 Ki67>30% ER<30% N positivo (>3 linfonodi non indicazione al test)
*In caso di T1a non è indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli	

Fig. 1. Criteri di esclusione al test genomico secondo il decreto 18 maggio 2021 del Ministero della Salute.

<i>Proliferazione</i>	Ki67, STK15, Survivin, Ciclina B1, MYBL2
<i>Invasione</i>	Stromelysin 3, Cathepsin L2
<i>HER2</i>	GRB7, HER2
<i>Estrogeni</i>	ER, PgR, Bcl2, SCUBE2
<i>Altri</i>	GSTM1, BAG1, CD68
<i>Housekeeping</i>	Beta-actin, GAPDH, RPLPO, GUS, TFRC

Fig. 2. Geni analizzati da Oncotype DX.

L'algoritmo del test restituisce tre differenti parametri:

1. il *Recurrence Score* (RS), punteggio che va da 0 a 100; tale punteggio correla direttamente con il rischio di recidiva a distanza dopo 9 anni dalla diagnosi, nelle pazienti con tumore ER-positivo e linfonodi negativi trattate solo con ormonoterapia adiuvante;
2. il *Recurrence Risk* (rischio di recidiva a distanza in percentuale);
3. la percentuale di beneficio assoluto della chemioterapia.

Questo test è oggi raccomandato per le pazienti con tumore ormono-reattivo in stadio precoce e con un massimo di 3 linfonodi positivi⁶. Il *trial TAILORx* (*Trial Assigning Individualized Options for Treatment*) è uno studio prospettico che ha validato e approfondito il campo di utilizzo di questo test, insieme alla modalità di interpretazione del suo risultato⁹. Il trial ha dimostrato che il test genomico aiuta a identificare correttamente le pazienti che possono evitare la chemioterapia; in particolare, ha dimostrato che la chemioterapia non aggiunge un vantaggio in termini di sopravvivenza nelle pazienti con più di 50 anni e RS pari o inferiore a 25 e nelle pazienti con meno di 50 anni e RS pari o inferiore a 15¹⁰, pertanto risulta un trattamento evitabile. Altri esempi di test genomici oggi disponibili sono *Prosigna*, *MammaPrint*, *EndoPredict*. *Prosigna* valuta l'espressione di un pannello di 50 geni principali (PAM50)¹¹. Si basa sulla tecnologia *NanoString* per analizzare l'espressione di RNA dei 50 geni restituendo una precisa classificazione molecolare del tumore. Inoltre, elabora il *Risk of Recurrence* (ROR) score, con un punteggio compreso tra 0 e 100, che correla con il rischio di metastasi a distanza dopo 10 anni dalla diagnosi¹². *MammaPrint* (Agendia, Amsterdam, the Netherlands) si basa invece su un *microarray* che valuta l'espressione di 70 geni e divide le pazienti in due gruppi in base al rischio di recidiva (alto vs basso rischio). Il *BluePrint* è un *assay* che si associa generalmente al *MammaPrint*; trattasi di un test molecolare che valuta l'espressione di 80 geni e permette di definire il genotipo intrinseco del tumore; secondo alcuni studi, questi ultimi due test potrebbero di predire la sensibilità alla chemioterapia e la sopravvivenza a 5 anni in maniera più precisa e accurata rispetto all'approccio tradizionale basato sulla classificazione con immunohistochimica/FISH¹³. In ultimo, il test *EndoPredict* valuta l'espressione di 12 geni; è impiegato nelle pazienti ER-positive e HER2-negative in post-menopausa, indipendentemente dallo stato linfonodale. Questo test si basa sulla metodica RT-PCR quantitativa su campioni fissati in formalina e inclusi in paraffina; restituisce un EP score che, combinato con dimensione tumorale e stato linfonodale, determina l'*EPclin score*, con valenza prognostica di recidiva nei 10 anni successivi alla diagnosi¹⁴.

Obiettivo dello studio

Nell'ottica di una Medicina personalizzata, i test genomici sono stati un'importante novità nel trattamento della paziente con carcinoma mammario in stadio precoce. La valutazione delle caratteristiche biologiche intrinseche della neoplasia, infatti, consente di guidare le decisioni terapeutiche. L'obiettivo principale del

presente studio è stato analizzare l'impatto dei test genomici sulle scelte terapeutiche rispetto al solo utilizzo dei fattori tradizionali, ovvero dati clinici, istologici e immunoistochimici (ER, Ki67, HER2). Per raggiungere questo obiettivo, si è voluto confrontare i risultati ottenibili tramite test genomico *Oncotype DX*, certamente il più utilizzato tra i test genomici disponibili, con quelli derivanti da un approccio "classico", ovvero quanto utilizzato nell'era pre-test genomici.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su una coorte consecutiva di 244 pazienti di sesso femminile in trattamento presso la Fondazione Policlinico Campus Bio-Medico, Roma. Tutte le pazienti erano affette da tumore ER-positivo e HER2-negativo e hanno eseguito il test *Oncotype DX* nel periodo 2020-2022. Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: istotipo tumorale, valore ER, stato di HER2 (0,1+, 2+) e Ki67 in immunoistochimica, tipologia di prelievo su cui è stata eseguita la valutazione immunoistochimica dei fattori predittivi (*core biopsy* vs resecato chirurgico), numero di linfonodi positivi, grado tumorale (G), dimensione del tumore, eventuale multifocalità, dati anatomopatologici standard (pT, pN). Dal referto *Oncotype DX* sono stati raccolti i seguenti dati: *Recurrence Score* (RS), rischio di recidiva e beneficio della chemioterapia. In base al risultato del test, le pazienti sono state divise in 5 gruppi: 1) "nessun beneficio della chemioterapia", 2) "beneficio <1%", 3) "il beneficio non può essere escluso", 4) "beneficio pari a circa il 15%", 5) "beneficio >15%". I primi due gruppi riuniscono le pazienti in cui la chemioterapia non è indicata, mentre gli ultimi tre quelle con chemioterapia indicata.

Per l'approccio clinico-patologico classico, è stato utilizzato il nomogramma online PREDICT 2.2 (accessibile alla fonte: <https://breast.predict.nhs.uk>) che normalmente viene utilizzato in pratica clinica per standardizzare le decisioni terapeutiche sulla base dei parametri clinici. PREDICT 2.2 restituisce per la singola paziente il vantaggio dato dal trattamento chemioterapico sulla base dei seguenti parametri: età, stato menopausale, ER, HER2, Ki67, dimensione tumorale, grado tumorale (G), numero di linfonodi positivi, presenza di micrometastasi. L'algoritmo restituisce il PREDICT score, ossia un valore percentuale che definisce il beneficio alla chemioterapia in aggiunta al trattamento ormonale per la singola paziente in valutazione¹⁵: le pazienti con score <3% rappresentano il gruppo con chemioterapia non indicata, mentre quelle con score >5% trovano indicazione alla chemioterapia. Le pazienti con PREDICT score compreso tra 3 e 5 sono classificate a beneficio borderline.

Per tutte le pazienti dello studio sono stati calcolati i singoli PREDICT score. Ai fini dello studio, in linea con la prassi oncologica, la chemioterapia è stata considerata come scelta terapeutica anche nelle pazienti con risultato borderline.

L'analisi statistica per i parametri considerati e per il confronto tra test genomici e PREDICT 2.2 è stata eseguita con *software* SPSS 27 (Chicago, SPSS Inc.)

Risultati e discussione

Dati clinico-patologici. L'età media del gruppo di pazienti è di 54 anni; il valore medio di ER è risultato pari al 90%, mentre il valore medio di Ki67 è risultato 24,7%. 81/244 pazienti (33%) presentano positività linfonodale e 29/244 pazienti (12%) presentano diagnosi di carcinoma multifocale. I fattori prognostici immunoistochimici sono stati determinati su campione chirurgico in 179/244 pazienti (73%), mentre in 64/244 pazienti (26%) sono stati determinati solo su *core biopsy*; di un caso non è stato possibile reperire questa informazione. Le pazienti HER2-low (risultato in immunoistochimica pari a 1+ o 2+ non amplificato) sono risultate 137/244 (56%) (Fig. 3).

Trattamento oncologico. 68/244 pazienti (28%) hanno ricevuto indicazione alla chemioterapia sulla base del risultato *Oncotype DX*; di contro, PREDICT 2.2 ha indicato l'opportunità al trattamento chemioterapico in

131/244 (54%). Dal nostro studio emerge che in 81/244 in cui PREDICT 2.2 avrebbe raccomandato il trattamento chemioterapico, *Oncotype DX* non ha dato indicazione alla chemioterapia: queste pazienti hanno potuto evitare la chemioterapia grazie al ricorso al test genomico. Ciò suggerisce una maggiore capacità del test genomico di far “risparmiare” un trattamento senza beneficio alle pazienti, risultando così decisivo nel loro destino terapeutico (Fig. 4).

Caratteristiche	Valore assoluto	Valore %	Caratteristiche	Valore
Totale pazienti	244	-	Età	
N +	81	33%	Media (anni)	54
Multifocalità	29	12%	Range (anni)	31-75
HER2-low	137	56%	ER	
IHC surg	179	73%	Media (%)	90
IHC core	64	26%	Range (%)	10-100
			Ki67	
			Media (%)	24,7
			Range (%)	2-65

Fig. 3. Caratteristiche delle pazienti.

Chemioterapia secondo <i>Oncotype DX</i>				
		No	Si	Totale
Chemioterapia secondo PREDICT 2.2	No	95	18	113
	Si	81	50	131
Totale		176	68	244

Fig. 4. Tavola di contingenza: indicazione alla chemioterapia secondo *Oncotype DX* e secondo PREDICT 2.2.

Ricordiamo infatti che i test genomici analizzano l’espressione di decine di geni, laddove invece l’immunoistochimica rappresenta un surrogato per la valutazione dell’espressione di soli quattro geni principali (ER, PgR, HER2, Ki67); questa è probabilmente la spiegazione alla base della diversa sensibilità dei due approcci.

Il RS medio è risultato 18,35, mentre il PREDICT 2.2 score medio è risultato 3,57. Dal nostro studio è emersa una correlazione positiva e significativa tra RS e PREDICT 2.2 score ($rs=0,189$, $p<0,01$). Questo dimostra che l’approccio “clinico-patologico” per determinare la scelta terapeutica mantiene di per sé una sua validità clinica. Infatti, le differenze riscontrate tra *Oncotype DX* e PREDICT 2.2 sono ricadute esclusivamente nel gruppo PREDICT score intermedio. In altre parole, è risultato che per valori molto bassi o molto alti di PREDICT 2.2, il nomogramma è sufficientemente appropriato per dare indicazioni circa la scelta terapeutica, ma che allo stesso tempo per valori intermedi è auspicabile l’utilizzo di un test genomico per un corretto orientamento terapeutico.

L’indicazione alla chemioterapia secondo *Oncotype DX* è risultata correlata alla positività linfonodale ($rs=0,202$, $p<0,01$), al G tumorale ($rs=0,243$, $p<0,01$) e a ER ($rs=-0,215$, $p<0,01$). Inoltre, RS è risultato fortemente correlato con ER ($rs=-0,289$, $p<0,01$), tale per cui valori minori di ER predicono valori maggiori di RS (Fig. 5, 6).

Chemioterapia secondo Oncotype DX				
		No	Si	Totale
G	1	15	0	15
	2	100	28	128
	3	61	40	101
Totale		176	68	244

Fig. 5. Tavola di contingenza: G e indicazione alla chemioterapia secondo Oncotype DX.

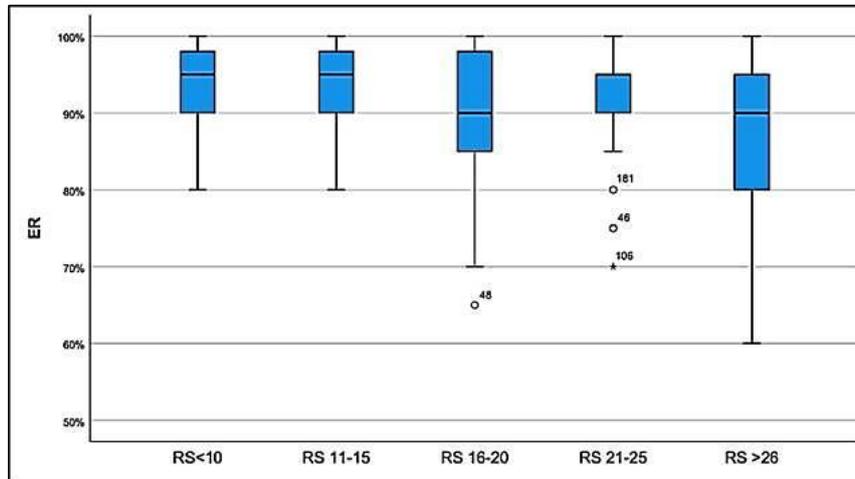


Fig. 6. Correlazione tra ER e RS.

Delle pazienti i cui fattori prognostici immunohistochimici sono stati determinati su campione chirurgico (179/244), 54/179 (30%) hanno avuto indicazione alla chemioterapia secondo *Oncotype DX*; nelle pazienti in cui la determinazione è stata eseguita solo su *core biopsy* (64/244), l'indicazione alla chemioterapia si è avuta in 14/64 casi (22%). L'analisi ha dimostrato una correlazione tra prelievo bioptico e valori maggiori di ER ($p < 0,01$) e HER2 ($p < 0,05$), portando a ipotizzare quindi che il campione bioptico possa associarsi ad una sovrastima di questi fattori. Viceversa, valori maggiori di Ki67 sembrano correlare con la valutazione su campione chirurgico ($p < 0,01$), suggerendo una sottostima di tale parametro su campione bioptico. Questi dati risultano di estremo rilievo perché sottolineano l'importanza del tipo di campione da valutare (bioptico vs chirurgico) ai fini del calcolo del beneficio ai trattamenti chemioterapici.

È emersa inoltre una correlazione tra l'età della paziente e il G tumorale ($r_s = 0,138$, $p < 0,05$) e tra età e dimensione tumorale ($r_s = 0,210$, $p < 0,01$): questo potrebbe essere dovuto al ritardo diagnostico nelle pazienti più anziane, che avrebbero un accesso più tardivo al percorso diagnostico-terapeutico. È stata rilevata anche una correlazione tra multifocalità e positività linfonodale ($r_s = 0,171$, $p < 0,01$), probabilmente ricollegandosi entrambe all'espressione di una patologia sottostante più aggressiva.

Conclusioni

I test genomici sono stati un'importante novità nel trattamento della paziente con carcinoma mammario in stadio precoce. Nell'ottica di una Medicina personalizzata, infatti, che mira sempre di più al trattamento ottimale del singolo paziente nelle sue caratteristiche, questi test hanno rivoluzionato l'approccio clinico-terapeutico, consentendo di guidare le scelte dell'oncologo sulla base delle caratteristiche biologiche intrinseche del tumore. Nel nostro lavoro, il confronto dei risultati di *Oncotype DX* con quelli ottenuti tramite PREDICT 2.2 ha messo in risalto che 81/244 pazienti della nostra casistica hanno potuto evitare la chemioterapia grazie al ricorso al test genomico, in quanto un approccio "classico" avrebbe portato alla sua

indicazione. La nostra analisi ha inoltre permesso di fare luce su alcuni aspetti relativi al RS ottenibile con *Oncotype DX* e sulla sua relazione con parametri clinico-patologici (ER, G, Ki67, N+). Molti sono i quesiti ancora aperti sulle possibilità di impiego di un test genomico, su quale posto possano occupare in questo scenario gli algoritmi clinici, come PREDICT 2.2, e su quali parametri clinico-patologici si possa basare maggiormente la previsione del RS. Il nostro studio, ad esempio, evidenzia una correlazione tra RS e G tumorale, così come anche tra RS e ER, pertanto ulteriori studi sono necessari per approfondire la relazione tra questi parametri e il RS.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM-AIRTUM-Siapec-Iap. I numeri del cancro in Italia 2023. Brescia: Intermedia editore, 2023.
2. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, vol. 2: Breast Tumours 2019: 82-7.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Vol. II. Malattie degli organi e degli apparati. 9 Ed. Trento: Edra, 2017; 1026-36.
4. Labianca R, Cascinu S. La medicina oncologica. Diagnosi, terapia e gestione clinica. Trento: Edra, 2013; 262-69.
5. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406: 747-52.
6. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol 2021; 32: 1216-35.
7. Ministero della Salute. Decreto 18 maggio 2021 “Modalità di riparto e requisiti di utilizzo del fondo per i test genomici per il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio precoce”. Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 161 del 07/07/2021.
8. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. N Eng J Med 2004; 351: 2817-26.
9. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6: 367-74.
10. Sparano JA, Gray RJ, Makowwer DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. N Eng J Med 2018; 379: 111-21.
11. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009; 27: 1160-7.
12. Lænkholm A, Jensen M, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 735-40.
13. Göker E, Hendriks MP, Van Tilburg M, et al. Treatment response and 5-year distant metastasis-free survival outcome in breast cancer patients after the use of MammaPrint and Blueprint to guide preoperative systemic treatment decisions. Eur J Cancer 2022; 167: 92-102.
14. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. Ann Oncol 2013; 24: 640-7.
15. De Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. Br JCancer 2016; 114: 395-400.

Dott.ssa Alessia Capozzi, Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Sintesi della Tesi di Laurea discussa il 14/06/2023

Relatore: Prof. Giuseppe Perrone, Professore Ordinario di Anatomia Patologica, Università Campus Bio-Medico di Roma

Correlatori:

Prof. Francesco Pantano, Professore Associato di Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico di Roma

Dott.ssa Silvia Maria Rossi, Unità di Ricerca Medicina e Chirurgia, Anatomia Patologica, Università Campus Bio-Medico di Roma

Per la corrispondenza: anicapo21@gmail.com