

G Chir Vol. 27 - n. 11/12 - pp. 422-427
 Novembre-Dicembre 2006

Mastite granulomatosa: problemi di diagnosi e terapia. Presentazione di un caso e revisione della letteratura

M. DE FALCO, D. PARMEGGIANI, G. OLIVA, A. PIATTO, A. ALLOCCA, M. ACCARDO¹, F. CALZOLARI²,
 R. LUCCHINI², C. MISSO², M. RAGUSA³, M. D'AJELLO², A. SANGUINETTI², N. AVENIA²

RASSUNTO: Mastite granulomatosa: problemi di diagnosi e terapia. Presentazione di un caso e revisione della letteratura.

M. DE FALCO, D. PARMEGGIANI, G. OLIVA, A. PIATTO, A. ALLOCCA, M. ACCARDO, F. CALZOLARI, R. LUCCHINI, C. MISSO, M. RAGUSA, M. D'AJELLO, A. SANGUINETTI, N. AVENIA

La mastite granulomatosa è una rara affezione infiammatoria della mammella di origine sconosciuta. La diagnosi viene ottenuta solo con lo studio istopatologico.

Gli Autori riportano il caso di una donna di 41 anni, che si è presentata con multiple tumefazioni della mammella, fortemente dolenti, con ulcerazioni superficiali e secrezioni sero-ematiche; era associata linfoadenopatia ascellare omolaterale.

L'iter diagnostico (ecografia, mammografia, agoaspirati multipli delle lesioni, coltura cellulare e profilo ormonale completo) ha evidenziato un quadro infiammatorio aspecifico e la presenza di cellule atipiche nelle secrezioni del capezzolo e negli agoaspirati delle lesioni periarolari. È stata eseguita la biopsia escissionale. La diagnosi istopatologica ha individuato una mastite granulomatosa, confermando la validità delle scelte diagnostiche e terapeutiche. La biopsia escissionale ha evitato un trattamento eccessivo, salvaguardando inoltre l'aspetto estetico.

SUMMARY: Granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic problems. Case report and review of the literature.

M. DE FALCO, D. PARMEGGIANI, G. OLIVA, A. PIATTO, A. ALLOCCA, M. ACCARDO, F. CALZOLARI, R. LUCCHINI, C. MISSO, M. RAGUSA, M. D'AJELLO, A. SANGUINETTI, N. AVENIA

The granulomatous mastitis is uncommon inflammatory disease of the breast of unknown etiology. The diagnosis is obtained only through histopathology.

We report a case of woman, 41 years old, showing lesions of the breast, that caused strong pain with ulcerations sero-haematic secretion and axillary omolateral lymphadenopathy.

The diagnostic workup (sonography, mammography, multiples FNAB of single lesions, the culture of cells and hormonal profile) showed an inflammatory aspecific lesions with presence of atypic cells in nipple's secretion and in FNAB of periarola lesion.

We performed an excisional biopsy. The histopathologic diagnosis showed a granulomatous mastitis, confirming the validity of our diagnostic and therapeutic choices. The excisional biopsy has allowed to avoid an overreatment and obtain a good aesthetic result.

KEY WORDS: Mastite granulomatosa - Diagnostica per immagini - Biopsia escissionale.
 Granulomatous mastitis - Imaging - Excisional biopsy.

Seconda Università degli Studi di Napoli
 Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
 Anestesiologiche e dell'Emergenza
 V. Divisione di Chirurgia Generale e Tecniche Chirurgiche Speciali
 (Direttore: Prof. U. Parmeggiani)
 Dipartimento di Morfopatologia
²Università degli Studi di Perugia
 A.F.O.I. Endocrinochirurgia
 S.C. Chirurgia Endocrina del Collo e dei Tessuti Molli
 Centro di Riferimento Regionale
 (Direttore: Prof. N. Avenia)
³Università degli Studi di Perugia
 S.C. Chirurgia Toracica
 (Direttore: Prof. G. Daddi)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

La mastite granulomatosa è un'affezione flogistica della ghiandola mammaria rara, benigna, ad etiologia sconosciuta, descritta per la prima volta nel 1972 da Kessler e Wolloch come tumefazione mammaria caratterizzata da infiltrato infiammatorio non associata a trauma, a infezioni specifiche o a materiale esogeno (1). A tutt'oggi sono stati riportati 120 casi nella letteratura internazionale. La sua incidenza, inconsistente nei paesi occidentali, acquista significatività nel sud-est asiatico dove nell'ambito delle patologie mammarie ha una frequenza dello 0,44%. Dati il suo difficile inqua-

drammento diagnostico e la sua relativamente recente caratterizzazione anatomopatologica e clinica, non è sbagliato ritenere la sua incidenza ben maggiore (2, 3). Colpisce nella maggior parte dei casi donne giovani e fertili, più spesso durante il puerperio (4).

Tale processo flogistico, nonostante sia una forma piuttosto rara, ha una grande rilevanza clinica poiché molto spesso presenta caratteri semeiologici e strutturali poco differenziabili da un vero e proprio cancro della mammella (5). Per giungere a diagnosi certa è importante integrare i reperti rilevabili con la diagnostica per immagini e le caratteristiche cliniche con l'esame istopatologico della lesione (6-8).

Il trattamento è generalmente chirurgico e la biopsia escissionale ha un ruolo centrale. Nell'atto operatorio convergono diagnosi e terapia; secondo alcuni Autori ugualmente efficace risulterebbe la terapia conservativa con l'ausilio di corticosteroidi (2).

Riportiamo il caso di una donna giunta alla nostra osservazione in cui gli aspetti clinici, mammografici ed ecografici erano suggestivi per cancro della mammella.

Caso clinico

Donna dell'età di 41 anni, si presenta alla nostra osservazione con voluminosa tumefazione e intenso dolore, sia spontaneo che alla palpazione, nei quadranti inferiori della mammella destra. L'anamnesi familiare e mestruale non evidenzia particolari degni di nota: la paziente è madre di 3 figli, tutti partoriti a termine con gravidanza euclica ed allattati al seno materno; non fa e non ha fatto uso di terapie farmacologiche e/o ormonali prolungate. La paziente riferisce di non aver introdotto nella mammella sostanze estranee a scopo correttivo estetico, né di aver subito lesioni traumatiche.

La paziente fa risalire l'inizio dell'attuale sintomatologia a circa sei mesi prima, quando notò la comparsa nel QSE della mammella destra di una tumefazione originariamente delle dimensioni di un pisello, che crebbe di volume rapidamente aprendosi spontaneamente e dando origine ad un tramite fistoloso, con completa risoluzione della sintomatologia dolorosa. Dopo circa due mesi, però, comparve un'analoga tumefazione nel QIE della stessa mammella, la cui mancata risoluzione spontanea ha motivato la paziente al ricovero per ulteriori accertamenti.

All'esame obiettivo generale la paziente appare in buone condizioni di salute. L'esame locale della mammella destra evidenzia la presenza di aree iperemiche, calde al tatto, a margini non perfettamente definiti, localizzate nel QIE e nel QII, cui alla palpazione corrispondono formazioni grossolanamente sferiche del volume di una nocciola, fluttuanti e dolenti alla palpazione, fisse ai piani superficiali e in parte ai piani profondi. In sede periareolare superiore è presente altra tumefazione con analoghe caratteristiche fisiche, del volume di un chicco d'uva, ulcerata, secerne, dolente al tatto. Si rileva inoltre ulteriore secrezione monorifiliale siero-ematica alla spremitura del capezolo. Alla palpazione del cavo ascellare omolaterale è possibile apprezzare diverse formazioni, di dimensioni non superiori a un pisello, di verosimile natura linfonodale. Le altre stazioni linfonodali locoregionali sembrano apparentemente indenni. Viene effettuato un prelievo sia della secrezione perilesionale che della secrezione del capezolo per esame colturale e uno striscio delle stesse per esame citologico; si procede a una serie di

biopsie multiple con ago sottili (FNAB) a carico delle diverse formazioni. Completano l'iter diagnostico la mammografia e l'ecografia, il routinario screening di laboratorio e un completo profilo ormonale.

L'esame ultrasonografico evidenzia multiple aree disomogenee a margini non regolari, ipoecogene, con attenuazione del fascio ultrasonografico in profondità (Fig. 1). L'esame mammografico descrive, in sede paraquadrantale destra, la presenza di un'area focale rotodeggianti radiopaca, delle dimensioni di circa 2 cm, a margini netti nella sua parte anteriore e sfumati nelle restanti porzioni. Tale formazione si associa ad ispessimento del profilo cutaneo del settore infero-esterno e ad ispessimento dell'impalcatura fibrosa con aumento di densità delle strutture circostanti come da imbibizione edematosa (Figg. 2 e 3).

I risultati degli esami di laboratorio così come il profilo ormonale risultano nella norma. I rilievi colturali non evidenziano un agente patogeno micotico e/o batterico e gli esami citologici delle lesioni dei quadranti inferiori non mostrano altro che elementi cellulari flogistici; la citologia relativa alla tumefazione periareolare evidenzia invece atipie cellulari, sia al FNAB sia al citologico della secrezione monorifiliale. Il quadro clinico, mammografico ed ecografico e, infine, il conforto della citologia, tutti fortemente suggestivi di carcinoma mammario, ci hanno motivati ad una verifica istologica delle lesioni.

In base ai protocolli chirurgici tradizionali la paziente sarebbe stata sottoposta ad istologia estemporanea ed eventuale successiva mastectomia radicale secondo Madden modificata con linfoadenectomia di I, II e III livello; abbiamo invece preferito, in base ad un orientamento maggiormente in linea con i progressi della biologia molecolare e dell'immunostochimica, eseguire una biopsia escissionale ampia. L'accesso periareolare, con incisione che ha compreso quasi del tutto l'emici-circonferenza areolare interna, ci ha consentito l'ampia exeresi delle tumefazioni localizzate ai quadranti inferiori, mentre la tumefazione periareolare ha richiesto un prolungamento della linea di incisione tale da circoscrivere i margini ulcerati della stessa. L'escissione comprendeva inoltre un settore di capezolo per l'asportazione completa del dotto interessato. A escissione completata era possibile evidenziare continuità tra le diverse lesioni; nello spazio residuo veniva lasciato a dimora un drenaggio aspirativo.

Il decorso post-operatorio, se si esclude un lieve rialzo termico in I giornata (37,2°C), è da considerarsi nella norma, con rimozione del drenaggio in II giornata e dimissione in III. Il controllo in VIII giornata evidenzia una buona guarigione chirurgica della ferita con un esito plastico eccellente. Si rimuovono quindi la sutura

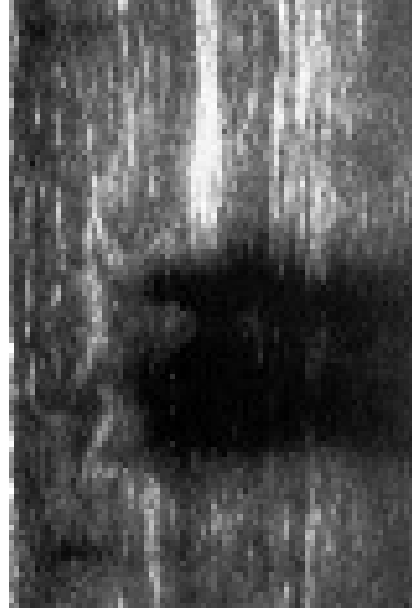


Fig. 1 - Ecografia mammaria. Multiple aree disomogenee a margini non regolari, ipoecogene, con attenuazione del fascio ultrasonografico in profondità.

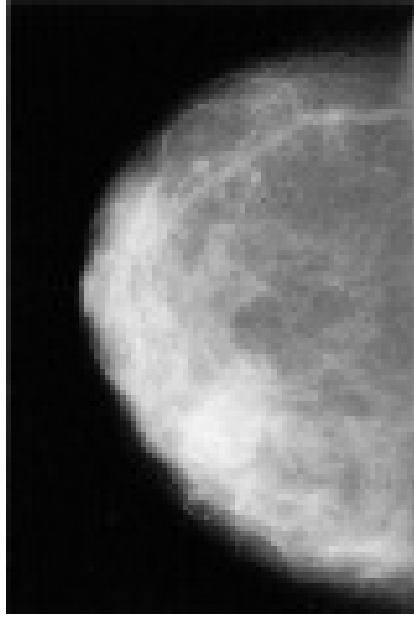


Fig. 2 - Mammografia. Area focale in sede laterale i cui margini sono poco definibili e poco dissociabili dalle strutture parenchimali adiacenti.

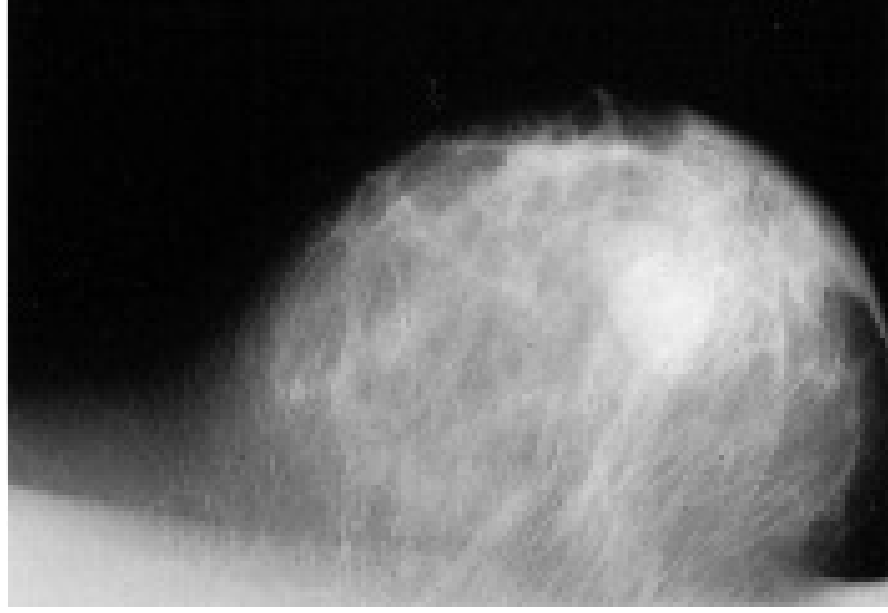


Fig. 3 - Mammografia. Nella proiezione laterale è evidente ispessimento cutaneo in corrispondenza della area focale.

intradermica e i punti in polipropilene. Il controllo a 1 mese conferma il buon decorso post-operatorio e l'ottimo risultato estetico. Riportiamo di seguito la descrizione microscopica e macroscopica.

Reperto macroscopico

Pervennero all'osservazione del patologo due campioni chirurgici prelevati nei quadranti inferiori della mammella destra.

Il primo campione (QE) è delle dimensioni di 5x3 cm; al taglio le superfici di sezione mostrano una formazione scavata priva di pareti proprie, del diametro massimo di 1,5 cm, delimitata da tessuti stromali di aspetto granuloso-emorragico.

Il secondo campione (QI) è delle dimensioni di 4,5x3,5 cm, ricoperto per un lato da losanga cutanea. Le superfici di sezione mostrano, nell'ambito dello stroma mammario, un tramite che dall'epidermide si approfonda nel sottocutaneo. I tessuti circostanti e il tramite sono compatti, e sono costituiti da noduli ben circoscritti.

Vengono eseguiti a carico dei suddetti campioni prelievi multipli, i quali vengono fissati, disidratati, inclusi. Dai blocchetti ottenuti si tagliano sezioni dello spessore di 5 μ colorate con i seguenti metodi: ematossilina-eosina, ematossilina-van Gieson, PAS, Donnicini.

Reperto istopatologico

Nei due campioni l'architettura d'insieme è gravemente compromessa. Tali modificazioni sono provocate dalla presenza di focolai flogistici aventi profilo nodulare; questi sono variabili per dimensioni e per caratteri architettonici riferibili alla fase evolutiva. In alcuni campi, più gravemente coinvolti, si rileva un processo di confluenza tra noduli adiacenti con la conseguente completa cancellazione delle strutture ghiandolari preesistenti.

Ognuno di tali noduli ha una propria architettura interna e in nessuno di essi sono presenti aree di necrosi. Tutti hanno quote di elementi cellulari disposti grosso modo a strati concentrici con nette variazioni della densità cellulare: quelli ipercellulari sono di data recente, quelli ipocellulari sono di vecchia data; i primi sono formati di cellule epitelioidee, cellule giganti plurinucleate e da linfociti, mentre i secondi contengono, anche se in quantità minima, gli stessi elementi con l'aggiunta di fibroblasti e di un progressivo processo di fibrosi (Fig. 4). La maggior parte di tali noduli è centrata da una struttura lobulare o da un vaso di piccolo calibro. I lobuli ed i durtuli terminali coinvolti sono infiltrati da neutrofilii ed evidenziano alterazioni delle pareti: la membrana basale è ispessita o all'opposto è frammentata; gli epitelii sono pluristratificati, hanno citoplasma rigonfio e nucleo vescicoso (Fig. 5).

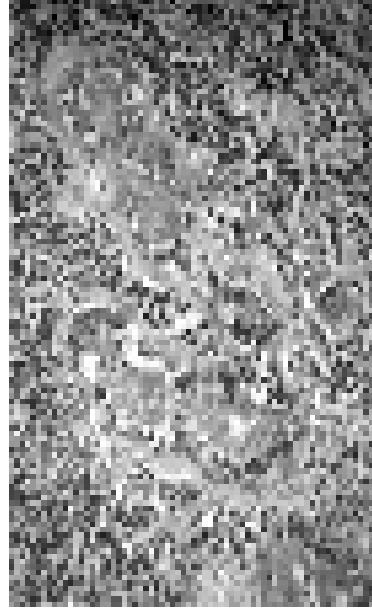


Fig. 4 - Esame istologico. Dotto terminale e strutture lobulari sono circondati da infiltrati flogistici linfo monocitari. Lo stroma appare dissociato da edema (EE, 120x).

Discussione

La mastite granulomatosa (MG) è una condizione clinico-patologica relativamente ben definita, piuttosto rara, che colpisce maggiormente le donne in epoca

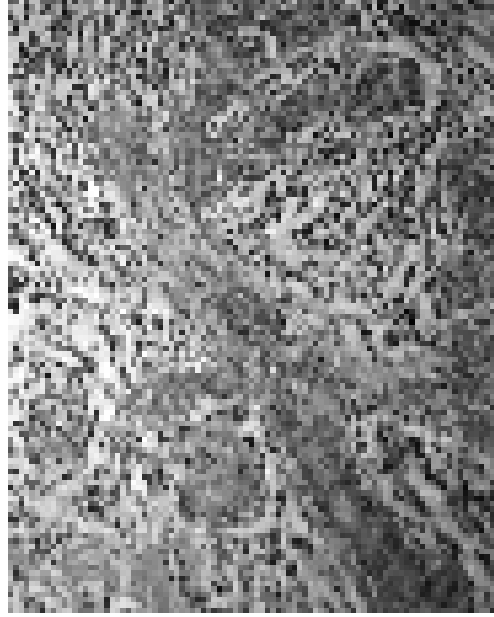


Fig. 5 - Esame istologico. Dotto terminale ectasico circondato da cumuli densi di elementi mononucleati. La membrana basale delle strutture è diffusamente ispessita e gli epiteli hanno subito un processo proliferativo (PA.S, 200x).

fertile e più frequentemente durante il puerperio; abbiamo riscontrato in letteratura un solo caso di insorgenza in età matura (4). Non si associa al fumo o ad eventuali trattamenti ormonali e non presenta tendenza a localizzarsi a un quadrante o a una mammella in particolare. La lesione è generalmente unilaterale, ma sono stati riportati casi di lesioni bilaterali (2, 4).

Da un punto di vista etipatogenetico, si ritiene che sia la conseguenza di una risposta autoimmunitaria localizzata, scatenata da fenomeni di stravasamento di secreto duttale (proteine e/o lipidi) e si riscontra perciò più frequentemente in situazioni che determinano un prolungato stato secretivo duttale, come in casi di iperprolattinemia (farmaco-indotta o da microprolattinoma), di squilibrio ormonale o nel post-partum (4, 9, 10).

Questa flogosi mammaria costituisce un'evenienza patologica priva di caratteristiche semeiologiche patologiche, spesso indistinguibile dal carcinoma mammario sia dal punto di vista clinico che dei reperti rilevabili agli esami diagnostici (10).

Clinicamente esordisce con l'evidenza di un nodulo o di una area di indurimento mammario, in presenza o meno di dolore spontaneo o alla pressione (5).

L'ecografia può evidenziare una tumefazione a margini irregolari con multiple connessioni tubulari in oltre il 50% dei casi, mentre mostra strutture ipoecogene singole o multiple a morfologia tubulo-nodulare nel 30%, ed infine una diminuita ecogenicità parenchimale focale e/o segmentale con ombreggiatura acustica nel 20%; una linfadenopatia satellite è dimostrabile ecograficamente nel 60% dei casi (6, 8). Non bisogna però dimenticare che, sebbene con scala di grigi e con amplificazione power-Doppler del segnale

possa in alcuni casi mostrare dei rilievi specifici, l'ultrasonografia richiede sempre e comunque la verifica istologica per la diagnosi di certezza (11).

Rilievi mammografici frequenti sono invece asimmetria di densità, con margini mal definiti nel 40% dei casi, tumefazioni definibili come patologiche nel 10% dei casi, mentre nella maggior parte dei casi si possono riscontrare alterazioni flogistiche aspecifiche o non degne di nota (6, 8).

Nel caso giunto alla nostra osservazione abbiamo verificato come sia l'esame mammografico, in cui si evidenzia estesa ed irregolare densità asimmetrica della mammella, che l'ecografia, in cui si rileva un'area focalmente disomogenea ed ipoecogena, siano fortemente suggestivi di cancro. Inoltre, come in altri riportati in letteratura, l'esame citologico per agoaspirazione risulta essere altrettanto dubbio poiché, pur rilevando correttamente cellule della serie infiammatoria, rileva anche elementi epiteliali con note di atipia, non agguando nessun ulteriore rilievo utile ai fini della diagnosi differenziale tra processo flogistico e carcinoma (12-14). Solo dopo l'asportazione chirurgica e il successivo esame istologico della lesione abbiamo potuto risolvere con certezza la diagnosi differenziale con il carcinoma della mammella.

Vogliamo sottolineare l'importanza che, tanto nella nostra esperienza quanto nella letteratura scientifica, ha acquisito la biopsia escissionale. Tale procedura rappresenta per la MG sia un atto chirurgico terapeutico che accettabile sia la procedura diagnostica di scelta. Resta invece da valutare il ruolo dell'esame istologico estemporaneo, che a nostro modo di vedere potrebbe in alcuni casi non dirimere affatto i dubbi sollevati dalla diagnostica preoperatoria, ma spingere addirittura a un'overreatment, costringendo il chirurgo ad un'operazione più estesa e demolitiva (15, 16).

Per quanto attiene alla possibilità per tali lesioni di un approccio medico conservativo, è descritto l'utilizzo di prednisolone 20 mg x 3/die per 6 settimane per os oppure a dosaggi più bassi, ma per periodi più prolungati (2). Questo comportamento presenta, oltre agli effetti collaterali correlati a una intensa e/o lunga somministrazione di cortisonici, un tasso di recidive altissimo, superiore al 50%, oltre alla scarsa compliance della paziente (2).

Conserviamo pertanto un certo scetticismo di fronte alla terapia medica per una lesione la cui natura resta in genere mascherata e la cui terapia chirurgica, data la sua finalità conservativa, presenta un discomfort minimo, con un'ottima tolleranza alle procedure anestesiologiche (anestesia locale), una degenza minima (per lesioni piccole anche day-surgery), un tasso di complicanze e di recidive basso e, infine, ma non meno importante, un ottimo risultato estetico (15, 16).

Conclusioni

La mastite granulomatosa, anche se rara, va sempre considerata nelle possibilità diagnostiche differenziali di formazioni mammarie. L'aspecificità dei reperti iconografici porta alla necessità, sottolineata da molti autori, di una conferma istopatologica per la diagnosi finale.

Come si evince dall'anamnesi, dagli esami di laboratorio, dalle colture batteriologiche e dalla diagnosi istopatologica, il nostro caso di mastite granulomatosa ha i caratteri della forma idiopatica.

L'esame microscopico mette in evidenza due caratteri degni di attenzione: il primo di essi scaturisce dal raffronto dei noduli di data recente (con solo cellule linfocitarie) e quelli di media e vecchia data (con granulomi); è evidente che il processo mastitico inizia come lesione sostenuta da cellule immunocompetenti e successivamente evolve in un processo granulomatoso con caratteri polimorfi. Questi caratteri e questo percorso evolutivo sono tipici delle lesioni che si realizzano con meccanismi autoimmuni (9). Il secondo aspetto riguarda il comportamento degli epitelii dei lobuli e dei durtuli terminali. Nei noduli di data recente gli epitelii appaiono in attività proliferativa e sono pu-

ri-stratificati; nei focolai di media e vecchia data il processo granulomatoso provoca la loro lisi e si sostituisce ad essi (9).

Confermando pertanto i nostri dubbi dinanzi alla eventualità di un trattamento conservativo medico per tale patologia e i limiti dell'esame estemporaneo, ribadiamo il ruolo centrale della biopsia escissionale che in un unico atto operatorio fa convergere diagnosi e terapia (16).

La necessità di modulare la condotta chirurgica su informazioni più precise sulla patologia da trattare è l'orientamento attuale nelle patologie mammarie: la biologia molecolare (17-19), le metodiche di amplificazione genica con *c-DNA array* (20, 21) e le colorazioni immunohistochimiche (22-24) sono gli strumenti che ci metteranno in condizione di delineare il profilo genetico di una neoplasia, comprendendone il comportamento prognostico e permettendo quindi di adattare la condotta chirurgica più appropriata per quel tipo di tumore. È chiara quindi, in questa ottica, la necessità di fornire all'anatomo-patologo tutto il materiale e il tempo di cui ha bisogno e solo dopo programmare il trattamento chirurgico. È d'altronde questa la condotta più opportuna anche per patologie non neoplastiche, ma la cui natura complessa e spesso incerta può trarre in errore diagnostici e terapeutici.

Bibliografia

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a clinically simulating carcinoma. *Am J Clin* 1972; 58: 642-6.
2. Aziz Firzah Azlina, Zakaria Ariza, Talib Arni, Abdullah Noor Hishman. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic consideration. *Société Internationale de Chirurgie* 2003.
3. Elsidling KE, Khalel EA, Elhag IA, Elksafi ME, Suleiman GM, Hussein AM, El-Hassen AM. Granulomatous mammary disease: ten years' experience with fine needle aspiration cytology. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7(4): 365-9.
4. Laghzaoui Boukaidi M, Ghazli M, Bennani O, Hermas S, Soummami A, Bouhya S, Aderdour M. Granulomatous recurrent mastitis during pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29(1):102-4.
5. Sakurai T, Oura S, Janino H, Yoshimasu T, Kakawa Y, Kimoshita T, Okamura Y. A case of granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002; 9(3): 265-8.
6. Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balci P. Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol* 2001; 11(11):2236-40.
7. Bove F, Bilancio G, De Falco M, Parmeggiani D, Sperlongano P, Barbarisi A, Parmeggiani U. Cancer risk in breast lesion: diagnostic and therapeutic strategy. *Min Chir* 2000; 58(3): 375-83.
8. Han BK, Choe YH, Park JM, Moon WK, Ko YH, Yang JH SJ. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *Am J Roentgenol* 1999; 173(2):317-20.
9. Bassler R. Mastitis: Classification, histopathology and clinical aspect. *Pathology* 1997; 18: 27-36.
10. Memis A, Bilgan I, Ustun EE, Ozdamir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis imaging findings with histopathology correlation. *Clin Radiol* 2002; 57(11): 1001-6.
11. Engin G, Acunas G, Acunas B. Granulomatous mastitis: grayscale and color-Doppler sonographic finding. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 101-6.
12. Yip CH, Jayaram G, Swain M. The value of cytology in granulomatous mastitis. Report of 16 cases from Malaysia. *Aust. N Z J Surg* 2000; 70: 103-5.
13. Kaur AC, Dal H, Muezzinoglu B, Paksoy N. Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case diagnosed with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1999; 43(3): 481-4.
14. Paniecka AW, Krasuski P, Gal E, et al. Granulomatous inflammation of breast in pregnant woman: report of a case with fine needle aspiration diagnosis. *Acta Cytol* 2001; 45: 797-80.
15. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 274-277.
16. Melucci G, Basile MR, Sebastio AM. Mastite granulomatosa cronica: descrizione di un caso. *Radiol Med* 2002 104:483-486.
17. Solit DB, Basso AD, Olshen AB, Scher HI, Rosen N. Inhibition of heat shock protein 90 function down-regulates Akt kinase and sensitizes tumors to Taxol. *Cancer Res* 2003; 63(9): 2139-44.
18. Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF, Bild A, Iversen ES, Liao M, Chen CM, West M,

- Nevins JR, Huang AT. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003; 361(9369):1590-6.
19. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lonning PE, Brown PO, Borresen-Dale AL, Botstein D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(14): 8418-23. Epub 2003 Jun 26.
20. Mackay A, Jones C, Dexter T, Silva RL, Bulmer K, Jones A, Simpson P, Harris RA, Jat PS, Neville AM, Reis LF, Lakhani SR, O'Hare MJ. cDNA microarray analysis of genes associated with ERBB2 (HER2/neu) overexpression in human mammary luminal epithelial cells. *Oncogene* 2003;22(17):2680-8.
21. Bertucci F, Viens P, Tagett R, Nguyen C, Houlgatte R, Birnbaum D. DNA arrays in clinical oncology: promises and challenges. *Lab Invest* 2003;83(3):305-16.
22. Hsu FD, Nielsen TO, Alkushi A, Dupuis B, Huntsman D, Liu CL, Van de Rijn M, Gilks CB. Tissue microarrays are an effective quality assurance tool for diagnostic immunohistochemistry. *Mod Pathol*. 2002;15(12):1374-80.
23. Dressman MA, Baras A, Malinowski R, Alvis LB, Kwon J, Walz TM, Polymeropoulos MH. Gene expression profiling detects gene amplification and differentiates tumor types in breast cancer. *Cancer Res* 2003;63(9):2194-9.
24. Bertucci F, Nasser V, Granjeaud S, Eisinger F, Adelaide J, Tagett R, Lortod B, Giaconia A, Benziane A, Devlaid E, Jacquemier J, Viens P, Nguyen C, Birnbaum D, Houlgatte R. Expression profiles of poor-prognosis primary breast cancer correlate with survival. *Hum Mol Genet* 2002;11(8):863-72.
25. Rogan EG, Badawi AF, Devanesan PD, Meza JL, Edney JA, West WW, Higginbotham SM, Cavaliere EL. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis* 2003;24(4):697-702.
-