



Cancro della mammella e del retto-colon: significato clinico e biologico della dermatomiosite

Martina Giussani, Ferdinando Fichtner, Simona Borin, Luigi Bonandrini

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Polo Universitario Città di Pavia,
Università degli Studi di Pavia, Pavia*

Cancro della mammella e del retto-colon: significato clinico e biologico della dermatomiosite

Il presente studio nasce con lo scopo di valutare criticamente le possibili attinenze cancro della mammella-cancro del retto-colon e le possibili relazioni fisiopatologiche fra i due tipi di tumore e la dermatomiosite. Le complesse problematiche della questione appaiono giustificate dalle incerte conoscenze sull'argomento e dalle limitate e contraddittorie casistiche cliniche. Entrano a far parte dello studio 100 pazienti di sesso femminile affette da carcinoma del colon-retto, 25 delle quali in età fertile e le restanti in menopausa. Delle pazienti in studio, 12 riferiscono in anamnesi un pregresso carcinoma mammario. Per valutare la possibile correlazione tra i due tipi di cancro, sono sottoposti a studio recettoriale i pezzi operatori del colon di tutte le pazienti. La dimostrazione morfologica dei recettori saturi per gli ormoni estro-progestinici viene fatta utilizzando ormoni marcati (tecniche citochimiche) oppure anticorpi anti-ormone rilevati con metodi enzimatici (tecniche immuno-istochimiche). Tra i 100 casi in studio, 4 donne sviluppano o hanno sviluppato dermatomiosite e 2 di queste fanno parte delle 12 donne operate che riportano in anamnesi un pregresso carcinoma mammario. La diagnosi di dermatomiosite si basa sui criteri di Bohan e Peter. Le neoplasie del grosso intestino contengono quantità tangibili di recettori :il 50% dei campioni analizzati risulta ER+ e la totalità dei casi di sesso femminile in età feconda è positiva. La presenza della dermatomiosite associata a cancro mammario o retto-colico ,nella nostra casistica, interessa il 4% dei pazienti. La correlazione tra cancro mammario e colo-rettale non appare un rilievo casuale, ma potrebbe trovare fondamento in una reciproca recettorialità estro-progestinica. La relazione tra cancro mammario o retto-colico e dermatomiosite, nella nostra casistica appare meno significativa rispetto alla letteratura mondiale i cui dati variano dal 15% al 30% a seconda dello studio e della nazione in cui è condotto. Il rapporto con la patologia tumorale è documentato e, per questa ragione, in presenza di una dermatomiosite, è necessario ricercare un possibile tumore occulto o comitato.

Breast cancer and colorectal cancer: biological and clinical significance of dermatomyositis

The present study has the aim to critically evaluate the possible relationships between breast and colorectal cancer and the possible pathophysiological relationships between the types of cancer and dermatomyositis. The complex problems of the issue are justified by the uncertain knowledge on the subject and the limited and conflicting clinical case series. Become part of the study 100 female patients with carcinoma of the colon and rectum, 25 of which are of childbearing age and remaining in menopause. Of the 12 patients in the study refer to a previous history of breast cancer. To assess the possible correlation between the two types of cancer are under study receptor spare operators of the colon of all patients. The morphological demonstration of saturated recep-

tors for the hormones estrogen and progestin hormones is done using labeled (cytochemical techniques) or anti-hormone antibodies detected by enzymatic methods (immuno-histochemical techniques). Among the 100 cases in the study, 4 women develop or have developed dermatomyositis and 2 of these are part of the 12 women operated on reporting a history of a previous breast cancer. The diagnosis of dermatomyositis is based on the criteria of Bohan and Peter. Cancers of the large intestine contain a tangible amount of receptors: 50% of the analyzed samples is ER+ and all the cases in women of childbearing age is positive. The presence of dermatomyositis associated with breast cancer or colon-rectum, in our cases, affects 4% of patients. The correlation between breast cancer and colorectal cancer is not a random survey, but could be based on a mutual estrogen-progestin receptor-activity. The relationship between breast cancer or colon-rectum, and dermatomyositis, in our series is less significant compared to world literature whose data vary from 15% to 30% depending on the study and the nation in which it is conducted. The relationship with the cancer disease is documented, and for this reason, in the presence of a dermatomyositis, you can search for an occult tumor or carcinoma.

Introduzione

Le patologie cutanee correlate a malattie neoplastiche sono numerose: sarcoidosi, granuloma anulare, psoriasi, pioderma gangrenoso e dermatomiosite. I meccanismi alla base di tale associazione non sono tutt'ora chiari e le ipotesi proposte considerano centrale il ruolo dell'infiammazione. È noto il legame tra infiammazione e alcune neoplasie come il tumore del colon e le malattie croniche intestinali (Crohn e retto colite ulcerosa), il tumore del polmone e l'infiammazione da tabacco. Inoltre gli antiinfiammatori non steroidei sono coinvolti nella prevenzione di alcune neoplasie. Infiammazione e cancerogenesi sembrano quindi fenomeni associati, ma il nesso causa- effetto non è univoco, nel senso che in alcuni casi la cancerogenesi può conseguire all'insulto infiammatorio oppure esserne la causa.

La dermatomiosite è una rara malattia infiammatoria dei muscoli associata a manifestazioni cutanee [1]. I sintomi d'esordio sono aspecifici: generalmente si manifesta con un progressivo deficit di forza dei muscoli scheletrici associato ad un'alterazione degli esami di laboratorio che valutano gli enzimi muscolari: CPK, aldolasi, LDH, SGOT, SGPT. Peculiarità della malattia è la possibile associazione tra dermatomiosite e comparsa di neoplasie [2]. L'associazione tra dermatomiosite e vari tipi tumorali è riportato in molti studi con una frequenza stimata tra il 20% e il 25%. Il cancro può manifestarsi prima, contemporaneamente o seguire la sua comparsa e questo suggerisce il ruolo della dermatomiosite come marker paraneoplastico per alcuni tumori (Tabella 1). L'esito clinico dipende dalla precocità della diagnosi e dalla pronta instaurazione della terapia. La presenza di questa malattia impone l'esclusione di neoplasie la cui presenza va accuratamente ricercata.

Scopo del lavoro

Il presente studio nasce dalla osservazione di una paziente operata per cancro al colon sinistro con precedente anamnestico di cancro mammario e nella quale la dermatomiosite compare nell'intervallo di tempo tra le due neoplasie. Questo ci induce a riflettere e a fare una analisi critica sulle possibili correlazioni esistenti tra cancro della mammella e del colon, oltre alle possibili relazioni fisiopatologiche fra la dermatomiosite e i due tipi tumorali. Inoltre lo studio viene stimolato dall'osservazione di un paziente portatore di una grossolana neoplasia del retto basso, sottoposto a chemioterapia neoadiuvante, chemioterapia radio-sensibilizzante e radioterapia, che sviluppa nel decorso post-operatorio tardivo una forma di disfagia esofagea grave imputabile a dermatomiosite, offrendoci uno spunto di riflessio-

ne sul possibile legame tra tumore primitivo e dermatomiosite. Un secondarismo a distanza? Una sequela dei numerosi trattamenti chemioterapici subiti dal paziente nel post-intervento? Una manifestazione paraneoplastica? E, in quest'ultimo caso, la dermatomiosite è correlata alla ripresa della malattia tumorale? L'inquadramento diagnostico, clinico nonché terapeutico è complesso sia per la rarità con cui casi come questo si presentano alla nostra osservazione, sia per le ancora incerte conoscenze sull'argomento. La documentazione clinica e scientifica per questo studio proviene dalla divisione di Chirurgia Generale dell'IRCCS Policlinico San Donato di Milano e del Polo Universitario Città di Pavia.

Materiali e metodi

Casistica

Entrano a far parte dello studio retrospettivo 100 pazienti di sesso femminile operate per carcinoma del colon-retto; 25 di queste sono in età fertile e le restanti in menopausa. 12 di loro hanno in anamnesi un pregresso carcinoma mammario. Per valutare la possibile correlazione tra i due tipi di cancro vengono sottoposti a studio recettoriale i pezzi operatori di tutte le pazienti. Tra i 100 casi in studio 4, donne sviluppano dermatomiosite e 2 di queste fanno parte delle 12 donne con pregresso carcinoma mammario.

Metodiche

Per la determinazione ed il dosaggio delle proteine recettoriali estrogeno-progestiniche ci si avvale di due differenti tecniche: biochimica e morfologica. La metodica biochimica si fonda sulla misura della concentrazione proteica e dell'attività legante gli steroidi. La metodica morfologica viene fatta utilizzando ormoni marcati (tecniche citochimiche), oppure anticorpi anti-ormone rilevati con metodi enzimatici (tecniche immuno-istochimiche). Con questi procedimenti si possono individuare i recettori direttamente su microsezioni di tessuto neoplastico ottenute al microtomo congelatore, oppure mediante l'utilizzo di ormoni marcati con molecole "traccianti" (tecnica citochimica) e tramite un anticorpo marcato diretto verso l'ormone che viene in precedenza legato al recettore tramite l'incubazione del tessuto con una soluzione contenente un eccesso di ormone (tecnica immuno-istochimica).

Le diagnosi di dermatomiosite si basa sui criteri di Bohan e Peter. Abbiamo raccolto i seguenti dati: sesso, età al tempo della diagnosi della dermatomiosite, cronologia di comparsa della stessa in relazione al tumore, stadio del tumore, analisi elettromiografica, biopsia muscolare, trattamento e risposta terapeutica del tumore e della dermatomiosite.

Risultati

Le concentrazioni del recettore dell'estradiolo (ER) e del progesterone (PgR) sono misurate usando un livello arbitrario rispettivamente di 10 e di 1 fmole/mg di proteine citoplasmatiche come limite inferiore di positività rispettivamente per ER e per PgR. 63 su 100 adenocarcinomi del grosso intestino sono ER positivi. La più alta concentrazione di recettori è risultata essere di 56 fmoli / mgP per ER e 42 fmoli/mgP per PgR. 75 pazienti di sesso femminile sono in stato di post menopausa e 25 sono in età fertile (Tabella 2) e queste ultime sono risultate positive per entrambi i recettori. Se si considera la distribuzione dei PgR relativa alla presenza di ER si trova che quando ER è negativo solamente il 20% dei tumori risulta Pg R+ , mentre nei casi ER+ il 60% è anche PgR positivo. La dermatomiosite riguarda il 4% del nostro campione. La comparsa della stessa segue il tumore alla mammella in 2 casi, è

concomitante con l'esordio del tumore colo-rettale in un caso e in un paziente precede la diagnosi di tumore colo-rettale. Tra questi casi una paziente ha una dermatomiosite di grado lieve con una leggera debolezza muscolare, normali enzimi muscolari, normale aspetto elettromiografico.

Discussione

Relazione tra carcinoma della mammella e del colon-retto

Abbiamo tentato di capire se esista una correlazione tra cancro della mammella e cancro del retto-colon, spinti anche dall'evidenza che vi è un aumento del rischio di secondo cancro [3] tra le donne con una primitiva neoplasia mammaria (Tabella 3). Segnaliamo che alcuni tumori del grosso intestino contengono quantità tangibili di recettori [4-5] e, nel nostro studio, la totalità dei casi di sesso femminile in età feconda risultata positiva: 25 campioni sui 100 analizzati contengono significative quantità di PgR. È inoltre degno di nota che, quando ER è positivo il 60% dei tumori contiene anche PgR. Questo suggerisce che, come è stato nei tumori della mammella nell'uomo e nel ratto, anche nei cancri del grosso intestino la sintesi di PgR è sotto controllo del recettore dell'estradiolo. La presenza di una recettorialità viene confermata anche da studi sperimentali condotti sui peptidi trifolici [6-9]. Queste proteine regolano il riparo ed il fisiologico ricambio dello strato superficiale cellulare, ma possono svolgere un ruolo essenziale anche nella progressione di alcune neoplasie il cui ruolo rimane ancora controverso [10-12].

Relazione tra cancro e dermatomiosite

Circa il rapporto tra cancro mammario o retto-colico e dermatomiosite, va detto che questa relazione è già stata descritta e confermata da numerosi studi epidemiologici. Il legame temporale tra le due condizioni patologiche è variabile: la neoplasia può manifestarsi prima, allo stesso tempo o seguire la diagnosi di miosite. I meccanismi molecolari sottostanti queste associazioni sono ancora sconosciuti, anche se è dimostrata una somiglianza antigenica tra i mioblasti in rigenerazione e qualche popolazione cellulare neoplastica. I tumori più frequentemente associati a dermatomiosite sono il carcinoma ovarico, colo-rettale, mammario e polmonare [13]. Il rischio associato varia marcatamente dal 3% al 40% verosimilmente dovuto alle differenze fra i vari studi. È dimostrato che nei pazienti in cui il tumore compare simultaneamente alla dermatomiosite, il decorso della malattia è più severo rispetto ai casi in cui il tumore preceda di anni l'apparizione della miosite. I pazienti affetti da dermatomiosite primaria hanno un rischio maggiore di sviluppare neoplasie rispetto alla popolazione generale. In uno studio retrospettivo sull'incidenza di malattia neoplastica nella miopatia infiammatoria comprovata dalla biopsia, è dimostrato che il rischio generale è più alto durante i primi 3 anni dopo la diagnosi della miosite e che c'è un trend in diminuzione con l'aumento del tempo dalla diagnosi. Il rischio rimane ancora alto dopo 5 anni dalla diagnosi se comparato con quello osservato nella popolazione generale. Le miopatie infiammatorie cosiddette paraneoplastiche sono miositi autoimmuni che si sviluppano in pazienti con cancro primario come conseguenza della loro presenza [14]. Questo fenomeno supporta l'ipotesi che in molti casi la miopatia infiammatoria rappresenti un processo autoimmune paraneoplastico relazionata all'oncogenesi del tumore solido. I meccanismi patogenetici molecolari sottostanti l'associazione tra cancro e miosite, sono ancora sconosciuti anche se è stata fatta qualche ipotesi [15]. Si attendono i risultati di ulteriori studi sui meccanismi molecolari che forniranno nuove intuizioni sulla possibile relazione tra cancro e miopatia.

Conclusioni

La correlazione tra cancro mammario e colo-rettale non appare un rilievo casuale, ma potrebbe trovare fondamento in una reciproca e significativa recettorialità estro-progestinica. È utile ricordare che la presenza di specifici recettori per gli estroprogestinici, negli adenocarcinomi del grosso intestino, indica che questi tumori possano essere endocrino-dipendenti e che, oltre alla chemioterapia e alla radioterapia, si potrebbero intraprendere manipolazioni ormonali nei pazienti affetti da cancro colo-rettale i cui tumori contengano ER e PgR. Questo concetto vale soprattutto per le pazienti affette da carcinoma mammario e retto-colico con recettori positivi refrattarie ai tradizionali trattamenti oncologici. Da questo deriva l'importanza dello studio dei recettori ormonali nei cancri del grosso intestino, nella prospettiva di definire criteri prognostici meno approssimativi, considerando una eventuale ormonoterapia complementare al trattamento chirurgico di base e radio/chemioterapico.

L'aumento del rischio di un secondo tumore al colon-retto, dopo una primitiva neoplasia mammaria, nella nostra casistica appare essere del 12%, rilievo che si discosta dal dato della letteratura internazionale valutato attorno al 25%. La presenza di recettori estro-progestinici è un elemento indicativo ma non sufficiente a spiegare la totalità di queste associazioni; altre possibili spiegazioni possono essere ricercate tra i fattori ambientali e genetici in comune, come l'obesità in menopausa (con BMI \geq 25), un'alimentazione povera di fibre e ricca di grassi e l'assunzione di alcool. Le donne obese in menopausa presentano inoltre elevati livelli di estrogeni, soprattutto estradiolo e androgeni, situazione che si discosta dalla norma, in cui i livelli sono più bassi nelle donne in post-menopausa rispetto a quelle giovani. Ne consegue che, in particolare alle donne già operate per una neoplasia mammaria, si deve consigliare una ragionevole diminuzione del peso corporeo in maniera graduale. Tra i fattori genetici va ricordato che una parte dei casi di tumore mammario è ereditaria (circa il 3%) e che, accanto alle mutazioni più frequenti del BRCA1 e del BRCA2, esistono altre mutazioni meno frequenti responsabili di una piccola parte di questi carcinomi ereditari; alcune di queste mutazioni, come la Sindrome di Lynch 2 sono implicate anche nella patogenesi del carcinoma colo-rettale. Nella ricerca esaustiva delle possibili spiegazioni non va trascurato il danno indotto dal trattamento radiochemioterapico poiché, sia il tumore della mammella che del colo-retto, presentano una instabilità microsatellite che potrebbe essere accentuata proprio da questo trattamento.

La presenza della dermatomiosite associata a cancro mammario o retto-colico, nella nostra casistica, appare meno significativa rispetto alla letteratura mondiale, interessando il 4% dei nostri pazienti, mentre i dati internazionali variano dal 15% al 30% a seconda della nazione in cui lo studio è stato condotto. Le ragioni di questo comportamento non sono chiare, anche se spesso il confronto con le casistiche di altre nazioni dimostra comportamenti differenti in tempi diversi, lasciando supporre che, anche da noi, questo tipo di rilievo potrebbe tra qualche anno diventare più importante. In presenza di una dermatomiosite, la ricerca di un possibile tumore occulto o comitato, è uno degli aspetti più complessi della diagnosi e della gestione di questi pazienti. L'esordio del cancro entro un anno dalla comparsa della miosite, potrebbe indicare che la neoplasia è occulta al momento della diagnosi di miosite e questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening per neoplasia sottostante. La presenza di autoanticorpi specifici delle miositi (in particolare anticorpi anti-sintetasi) e la sovrapposizione di altri disordini tissutali, potrebbero essere fattori che riducono il rischio di un cancro occulto così come il rischio di sviluppare una successiva neoplasia. Il rilievo nei sieri dei pazienti di un anticorpo anti p-155/140, recentemente descritto, sembra avere un alto valore predittivo negativo per il cancro associato a miosite, anche se l'utilità di questi autoanticorpi come test nella pratica clinica di routine non è stata finora validata.

I farmaci usati per trattare la dermatomiosite potrebbero essere coinvolti nella sviluppo del cancro. Questi farmaci sono somministrati con lo scopo di modulare la risposta del sistema immunitario e il loro uso potrebbe indurre uno stato alterato della sorveglianza immunitaria. Qualche miopatia potrebbe svilupparsi anche in risposta agli agenti chemioterapici usati per il cancro, come gemcitabina e doxorubicina verosimilmente per una alterazione della risposta immunitaria. I sintomi possono iniziare anche molte settimane o molti mesi dopo la fine della chemioterapia e spesso includono mialgia, rigidità muscolare e artralgia. La dermatomiosite assume connotazioni non semplici da decifrare in relazione alla sua patogenesi che può essere primitiva, iatrogena oppure paraneoplastica. Molti casi di dermatomiosite paraneoplastica decorrono paralleli alla neoplasia e questo potrebbe indirizzare la diagnosi. Allo stesso modo la comparsa della malattia in un paziente neoplastico in età più avanzata, con un esordio improvviso e un decorso rapido e inusuale associato a una più severa presentazione clinica, suggerisce l'ipotesi paraneoplastica. In questi casi la rimozione chirurgica o il trattamento farmacologico del cancro, può portare alla scomparsa della sintomatologia clinica. La dermatomiosite, infatti, in questi casi annuncia una metastasi o una recidiva tumorale e il suo pronto riconoscimento conduce alla precoce individuazione e al trattamento della ripresa della malattia neoplastica. Il tentativo di definire le caratteristiche paraneoplastiche potrebbe offrire un rilevante ed importante indice prognostico in funzione dell'evoluzione della malattia e della risposta fisiopatologica alla terapia.

Tabelle e figure

Tabella 1. Schema riassuntivo di casi di pazienti affetti da neoplasia rispetto al tempo della diagnosi di dermatomiositi e polimiositi [13] (Abbreviazioni: ^a: Pazienti nei quali la diagnosi di tumore è stata fatta allo stesso tempo o poco dopo la diagnosi di miosite; ^b: Sono stati inclusi pazienti con una o più comorbidità maligne; CAM: cancro associato a miositi; NV: non valutati; DM: dermatomiosite; PM: polimiosite).

Fonte	n. di pazienti con miosite		n. di CAM		n. di tumori diagnosticati (%)			
	DM	PM	DM	PM	Prima		DOPO	
					DM	PM	DM	PM
Surgeisson et al.	392	396	94(24)	58 (15)	35 (37)	21 (36)	59 ^a (63)	37 ^a (64)
Hill et al.	618	914	198 (32)	137 (15)	83 (42)	42 (31)	115 (58)	95 (69)
Buchbinder et al.	85	321	36 (42)	58 (18)	19 (53)	15 (26)	17 (47)	43 (74)
Stockton et al.	286	419	77 (27)	71 (17)	27 (35)	31 (44)	50 ^a (65)	40 ^a (56)
Wakata et al.	28	64	10 (36)	2 (3)	2 (20)	0	8 ^a (80)	2 ^a (100)
Chinoy et al.	103	109	15 (15)	6 (6)	6 ^a (40)	0	9 (60)	6 (100)
Huang et al.	1059	661	136 ^b (13)	46 ^b (7)	45 ^b (33)	18 ^b (37)	92 ^b (67)	31 ^b (63)
Fardet et al.	121	NV	29 (24)	NV	2 (7)	NV	27 (93)	NV

Tabella 2. Positività per i recettori ER e PgR.

Recettori	100 femmine	
	25 età fertile	75 post-menopausa
ER-		37
ER+	25	38
PgR+	25	

Tabella 3. Casi osservati e SIR di un secondo tumore primario fra 525,527 donne con una primitiva neoplasia mammaria. Relazione temporale con il tumore mammario [3].

Sito del secondo cancro	<1 anno dal Ca			1-9 anni dal Ca			>10 anni dal Ca		
	Obs	SIR	95%CI	Obs	SIR	95%CI	Obs	SIR	95%CI
<i>Tutti i siti</i>	2,929	1.04	1.01-1.08	17,489	1.20	1.18-1.22	10,981	1.42	1.39-1.44
<i>Cavità orale e faringea</i>	56	1.02	0.77-1.33	328	1.16	1.04-1.29	201	1.40	1.21-1.61
<i>Esofago</i>	28	0.76	0.50-1.09	234	1.27	1.11-1.44	185	2.09	1.80-2.42
<i>Stomaco</i>	193	1.09	0.94-1.25	1,124	1.34	1.26-1.42	606	1.49	1.38-1.62
<i>Intestino tenue</i>	14	1.33	0.72-2.22	83	1.47	1.17-1.82	42	1.33	0.96-1.80
<i>Colon-retto</i>	493	1.00	0.92-1.10	3,154	1.22	1.18-1.26	1,880	1.30	1.24-1.36
<i>Fegato</i>	23	0.90	0.57-1.34	95	0.68	0.55-0.84	67	0.81	0.63-1.03
<i>Pancreas</i>	81	0.69	0.55-0.86	659	1.06	0.98-1.14	475	1.32	1.20-1.44
<i>Laringe</i>	11	1.25	0.63-2.24	67	1.49	1.15-1.89	26	1.19	0.78-1.74
<i>Polmone</i>	235	0.93	0.81-1.05	1,471	1.08	1.02-1.13	1,198	1.68	1.59-1.78
<i>Ossa</i>	2	0.43	0.05-1.56	33	1.50	1.03-2.11	26	2.66	1.73-3.89
<i>Sarcoma dei tessuti molli</i>	2	0.89	0.11-3.21	54	4.73	3.55-6.17	58	10.75	8.16-13.89
<i>Melanoma</i>	135	1.33	1.11-1.57	648	1.24	1.15-1.34	352	1.39	1.25-1.54
<i>Tumore pelle non melanoma</i>	283	1.23	1.10-1.39	1,856	1.55	1.48-1.62	1,216	1.77	1.67-1.87
<i>Utero</i>	257	1.31	1.16-1.49	1,679	1.62	1.55-1.70	758	1.40	1.30-1.50
<i>Ovaie</i>	234	1.32	1.15-1.50	1,255	1.38	1.31-1.46	788	1.75	1.63-1.88
<i>Vescica</i>	80	0.91	0.72-1.14	540	1.16	1.06-1.26	347	1.30	1.17-1.45
<i>Rene</i>	146	1.72	1.46-2.03	540	1.19	1.09-1.30	326	1.27	1.14-1.42
<i>Cervello e sistema nervoso</i>	22	0.50	0.31-0.75	179	0.79	0.68-0.91	120	1.06	0.88-1.27
<i>Ghiandola tiroidea</i>	62	1.75	1.34-2.24	260	1.48	1.31-1.68	149	1.86	1.57-2.19
<i>Linfoma non Hodgkin</i>	96	1.01	0.82-1.23	537	1.03	0.95-1.13	397	1.39	1.26-1.54
<i>Leucemia</i>	109	1.42	1.16-1.71	639	1.58	1.46-1.71	317	1.43	1.28-1.60
<i>Leucemia Mieloide</i>	34	1.28	0.89-1.79	306	2.28	2.03-2.55	140	2.11	1.78-2.49

Bibliografia

1. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1184:134-153.
2. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:415-426.
3. Mellemkjaer L, Friis S, Olsen JH et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *Int J Cancer* 2002;118:2285-2292.
4. Bonandrini L, Fraipont G, Pinetti ML et al. I recettori estrogenici nei tumori colorettali e gastrici. *Updating in Surgery and Surgical and Oncological Disciplines of the University of Milan* 1990;3:263-267.
5. Alford TC, Do HM, Geelhoed GW et al. Steroid hormone receptors in human colon cancers. *Cancer* 1979;43:980-984.
6. Vizoso FJ, Fagilde MC, Corte MD et al. Cytosolic level of an estrogen-induced breast cancer-associated peptide TFF1/pS2 in colorectal cancer: clinical significance and relationship with steroid receptors. *The International Journal of Biological Markers* 2003;18:301-310.
7. Masiakowski P. Cloning of cDNA sequence of hormone-regulated genes from the MCF-7 human breast cancer cell line. *Nucleic Acids Res* 1982;10:7895-7903.
8. Baldwin WS, Barrett JC. Melatonin does not inhibit estradiol-stimulated proliferation in MCF-7 and BG-1 cells. *Carcinogenesis* 1998;19:1895-1900.
9. Berry M, Nunez AM, Chambon P et al. Estrogen-responsive element of the human pS2 gene is an imperfectly palindromic sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;86:1218-1222.
10. Rio MC, Chenard MP, Wolf C. Induction of pS2 and hSP genes as markers of mucosal ulceration of the digestive tract. *Gastroenterology* 1991;100:375-379.
11. Wright NA, Poulosom R, Stamp GW et al. Epidermal Growth factor induces expression of regulatory peptides in damaged human gastrointestinal tissues. *J Pathol* 1990;162:279-284.
12. Tomasetto C, Rio MC. Pleiotropic effects of Trefoil factor 1 deficiency. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2916-2920.
13. Zampieri S, Valente M, Adami N et al. Polymyositis, dermatomyositis, and malignancy: A further intriguing link. *Autoimmunity review* 2010;9:449-453.
14. Samuels N, Applbaum YH, Esayag Y. Paraneoplastic necrotizing myopathy and dermatomyositis in a patient with rectosigmoid carcinoma. *Rheumatol Int* 2011;25:18-23.
15. Levine SM. Cancer and myositis: new insight into an old association. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:620-624.