



CHEMIOTERAPIA PREOPERATORIA (NEOADIUVANTE)

26 SETTEMBRE 2017

**VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA
IN ECOGRAFIA**

LUISELLA MILANESIO

**SSD SENOLOGIA DI SCREENING
CRR PER LO SCREENING MAMMOGRAFICO
Resp Dott. A. FRIGERIO**

DUE STUDI IN CORSO approvati dal Comitato Etico:

1. Valutazione della risposta patologica del tumore della mammella in pazienti sottoposte ad una dieta a restrizione calorica combinata a chemioterapia neoadiuvante convenzionale (E. Finocchiaro et al)
2. Impatto della restrizione calorica e dell'attività fisica adattata in pazienti con cancro della mammella palpabile in fase preoperatoria (M.P. Mano et al)

Reference List

1. Zhang, Z.; Atwell, L. L.; Farris, P. E.; Ho, E., and Shannon, J. Associations between cruciferous vegetable intake and selected biomarkers among women scheduled for breast biopsies. *Public Health Nutr.* 2015 Sep 2; 1-8.
2. Kubiak, M. and Lewandowska, M. A. Can chromatin conformation technologies bring light into human molecular pathology? *Acta Biochim Pol.* 2015 Sep 2.
3. Ford, N. A.; Rossi, E. L.; Barnett, K.; Yang, P.; Bowers, L. W.; Hidaka, B. H.; Kimler, B. F.; Carlson, S. E.; Shureiqi, I.; deGraffenried, L. A.; Fabian, C. J., and Hursting, S. D. Omega-3-Acid Ethyl Esters Block the Protumorigenic Effects of Obesity in Mouse Models of Postmenopausal Basal-like and Claudin-Low Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015 Sep; 8(9):796-806.
4. Christgen, M.; von Ahsen, S.; Christgen, H.; Langer, F., and Kreipe, H. The region-of-interest size impacts on Ki67 quantification by computer-assisted image analysis in breast cancer. *Hum Pathol.* 2015 Sep; 46(9):1341-9.
5. Gu, M.; Zhai, Z.; Huang, L.; Zheng, W.; Zhou, Y.; Zhu, R.; Shen, F., and Yuan, C. Pre-treatment mean platelet volume associates with worse clinicopathologic features and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer.* 2015 Aug 26.

6. Ricceri, F.; Fasanelli, F.; Giraudo, M. T.; Sieri, S.; Tumino, R.; Mattiello, A.; Vagliano, L.; Masala, G.; Quiros, J. R.; Travier, N.; Sanchez, M. J.; Larranaga, N.; Chirlaque, M. D.; Ardanaz, E.; Tjonneland, A.; Olsen, A.; Overvad, K.; Chang-Claude, J.; Kaaks, R.; Boeing, H.; Clavel-Chapelon, F.; Kvaskoff, M.; Dossus, L.; Trichopoulou, A.; Benetou, V.; Adarakis, G.; Bueno-de-Mesquita, H. B.; Peeters, P. H.; Sund, M.; Andersson, A.; Borgquist, S.; Butt, S.; Weiderpass, E.; Skeie, G.; Khaw, K. T.; Travis, R. C.; Rinaldi, S.; Romieu, I.; Gunter, M.; Kadi, M.; Riboli, E.; Vineis, P., and Sacerdote, C. Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2015 Aug 15; 137(4):940-8.
7. Oh, H.; Boeke, C. E.; Tamimi, R. M.; Smith-Warner, S. A.; Wang, M.; Willett, W. C., and Eliassen, A. H. The interaction between early-life body size and physical activity on risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1; 137(3):571-81.
8. Neuhaus, M. L.; Aragaki, A. K.; Prentice, R. L.; Manson, J. E.; Chlebowski, R.; Carty, C. L.; Ochs-Balcom, H. M.; Thomson, C. A.; Caan, B. J.; Tinker, L. F.; Urrutia, R. P.; Knudtson, J., and Anderson, G. L. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Aug 1; 1(5):611-21.

BIBLIOGRAFIA:

- Michels KB, Ekblom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA* 2004 Mar 10;291(10):1226-30.
- De Lorenzo MS, Baljinnyam E. et al. Caloric Restriction Reduces Growth of Mammary Tumors and Metastases. *Carcinogenesis* 2011, Phoenix KN *Breast Cancer Res Treat* 2010
- (Ruggieri BA, Klurfeld DM. Caloric Restriction and 7,12-Dimethylbenz(a)anthracene-induced Mammary Tumor Growth in Rats: Alterations in Circulating Insulin, Insulin-like Growth Factors I and II, and Epidermal Growth Factor. *Cancer Res* 1989
- Lamming DW, Cummings NE, et al. Restriction of dietary protein decreases mTORC1 in tumors and somatic tissues of a tumor-bearing mouse xenograft model. *Oncotarget* Advance Publications 2015
- Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 February ; 31(2) :89-98
- Bartella V, De Marco P., et al. New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-1 and estrogen signaling in cancer. *Cellular Signalling* 24 (2012) 1515-1521
- Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. *The Journal of Experimental Biology* (2015) 218, 59-70
- Lee C, Raffaghello L., et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Science Translational Medicine* 8 February 2012
- Champ CE, Baserga R., et al. Nutrient restriction and radiation therapy for cancer treatment : when less is more. *The Oncologist* 2013; 18:97-103
- Saleh AD, Simone BA, et al. Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. *Cell Cycle* June 15, 2013

La RC è un intervento che ha dimostrato di prolungare la durata della vita e di ridurre la incidenza di patologie età-correlate e croniche come le malattie cardiovascolari e il cancro

Inoltre dai dati della letteratura emerge che la RC ha un impatto sulla riduzione del rischio di recidive e aumenta l'efficacia delle terapie adiuvanti.

Il meccanismo d'azione sarebbe legato alla riduzione della **SINDROME METABOLICA** che attraverso meccanismi biochimici diminuisce i fattori stimolanti la crescita, l'impatto ormonale e i processi infiammatori che a loro volta agiscono sulla proliferazione delle cellule cancerogene e sulla prognosi

PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO

4 CICLI a cadenza trisettimanale di
EPIRUBICINA 90 mg/m² +
CICLOFOSFAMIDE 660 mg/m²
E RESTRIZIONE CALORICA

12 SETTIMANE

PACLITAXEL 80 mg/m² 1 volta a settimana
E RESTRIZIONE CALORICA

INTERVENTO CHIRURGICO

1° CASO

DONNA DI 50 ANNI

Maggio 2016 Prima Mx (screening)

Lesione di 20 mm + adenopatia asc second
CB (B5b - triplo neg - Ki 67 45) - RM

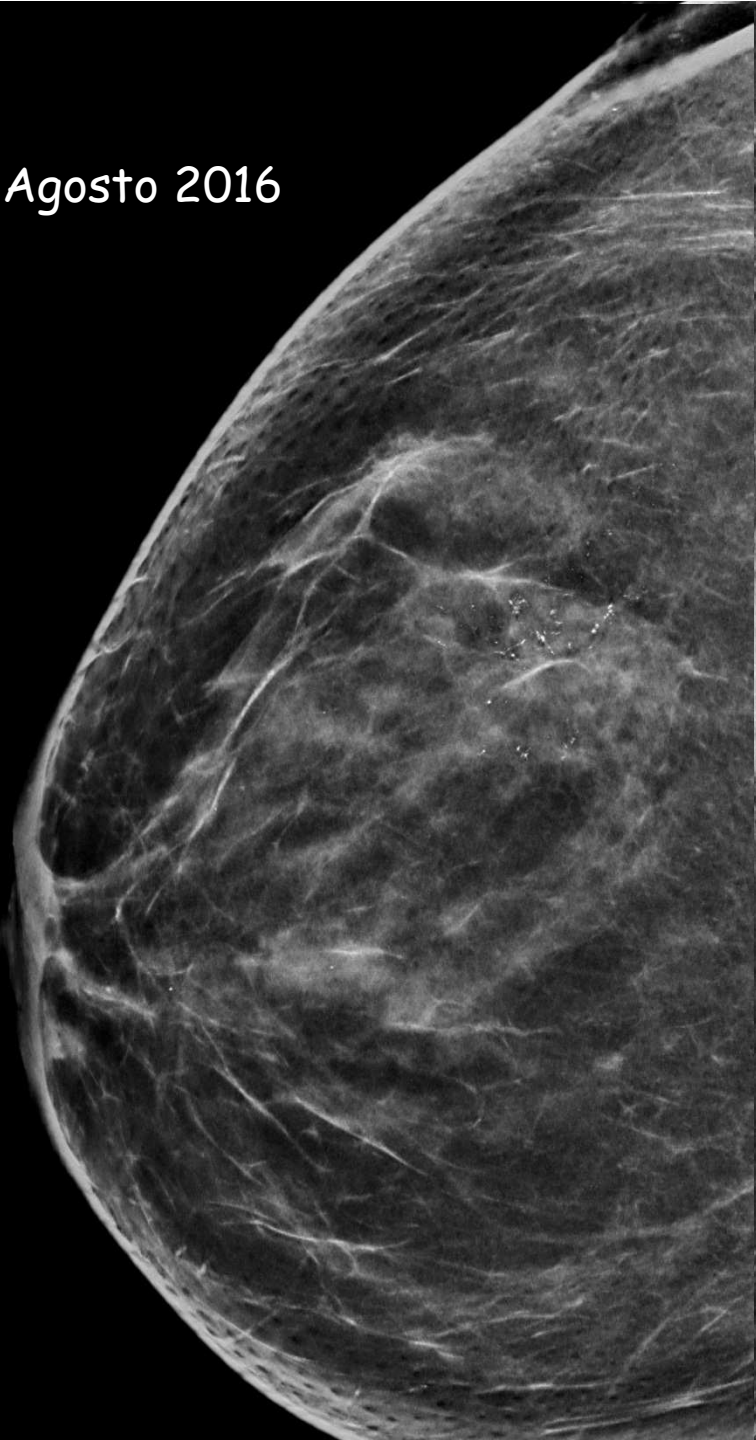
4 Cicli + RC

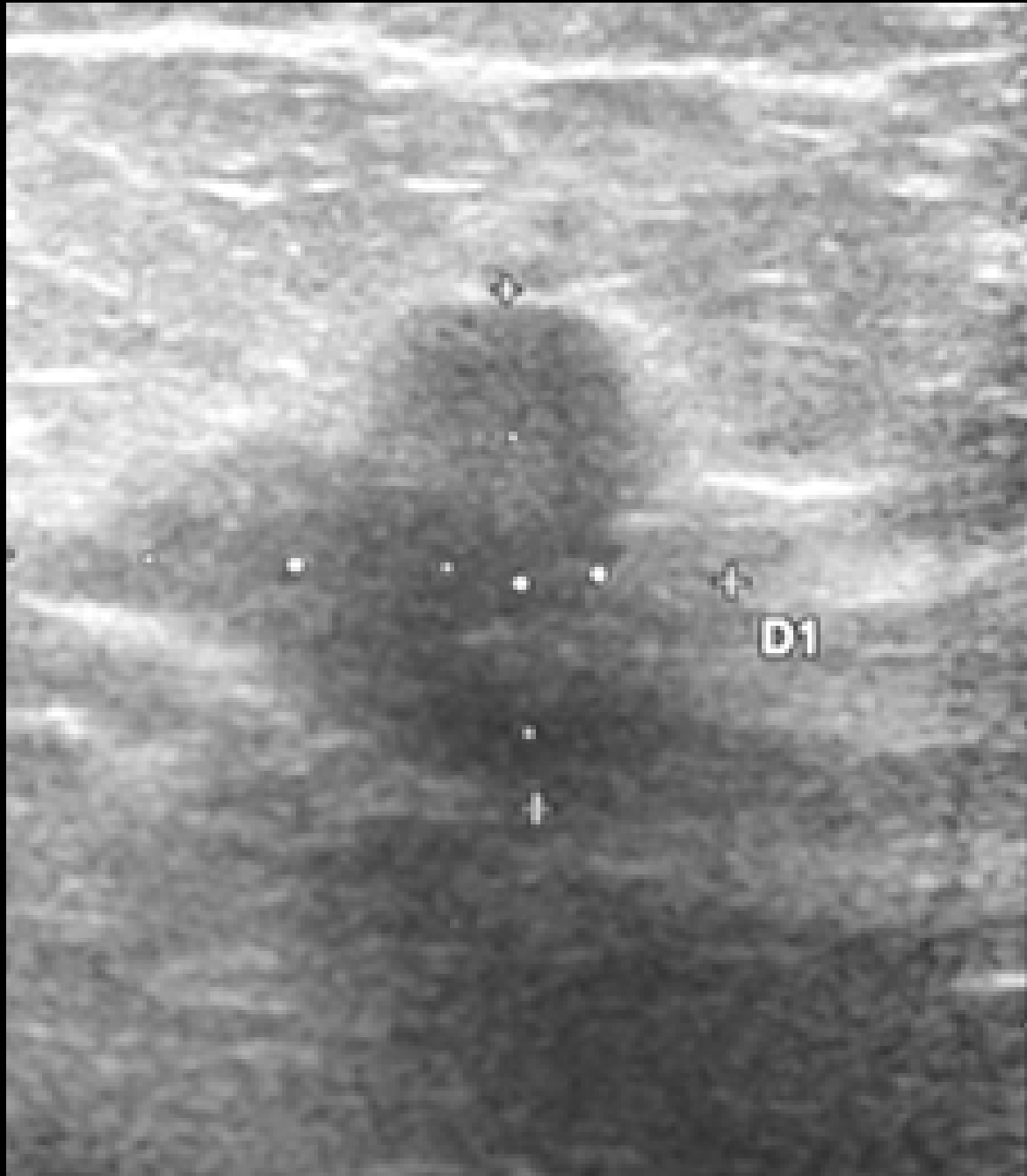
Agosto 2016 RM e Mx-Eco

12 cicli+ RC

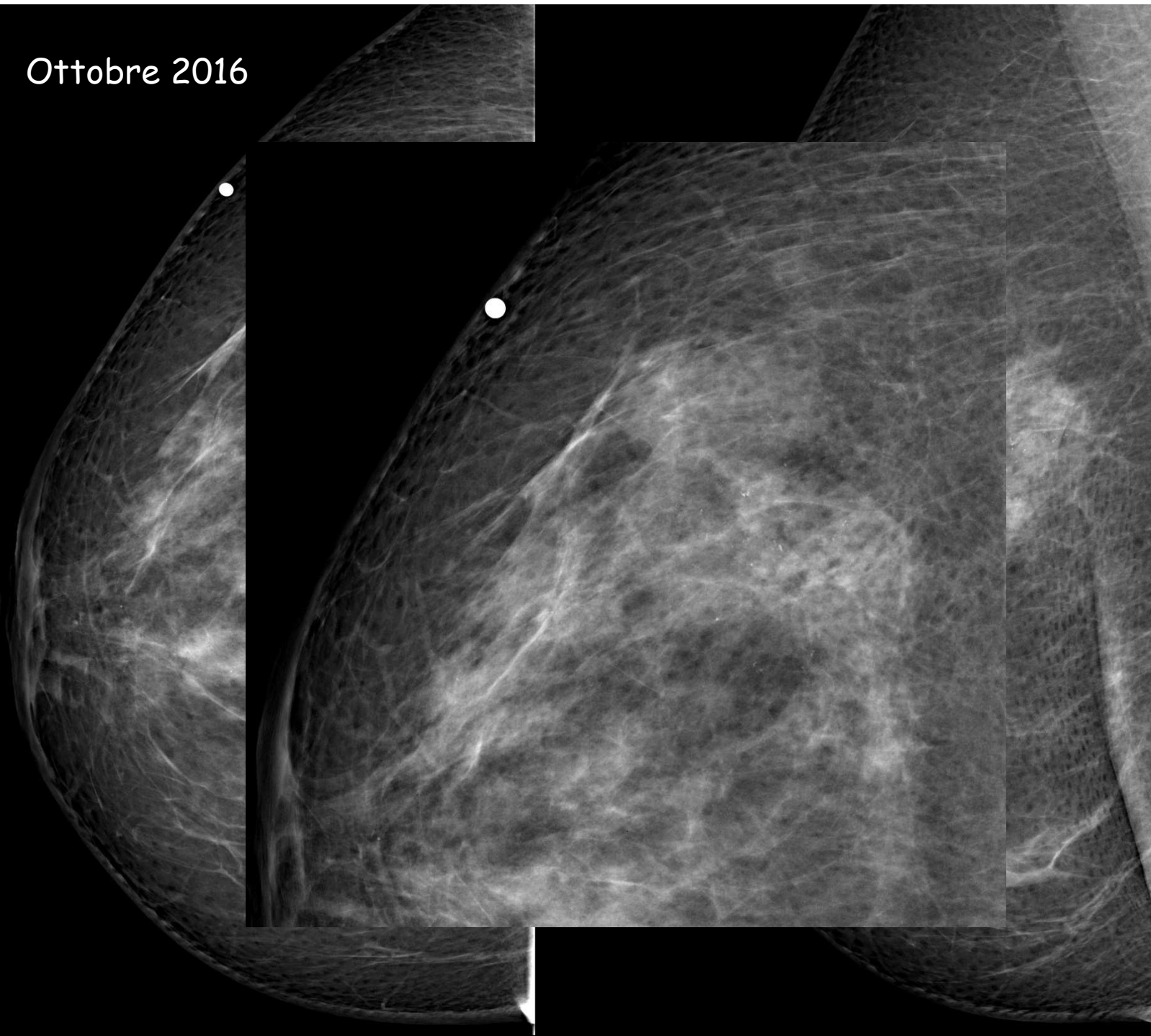
Ottobre 2016: RM - Mx - Eco - CB

Agosto 2016





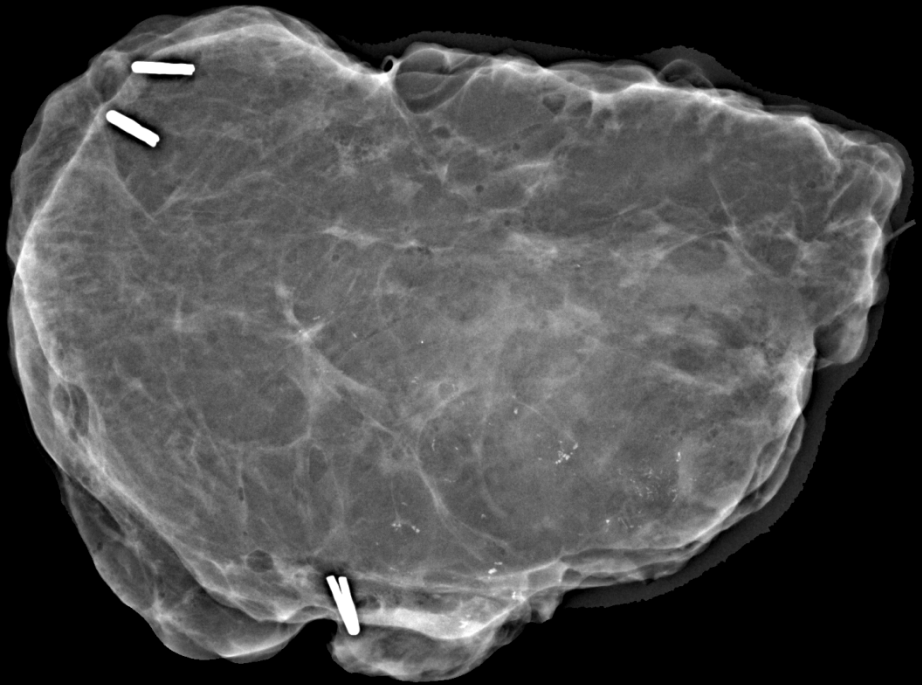
Ottobre 2016



CORE BIOPSY ECO PREOPERATORIA: NEGATIVA PER
PATOLOGIA NEO

2,0 mm





ISTOLOGICO DEFINITIVO
SU PEZZO OPERATORIO:

RISPOSTA COMPLETA

NON EVIDENZA DI
NEOPLASIA RESIDUA

2° CASO

DONNA DI 46 ANNI

1° MX GENNAIO 2016

LESIONI MULTIPLE CONTIGUE CON DIMENSIONI DI 40 MM IN Q1
A DESTRA PALPABILI E ADENOPATIA ASCELLARE CON DIMENSIONI
DI 30 MM

2° MX APRILE 2016 DOPO 4 CICLI DI EPIRUBICINA E RC

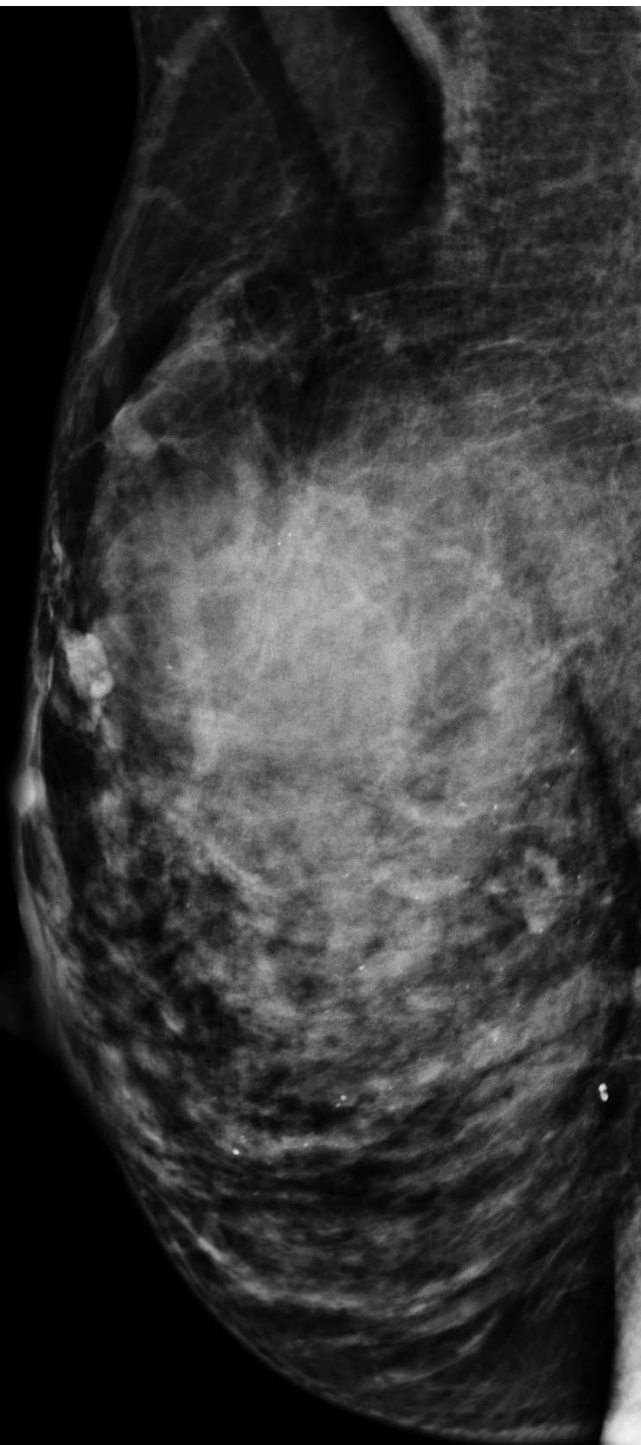
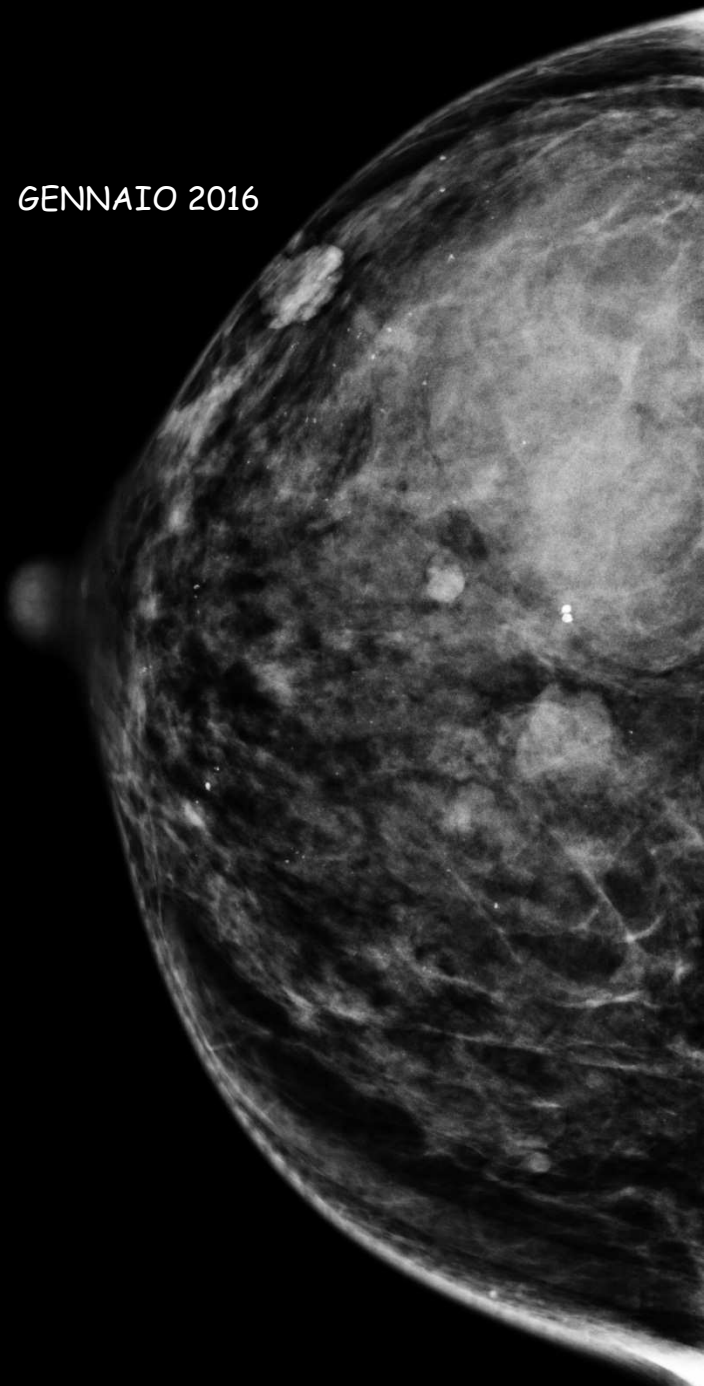
LE DIMENSIONI DELLA NEOPLASIA SONO DI 35 MM
ANCORA PALPABILE E I LINFONODI ASCELLARI MISURANO 10 MM

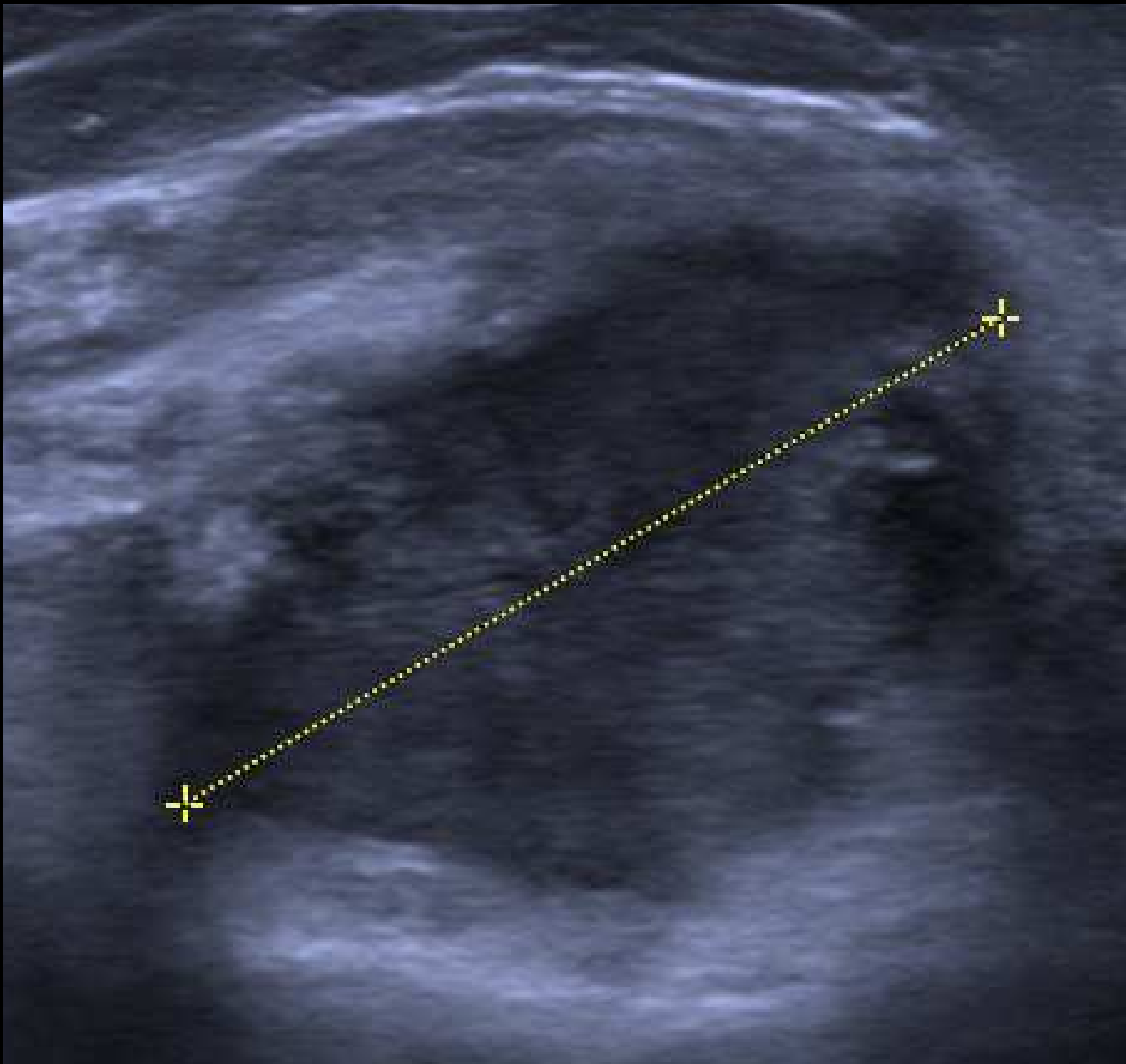
LA PRIMA RM (ESEGUITA IN APRILE) CONFERMA LE DIMENSIONI
DI 30 MM MA SOLO UN'AREA HA UN ENHANCEMENT PATOLOGICO

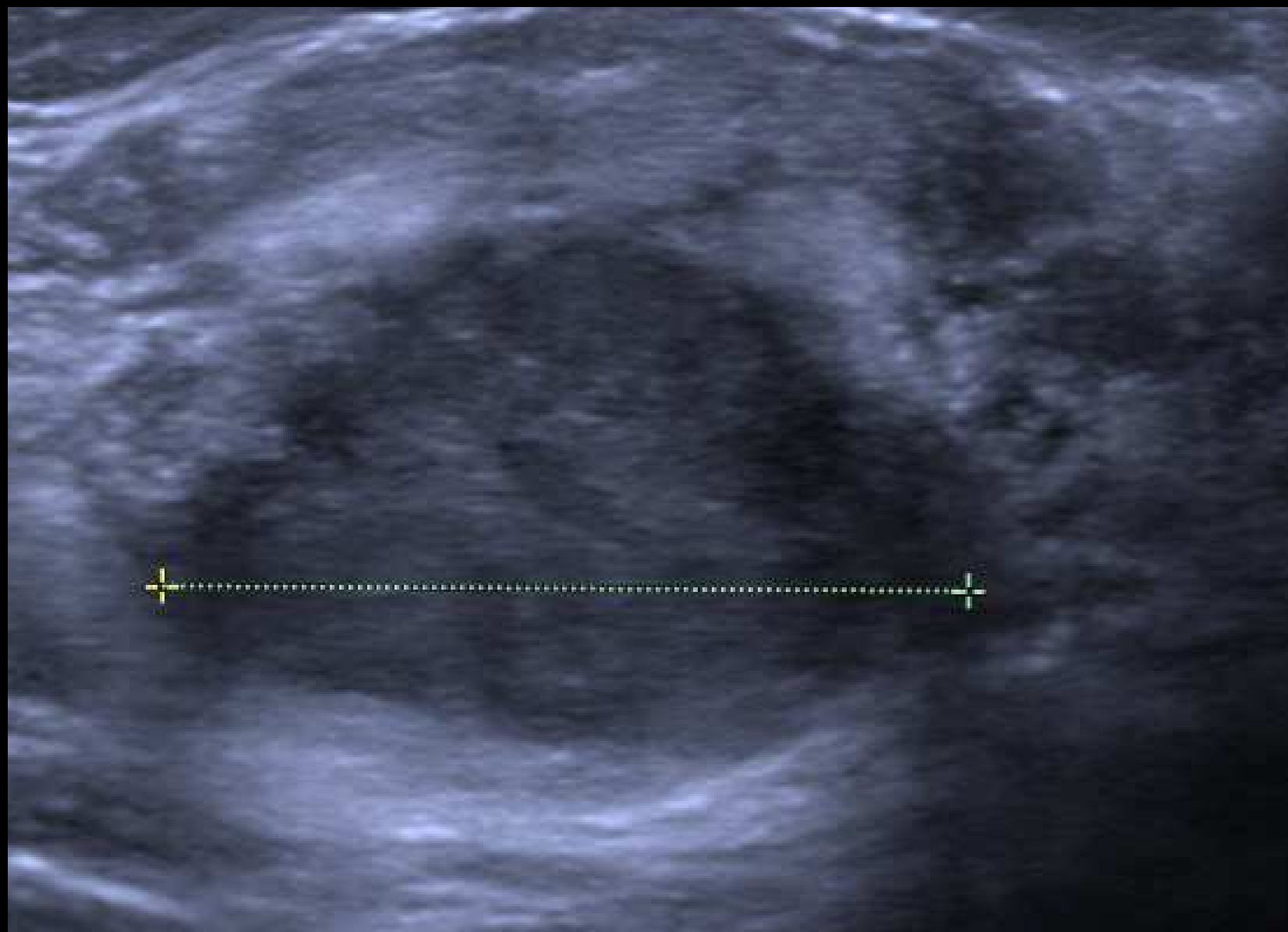
SEGUONO 12 SETTIMANE DI TAXOLO ASSOCIATE A RC

RM AL TERMINE DELLA CT NEO-ADIUVANTE AD AGOSTO 2016 CHE
DIMOSTRA UN ENHANCEMENT AD ANELLO RESIDUO DI 8 MM E POCO
CAUDALMENTE UN ALTRO MOLTO DEBOLE DI 6MM SENZA LN

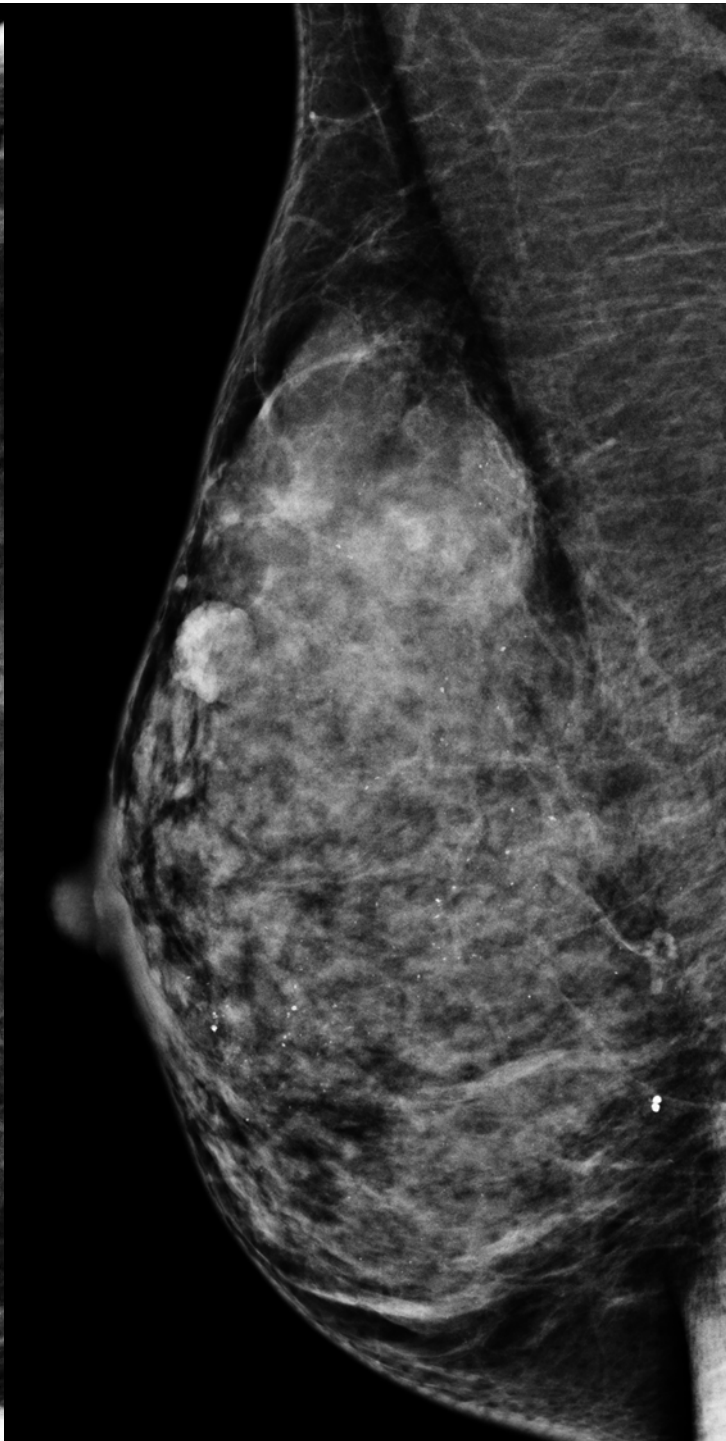
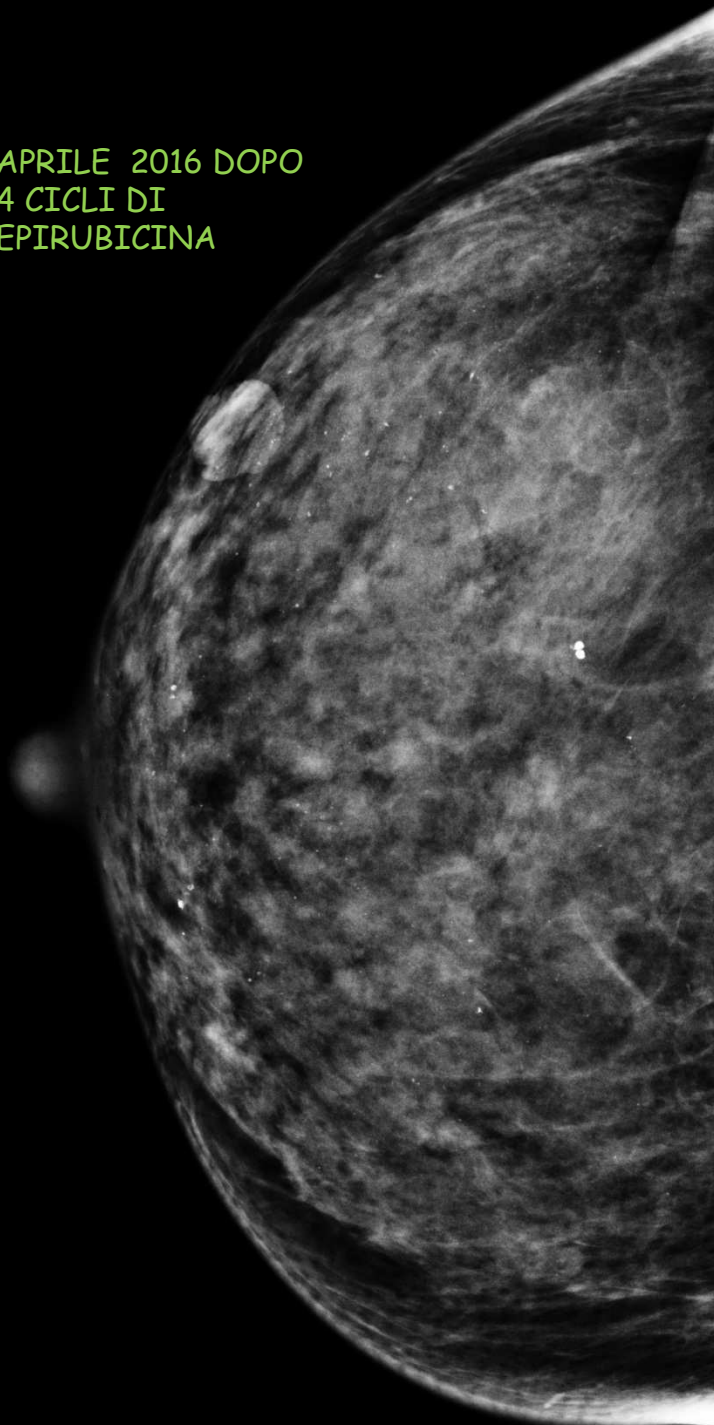
GENNAIO 2016





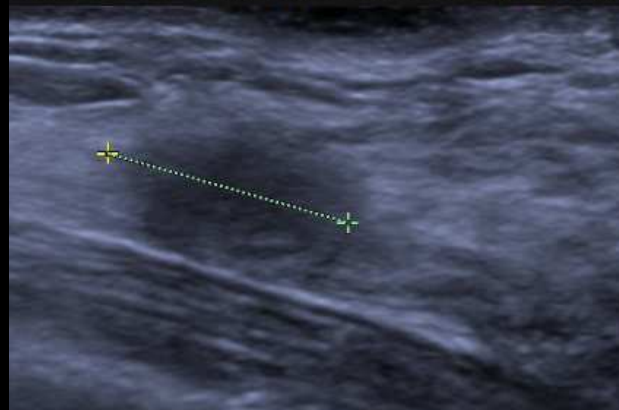


APRILE 2016 DOPO
4 CICLI DI
EPIRUBICINA



8.46.07 02/09/2016

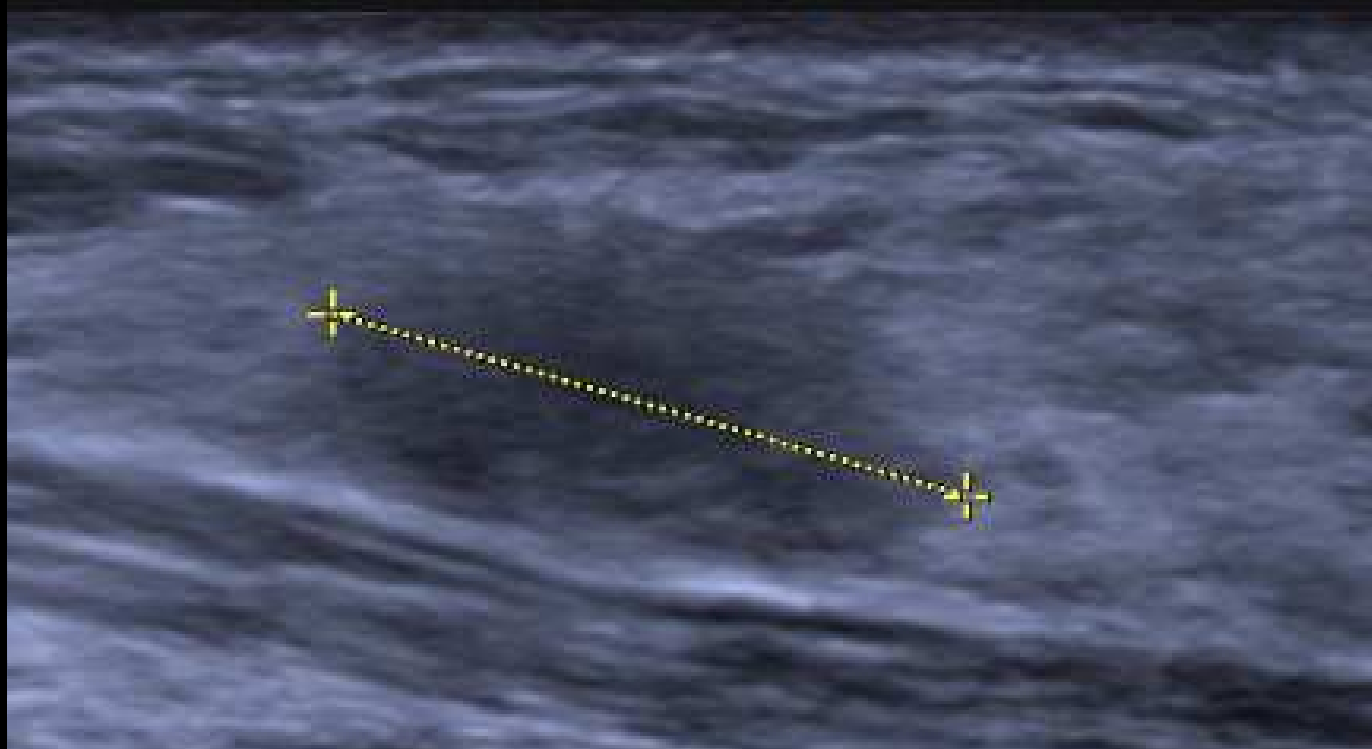
CENTRO RIFERIM. REGION. SCREENING MAMMO



**CORE BIOPSY ECOGUIDATA 2.9.16:
PARENCHIMA MAMMARIO CON
STEATONECROSI E FLOGOSI CRONICA**

8.50.53 02/09/2016

CENTRO RIFERIM. REGION. SCREENING M



Area residua
all'eco di circa
15 mm

ESITO ISTOLOGICO
DEFINITIVO

REMISSIONE COMPLETA

SOLO FIBROSI

CASI DI PZ SOTTOPOSTE
ALLA SOLA RC E ATTIVITA'
FISICA PREINTERVENTO



1



Mx screening: dist +
nodo palpabile a sin
in Q1-2

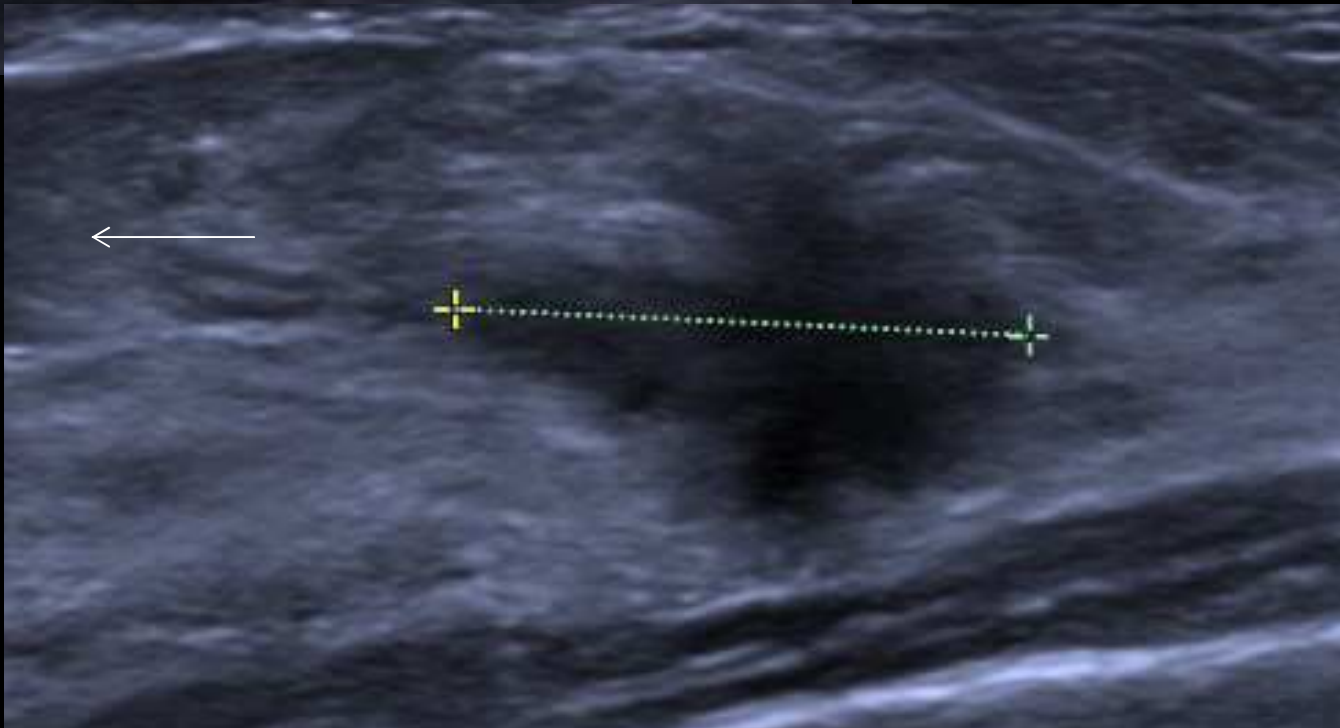


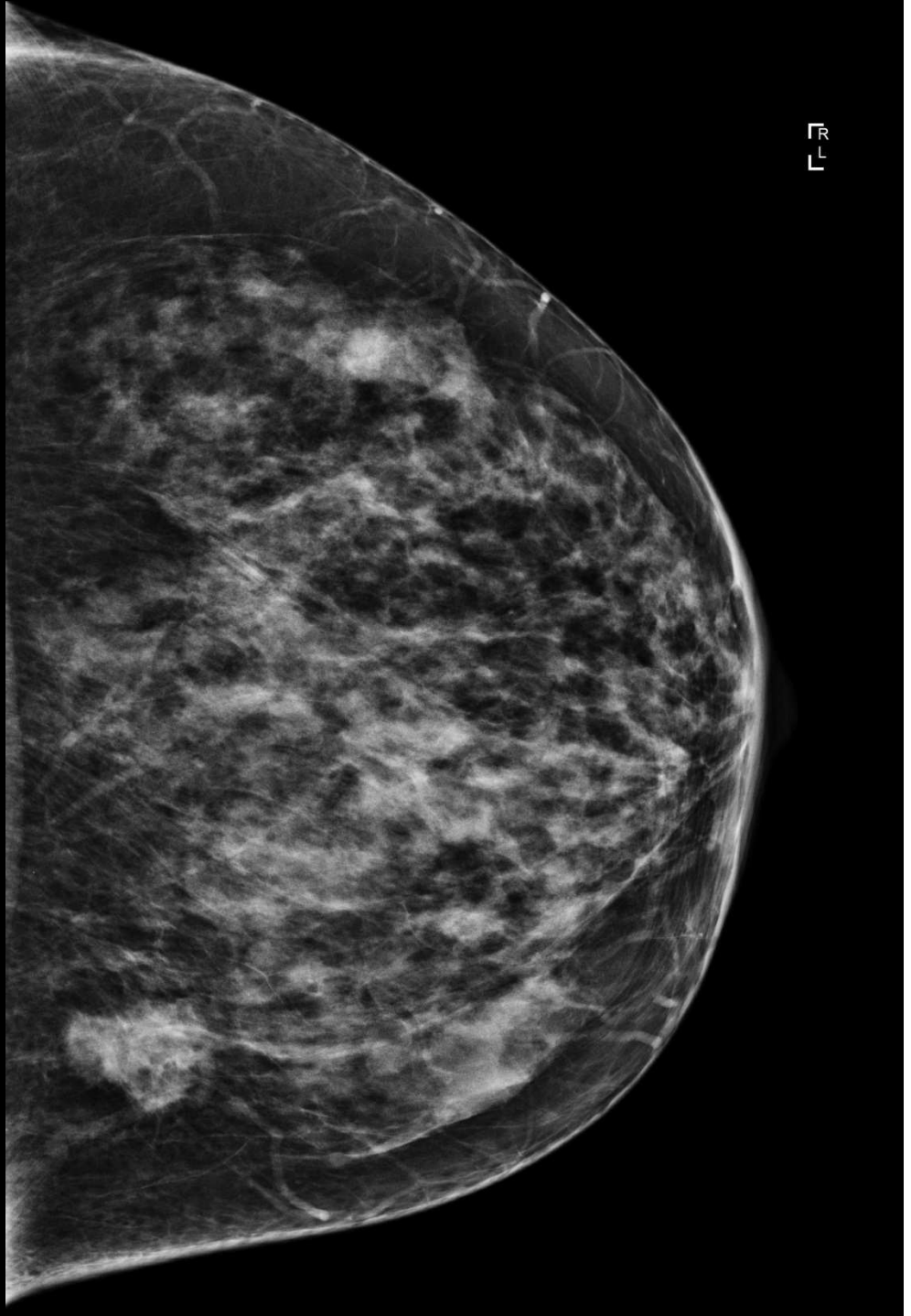
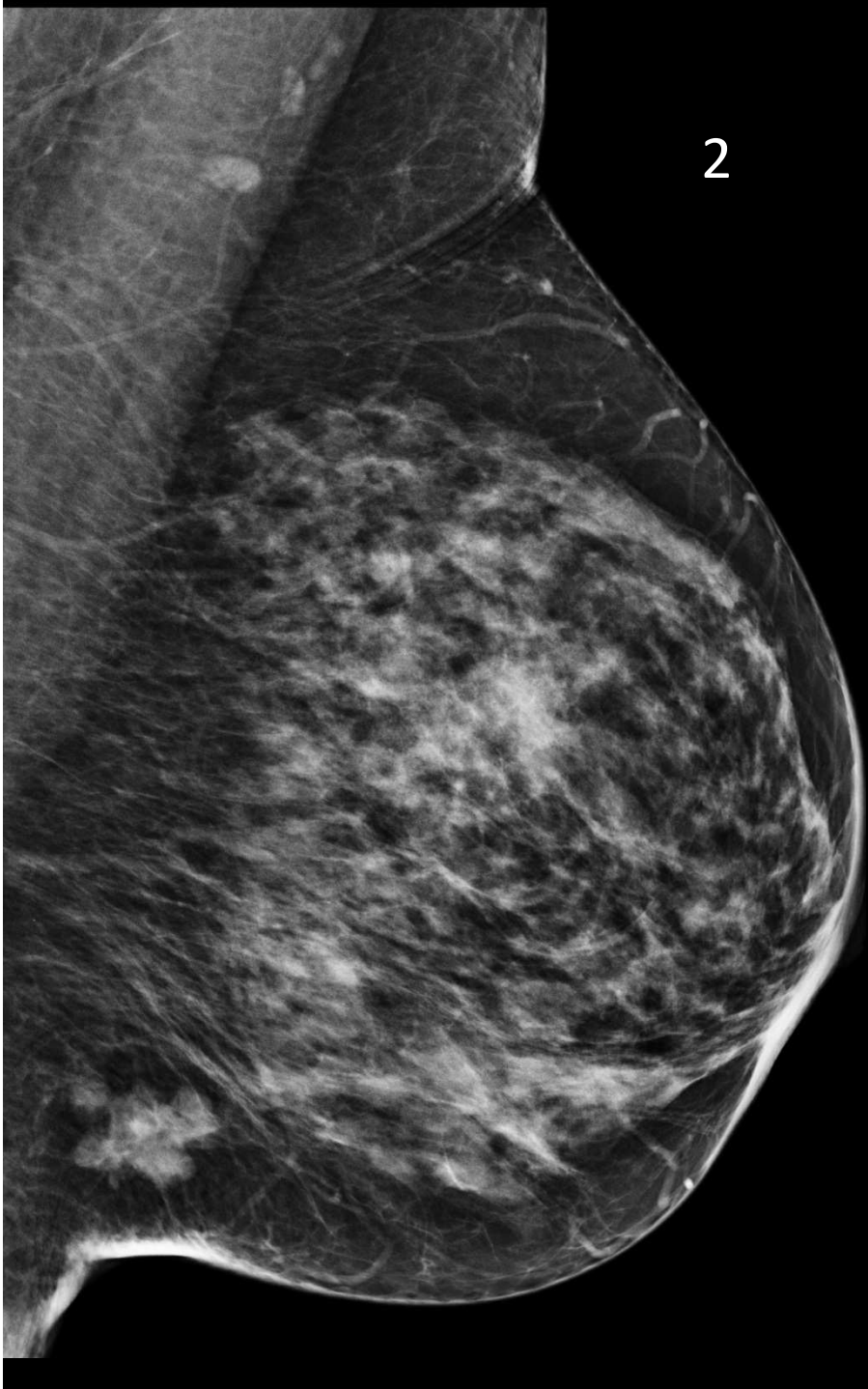


29-3-17:
19x10 mm
Ki67: 10
CI nst G2

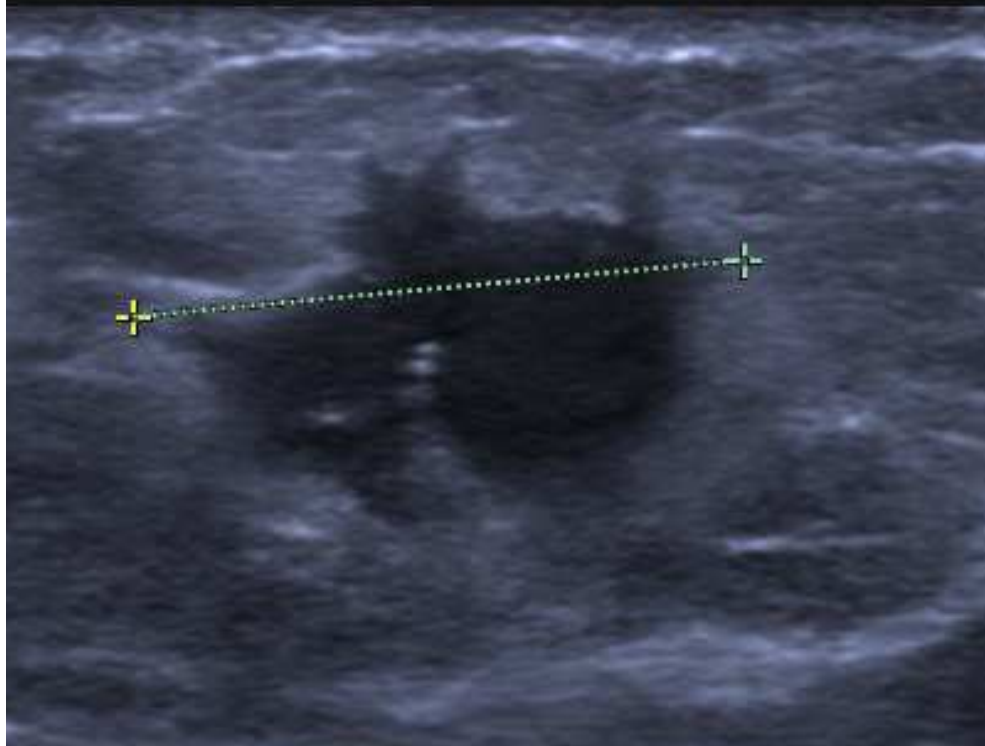
31-5-17
14 x10 mm

Esame isto definitivo
dell'1-6-17: 13 mm
Ki67: 6





CENTRO RIFERIM. REGION. SCREENIN



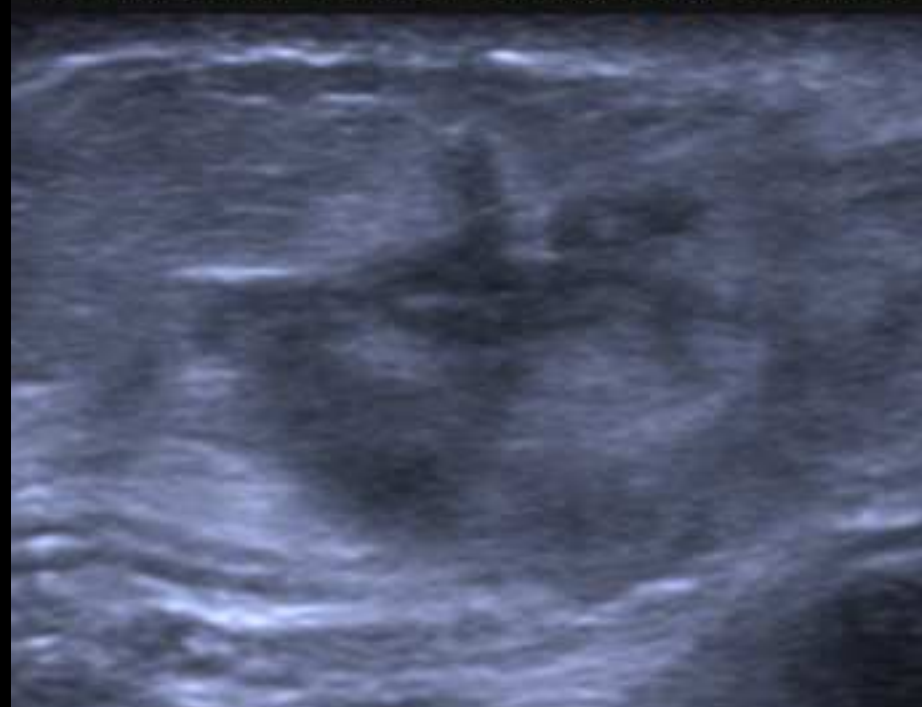
1 esame 9-5-17 : 19x15 mm

Ki 67: 22

CI nst G3



ENTRO RIFERIM. REGION. SCREE



Controllo preoperatorio

5-7-17: 19 x10 mm

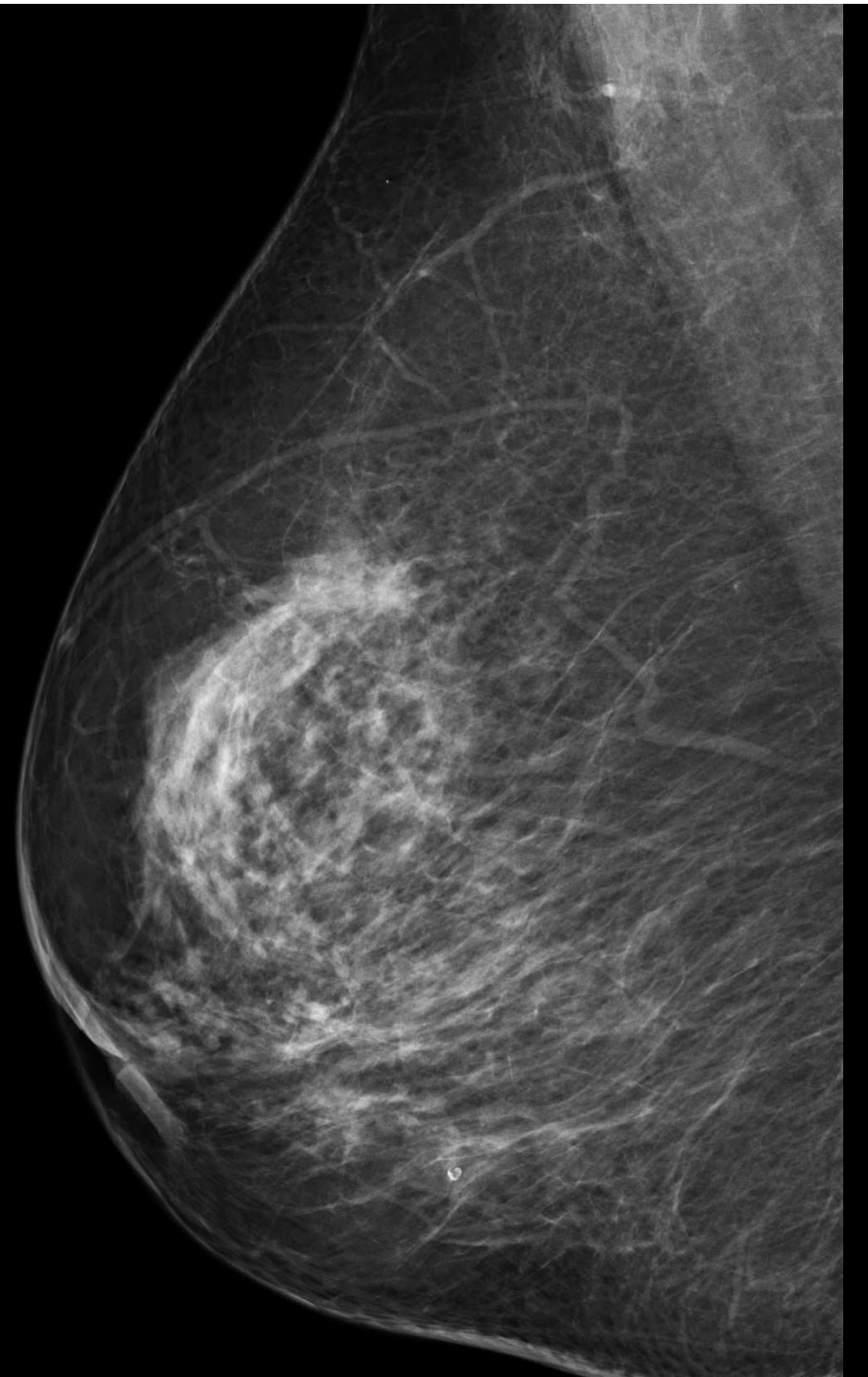
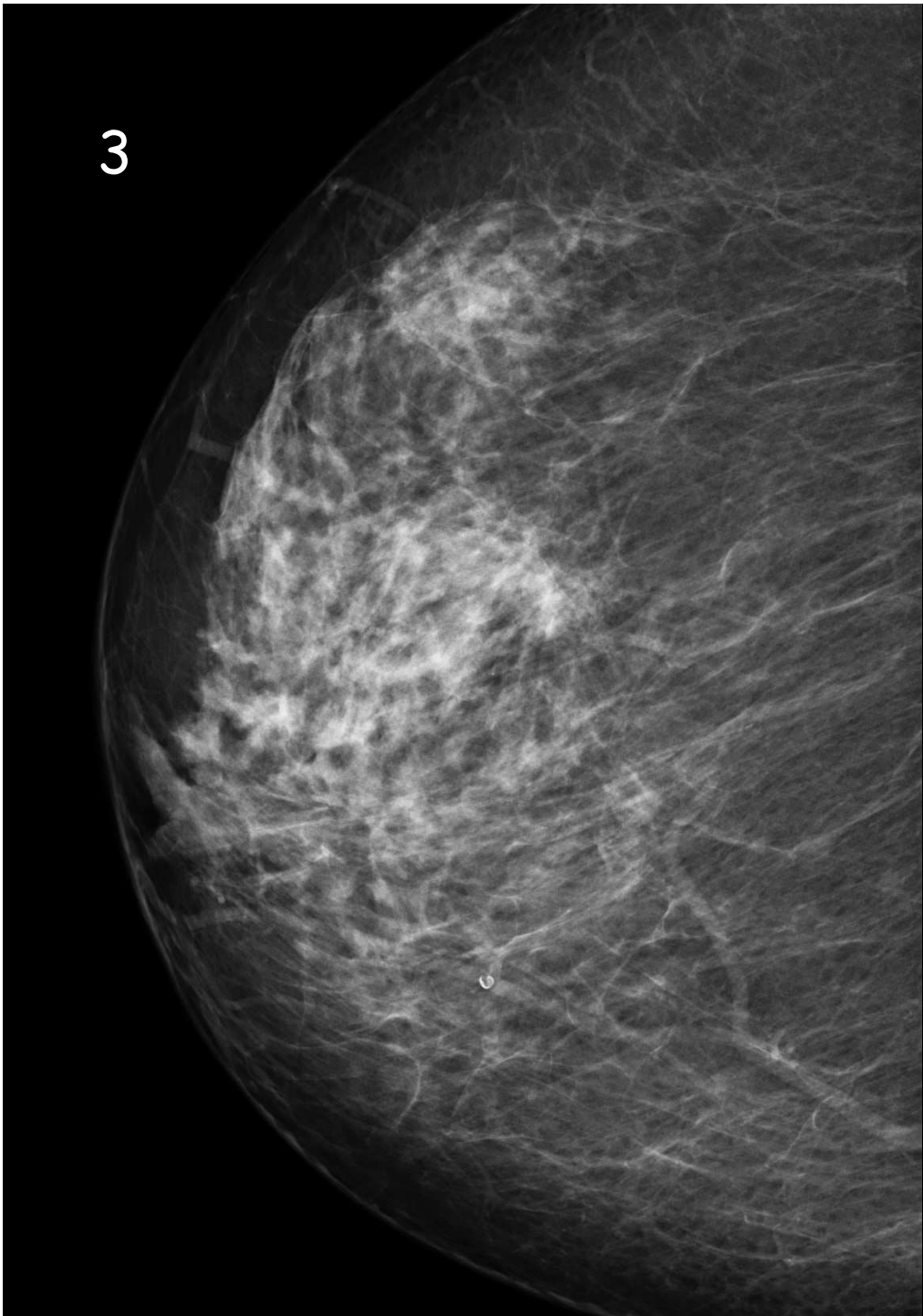
Esame isto definitivo

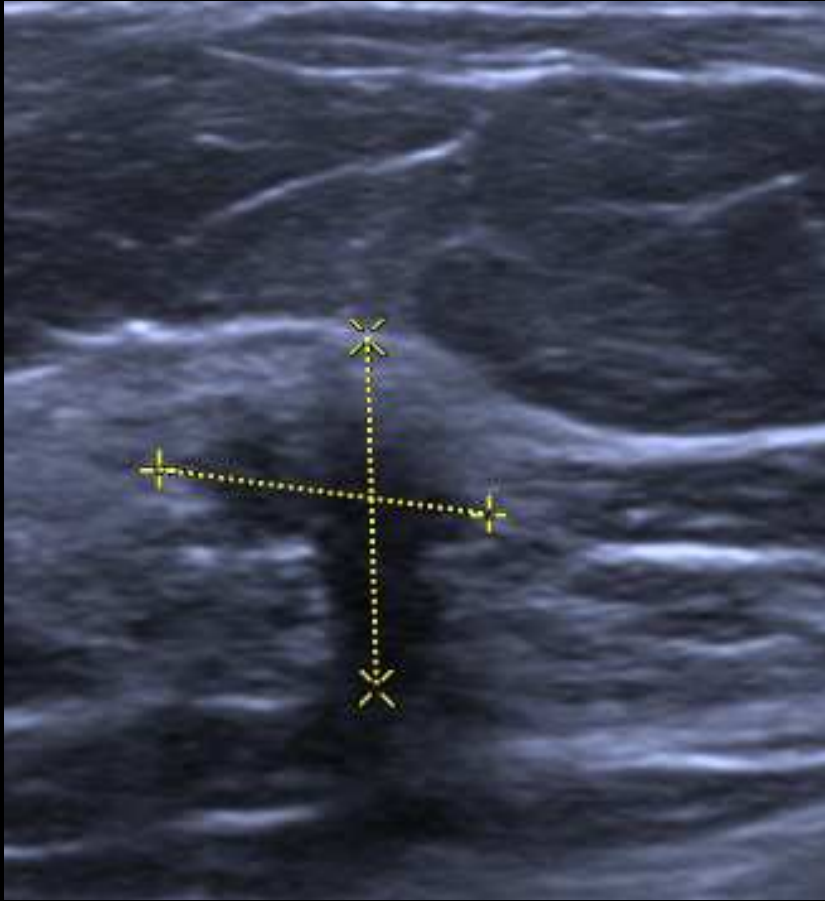
19 mm CI + minima comp CDIS G2

Ki 67: 24

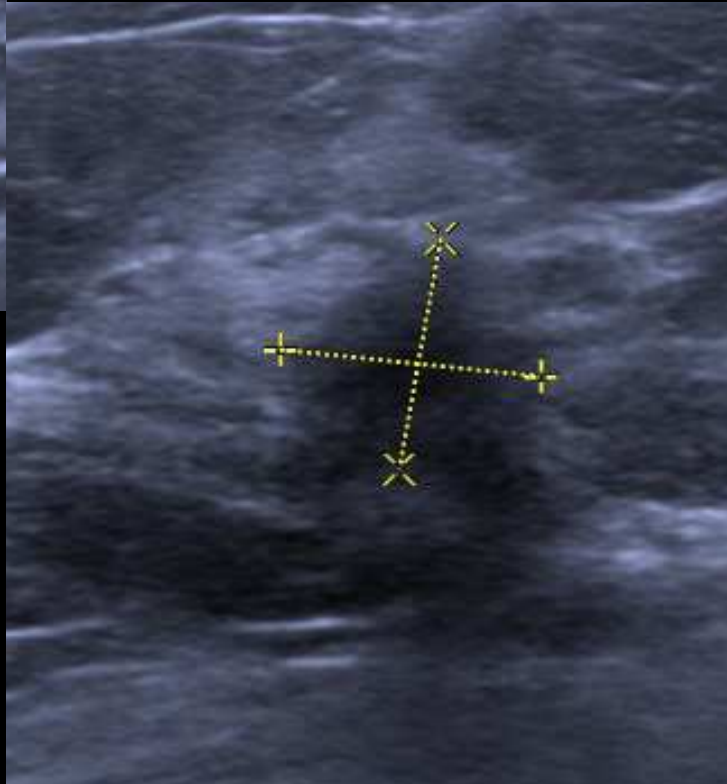


3



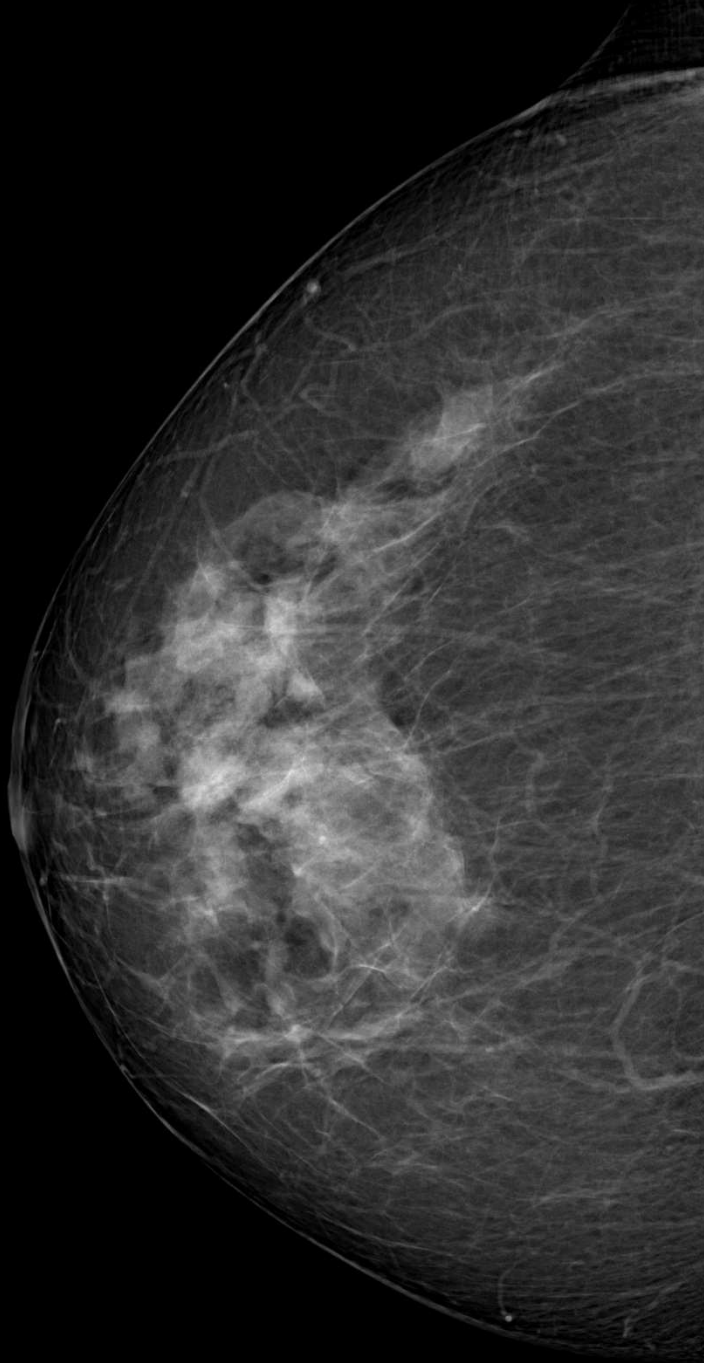


29-5-17
CL I G2 - E 99/ P 99 Ki67: 29
13 mm



31-7-17 DEF
Ki67: 15
12 mm
E 99/ P 99

4



e-1.... CENTRO RIFERIM. R



14-6-17

Esame istol definitivo: 11 mm

Ki67: 4 CA MUCINOSO

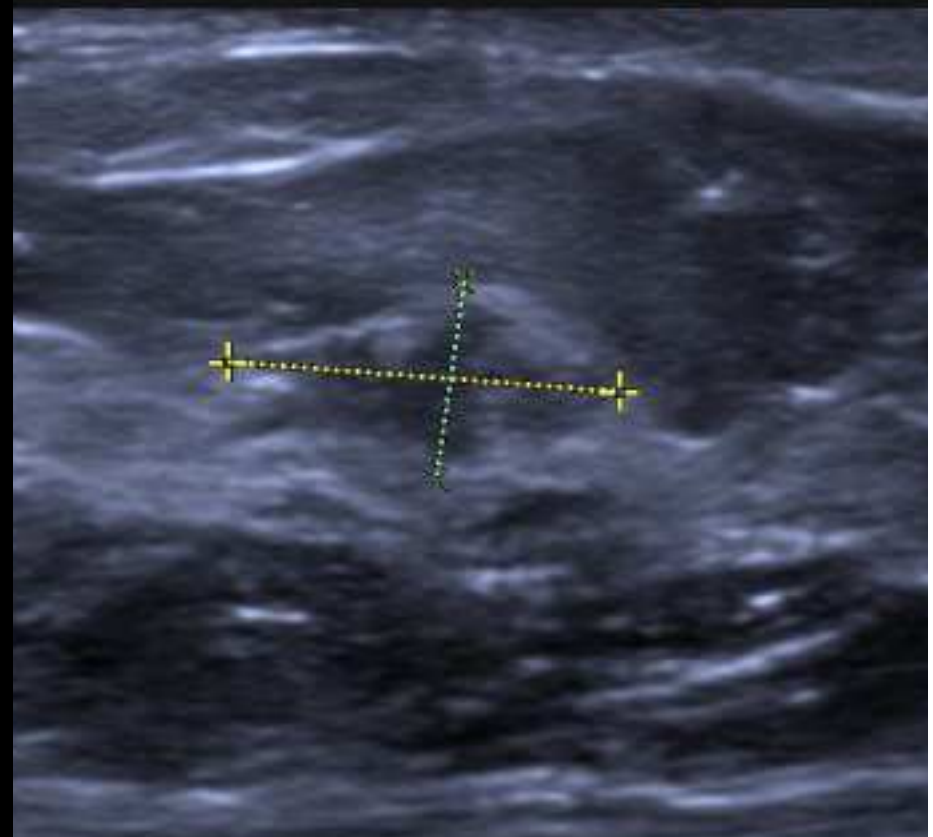
E 99/ P 75

12-4-16

Ca mucinoso di 11 mm Ki67: 8

E 99/ P 40

CENTRO RIFERIM. REGION. SCRE



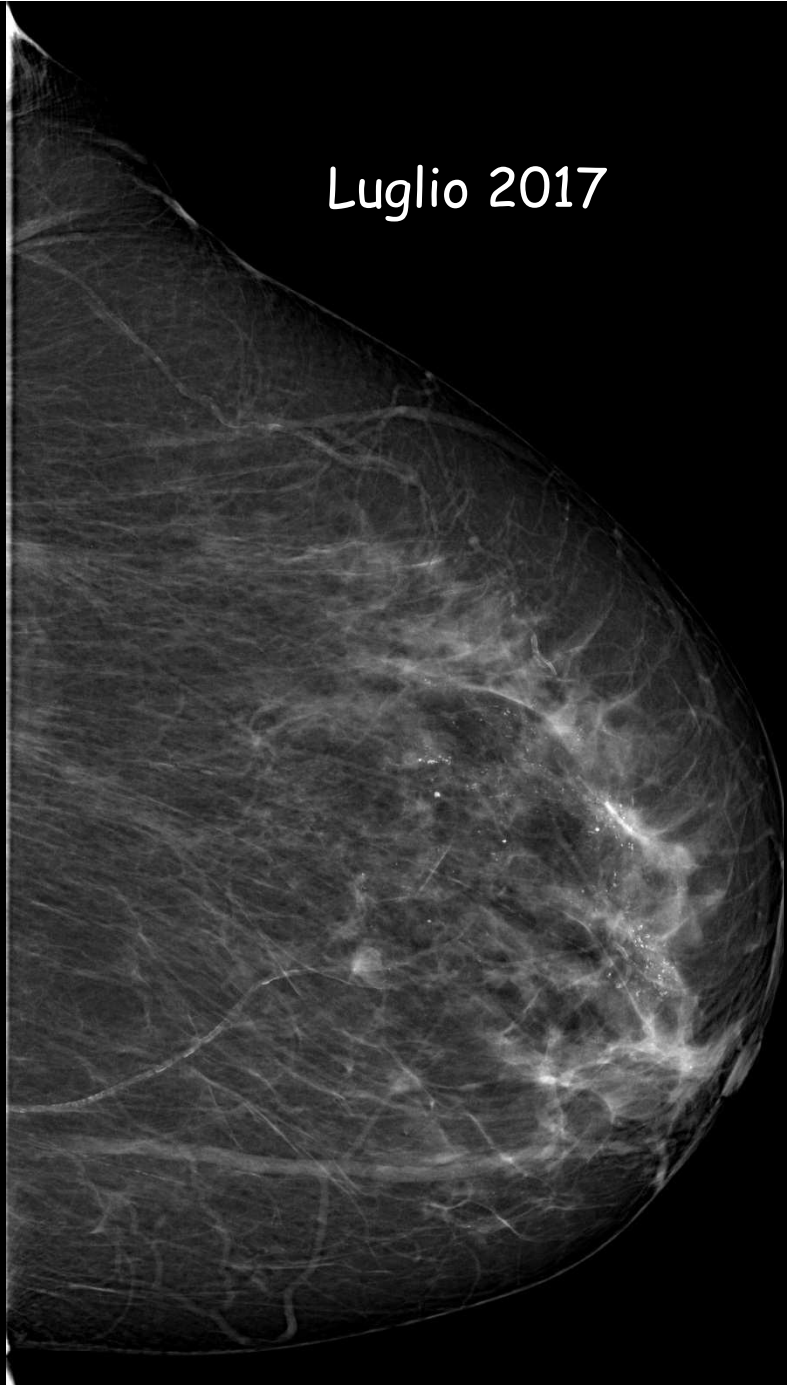


Dicembre 2016: lesione nodulare palpabile da addensamenti multipli associati a calcificazioni con estensione complessiva di 85x 55 mm

Inizia trastuzumab ma sospende per cardiopatia e prosegue con taxolo e.....

REGIME ALIMENTARE IN RESTRIZIONE CALORICA

Luglio 2017



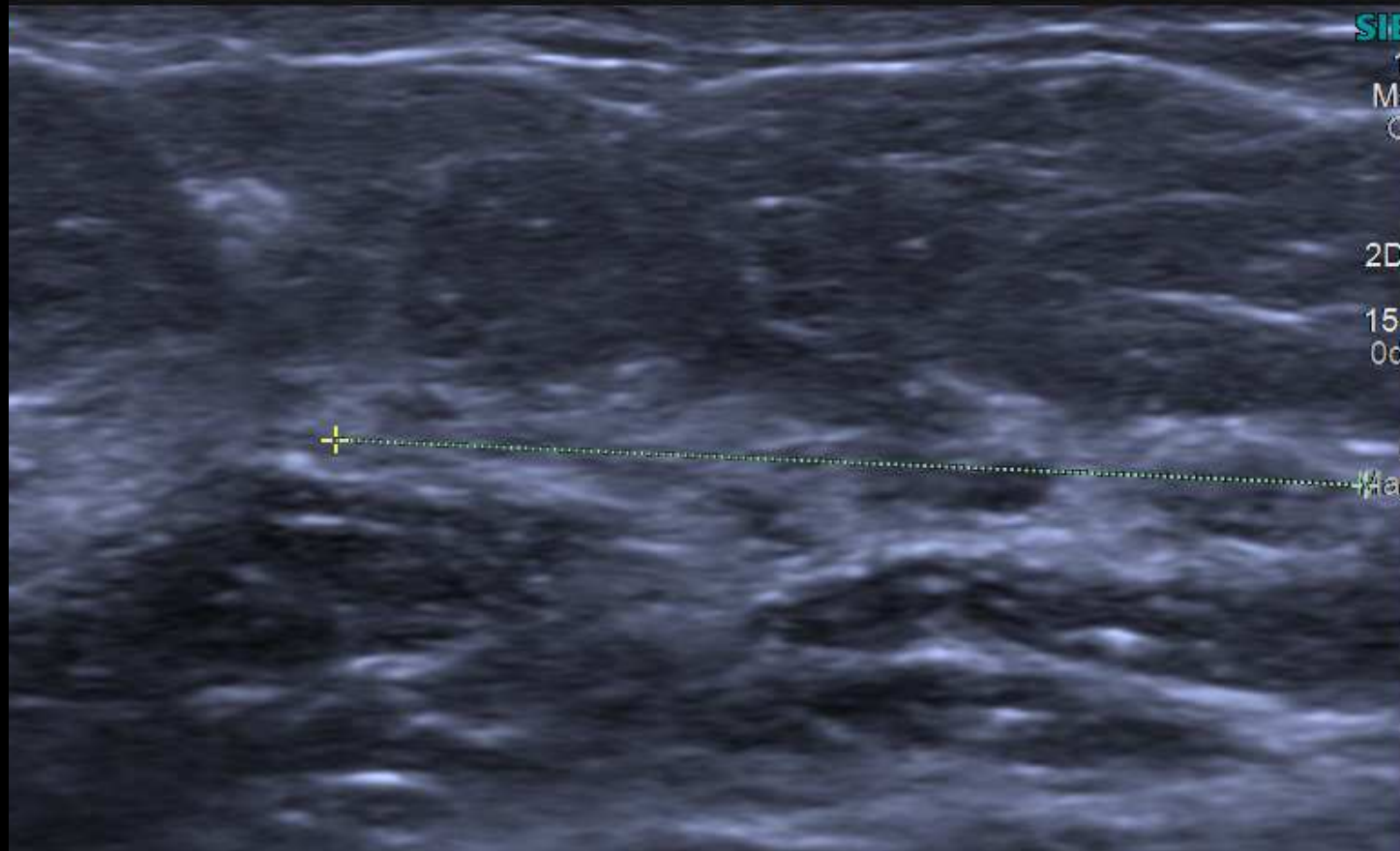
13.22.25 12/07/20

gale-1.... CENTRO RIFERIM. REGION. SCREEN



13.24.26 12/07/2017

Ora legale-1.... CENTRO RIFERIM. REGION. SCREENING MAMMOGRAFICO



RM GIUGNO 2017: COMPLETA REGRESSIONE
DELLE LESIONE SEGNALATE DA INVOLUZIONE
FIBROSA

MX: PERSISTONO LE CALCIFICAZIONI E
ADDENSAMENTI SFUMATI

ECO: AREE DI DISOMOGENEITA' STRUTTURALI

CB: PARECHIMA MAMMARIO CON FIBROSI STROMALE
E FOCALI ASPETTI FIBROADENOMATOSI

NON ESEGUITO INTERVENTO
PROSEGUE RC

CONSIDERAZIONI (studio RC)

- * I dati riportati sono del tutto preliminari anche per il numero ancora limitato di casi reclutati
- * In tutti i casi valutati la lesione era palpabile in accordo con i criteri di selezione delineati dallo studio e in alcuni casi evidenziabile all'ispezione (tumefazione, retrazione)
- * Tutte le pz hanno seguito quasi alla lettera la dieta ma un po' meno l'attività fisica

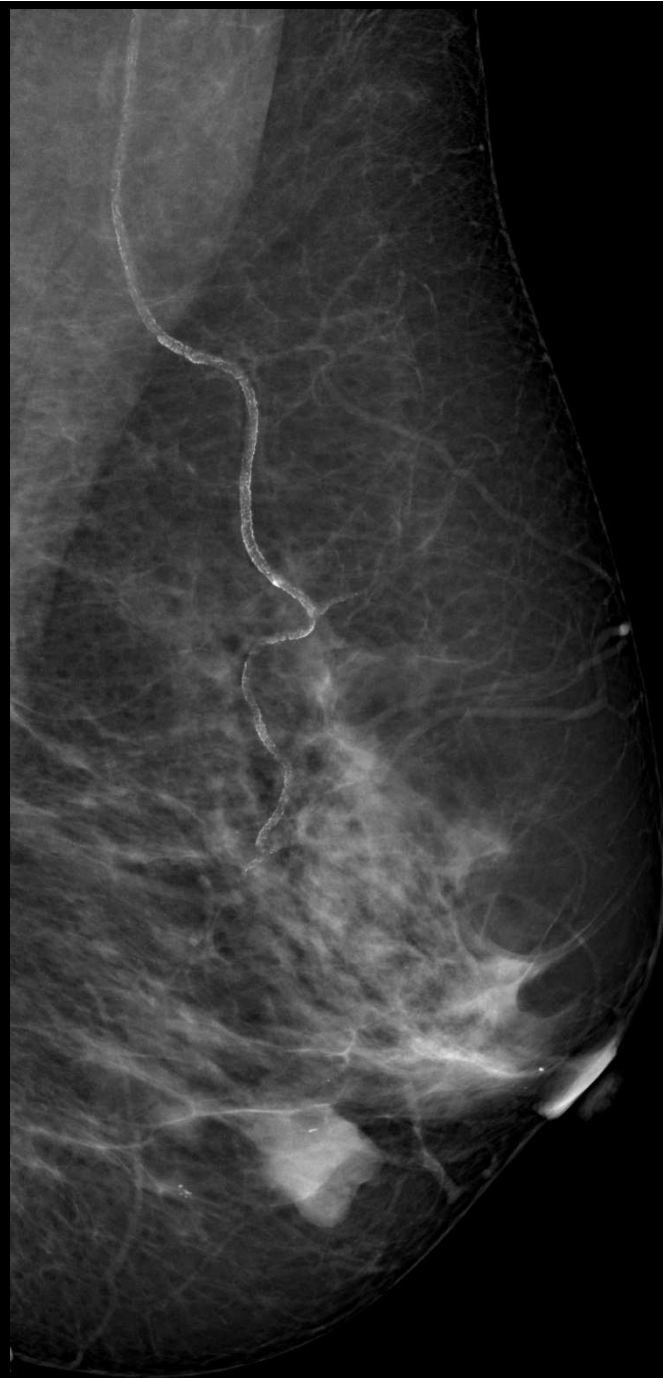
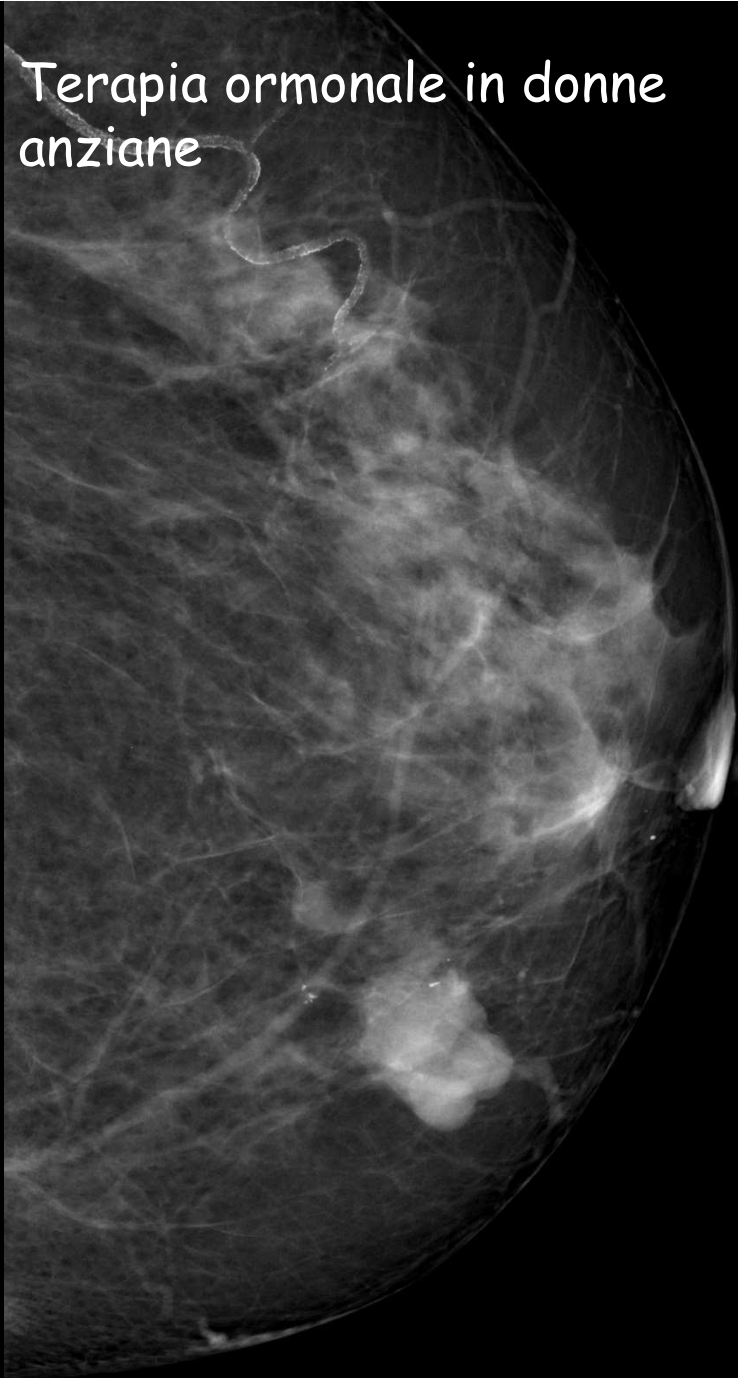


- * **CLINICAMENTE** nei controlli eseguiti a distanza di 25/30 giorni e poco prima dell'intervento chirurgico si è sempre riscontrata una riduzione della consistenza e del volume della lesione
- * **ALL' ESAME ECOGRAFICO** di controllo, in media le dimensioni delle lesioni sono rimaste sovrapponibili; tuttavia una modesta variazione sembra apprezzabile nell'ecogenicità ridotta e nei contorni più sfumati talora nell'appiattimento del diametro verticale

L'ipotesi che la mancata introduzione con l'alimentazione di zuccheri, grassi e proteine animali riduca la sindrome metabolica risulta dai riscontri diretti sulle pazienti che diminuiscono di peso e il loro giro vita rientra nella normalità. Le pazienti riferiscono che il nodo è cambiato. Ne consegue verosimilmente che il cancro venga «affamato» perdendo così di vitalità/aggressività, che la componente infiammatoria e l'edema perilesionale si riducano e che la fibrosi resti la componente prevalente.

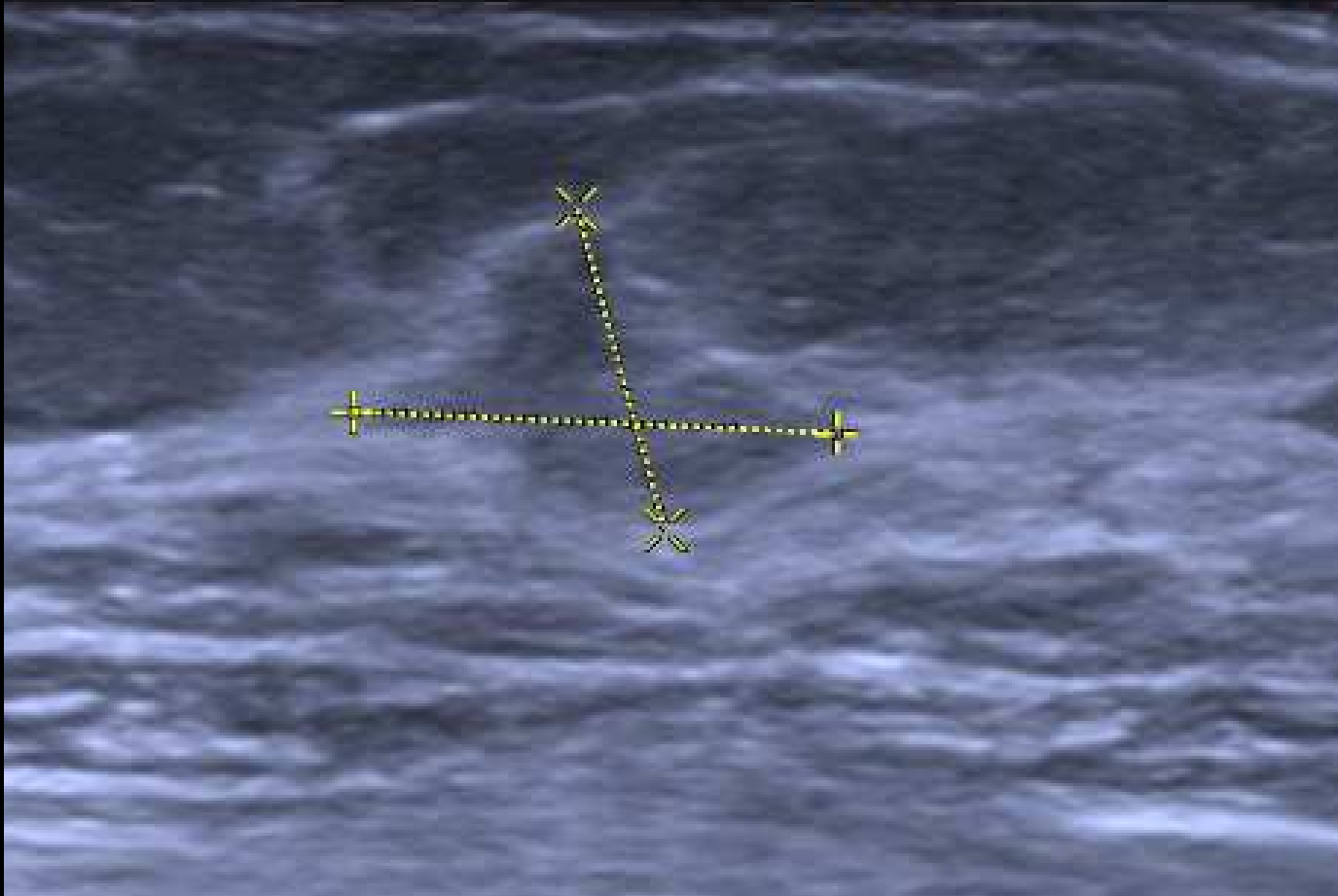
Per quanto i dati siano preliminari e il numero di casi esaminati ancora limitato i risultati finora rilevati fanno ipotizzare che l'alimentazione possa avere un ruolo significativo nel controllo dell'evoluzione della patologia tumorale non solo nella fase preoperatoria ma anche e soprattutto nella prevenzione delle recidive e del cancro stesso nelle donne sane.

Terapia ormonale in donne
anziane





CENTRO RIFERIM. REGION. SCREENING M



2016: 11 mm no intervento chirurgico
pz di 84 anni sta seguendo terapia ormonale



GRAZIE