

III. Cirugía del Tumor Primario en Estadio IV. Presentación del Estudio MF-07-01: Estudio controlado randomizado que evalúa la resección del tumor de mama primario en mujeres que presentan *de novo* Estadio IV de cáncer de mama. Estudio turco (Protocolo MF07-01)

Enrique Díaz Cantón

A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer. Turkish Study (Protocol MF07-01)

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un 3-4 % de los pacientes que debutan con cáncer de mama se presentan con enfermedad en Estadio IV. El dilema actual es cómo tratar a estos pacientes: ¿debemos extirpar el tumor primario o debemos abordar el tratamiento sistémico de entrada y olvidarnos del tumor primitivo?

El abordaje habitual, que es el que se lleva a cabo la mayoría de los especialistas, es realizar una biopsia cilíndrica y proceder con la terapia sistémica.

La mayoría de los expertos coinciden en que, una vez que han ocurrido las metástasis, no se obtiene beneficio con la terapia local. Sin embargo, la extirpación del tumor primario en el escenario del Estadio IV puede ofrecer paliación efectiva en síntomas tales como sangrado, ulceración, infección, dolor, trastornos estéticos, etcétera. Esta última (la paliativa)

Coordinador del Programa
de Especialista en Oncología

Oncología Clínica.
Instituto Universitario CEMIC (IUC)
Correo electrónico de contacto:
eadc64@gmail.com

es la única indicación universalmente aceptada para la extirpación del tumor mamario primitivo en enfermedad que debuta con Estadio IV.

Es interesante mencionar que en otros modelos tumorales clínicos –por ejemplo, en cáncer renal Estadio IV– la extirpación del tumor primario ha evidenciado mejorar marcadamente la sobrevida global (SG) comparado con aquellos casos en los cuales se deja el tumor primario intacto. En un análisis combinado de 2 grandes estudios (N = 331 pacientes) de Fase III comparando cirugía *versus* no cirugía, en donde ambos grupos recibieron tratamiento sistémico, la SG mejoró de 7,8 meses a 13,6 meses ($p = 0,001$).¹

Entonces, el dilema actual es si la resección del tumor primario en este escenario confiere un beneficio en la sobrevida. A este respecto debemos señalar lo siguiente:

- La resección del tumor primario en Estadio IV no ha evidenciado mejoría en la sobrevida global (SG) en forma consistente; por lo tanto, no se ofrece de rutina.
- Aunque la morbimortalidad es baja, los beneficios potenciales de la cirugía en el control local y en la SG (si existen) deben ser contrastados con los riesgos.
- Los estudios prospectivos no ofrecen beneficios en SG; pero tienen limitaciones, y resulta poco claro si ciertos grupos se podrían beneficiar.

Por lo tanto, la decisión de operar debe ser individualizada. Se deben considerar: riesgos de complicaciones post quirúrgicas; sintomatología y deseos; carga metastásica; respuesta al tratamiento sistémico, particularmente en el subgrupo HER2+ –pacientes que tienen mayor cantidad y calidad de respuesta y pueden experimentar intervalos libres de enfermedad prolongados con el tratamiento locorregional.

ANTECEDENTES

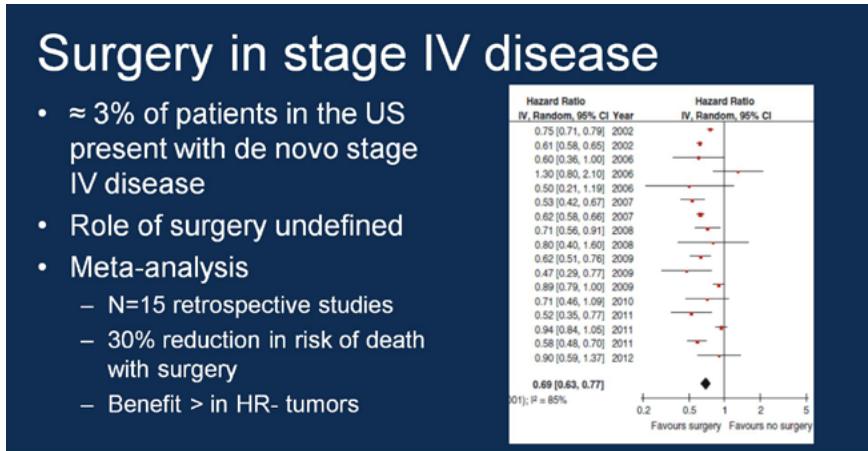
Estudios No Prospectivos

Se ha publicado una meta-análisis de 15 estudios retrospectivos² en donde se observó una reducción en la mortalidad de un 30% en aquellos pacientes que habían sido operados *versus* los que no habían sido operados, con un beneficio mayor en pacientes con receptores hormonales negativos (RH-). La extirpación del tumor primario fue un factor independiente para SG en análisis multivariado, con una HR de 0.69 ($P < 0.00001$). (Figura 1)

La evidencia retrospectiva es abundante, pero estos estudios están sometidos a un sesgo de selección importante. De todos modos, tomaremos 2 estudios recientes que nos parecieron los más representativos de todos.

Rapiti *et al.*³ presentan un estudio retrospectivo analizando este punto (cirugía y SG) en 300 pacientes al diagnóstico. El grupo operado tuvo un

Figura 1. Cirugía en enfermedad Estadio IV. Meta-análisis de 15 estudios retrospectivos



50% de reducción en la mortalidad por cáncer de mama *versus* el grupo de pacientes no operados. Estos hallazgos estuvieron limitados a los pacientes que tenían márgenes negativos.

Por otra parte, Khan *et al.*⁴ reportan un estudio similar de 16.023 pacientes. La cirugía se asoció con un 39% de reducción en el riesgo de muerte, con SG a 3 años del 35% (M-), 26% (M+) *versus* el 17,3% en no cirugía (P < .0001).

En ambos estudios, no se vio ganancia en la SG con la cirugía de la axila. Además, ambos estudios realizaron ajustes en el análisis estadístico para el número de sitios de metástasis, localización de las mismas (visceral *versus* hueso y tejidos blandos) y tipo de tratamiento sistémico.

Estudios Prospectivos

No fue sino hasta diciembre de 2013, en el Congreso de San Antonio, que se presentaron los primeros datos prospectivos referentes a este tema.

Estudio del Tata Memorial Hospital de Mumbai

En primer lugar, el grupo del Tata Memorial Hospital de Mumbai, India (Figuras 2 y 3) presenta en la sesión oral su trabajo prospectivo de Fase III en el que se analizan 716 pacientes incluidos entre 2005 y 2013 que fueron inicialmente tratados con quimioterapia con antraciclinas y luego randomizados (randomizaron 350 pacientes luego del tratamiento sistémico) para recibir tratamiento local *versus* pacientes que no recibieron tratamiento local.

El 96% recibió quimioterapia, y los que tuvieron respuesta inadecuada fueron excluidos del estudio.

Un 60% tenía RH+ y un 30% era HER2+. Es importante mencionar que ninguno de estos pacientes recibió trastuzumab, lo que representa una desviación muy grande de las prácticas estándares actuales.

Figura 2. Informe del Tata Memorial Hospital de Mumbai (India)

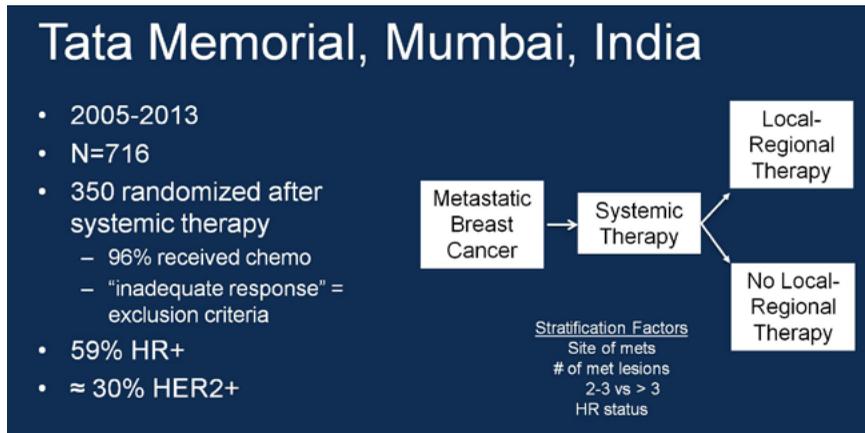
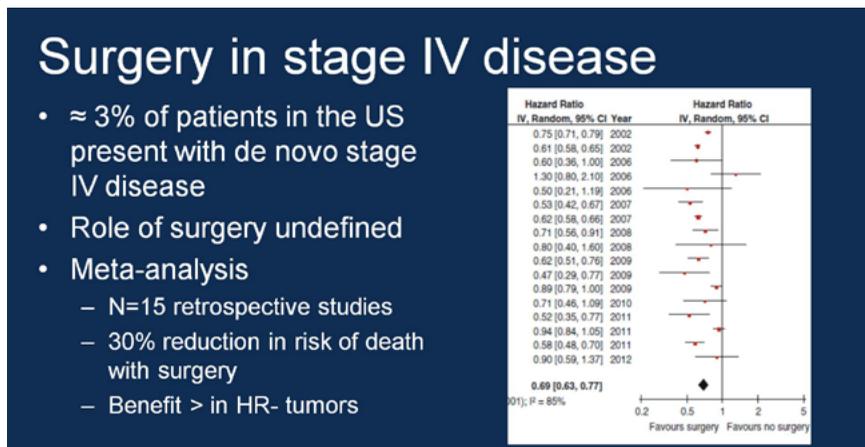


Figura 3. Informe del Tata Memorial Hospital de Mumbai (India). Resultados



Con un seguimiento medio de 23 meses, no se observó diferencia en SG entre ambos brazos del estudio (19,2 versus 20,5 meses, p NS). El análisis de subgrupos no mostró beneficio alguno en ninguno de ellos.⁵ Aunque la supervivencia libre de progresión (SLP) fue mayor con cirugía + radioterapia (HR: 0,16), la SLP a distancia fue peor (HR 1,42; P = .01). Esto sugiere que la extirpación del tumor primario aceleraría el crecimiento de micrometástasis (Badwe R. *Comunicación personal*).

Estos son los primeros datos en humanos en replicar el trabajo de Bernard Fisher (*U. Pittsburgh, 1989*). El Dr Fisher y col. reportaron que la resección del primitivo en ratones liberaba un "factor de crecimiento" que contribuía al desarrollo de la enfermedad a distancia.⁶

Entonces, la práctica de la mastectomía en pacientes en Estadio IV está basada en datos retrospectivos y no randomizados que sugieren un posible beneficio con el tratamiento locorregional.

Estudio Translational Breast Cancer Research Consortium 013 (TBCRC 013)

El estudio Translational Breast Cancer Research Consortium 013 (TBCRC 013) evaluó prospectivamente 127 pacientes con cáncer de mama Estadio IV de entrada.

Se analizaron los pacientes no operados, con tratamiento usual, y aquellos que se operaron. Algunos se diagnosticaron inesperadamente luego de la cirugía pensando que estaban operando enfermedad localizada.

Ninguna de las pacientes murió de enfermedad avanzada a 2 años de seguimiento y más del 60% no progresó.

En otras palabras, la cirugía del primitivo no pareció empeorar el desarrollo de enfermedad metastásica.

ESTUDIO EN DISCUSIÓN: MF07-01

Este estudio realizado en Turquía por el Dr Atilla Soran (Figura 4) fue presentado junto con el estudio del Tata Memorial Hospital en San Antonio en diciembre de 2013.

En ese momento, no se observó diferencia en cuanto a su objetivo principal que era la SG. Con un seguimiento medio de 3 años, la diferencia no fue significativa.

El diseño de este estudio (Figura 5) fue similar al del Dr. Badwe, solo que los pacientes no recibían terapia sistémica de entrada, sino que eran

Figura 4. Estudio controlado randomizado que evalúa la resección del tumor de mama primario en mujeres que presentan *de novo* Estadio IV de cáncer de mama. Estudio turco (Protocolo MF07-01)

randomizados a cirugía del tumor primario seguida de tratamiento sistémico *versus* tratamiento sistémico sin cirugía del tumor primario. El hecho de dar tratamiento previo sesgaba el estudio hacia una población biológicamente menos agresiva, dado que si no respondían al tratamiento sistémico preoperatorio eran excluidos del ensayo. El estudio del Dr. Soran no permitió este sesgo.

Como dijimos antes, en la población HER2 enriquecida, el tratamiento anti HER2 fue parte del *standard* de tratamiento.

El objetivo primario fue la supervivencia global de la población. Se asumió una supervivencia a 3 años del 17% que sería mejorada al 35% con el tratamiento del tumor primario, basada en estudios previos a 2007.

Con un *log-rank* calculando un 95% de confianza ($\alpha = 0,05$) y un poder del 90% ($\beta = 0,9$) se calculó que debían ser randomizados 271 pacientes.

A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with *de novo* stage IV breast cancer; Turkish Study (Protocol MF07-01)

Atilla Soran, MD, MPH, FACS, Magee-Womens Hospital of UPMC
 Vahit Ozmen, Serdar Ozbas, Hasan Karanlik, Mahmut Muslumanoglu, Abdullah Igci, Zafer Canturk, Zafer Utkan, Cihangir Ozaslan, Turkkan Evrensel, Cihan Uras, Erol Aksaz, Aykut Soyder, Umit Ugurlu, Cavit Col, Neslihan Cabioğlu, Betül Bozkurt, Efe Sezgin, Ronald Johnson, Barry Lembersky.

On behalf of the Turkish Federation of Breast Diseases Societies
 ClinicalTrials.gov identifier number is NCT00557986

Figura 5. Diseño del Estudio MF07-01

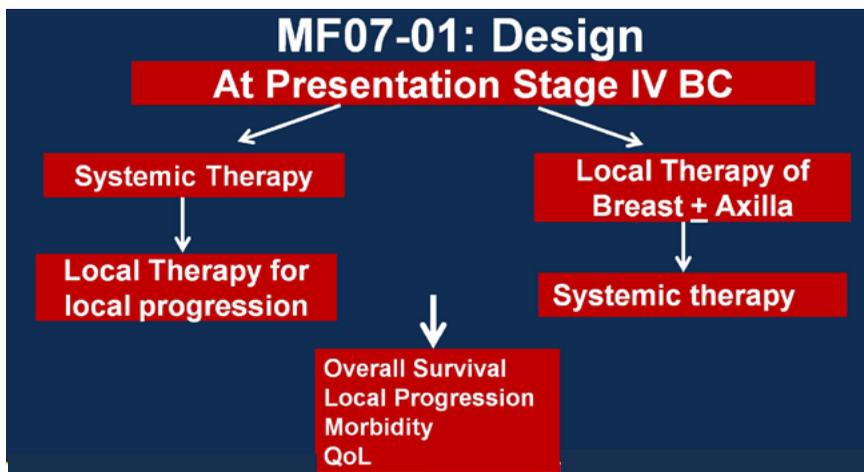


Figura 6. Distribución de la población enrolada



Como vemos en la Figura 6, fueron evaluables 274 pacientes, o sea 3 más de lo necesario por el cálculo estadístico previo. Entonces, podemos decir que, según los cálculos previos y el enrolamiento realizado, es un estudio adecuado desde el punto de vista estadístico.

El tratamiento local fue acorde a las prácticas convencionales actuales. Es decir, era aconsejable obtener márgenes negativos, realizar estadificación axilar con o sin linfadenectomía de acuerdo con el

estado del ganglio centinela y radioterapia según criterio actual.

El tratamiento sistémico fue administrado a todos los pacientes. La mayoría recibió quimioterapia, con o sin tratamiento hormonal, anti HER2, bifosfonatos, de acuerdo con la situación clínica particular de cada uno de los pacientes.

El análisis de factores de riesgo arrojó un buen balance entre ambos grupos.

Con respecto al objetivo principal del estudio –la duración de la supervivencia global–, aunque en un primer análisis no había arrojado diferencias, en el seguimiento a 5 años la diferencia en SG a 5 años a favor de la extirpación del primario fue marcada (24,4% versus 41,6%; $p: 0,005$). La supervivencia media fue de 37 versus 46 meses a favor del brazo quirúrgico ($p: 0,005$). Esto es una diferencia de 9 meses en SG a favor del brazo en el que se extirpó el tumor mamario.

Se vio diferencia a favor del grupo quirúrgico en los pacientes con RH+, HER2-, con metástasis óseas únicas y menores de 55 años –dicho de otra manera, en pacientes con factores relacionados con evolución favorable.

En contrapartida, las pacientes con metástasis viscerales (pulmón, hígado) tuvieron peor supervivencia cuando se les extirpó el tumor primario previamente a la terapia sistémica. Esto podría deberse al retraso que genera en el inicio del tratamiento sistémico la realización de la mastectomía en pacientes con enfermedad de rápido compromiso sistémico.

Además –algo que no debería sorprendernos de ningún modo–, el grupo quirúrgico se asoció a una mejor supervivencia libre de progresión local (33 versus 46 meses; $p: 0,001$).

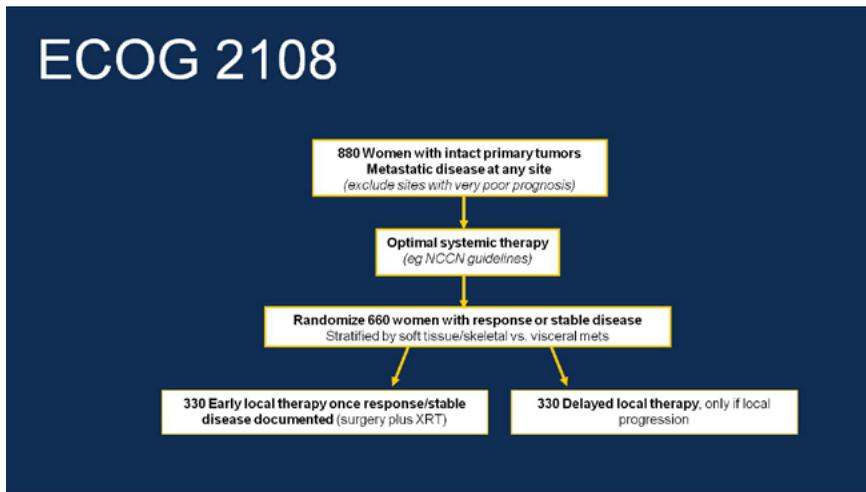
En conclusión, este estudio prospectivo y randomizado, con un buen diseño estadístico y un número adecuado de pacientes, demuestra una nota-

ble mejoría en el *end point* más duro, que es la supervivencia global de 9 meses. Esto es algo raramente visto cuando evaluamos drogas de alto costo, que, en cambio, sí vemos con una estrategia simple, con baja tasa de complicaciones y relativamente bajo costo. Esto se observó en la población general y, especialmente, en el subgrupo de buen pronóstico (metástasis óseas única, RH+, HER2-, <55 años); se vio lo contrario en pacientes con enfermedad agresiva –como son aquellos pacientes con enfermedad visceral.

Lo observado constituye, al menos desde nuestro punto de vista, un cambio en el tratamiento usual que les brindamos a nuestros pacientes que se presentan con cáncer de mama en Estadio IV.

De este modo, la extirpación del tumor primitivo con márgenes adecuados debería ser efectuada en todos aquellos pacientes con enfermedad en Estadio IV al diagnóstico (sincrónico). Esta indicación se suma a la ya clásica indicación de la resección mamaria paliativa para tumores infectados, ulcerados, sangrantes, o con otras complicaciones locales.

Figura 7. ECOG 2108



Como estudio confirmatorio, está enrolando pacientes el estudio del ECOG 2108 (Figura 8). Dicho estudio está evaluando 880 pacientes tratadas inicialmente con terapia sistémica y luego randomizadas a tratamiento local más terapia sistémica *versus* terapia sistémica sola.

Los resultados de este importante estudio serán significativos para confirmar o rechazar lo que, en nuestra opinión, hoy representaría un nuevo *standard* de tratamiento en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Flanigan RC *et al. J Urol* 2004.
2. Petrelli F *et al. Med Oncol* 2012.
3. Rapiti *et al. J Clin Oncol* 2006.
4. Khan *et al. Surgery* 2002.
5. Badwe R *et al Lancet Oncol* 2015.
6. Fisher B *et al. Cancer Res* 1989.

DEBATE

Dr. Coló: Muchas gracias por la presentación. ¿Queda alguna pregunta a consideración del público? ¿Algún comentario?

Dr. González: Muy buena la presentación. Muy interesante. Es un tema en torno al cual hace rato que estamos dando vueltas para ver cómo podemos incluirlo dentro del tratamiento del cáncer de mama, del primario. En los trabajos de Rapiti mencionaban siempre que el vaciamiento axilar no mejoraba la evolución. La pregunta es si en algunos de estos dos trabajos se refirieron al tratamiento local estratificando cómo era este tratamiento, si diferenciaban mastectomía de tratamiento conservador, o mastectomía con o sin vaciamiento axilar.

Dr. Díaz Cantón: No quedó especificado; simplemente lo que hacían era dejarlo a la práctica. Esto se realizó en 22 centros de Turquía, y también hubo algunos otros países vecinos. Trataron de hacer un protocolo pragmático. Entonces, lo que sugirieron es hacer el tratamiento estándar de cada centro. Pero lo que proponían era cirugía conservadora y radioterapia más el tratamiento de la axila, ya sea con centinela o con vaciamiento axilar. No extrapolaron los datos del ACOSOG Z11; todavía estaba el estudio en marcha cuando salieron los resultados del Z11. Así que no diferenciaron eso. Realmente a mí me queda la duda respecto de qué hacer con la axila de estos pacientes, y creo que este trabajo no me lo clarifica. Lo que sí me aclara es que todos los pacientes tuvieron que tener márgenes negativos para ingresar en el estudio, un poco basado en esa regresión del estudio de Khan de la supervivencia tan correlacionada con los márgenes.

Dr. González: La pregunta era porque, cuando se publicaron los trabajos de la italiana Rapiti, Mónica Morrow recalcó sobre el tema de que no tenía impacto el tratamiento de la axila en estos casos.

Dr. Díaz Cantón: Sí, no tenía impacto.

Dr. Coló: ¿Alguna otra pregunta, un comentario?

Dr. Núñez De Pierro: A tu criterio, si la cirugía tuviera una cabida en el Estadio IV, ¿cuál sería el *timing*, visto la biología de la enfermedad, cirugía y sistémico o sistémico y cirugía? Porque no es lo mismo. ¿Cuál sería tu mejor opción considerando la biología del cáncer de mama?

Dr. Díaz Cantón: Estuve pensando en eso cuando preparé la presentación; y la verdad es que los dos enfoques.... El Tata le hacía terapia sistémica, y es lo mismo que está haciendo el ICG. El Tata, por ahora, no tuvo diferencia en supervivencia; y con el mismo seguimiento medio, este estudio turco tampoco tuvo diferencia en supervivencia. Este estudio es el único que muestra esta diferencia tan marcada en la supervivencia, y acá sí lo hicieron de entrada. Si yo tengo que ser ortodoxo con respecto al único estudio que dio positivo, tendría que operar de entrada. Pero no sería nada raro que el estudio del Tata, cuando tenga un seguimiento adecuado, nos muestre una diferencia, porque es demasiado 9 meses. Realmente no me sorprendería para nada que, a pesar de que en ese 30% de HER2+ no usen anti HER2, el estudio del Tata con un seguimiento adecuado resulte un estudio positivo; quizás no con nueve meses, pero creo que va a terminar siendo positivo.

Dr. Núñez De Pierro: Porque si realmente hay un reclutamiento que complica la evolución, la lógica es que la cirugía sea precedente.

Dr. Díaz Cantón: Claro. Sí.

Dr. Núñez De Pierro: Lo que pasa que el ECOG es al revés.

Dr. Díaz Cantón: Lo que pasa es que, obviamente, va seleccionando la población; los que progresan con el tratamiento sistémico inicial son los pacientes que no se van a beneficiar.

Dr. González: En el estudio turco ¿no consideraron, en los que no se operaban, la cirugía después?

Dr. Díaz Cantón: Sí, o sea que hubo contaminación. Los pacientes después de la terapia sistémica eran operados a criterio del investigador. Un porcentaje de pacientes fue operado después. Hubo contaminación de los brazos. Esa contaminación también estuvo en el estudio del Tata, y, probablemente, de alguna manera eso amortigua los resultados. Si no hubiese habido esa contaminación, es posible que la diferencia hubiese sido distinta. Pero mayor. En todo caso, esto lo único que haría sería subestimar esos nueve meses de supervivencia global. Quizás, si no hubiese habido esa contaminación, la supervivencia global probablemente hubiese sido mayor.

Dr. González: Volviendo al tema de recién ¿Hay alguna explicación a ese 48% de pacientes en el estudio turco con buena evolución con cirugía primaria, de metástasis óseas? ¿Hay sesgo en la selección? ¿Cómo fue que decidieron la introducción de esos pacientes? Porque me llama la atención la diferencia en los dos subgrupos.

Dr. Díaz Cantón: Sí, evidentemente hubo un problema en la randomización. No estuvieron estratificados por metástasis óseas o viscerales. Ese es un problema. Ahí se vio un desbalance. Tampoco estuvieron estratificados por el subtipo biológico. Por eso hubo un desbalance hacia triples negativos, mejor para el brazo quirúrgico. Hubo un desbalance para con más enfermedad ósea en el brazo quirúrgico y más enfermedad visceral en el brazo sistémico. Pero eso fue por el error de no estratificar de acuerdo con factores de riesgo.

Dr. Nervo: Creo que en la práctica clínica se debería ser cauteloso en decidir si antes la cirugía o antes el tratamiento sistémico y evaluar bien en qué subtipo molecular se aplicaría. Una paciente triple negativa que debuta con enfermedad metastásica probablemente requiera al inicio tratamiento sistémico porque es un tipo de pa-

ciente que biológicamente tiene una enfermedad agresiva a corto plazo. Eso por un lado. Hoy vemos cada vez más que cuando las pacientes HER2+ hacen quimioterapia en contexto de enfermedad metastásica borran el tumor en la mama junto con la remisión de las metástasis. Es decir que logran remisiones completas, con lo cual también decidir la cirugía en esas pacientes me parece poco lógico. Quedaría el grupo de las luminales, que son las que siguen teniendo el tumor a pesar del tratamiento; probablemente esas serían las pacientes en las cuales se insistiría, a lo mejor; si bien los estudios muestran esto –con dudoso beneficio a mi criterio de mejoría en la supervivencia–, probablemente tenga impacto en la calidad de vida de la paciente, en la calidad emocional y todo eso. Pero me parece que habría que tener en cuenta básicamente esto a la hora de decidir si antes cirugía o si antes terapia sistémica.

Dr. Díaz Cantón: Sí, por supuesto. No se estratificó por el subtipo biológico, pero estoy totalmente de acuerdo con tu apreciación. Entendamos que no todos los HER2 son igualmente agresivos. Un triple positivo no es lo mismo que un HER2 enriquecido puro. Los HER2 positivos son entre un 15 y un 20% y los triple negativos un 10%; la mayoría de las pacientes de esta población son luminales. Esto en realidad está representando a los luminales más que nada. Estoy de acuerdo en que con un triple negativo y con un HER2 enriquecido con receptores negativos no empezaría de ninguna manera por una cirugía del primario.

Dr. Coló: Cuando uno analiza qué pacientes va a elegir para hacer cirugía en los Estadios IV, empieza a pensar en el origen de todo esto, que fue el trabajo de cáncer de riñón metastásico, que recibió cirugía más terapia; y en este grupo que recibió las dos cosas los pacientes tuvieron una mejor supervivencia. Poco tiempo después Khan, junto con Mónica Morrow, presentan el meta análisis de los 16.000 pacientes. Este el

primer trabajo prospectivo que tenemos. Hasta ahora nosotros nos manejábamos tal vez un poco más intuitivamente. Como bien dijo el Dr. Nervo, hay un grupo de pacientes que sabemos que no van a ser los candidatos ideales para cirugía. Básicamente los triples negativos; esos pacientes, en general, no se llegan a operar porque tienen una evolución muy mala y la cirugía no les va a aportar nada. Se empieza a elegir a los pacientes con tumor, Luminales A y con metástasis óseas principalmente, no con metástasis viscerales; son los pacientes que se piensa que van a ser beneficiados con algún tipo de cirugía. Morrow también agregó, en el segundo trabajo, que los márgenes tienen que estar libres. En la cirugía del cáncer de mama

metastásico, se tiene que pensar en la cirugía que le haría a esa paciente si no fuese metastásica. Si el tumor es pequeño, probablemente con una cirugía conservadora estaría bien hacerlo. Tenemos pacientes con tumores pequeños que no necesariamente tienen que ir a una mastectomía. Haciendo una tumorectomía tocando o no la axila, porque lo que sucede en la axila no necesariamente va a ser la evolución de la enfermedad, porque voy a tener tiempo después –si recae en la axila– de poder ir a rescatarla. Creo que si uno elige la estrategia a seguir, va a elegir cuáles son los pacientes que se van a beneficiar con la cirugía. Muchas gracias. Buenas noches.