



Chirurgia del tumore primitivo in paziente con carcinoma mammario in stadio IV d'esordio

Gruppo di Studio sul Carcinoma della Mammella

Coordinatore: Dr. Filippo Montemurro

Comitato Estensore

Dr. Filippo Montemurro, Dr. Claudio Lanfranco, Dr.ssa Oletti, Dr. Riccardo Bussone, Dr.ssa Alice Giacobino, Dr.ssa Gabriella Montrucchio, Dr.ssa Maria Grazia Baù

Componenti del Gruppo di Studio che hanno approvato il documento

Albertinazzi Stefania, Bagnato Rosaria, Bergnolo Paola, Bussone Riccardo, Castiglione Federico, Carbone Emanuela, Castellano Isabella, Feyles Elda, Gambaro Giuseppina, Garetto Alessio, Garrone Ornella, Giacobino Alice, Gorzegno Gabriella, Guzzetti Stefano, La Porta Maria Rosa, Malossi Alessandra, Manzin Enrica, Marengo Davide, Minischetti Monica, Montrucchio Gabriella, Oletti Maria Vittoria, Orlassino Renzo, Pacquola Maria Grazia, Paduos Adriana, Pietribiasi Francesca, Regis Gianna, Rinarelli Mariateresa, Rovea Paolo, Scamuzzi Manuela, Sgandurra Paola, Vaisitti Cinzia, Vincenti Maura, Zanon Eugenio

Quesito relativo alla documento di consenso
In una paziente con carcinoma della mammella di nuova diagnosi e con metastasi sincrone, l'asportazione del tumore primitivo deve essere effettuata allo scopo di migliorare la prognosi?
Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema
Su questa tematica, il Gruppo di Studio adotta le raccomandazioni contenute nelle linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica, edizione 2015 (Cap 7.2.3)
Statement di consenso del Gruppo di Studio
In una paziente con carcinoma della mammella di nuova diagnosi e con metastasi sincrone, la chirurgia del tumore primitivo ha principalmente una valenza di tipo palliativo (es. lesioni ulcerate o a rischio di ulcerazione). In assenza di dati conclusivi sull'efficacia in termini di sopravvivenza, tale procedura può essere effettuata elettivamente, cioè in assenza di necessità di controllo locale, in casi selezionati e dopo discussione con la paziente, facendo specifico riferimento alle incertezze attualmente esistenti sull'efficacia.
Motivazioni ed eventuali commenti sul rapporto tossicità/beneficio
<p>Il 5-7% circa dei carcinomi della mammella si presenta con metastasi sincrone alla diagnosi, con un aumento recente dell'incidenza probabilmente legato all'utilizzo di metodiche di stadiazione pre-operatoria più sensibili (<i>stage shift</i>). Se nella malattia non metastatica la chirurgia del tumore mammario rappresenta una priorità, in presenza di metastasi sincrone il suo ruolo nell'influenzare la prognosi della paziente non è noto. Analisi retrospettive hanno evidenziato che le pazienti sottoposte a chirurgia del tumore primitivo mostravano una prognosi migliore rispetto a quelle trattate con sola terapia sistemica.¹⁻³ A corroborare un possibile ruolo del trattamento locale sulla prognosi della malattia in fase metastatica d'esordio, vi sono anche dati che suggerivano che un approccio locale tendente al miglior controllo loco-regionale (chirurgia + radioterapia, dissezione ascellare) risultasse superiore alla sola chirurgia del nodo mammario/mastectomia.³ La forza metodologica di questi studi, tuttavia, è indebolita da potenziali bias di selezione; ad esempio, pazienti con più limitata estensione di malattia metastatica e/o responsivi ai trattamenti medici avevano più probabilità di essere sottoposti a chirurgia del tumore primitivo rispetto a pazienti con malattia più avanzata e/o non responsiva ai trattamenti medici. Sono disponibili in letteratura medica solo due studi randomizzati, di cui uno pubblicato per esteso e l'altro disponibile come abstract congressuale, che hanno valutato l'efficacia della chirurgia del carcinoma della mammella in stadio IV d'esordio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tata Memorial Hospital⁴; in questo studio sono state arruolate 350 donne, di cui 173 assegnate alla chirurgia del tumore primitivo + terapia medica e 177 a sola terapia medica. Da notare che le donne considerate "non eleggibili" a terapia ormonale (366/350), ricevevano chemioterapia sistemica ed erano randomizzate dopo documentazione di risposta obiettiva al trattamento medico. Questo studio non ha evidenziato differenze in Overall Survival tra le donne assegnate a chirurgia + terapia medica e quelle alla sola terapia medica. La terapia chirurgica è risultata associata ad una migliore loco-regional progression-free survival ma anche ad un peggior distant-progression-free survival. 2) MF07-01⁵; In questo studio, sono state arruolate 274 donne, di cui 138 assegnate a chirurgia del tumore primitivo (+/- dissezione ascellare) + chemioterapia (+ trastuzumab se con HER2 positivo) e 136 a sola chemioterapia (+ trastuzumab se con HER2 positivo). Pazienti con tumori hormonopositivi potevano ricevere ormonoterapia Il protocollo prevedeva una randomizzazione "upfront (prima dell'avvio della terapia medica) ed un'opzione di chirurgia del tumore primitivo alla progressione locale nel gruppo assegnato a sola terapia medica. Questo studio ha evidenziato un significativo incremento di sopravvivenza mediana nelle pazienti assegnate a chirurgia del tumore primitivo (46 vs 37 mesi, HR 0.66, p <0.005). Nell'interpretare questi risultati, oltre alla necessità di attendere la pubblicazione per esteso, occorre considerare che le

analisi di sottogruppo di questo studio hanno evidenziato una migliore prognosi per donne con alcune caratteristiche clinico-patologiche favorevoli (HR positività, presenza di metastasi ossee solitarie, HER2-negative) alcune delle quali risultavano sbilanciate nei due bracci di trattamento. Infatti, le pazienti avviate a chirurgia del tumore primitivo avevano più frequentemente tumori ormonopositivi (86% vs 73%), con sola localizzazione ossea (71% vs 55%), con metastasi solitaria ossea (33% vs 20%) e meno frequentemente mostravano un fenotipo “triple negative” (10% vs 23%).

Da ultimo, un recente studio prospettico di coorte evidenzia che in pazienti responsive al trattamento di I linea, la chirurgia del tumore primitivo non influisce né sul progression-free survival, né sull’overall survival, essendo preponderante il ruolo prognostico della responsività ai trattamenti medici, le caratteristiche istopatologiche e del carico di malattia.⁶

Attualmente sono in corso altri 4 studi randomizzati, 2 dei quali hanno concluso l’accrua, che potrebbero fornire ulteriori elementi utili a questo quesito.

Bibliografia essenziale

1. Warschkow R, Guller U, Tarantino I, Cerny T, Schmied BM, Thuerlimann B, Joerger M: Improved Survival After Primary Tumor Surgery in Metastatic Breast Cancer: A Propensity-adjusted, Population-based SEER Trend Analysis. *Ann Surg* 263:1188-1198, 2016
2. Harris E, Barry M, Kell MR: Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 20:2828-2834, 2013
3. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF: Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 120:9-16, 2010
4. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, Budrukkar A, Mittra I, Gupta S: Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1380-1388, 2015
5. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, Canturk Z, Utkan Z, Ozaslan C, Evrensel T, Uras C, Aksaz E, Soyder A, Ugurlu UM, Col C, Cabioglu N, Bozkurt B, Sezgin E, Johnson R, Lembersky BC: 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). *ASCO Meeting Abstracts* 34:1005, 2016
6. King TA, Lyman J, Gonen M, Reyes S, Hwang E-SS, Rugo HS, Liu MC, Boughey JC, Jacobs LK, McGuire KP, Storniolo AM, Isaacs C, Meszoely IM, Van Poznak CH, Babiera G, Norton L, Morrow M, Wolff AC, Winer EP, Hudis CA, Translational Breast Cancer Research Consortium A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *ASCO Meeting Abstracts* 34:1006, 2016