

Original

Tratamiento quirúrgico del tumor primario en pacientes con cáncer de mama en estadio IV



Juan Jiménez Anula*, Belén Sánchez Andújar, Pablo Machuca Chiriboga, Joaquín Navarro Cecilia y Basilio Dueñas Rodríguez

Unidad de Patología Mamaria, Servicio de Cirugía General, Hospital Médico-Quirúrgico, Jaén, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2014

Aceptado el 12 de septiembre de 2014

On-line el 25 de febrero de 2015

Palabras clave:

Cáncer de mama

Estadio IV

Cirugía

Supervivencia

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la cirugía locorregional en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama estadio IV.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer de mama y metástasis sincrónicas. Se excluyó a pacientes con ECOG superior a 2 y elevado riesgo anestésico-quirúrgico. Se evaluaron las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, afectación ganglionar, tipo histológico, grado histológico, receptores hormonales, sobreexpresión de HER2, número de órganos afectados, localización de las metástasis y tratamiento quirúrgico. El impacto de la cirugía y las distintas variables clínico-patológicas sobre la supervivencia se analizó mediante un modelo de regresión de Cox.

Resultados: Se incluyó a 69 pacientes, de los que 36 (52,2%) fueron intervenidos quirúrgicamente (grupo estudio). Tras un seguimiento medio de 34 meses, la supervivencia media de la serie fue de 55 meses y no se encontraron diferencias significativas entre el grupo estudio y el grupo de pacientes sin intervención quirúrgica ($p = 0,187$). Se identificaron 2 factores relacionados con una peor supervivencia: el número de órganos con metástasis ($HR = 1,69$; IC 95%: 1,05- 2,71) y el cáncer triple negativo ($HR = 3,49$; IC 95%: 1,39-8,74). La cirugía locorregional, sin embargo, no se relacionó con la supervivencia.

Conclusiones: El tratamiento quirúrgico locorregional no se asoció con mayor supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadio IV. El número de órganos con metástasis y los tumores triple negativo fueron factores de mal pronóstico de supervivencia.

© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Surgical treatment of the primary tumor in stage IV breast cancer

A B S T R A C T

Introduction: The aim of the study was to analyze the impact of loco-regional surgery on survival of patients with stage IV breast cancer.

Keywords:

Breast cancer

Stage IV

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jimenezanula@hotmail.com (J. Jiménez Anula).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2014.09.005>

0009-739X/© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Surgery
Survival

Patients and methods: Retrospective study that included patients with breast cancer and synchronous metastases. Patients with ECOG above 2 and high-risk patients were excluded. The following variables were evaluated: age, tumor size, nodal involvement, histological type, histological grade, hormone receptor status, HER2 overexpression, number of affected organs, location of metastases and surgical treatment. The impact of surgery and several clinical and pathologic variables on survival was analyzed by Cox regression model.

Results: A total of 69 patients, of whom 36 (52.2%) underwent surgery (study group) were included. After a mean follow-up of 34 months, the median survival of the series was 55 months and no significant differences between the study group and the group of patients without surgery ($P=0.187$) were found. Two factors associated with worse survival were identified: the number of organs with metastases (HR = 1.69, IC 95%: 1.05-2.71) and triple negative breast cancer (HR = 3.49, IC 95%: 1.39-8.74). Loco-regional surgery, however, was not associated with survival.

Conclusions: Loco-regional surgical treatment was not associated with improved survival in patients with stage IV breast cancer. The number of organs with metastases and tumors were triple negative prognostic factors for survival.

© 2014 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La terapia sistémica es el tratamiento estándar en las pacientes con cáncer de mama metastásico. El tratamiento quirúrgico en las mujeres con cáncer de mama en estadio IV se ha reservado, habitualmente, para la paliación de los síntomas locales de la mama o para prevenir las complicaciones del tumor primario, como ulceración o dolor. Sin embargo, en los últimos años estudios observacionales han demostrado que el 35-60% de los pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico reciben tratamiento del tumor primario¹. En los últimos 10 años se han publicado un número creciente de estudios retrospectivos que han evaluado el impacto potencial sobre la supervivencia del tratamiento locorregional en los casos de cáncer de mama metastásico. Los resultados de estos trabajos son contradictorios: unos autores llegaron a la conclusión de que la resección del tumor primario mejora la supervivencia², mientras que otros observaron que la cirugía locorregional no mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico³. El papel que juega el tratamiento quirúrgico del tumor primario en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama y metástasis sincrónicas sigue siendo controvertido.

El objetivo del estudio fue analizar la influencia del tratamiento quirúrgico del tumor primario en la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en estadio IV.

Pacientes y método

Estudio retrospectivo de pacientes, de ambos sexos, con cáncer de mama en estadio IV tratados en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Médico-Quirúrgico de Jaén entre enero de 2004 y abril de 2013. Criterios de inclusión: pacientes diagnosticados de cáncer de mama y metástasis sincrónicas. Criterios de exclusión: valor superior a 2 en la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y elevado riesgo anestésico-quirúrgico. Se excluyó del estudio a los pacientes grado 3 de la escala ECOG,

es decir, a aquellos que necesitaban estar encamados más de la mitad del día por la presencia de síntomas y precisaban ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria. También se excluyó a los pacientes que permanecían encamados todo el día y necesitaban ayuda para todas las actividades de la vida diaria (pacientes grado 4 de la escala ECOG). También fue criterio de exclusión la existencia de comorbilidad en los pacientes que implicara elevado riesgo anestésico-quirúrgico. De cada paciente se recogieron datos demográficos (sexo, edad, estado menopáusico), características clínicas (tamaño tumoral clínico, afectación tumoral clínica de los ganglios linfáticos regionales) e histopatológicas del tumor (tipo histológico, grado histológico, receptores hormonales, sobreexpresión de HER2 determinada con herceptest), número de órganos con metástasis y localización de las metástasis, tratamiento quirúrgico del tumor primario y supervivencia. La clasificación TNM se basó en la sexta edición del *AJCC Cancer Staging Manual*. El estado general fue evaluado mediante la escala ECOG. La localización de las metástasis fue clasificada como solo ósea, solo visceral y ósea más visceral. Las indicaciones de la cirugía fueron el control locorregional en pacientes que tuvieron una buena respuesta de las metástasis al tratamiento sistémico, enfermedad metastásica desconocida en el momento de la cirugía y tratamiento de las complicaciones locales. En todos los casos con metástasis desconocidas en el momento de la cirugía el diagnóstico de enfermedad sistémica se realizó en los 2 meses siguientes al tratamiento quirúrgico.

Se realizó un estudio comparativo de las características clínico-patológicas entre el grupo estudio (pacientes intervenidos quirúrgicamente) y el grupo control (pacientes sin cirugía), se determinó la supervivencia global de la muestra, se compararon las curvas de supervivencia de los grupos y se realizó un análisis de los factores pronósticos relacionados con la supervivencia.

Análisis estadístico

En el caso de las variables cuantitativas se estudió primero la hipótesis de normalidad y, según los resultados, se utilizó el

test t-Student para variables con distribución normal y el test no paramétrico U de Mann-Whitney en el caso de que no existiese normalidad. Para contrastar las variables cualitativas se utilizó el test exacto de Fisher para tablas 2×2 , y el test chi-cuadrado para el resto de casos.

La supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico histopatológico y la fecha del fallecimiento o última consulta.

La supervivencia global se determinó según el procedimiento de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia entre los grupos se compararon con la prueba log-rank. En las curvas de supervivencia se consideran como datos censurados a aquellos pacientes de ambas cohortes (grupo estudio y grupo control) que llegaron al final de su seguimiento y no presentaron el evento de interés, es decir, no habían fallecido. Para el estudio de los factores pronósticos se utilizó un modelo de regresión de Cox. En el análisis bivalente de factores pronósticos asociados a la supervivencia se calcularon las hazard ratio (HR) brutas y los intervalos de confianza (IC) del 95% de cada una de las variables. A la vista de los resultados del estudio bivalente se planteó un modelo multivariante con aquellas variables que resultaron ser significativas de forma individual y las variables que se consideran clínicamente relevantes para la determinación de la supervivencia.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 69 pacientes: 66 fueron mujeres y 3 varones. En 36 pacientes (52% del total de la muestra) se practicó cirugía del tumor primario (grupo estudio), y a 33 pacientes, no intervenidas quirúrgicamente, se las incluyó en el grupo control. En 21 de las 36 pacientes intervenidas (58%) se realizó tratamiento quirúrgico del tumor primario y de la axila. En el resto de casos, solo se trató quirúrgicamente el tumor primario. El tiempo medio de seguimiento fue 34 meses (IC: 26,91-41,08). En la [tabla 1](#) se muestran las características clínicas e histológicas de los pacientes en el grupo estudio y el grupo control, así como en el total de la muestra. Al contrastar las variables en los 2 grupos de pacientes se observó que los pacientes del grupo estudio presentaron un menor tamaño tumoral y menor afectación ganglionar respecto al grupo control, diferencias que fueron estadísticamente significativas. En el resto de las variables estudiadas no se encontraron diferencias significativas. Durante el periodo de seguimiento fallecieron 35 pacientes (50%). La supervivencia media global de la muestra fue de 55 meses (IC: 41,81-68,25). A través del estudio de las curvas de supervivencia se comprobó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia del grupo estudio y grupo control ($p = 0,187$) ([fig. 1](#)). En el estudio bivalente de posibles factores pronósticos de supervivencia se encontró una asociación estadísticamente significativa con los receptores de progesterona ($p = 0,022$) y con la asociación receptores de estrógenos negativo + receptores de progesterona negativo + HER2 negativo (*triple negativo*) ($p = 0,011$) ([tabla 2](#)). En el estudio multivariante se identificaron 2 factores de mal pronóstico que influyeron de forma significativa en el tiempo de supervivencia: el número de órganos con metástasis (HR = 1,69; IC 95%: 1,05- 2,71) y los tumores *triple negativo* (HR = 3,48; IC 95%: 1,39-8,74) ([tabla 3](#)).

Tabla 1 – Características clínicas e histológicas de los pacientes

	Grupo control n (%)	Grupo estudio n (%)	Total n (%)	p
Edad, media (DT)	60 ± 15	55 ± 14	58 ± 15	0,128
cT				<0,001
1	0 (0)	7 (19)	7 (11)	
2	9 (30)	19 (53)	28 (42)	
3	5 (17)	8 (22)	13 (20)	
4	16 (53)	2 (6)	18 (27)	
Perdido	3	0	3	
cN				0,002
0	4 (13)	12 (33)	16 (24)	
1	13 (43)	22 (61)	35 (53)	
2	9 (30)	2 (6)	11 (17)	
3	4 (13)	0	4 (6)	
Perdido	3	0	3	
Tipo histológico				0,068
Ductal	25 (78)	30 (83)	55 (81)	
Lobular	3 (10)	4 (11)	7 (10)	
Otros	4 (11)	2 (6)	6 (9)	
Perdido	1	0	1	
Grado histológico				0,768
1	2 (9)	5 (14)	7 (12)	
2	10 (43)	13 (36)	23 (39)	
3	11 (48)	18 (50)	29 (49)	
Re				0,591
-	10 (38)	10 (31)	20 (35)	
+	16 (62)	22 (69)	38 (65)	
Perdido	7	4	11	
Rp				1,000
-	14 (54)	17 (55)	31 (54)	
+	12 (46)	14 (45)	26 (46)	
Perdido	7	5	12	
HER2				1,000
-	20 (83)	26 (84)	46 (84)	
+	4 (17)	5 (16)	9 (16)	
Perdido	9	5	14	
Triple negativo				0,736
No	20 (83)	23 (77)	43 (80)	
Sí	4 (17)	7 (23)	11 (20)	
Perdido	9	6	15	
Metástasis en número de órganos				0,236
1 órgano	16 (49)	25 (69)	41 (60)	
2 órganos	13 (39)	10 (28)	23 (33)	
3 o más órganos	4 (12)	1 (3)	5 (7)	
Visceral				0,078
No	25 (76)	19 (53)	44 (64)	
Sí	8 (24)	17 (47)	25 (36)	
Hueso				1,000
No	22 (67)	24 (67)	46 (67)	
Sí	11 (33)	12 (33)	23 (33)	
Visceral + hueso				0,099
No	21 (64)	30 (83)	51 (74)	
Sí	12 (36)	6 (17)	18 (26)	
Estado menopáusico				0,158
Premenopáusicas	9 (27)	15 (42)	24 (35)	
Posmenopáusicas	24 (73)	21 (58)	45 (65)	

cN: afectación tumoral clínica de ganglios linfáticos regionales; cT: tamaño tumoral clínico; DT: desviación típica; Perdido: no se dispone de la información; Re: receptores estrogénicos; Rp: receptores de progesterona.

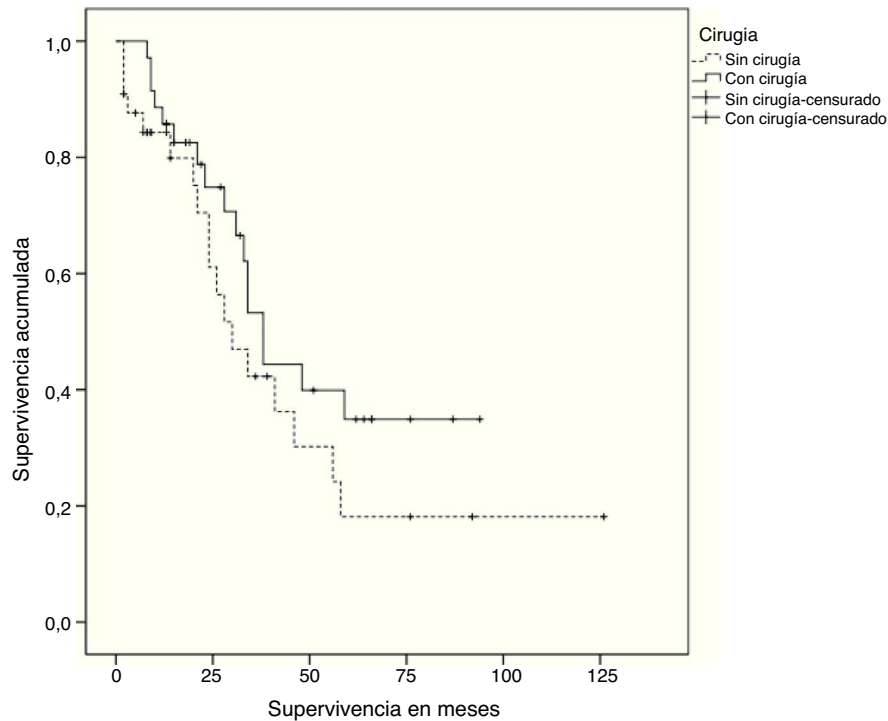


Figura 1 – curvas de supervivencia de los grupos con cirugía y sin cirugía. Censurado: paciente que al finalizar el tiempo de seguimiento no ha fallecido.

Discusión

Los estudios que analizan el papel de la cirugía del tumor primario en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama en estadio IV arrojan resultados contradictorios. El carácter retrospectivo de los estudios, la ausencia de criterios de inclusión en muchas de las series y la detección de sesgos de selección en algunas de ellas hacen que las conclusiones de los mismos sean cuestionadas y se mantenga la controversia sobre el efecto de la cirugía en la supervivencia.

En nuestro estudio hemos considerado criterios de exclusión la presencia de enfermedad de base añadida que implicara un incremento del riesgo anestésico-quirúrgico y ECOG superior a 2. A las pacientes con estas características no se las incluyó en el estudio ya que consideramos que, debido a su mal estado general, elevado riesgo operatorio o a su expectativa de vida corta, no eran candidatas para una eventual cirugía. Los estudios de Pérez-Fidalgo et al.² y Blanchard et al.⁴ han considerado criterios de exclusión la existencia de comorbilidad grave, la edad mayor de 80 años o el índice ECOG superior a 2. Sin embargo, nos ha llamado la atención que en las demás series que hemos consultado no se describen criterios de inclusión, lo que podría suponer un sesgo ya que las pacientes con mal estado general o baja esperanza de vida tienen menos probabilidades de ser tratadas mediante una intervención quirúrgica.

En el estudio que presentamos, el tratamiento quirúrgico del tumor primario no se asoció con una mayor supervivencia. Otros autores coinciden con nuestros resultados y concluyen que la cirugía locorregional del tumor primario no mejora la

supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico, y sugieren que la respuesta a la quimioterapia es el único factor asociado a una mejor supervivencia^{3,5-7}.

En la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Médico-Quirúrgico de Jaén se consideró una indicación de cirugía el control locorregional en pacientes que tuvieron una buena respuesta de las metástasis al tratamiento sistémico. Reconocemos que esta circunstancia supone un sesgo de selección, ya que las mujeres con una respuesta favorable a la terapia sistémica tienen una mayor supervivencia que aquellas en las que las metástasis no responden a la quimioterapia, independientemente de que reciban o no tratamiento quirúrgico. A pesar de esto, en nuestros resultados no encontramos que existan diferencias significativas en la supervivencia entre el grupo estudio y el grupo control. Otros autores han indicado que la respuesta a la terapia sistémica puede afectar a la decisión de proceder a la cirugía. Destacan el hecho de que no se ofrece tratamiento quirúrgico a las mujeres que no tienen una respuesta significativa al tratamiento sistémico; mientras que a las pacientes con una buena respuesta clínica se les suele indicar tratamiento quirúrgico más agresivo⁸.

Estudios recientes han investigado el papel que el momento de la cirugía juega en la supervivencia. Para ello han seleccionado un subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico antes de recibir quimioterapia sistémica con el fin de evitar que la decisión quirúrgica pudiera estar condicionada por la respuesta a la terapia sistémica. Estos trabajos obtuvieron como resultado que el momento de la cirugía no tiene influencia en la supervivencia^{2,3}.

Son numerosos los estudios que llegaron a la conclusión de que la resección del tumor primario mejora la supervivencia

Tabla 2 – Análisis bivariante de factores pronósticos asociados a la supervivencia

Variables	HR bruta	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Edad	1,01	0,99	1,04	0,313
Cirugía	1,55	0,80	3,02	0,195
Tipo histológico				
Ductal infiltrante	1,17	0,28	4,91	0,833
Inflamatorio	0,60	0,08	4,43	0,616
Lobular infiltrante	0,55	0,07	4,12	0,565
Metaplásico	0,00	0,00		0,979
Grado histológico				
Grado histológico 1	0,57	0,17	1,89	0,361
Grado histológico 2	1,05	0,35	3,20	0,926
cT				
1	1,44	0,44	4,75	0,549
2	0,91	0,39	2,10	0,826
3	0,62	0,22	1,75	0,369
cN				
1	2,76	0,35	21,82	0,336
2	1,83	0,24	13,89	0,558
3	4,68	0,58	37,57	0,146
Re	1,46	0,67	3,214	0,343
Rp	2,74	1,16	6,50	0,022
HER2	1,48	0,50	4,35	0,478
Triple negativo	3,19	1,31	7,77	0,011
Metástasis				
1 órgano	1,13	0,55	2,32	0,747
2 órganos	1,66	0,48	5,73	0,424
3 o más órganos	3,94	0,50	30,81	0,191
Visceral solo	0,95	0,48	1,90	0,894
Hueso solo	0,90	0,43	1,87	0,770
Visceral + hueso	1,19	0,56	2,49	0,653

Los resultados se proporcionan como hazard ratio e intervalo de confianza del 95%.

cN: afectación tumoral clínica de ganglios linfáticos regionales; cT: tamaño clínico del tumor primario; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; Re: receptores estrogénicos; Rp: receptores de progesterona.

en el conjunto de la muestra estudiada o en grupos de pacientes seleccionadas^{2,9-15}. Neuman et al.¹² observaron una tendencia hacia una mejor supervivencia con la cirugía en la población total de su estudio, aunque resultó más evidente en el subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos

Tabla 3 – Análisis multivariante de factores pronósticos asociados a la supervivencia

Variables	HR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
Triple negativo	3,49	1,39	8,74	0,008
Metástasis en número de órganos	1,69	1,05	2,71	0,008

Los resultados se proporcionan como hazard ratio e intervalo de confianza del 95%.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

y HER2 positivo, lo que sugiere que el impacto del control local en la supervivencia es más evidente cuando se ha seguido una terapia dirigida eficaz. Rashaan et al.¹³ en un estudio de cohortes retrospectivo concluyen que las mujeres con factores pronósticos más favorables (pacientes jóvenes, sin comorbilidad, con un tumor pequeño, con receptores hormonales positivos y con solo las metástasis viscerales) fueron operadas más a menudo. En este grupo de pacientes se demostró una asociación entre la cirugía y una mejor supervivencia. Similares resultados obtienen Rapiti et al.¹⁴ en un estudio retrospectivo de 300 pacientes en el que pusieron de manifiesto que las mujeres tratadas mediante cirugía eran más jóvenes, tenían tumores de tamaño clínico menor (cT) y menor afectación clínica de los ganglios axilares (cN), y tenían una única localización metastásica. En nuestro estudio también se detectó, al comparar las características clínicas e histológicas entre el grupo estudio y el grupo control, la existencia de un sesgo de selección, ya que las pacientes operadas de resección del tumor primario presentaron tumores de menor tamaño y menor afectación de los ganglios linfáticos regionales que las pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico. Como se muestra en la tabla 1, las diferencias observadas tuvieron significación estadística. En el resto de las variables estudiadas no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En un metaanálisis recientemente publicado, Harris et al.¹⁵ concluyeron que las pacientes con enfermedad en estadio IV que se trataron mediante la extirpación quirúrgica del tumor primario alcanzaron una tasa de supervivencia superior a las pacientes no intervenidas quirúrgicamente. Estos autores destacan que la selección de pacientes para la cirugía fue a favor de aquellas con tumores primarios más pequeños y con menor carga metastásica.

Destacamos 2 ensayos clínicos aleatorizados que fueron presentados en el 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium celebrado en el mes de diciembre de 2013. Badwe et al.¹⁶ en un estudio prospectivo y aleatorizado incluyeron a 350 mujeres con cáncer de mama metastásico que tuvieron una respuesta objetiva del tumor después de tratamiento con antraciclina. Se asignaron al azar 173 pacientes para tratamiento locorregional y 177 mujeres al grupo sin tratamiento locorregional. Estos autores concluyeron que el tratamiento locorregional del tumor primario y los ganglios axilares no tuvo impacto en la supervivencia de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama metastásico que respondieron a la quimioterapia de primera línea. En este estudio no se identificó ningún subgrupo de pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento locorregional. Según los autores, dicho tratamiento debe reservarse para mujeres que lo necesitan por razones paliativas. En el segundo estudio, Soran et al.¹⁷ obtuvieron resultados similares. Estos autores, en un ensayo aleatorizado fase III, estudiaron a 278 mujeres con cáncer de mama en estadio IV, de las que 140 fueron asignadas al grupo de cirugía y 138 al grupo sin cirugía. Tras un seguimiento medio de 21,1 ± 14,5 meses, no observaron diferencias significativas en la supervivencia entre ambos grupos. En este estudio se identificó un subgrupo de pacientes con metástasis ósea solitaria en el que la cirugía locorregional tuvo un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia en comparación con las mujeres no intervenidas quirúrgicamente.

En el estudio que presentamos, el número de órganos con metástasis y las pacientes triple negativo se comportaron como factores de mal pronóstico que influyeron de forma significativa en el tiempo de supervivencia. En el análisis de factores pronósticos el tratamiento quirúrgico del tumor primario no se relacionó significativamente con la supervivencia.

Coincidimos con los autores consultados en que el carácter retrospectivo de los estudios supone una limitación importante y, además, el sesgo de selección *de casos* en el grupo de pacientes tratadas mediante resección del tumor primario puede explicar en gran parte la ventaja aparente de la supervivencia de dicha cirugía. Los estudios aleatorizados que hemos comentado evitan los sesgos descritos en los trabajos retrospectivos, y los resultados obtenidos en ambos ayudan a aclarar la controversia existente acerca del impacto real de la cirugía locorregional en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama estadio IV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ali D, Le Scodan R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol.* 2011;22:9-16.
- Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, et al. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast.* 2011;20:548-54.
- Dominici L, Najita J, Hughes M, Niland J, Marcom P, Wong YN, et al. Surgery of the primary tumor does not improve survival in stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129:459-65.
- Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg.* 2007;247:732-8.
- Ignantiadou E, Ziogas D, Fatouros M. Stage IV breast cancer: Is surgical resection of clinical utility? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1437-8.
- Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, Thacker LR, Bear HD. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *Surg Res.* 2010;161:83-8.
- Rosche M, Regierer AC, Schwarzlose-Schwarck S, Weigel A, Bangemann N, Scheffe JH, et al. Primary tumor excision in stage IV breast cancer at diagnosis without influence on survival: A retrospective analysis and review of the literature. *Onkologie.* 2011;34:607-12.
- Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: Impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115:7-12.
- Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: An updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol.* 2012;29:3282-90.
- Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1893-9.
- Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3384-95.
- Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy. Does surgery of the primary tumor matter? *Cancer.* 2010;116:1226-33.
- Rashaan ZM, Bastiaannet E, Portielje JE, van de Water W, van der Velde S. MF, Ernst MF, et al. Surgery in metastatic breast cancer: Patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:52-6.
- Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:2743-9.
- 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.* 2013;20:2828-34.
- Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Siddique S, et al. Surgical removal of primary tumor and axillary lymph nodes in women with metastatic breast cancer at first presentation: A randomized controlled trial. *Cancer Res.* 2013;73(24 Suppl). S2- S02 Abstract nr.
- Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). *Cancer Res.* 2013;73(24 Suppl). Abstract nr S2-03.