

## CIRUGÍA EN ESTADIO IV CÁNCER DE MAMA

ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ

HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO. SERVICIO PATOLOGÍA MAMARIA SOH IVSS

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

La siguiente revisión tiene como objetivo analizar la cirugía en el cáncer de mama estadio IV, es por ello que desglosaremos los siguientes puntos:

- Definición
- Ventajas / desventajas
- Teorías
- Indicaciones
- Cual cirugía
- Que pacientes se benefician
- Ensayos
- Conclusiones.

Debemos comenzar definiendo que la paciente con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, estadio IV, es la que presenta diagnóstico histológico de carcinoma mamario con presencia de enfermedad maligna a distancia según la *AJCC* <sup>(1)</sup>.

Aproximadamente del 5 % al 10 % de los pacientes con cáncer de mama presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, motivo por el cual en la mayoría de los casos, el papel de la cirugía se limita a la paliación de los síntomas mientras recibe tratamiento sistémico paliativo <sup>(2,3)</sup>.

La cirugía en este grupo de pacientes suele ser controversial, difícil de establecer el beneficio e impacto en la sobrevida o supervivencia de los pacientes, sobre todo en aquellos casos en los que se ha realizado alguna intervención quirúrgica.

El tratamiento locoregional de la mama y axila está reservado para la paliación de los síntomas locales, infecciones, sangrado y ulceraciones, porque la percepción de la sobrevida de estos pacientes no depende de la cirugía, sino de la enfermedad a distancia o metastásica.

De todas formas si revisamos los diferentes estudios o ensayos retrospectivos al respecto, observaremos que la cirugía se ha realizado en este grupo de pacientes en porcentajes que varían del 40 % al 60 % con diferentes técnicas, lo que nos indica que no hay consenso al respecto del papel de la cirugía en pacientes con cáncer de mama estadio IV <sup>(3)</sup>.

La morbilidad del paciente, es decir, las enfermedades concurrentes al carcinoma mamario que se puedan presentar, son importantes para decidir realizar o no la cirugía.

Otro punto importante tiene que ver con el hecho de que por lo general pacientes estadio IV la cirugía suele practicarse 6 a 8 meses después

---

Recibido: 20/04/2019 Revisado: 17/05/2019

Aceptado para publicación: 23/05/2019

Correspondencia: Dr. Álvaro Gómez R. Jefe Servicio Patología Mamaria. SOHIVSS. El Cementerio, calle

---

Alejandro Calvo I. E-mail: gomezalvaro579@gmail.com.

---

de establecido el diagnóstico histológico, para ese momento el paciente ya ha iniciado tratamiento sistémico paliativo <sup>(4)</sup>.

Por otra parte, se describen pacientes que inicialmente se clasificaron como estadios tempranos, inician el tratamiento sistémico y posteriormente al realizarse los estudios de extensión, se observa la presencia de depósitos secundarios, enfermedad diseminada, ya sea ósea o visceral, lo cual puede ser un sesgo importante al momento de evaluar la sobrevida de estos pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario estadio IV <sup>(4)</sup>.

Nuevos tratamientos e innovaciones terapéuticas han permitido que la tasas sobrevida a 3 años de pacientes con diagnóstico de estadio IV haya aumentado de un 27 % a un 44 % en los últimos 25 años <sup>(5)</sup>.

Esto ha permitido que se plantee nuevamente la necesidad de lograr un control locorregional de la enfermedad, que no exista progresión en la mama o axila, de ahí el papel de la cirugía en estos pacientes, pero sin estar claro si este control tendrá impacto o no en la sobrevida del paciente <sup>(6)</sup>.

Algunos autores muestran en sus ensayos como los nuevos agentes tales como taxanos, trastuzumab e inhibidores de aromataza mejoran la sobrevida en los pacientes en estadio IV y publican la contribución de los nuevos esquemas de tratamiento como factores únicos de pronóstico, mejorando la sobrevida en estos pacientes (RR=0,6, P< 0,001) <sup>(7)</sup>.

Nguyen DA y col., reportan una respuesta completa del 16 % en pacientes con enfermedad diseminada, a los cuales se les administró tratamientos a base de antraciclinas y agentes alquilantes <sup>(8)</sup>.

Vemos que hay un panorama diferente para los pacientes con enfermedad metastásica, donde la cirugía no solo cumple el rol, de toma de biopsias y de material para estudio histológico, o de simple mejora de las complicaciones locales

como ulceraciones o sangrado, y las mal llamadas mastectomías de limpieza.

## TEORÍAS

Las ventajas de la cirugía realizadas a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, se mencionan entre otras la disminución de la posibilidad de metástasis a distancia, que estas aumenten, mejor respuestas a los tratamientos sistémicos paliativos, mejoras en el sistema inmunológico, disminuir la progresión locorregional del tumor, lo cual tendrá beneficio en la sobrevida, así como control local de las complicaciones de tumores de gran tamaño los cuales suelen producir infecciones, ulceraciones y sangrado <sup>(9,10)</sup>.

Al mencionar las desventajas de plantearse una cirugía en estadio IV, se mencionan retardos en el inicio de la quimioterapia o de otros tratamientos sistémicos, se plantea que la extirpación puede representar un aumento en la angiogénesis de los tumores, la dificultad en ocasiones de obtener márgenes negativos y en definitiva bajo porcentaje en la sobrevida de pacientes en estadio IV <sup>(3,6)</sup>.

La sobrevida en los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, a los cuales se les realizó cirugía, consiguiéndose control local de la enfermedad, en promedio su sobrevida varía entre 18 a 42 meses, a diferencia de los pacientes en los cuales no hay control local, no se les realizó cirugía, en estos casos la sobrevida en promedio suele ser de 7 a 28 meses <sup>(11)</sup>.

Dentro de las diferentes hipótesis de porqué la extirpación del tumor puede o no contribuir en la sobrevida del paciente se han relacionado entre otras, la cantidad de células tumorales circulantes y su relación con el tamaño del tumor, la invasión de los linfonódulos axilares, papel inmunológico del paciente (huésped/tumor), la angiogénesis y las células madre <sup>(3,6)</sup>.

Brevemente diremos que estudios biológicos han tratado de comprobar la asociación entre la

determinación de células tumorales circulantes y el tamaño del tumor, existe la teoría de que una vez extirpado el tumor primario se reduce la cantidad de células tumorales circulantes, y por lo tanto disminuye la posibilidad de diseminación o mal llamada resiembra <sup>(9)</sup>.

Respecto a la inmunidad del huésped no está claro que la extirpación del tumor permita que el paciente recobre su inmunidad y mejore la respuesta inmunológica a las células tumorales.

En el caso de la angiogénesis la extirpación del tumor mejora la sensibilidad de las metástasis a la terapia sistémica antiangiogénica, existen dudas en cuanto a la presencia de factores pro y antiangiogénicos, aunque estos últimos parecen predominar en el microambiente sobre todo de las metástasis.

Las células madres o *stem cells* parecen tener un papel importante en el sitio del tumor primario, más que en la localización de los depósitos secundarios o metástasis, con aparente beneficio para el paciente si el tumor es extirpado.

Basándose en la teoría de que la extirpación del tumor primario reduce el número de células tumorales circulantes, lo cual disminuye la posibilidad de desarrollarse nueva enfermedad metastásica o a distancia, es un punto demostrado en otras enfermedades oncológicas como cáncer de colon ovario y riñón, y que pudiera suceder en cáncer de mama.

Es por esto, que en este grupo de pacientes se ha replanteado el impacto que puede tener la cirugía, y el control locorregional en su sobrevida, observándose que hemos pasado de indicar y realizar simplemente biopsias para estudios histológicos y de inmunohistoquímica, a intervenciones quirúrgicas tanto del tumor primario como de las metástasis a distancia, en porcentajes que varían de un 10 % a 60 % de los casos.

## REVISANDO LA LITERATURA

Hay puntos interesantes que debemos

considerar, la experiencia y por lo tanto las recomendaciones de cirugía en pacientes con estadio IV, están basadas en estudios retrospectivos, observacionales, que varían según el centro donde son realizados los trabajos <sup>(8)</sup>.

Khan y col., publican en 2002 la serie más larga de pacientes estadio IV, incluyen 16 203 pacientes, todos ellos identificados en la base de datos de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos, desde 1990 a 1993, en este trabajo al 42,8 % de los pacientes no se les practicó tratamiento local (cirugía), mientras que al resto 57,2 % si se les realizó una mastectomía parcial o total <sup>(2)</sup>.

En este estudio la sobrevida a los 3 años fue del 17,3 % en el grupo que no se le realizó cirugía, 26 % al grupo que se practicó cirugía, pero presentaron márgenes positivos y una sobrevida de 35 % el grupo que se efectuó cirugía y los márgenes en el reporte de la anatomía patológica fueron negativos, independientemente de la cirugía realizada, es decir, mastectomía parcial o total <sup>(2)</sup>.

Los factores que tuvieron en este estudio impacto en la sobrevida fueron la calidad de la cirugía realizada, no el tipo cirugía, el número de metástasis ( $>1$ ; HR=1,25), tipo de metástasis (partes blandas vs., viscerales y óseas; HR=0,74) y la administración de tratamiento sistémico (HR=0,61-0,72). No influyeron por lo tanto el tipo de cirugía, tamaño del tumor, número de ganglios extirpados o comprometidos.

En la mayoría de los estudios, la cirugía estuvo asociada con una disminución del riesgo de muerte aproximadamente de un 40 %, reportándose en la diferentes series que se llevaron a cabo tratamientos quirúrgicos hasta en un 61 % de los casos de pacientes con estadio IV (Cuadro 1).

Para otros autores la cirugía es un factor independiente de sobrevida a 5 años, que no está relacionado con la edad de la paciente, la localización de la metástasis, los receptores

**Cuadro 1.** Sobrevida global y riesgo de muerte en pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con cirugía y sin cirugía.

Autor	Publicación	Pacientes	Cirugía %	Sin cirugía %	P valor
Khan <sup>(12)</sup>	2002	16 023	27-31 (3 años)	17,3	<0,0001
Rapiti <sup>(16)</sup>	2006	300	27 (5 años)	12	0,0002
Fields <sup>(25)</sup>	2007	409	26,8 meses	12,6 meses	<0,0001
Babiera <sup>(13)</sup>	2006	224	95 (3 años)	79 (3 años)	0,091
Gnerlich <sup>(15)</sup>	2007	9 734	36 meses	21 meses	<0,0001
Blanchard <sup>(23)</sup>	2008	395	27,1 meses	16,8 meses	<0,0001
Cady <sup>(24)</sup>	2008	622	44 (3 años)	24 (3 años)	<0,0001
Bafford <sup>(17)</sup>	2008	147	4,1 años	2,4 (años)	0,003
Hazard <sup>(14)</sup>	2008	111	43 (3 años)	37 (3 años)	ND
McGuire <sup>(26)</sup>	2009	566	33 (5 años)	20 (5 años)	0,0015
Ruiterkamp <sup>(4)</sup>	2010	728	24,5 (5 años)	13,1 (5 años)	<0,0001
Shien <sup>(21)</sup>	2009	344	27 meses	22 meses	0,049
Leung <sup>(22)</sup>	2010	157	25 meses	13 meses	0,06
Pérez F <sup>(20)</sup>	2011	208	40,4 meses	24,3 meses	<0,0001

hormonales, tamaño del tumor y tipo de quimioterapia recibida <sup>(10-12)</sup>.

El control local en los pacientes con cáncer de mama estadio IV no solo debe evaluarse su impacto en la sobrevida, sino en el beneficio que aportan, al evitar la progresión locorregional de la enfermedad, ejemplo el estudio de Babiera G y col., entre 1997 y 2002, 224 pacientes del *MD Anderson* (seguimiento promedio 32 meses), la cirugía no influyó en la sobrevida, pero sí mostró mejoría en el período libre de enfermedad y progresión de enfermedad metastásica en el grupo de pacientes que se les realizó control quirúrgico locorregional (HR=0,54) <sup>(13)</sup>.

Hazard y col., publican en el 2008, la experiencia del *Lynn Stage Comprehensive Breast Center*, 111 pacientes, de los cuales a 47 (42 %) se les realizó cirugía, observándose que el control local y regional influye en el período libre de enfermedad y de progresión metastásica, todo ello con el beneficio de que mejora la calidad de vida de los pacientes <sup>(14)</sup>.

Definitivamente en los pacientes con diagnóstico estadio IV de cáncer de mama, si planteamos la cirugía, esta debe realizarse con la finalidad de no dejar enfermedad, debe ser un procedimiento que asegure los márgenes negativos, como lo refieren Gnerlich y col., y Rapiti y col., en sus publicaciones <sup>(15,16)</sup>.

La evaluación de los linfonódulos o ganglios a nivel axilar en una paciente con enfermedad o depósitos secundarios (metástasis) a distancia pareciera no tener importancia el conocer su estado, pero hay autores que sugieren hacer la extirpación del tumor primario, la cirugía más adecuada, obtener márgenes negativos y realizar la disección axilar, lo cual permitirá control regional y podrá tener beneficios en la sobrevida del paciente, sobre todo en aquellos en los cuales por efecto de los tratamientos sistémicos, hay estabilidad y regresión de la enfermedad metastásica, ejemplo de esto son las publicaciones de Rapiti y col., y Rubio y col. <sup>(10,16)</sup>.

Otro punto de controversia con respecto al

rol de la cirugía en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, es como integrarla al tratamiento multidisciplinario que recibe el paciente, nos referimos el momento en que debe realizarse mientras recibe tratamiento sistémico.

Poco se ha evaluado este punto, Pérez F y col., publicaron sus conclusiones estableciendo tres grupos dependiendo en que momento del tratamiento sistémico, se realizó la cirugía 1 a 3 meses, 4 a 9 meses y más de 9 meses, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, pareciera que retardar la cirugía hasta completar el tratamiento paliativo inicial podría ser lo más efectivo <sup>(9)</sup>.

Ruiterkamp y col., publican que el potencial beneficio de la extirpación del tumor primario se mantiene aun cuando se retarde la cirugía, en el contexto de que el paciente reciba tratamiento sistémico y observemos que haya respuesta clínica y por imágenes <sup>(4)</sup>.

Por supuesto existen publicaciones en las cuales se concluye que la cirugía no influye en la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama estadio IV, aun en casos en los cuales el tumor primario es operable, ejemplo de ello es la publicación de Bafford y col., quienes sugieren que la extirpación de la lesión tumoral primaria empeora el pronóstico de la paciente <sup>(17)</sup>.

Aunque insistimos, la gran mayoría de los estudios y publicaciones e ensayos clínicos retrospectivos y observacionales apoyan el beneficio de la cirugía en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama estadio IV

### **FACTORES PARA DECIDIR LA CIRUGÍA**

Existen factores de buen pronóstico, que influyen para decidir la cirugía en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, estableciéndose en las diferentes publicaciones los elementos:

1. Tamaño del tumor primario, que sea operable y resecable
2. Ausencia de enfermedad vs., presencia de

invasión linfática axilar

3. Metástasis a distancia única (oligometástasis) vs., múltiples
4. Metástasis ósea o partes blandas vs., viscerales (hígado, pulmón)
5. Presencia de receptores de estrógenos, progesterona
6. Sobre expresión del HER2
7. Pacientes no triple negativos
8. Indicación de quimioterapia como tratamiento de primera línea.

Rashaan y col., publican que pacientes con mejor pronóstico (ejemplo: mujeres jóvenes, sin enfermedades comórbidas, y bajo grado histológico) son con más frecuencia intervenidas quirúrgicamente y por supuesto tienen un beneficio estadísticamente significativo en su sobrevida <sup>(18)</sup>.

Esto hace que algunos autores sostengan la tesis del sesgo en la indicación y beneficio de la cirugía en estadios IV de cáncer de mama, Domenici y col., publican en 2011, estudio basado en 4 criterios: estado de los receptores hormonales, edad de la paciente, estado del HER, número y localización de las metástasis. Este estudio concluye que no hay diferencias si las pacientes fueron operadas o no, (el grupo sin cirugía 3,5 años de sobrevida vs. 3,4 en el grupo de cirugía) <sup>(19)</sup>.

En la búsqueda de ver que grupo de pacientes con diagnóstico estadio IV se benefician del control locorregional con cirugía, hay autores que sugieren que deben incluirse estudios moleculares, sobre todo para definir el momento de la cirugía después de la administración de tratamientos sistémicos de inducción, ejemplo de ello son las publicaciones de Pérez F y col. <sup>(9)</sup>.

Finalmente Neuman y col., en esa misma línea de investigación observan que el tratamiento locorregional beneficia a las pacientes con receptores estrógeno + y/o her 2 neu + no observándose beneficio en las pacientes triple

negativos <sup>(7)</sup>.

### ENSAYOS PROSPECTIVOS

Los estudios retrospectivos claramente muestran a un subgrupo de pacientes estadio IV que se benefician de la cirugía, del control locorregional en el marco de un tratamiento multidisciplinario, en donde también la radioterapia cumple un papel importante en la paliación y control de la enfermedad.

Es por eso, estudios o ensayos prospectivos y aleatorizados son la tarea pendiente en el tratamiento del cáncer de mama estadio IV. En curso están el ensayo TATA Memorial Hospital en la India, el *National Turkish trial* y el ensayo ECOG E2108, los cuales traerán un consenso en el papel de la cirugía y la sobrevida de los pacientes con enfermedad metastásica en estadio IV <sup>(5)</sup>.

### CONCLUSIONES

Como sugiere la Rubio I, probablemente no todas las pacientes en estadio IV se puedan beneficiar de la cirugía del tumor primario, pero el diagnóstico de enfermedad metastásica asintomática, con menor carga tumoral y el advenimiento de nuevas terapias biológicas permiten que la cirugía tenga un nuevo papel en la sobrevida de las pacientes y no el simple hecho de tomar biopsias para estudio histológico, o de solo tratar las complicaciones de una enfermedad local sintomática como suele suceder cuando hay ulceración y sangrado entre otros <sup>(10,20)</sup>.

No hay duda de que en las consultas de los servicios de patología mamaria son más las pacientes, de diferentes grupos etarios, en especial jóvenes, con metástasis óseas, únicas, sin enfermedades mórbidas, las cuales responden a las diferentes terapias, esto se traduce en estabilidad, regresión y no progresión de la enfermedad por un determinado tiempo.

De ahí la importancia del control local y regional de la enfermedad, plantear la realización de cirugías, en casos operables, resecables, garantizando márgenes negativos en la glándula mamaria, plantear cirugía axilar y en ocasiones ir acompañados de procedimientos reconstructivos, lo que se traduce en períodos libres de enfermedad más prolongados, calidad de vida para la paciente y aumento de su sobrevida <sup>(21-25)</sup>.

### REFERENCIAS

1. Harris JR, Morrow M, Bonnadonna G. Cancer of the breast. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles and Practice in Oncology*. 4ª edición. Filadelfia: Lippincott PA; 1993.p.1264
2. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132:620-626.
3. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can loco-regional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage iv breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):39-45.
4. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse L, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1146-1151.
5. Khodari W, Sedrati A, Naisse I, Bosc R, Belkacemi Y, AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean area. Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(1):69-79.
6. Samiee S, Berardi P, Bouganim N, Vandermeer L, Arnaout A, Dent S, et al. Excision of the primary tumor in patients with metastatic breast cancer: A clinical dilemma. *Curr Oncol*. 2012;19(4):e270-279.
7. Neuman H, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy. *Cancer*. 2010;116:1226-1233.
8. Nguyen DA, Truong PT. A debate on loco-regional treatment of the primary tumor in patients presenting with stage IV breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(12):1913-1922.
9. Perez-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(6):548-554.
10. Rubio I. Cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásica: Podemos contribuir a mejorar la supervivencia? *Cir Esp*. 2008;83(2):61-64.
  11. Rosche M, Regierer AC, Schwarzlose 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;34:607-612.
  12. Khan SA. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: Consistent benefit, or consistent bias? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3285-3287.
  13. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):776-782.
  14. Hazard HW, Gorla SR, Kim J, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer and survival. *Cancer*. 2008;113(8):2011-2019.
  15. Gnerlich J, Jeffe DB, Desphande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2033 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2187-2194.
  16. 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;24:2743-2749.
  17. 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 patients selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(1):7-12.
  18. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Porttielje JE, van de Water W, van der Velde S, Ernst MF, et al. Surgery in metastatic breast cancer: Patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Oncol*. 2012;38(1):52-56.
  19. Dominici I, 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(2):459-465.
  20. Perez Fidalgo JA, Caballero A, Lluch A. Integrating radical local treatment of the primary in the management of stage IV breast cancer. When is the best moment for the resection of the primary tumor? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:643-644.
  21. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep*. 2009;21(3):827-832.
  22. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, Thacker LR, Bear HD. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res*. 2010;161(1):83-88.
  23. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*. 2008;247(5):732-738.
  24. 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(12):3384-3395.
  25. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3345-3351.
  26. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg*. 2009;198(4):511-515.