

SECCIÓN DOCENTE

Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer de mama. Estado actual

D. Martínez Ramos¹, J. A. Alberro Aduriz²

¹Unidad de Patología Mamaria. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General de Castellón. Castellón.
²Unidad Funcional de Mama. Instituto Oncológico. San Sebastián, Gipuzkoa

RESUMEN

Introducción y objetivos: En el cáncer de mama, la presencia de metástasis se ha considerado como sinónimo de enfermedad incurable, con una mediana de supervivencia de 2-14 meses. La mayoría de tratamientos se han considerado paliativos en estos casos. Sin embargo, diversos autores han comunicado recientemente aumentos de la supervivencia y del intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento quirúrgico y médico agresivo en cierto grupo de pacientes. El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre el estado actual de la cirugía de las metástasis hepáticas del cáncer de mama.

Resultados: No existen ensayos clínicos que comparen la cirugía hepática en estos casos con otros tratamientos. La mayoría de trabajos son series de casos, con las limitaciones que esto conlleva en cuanto a niveles de evidencia científica. No obstante, tanto la cirugía del tumor primario como la cirugía de las metástasis parecen relacionarse con mayor probabilidad de supervivencia en pacientes adecuadamente seleccionadas.

Conclusión: Existe un pequeño pero importante subgrupo de pacientes con cáncer de mama metastásico en el hígado que pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico y sistémico agresivo.

Palabras clave: Cáncer de mama. Hígado. Metástasis. Cirugía.

ABSTRACT

Introduction and aims: For breast cancer, the presence of metastasis has been considered as a synonymous of non-curable pathology, with a median survival of 2-14 months. Most treatments have been considered as palliative. Nevertheless,

Recibido: 03-07-11.
Aceptado: 09-08-11.

Correspondencia: David Martínez Ramos. Unidad de Patología Mamaria. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital General de Castellón. Avenida Benicassim, s/n. 12004 Castellón.
e-mail: davidmartinez@comcas.es

several authors have recently reported higher survival rates and disease free survival rates after surgical and systemic aggressive therapies in a selected group of patients. The objective of this study was to review scientific literature about current status of metastatic breast cancer surgery.

Results: There are not clinical trials comparing hepatic surgery and other treatments in these patients. Most studies are case series, what represents a serious limitation regarding evidence based medicine. However, both primary tumour surgery and metastatic surgery seems to be related with a higher probability of survival in selected patients.

Conclusions: There is a small but important group of patients with metastatic breast cancer that are candidates to aggressive surgical and systemic treatments.

Key words: Breast cancer. Liver. Metastasis. Surgery.

INTRODUCCIÓN

Como la mayoría de neoplasias invasoras del organismo, el cáncer de mama presenta capacidad para producir metástasis a distancia. De hecho, se han descrito metástasis en la práctica totalidad de los órganos de la economía pero, actualmente, los lugares más frecuentes para la aparición de estas metástasis son el tejido óseo, el pulmón y el hígado. Aunque se han hecho avances significativos en el tratamiento multimodal en pacientes con cáncer de mama, incluyendo el uso de tratamientos quimioterápicos más efectivos (antraciclinas y taxanos), tratamiento hormonal (inhibidores de la aromataza) y agentes biológicos (trastuzumab), el desarrollo de metástasis a distancia continúa asociado a un mal pronóstico de la enfermedad.

Clásicamente, la presencia de metástasis se ha considerado como sinónimo de enfermedad incurable, cuya mediana de supervivencia tras el diagnóstico se ha comunicado de entre 2 y 14 meses (1), por lo que la mayoría de tratamientos han ido encaminados a paliar el sufrimiento

en estos casos y no a la curación de la enfermedad. Sin embargo, estudios recientes han puesto en cuestión esta situación, al comunicar aumentos de la supervivencia y del intervalo libre de enfermedad tras el tratamiento quirúrgico y médico agresivo en cierto grupo de pacientes (1-9).

En este contexto, aproximadamente el 15% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama metastático presentan metástasis en el hígado y, si bien es verdad que la mayoría de ellas presentan también metástasis extrahepáticas en el momento del diagnóstico, existe un porcentaje de pacientes (cerca del 5%) que presentan este lugar como el único sitio de metástasis (10).

El primer trabajo que comunicó resultados de hepatectomías para el tratamiento del cáncer de mama metastático fue publicado por Elias y cols. en 1991 (5). Desde entonces, movidos fundamentalmente por los buenos resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de otros orígenes, especialmente del carcinoma colorrectal, diversos grupos han comunicado su experiencia en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer de mama (11-14).

El objetivo del presente estudio fue realizar una revisión sobre el estado actual del tratamiento quirúrgico en pacientes con metástasis hepáticas del cáncer de mama.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando la base de datos de Medline producida por la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos, utilizando la interfaz PubMed, con las palabras clave "breast" "cancer" "liver" y "metastasis" en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2000 y mayo de 2011. De los 978 artículos, se hizo una selección de aquellos útiles de acuerdo a los objetivos del estudio a criterio de los autores, que son los que finalmente se incluyeron en el trabajo.

La principal limitación encontrada en el momento de interpretar los resultados de los diferentes estudios disponibles en la literatura científica internacional ha radicado en que no existe, hasta la fecha, ningún ensayo clínico aleatorizado que haga referencia específica al tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer de mama. Todos los estudios disponibles son series de casos, la mayoría con un número de casos limitado (menor de 100 pacientes), lo que dificulta enormemente obtener resultados concluyentes. Además, existe mucha heterogeneidad en el diseño de los estudios, tanto en las indicaciones de tratamiento, de los tipos de tumor primario, del tipo de cirugía realizada, de los tratamientos adyuvantes administrados (quimioterapia, hormonoterapia o anticuerpos monoclonales), entre otras. Por este motivo, no se incluyeron en esta revisión los resultados de series más antiguas, pues los diagnósticos y los tratamientos han presentado cambios importantes en los últimos años, lo que podría afectar a las conclusiones. Tampoco se anali-

zaron estudios en los que las pacientes con cáncer de mama se incluyeron en otro grupo conocido como de metástasis hepáticas de origen no colorrectal, pues pensamos que el comportamiento de estos tumores puede ser tan diferente, por ejemplo, del que presentan los tumores neuroendocrinos, gástricos o, incluso, genitourinarios, que no servía para el propósito de la presente revisión. Por último, tampoco existen estudios en los que se compare el tratamiento quirúrgico con otros tratamientos ablativos no quirúrgicos, como podría ser la alcoholización, la radiofrecuencia o la crioablación.

ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA

De manera clásica, la presencia de metástasis hepáticas en el cáncer de mama se consideró como un signo ominoso en la evolución de la enfermedad, con una supervivencia media de 6 meses o menos (15). En la serie más antigua de la que se dispone, publicada por Zinser y cols. (16) en 1987, 58 mujeres con metástasis hepáticas tratadas entre 1955 y 1957 con terapia hormonal, con tiotepa o con 5-fluouracilo tuvieron una media de supervivencia de 5 meses. Sirva también como ejemplo la experiencia de O'Reilly y cols. (17), quienes revisaron 312 pacientes con metástasis hepáticas en el periodo de tiempo 1974-1986 tratadas con doxorubicina, encontrando una supervivencia media de 3,8 meses. No obstante, a pesar de ser ilustrativos del mal pronóstico de estas pacientes, hay que tener en cuenta que estos datos son difícilmente extrapolables a nuestros días, pues en las últimas décadas hemos asistido a importantes cambios tanto los tratamientos médicos –hormonales, quimioterápicos o biológicos–, como los tratamientos quirúrgicos, tratamientos por radiofrecuencia, etc., así como una mejora considerable en los métodos diagnósticos –bioquímicos y por imagen–, que permiten un diagnóstico más precoz de las lesiones hepáticas. De hecho, como han comunicado recientemente Cheng y cols. (18), el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama metastático está siendo cada vez mejor. Según la revisión realizada por estos autores, un abordaje multidisciplinario agresivo, incluyendo tanto el tratamiento local macroscópico como el tratamiento sistémico microscópico de la enfermedad podría aumentar el tiempo el control de la enfermedad en determinados pacientes con cáncer de mama metastático.

Más recientemente, en el año 2003, Atalay y cols. (10) realizaron una revisión de 2 ensayos clínicos llevados a cabo por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en pacientes con cáncer de mama y metástasis hepáticas. En el ensayo EORTC-10923, en el que se comparó la eficacia de doxorubicina frente a paclitaxel, la supervivencia media fue de 22,7 meses en los pacientes con metástasis exclusivamente hepáticas y de 14,2 meses para pacientes con metástasis también extrahepáticas. El segundo ensayo, EORTC-10961, en el que se comparó doxorubicina y paclitaxel

frente a doxorubicina y ciclofosfamida, la supervivencia media en los mismos grupos fue de 27,1 y de 16,8 meses. Como se desprende de estos resultados, en las pacientes con cáncer de mama y metástasis hepáticas, en el mejor de los casos, es decir, si estas son únicas, los tratamientos con quimioterapia consiguen prolongar la supervivencia hasta cerca de los 2 años.

Por el contrario, en una de las series más largas sobre cirugía de metástasis hepáticas de cáncer de mama con 65 pacientes, Pocard y cols. (3) comunicaron una tasa de supervivencia tras la cirugía del 90% durante el primer año, del 71% durante el tercer año y del 46% a los 4 años. Del mismo modo, otros autores han comunicado resultados similares tras la cirugía, con supervivencias medias a los 5 años de 34% (4), 61% (6), 31% (7), 18% (9) y 42% (1). En nuestro país, Belda y cols. (19) obtuvieron una media de supervivencia estimada de 33,8 meses tras cirugía de resección de metástasis hepáticas en 12 pacientes con cáncer de mama.

Por último, y como se verá más adelante en este texto, está por definir la influencia sobre la supervivencia de los diferentes esquemas de tratamiento quimioterápico, tanto adyuvante como neoadyuvante.

Todos estos datos, si bien deben tomarse con muchísima cautela, pues ninguno de ellos posee la calidad de un ensayo clínico que permita hacer comparaciones ajustadas y podría incurrirse en sesgos importantísimos, dan muestra de cierta mejora en la probabilidad de supervivencia –en la mayoría de los estudios– con tratamiento quirúrgico y adyuvante intensivo frente a tratamiento no quirúrgico, cuando se toman como control otras series de pacientes no intervenidos quirúrgicamente.

FACTORES PRONÓSTICO

Existe controversia con respecto a la influencia de diferentes factores en el pronóstico del cáncer de mama con metástasis hepáticas. Así, por ejemplo, algunos autores han sugerido que el intervalo libre de enfermedad sería un importante factor pronóstico (2,3,19-21), mientras que otros encontraron lo contrario (8). El estado hormonal también es motivo de controversia; mientras que Elias y cols. (4) encontraron que el receptor hormonal negativo se relaciona con peor pronóstico, otros autores encontraron peores resultados si estos eran positivos (22). Thelen y cols. (1), por su parte, comunicaron que la edad menor de 50 años se relacionaba con un peor pronóstico. Por otra parte, en el estudio de Sakamoto y cols. (7), el único factor pronóstico encontrado fue la presencia de metástasis extrahepáticas, lo que se relacionaba con un peor pronóstico. No obstante, no parece que el número o el tamaño de las metástasis hepáticas sean factores que puedan predecir el pronóstico (5,8,9,22), aunque Lubrano y cols. (22) sí que encontraron que el número de metástasis constituía un factor de peor pronóstico. Sin embargo, estos autores no consideran que la multicentricidad, la bilo-

bularidad o el tamaño de las metástasis contraindique la cirugía, sino que todo dependería de la posibilidad de lograr una resección R0. Por otra parte, Raab y cols. (9) encontraron que unos márgenes quirúrgicos libres constituían un factor pronóstico importante, pero esto no se pudo demostrar en uno de los estudios con mayor tamaño muestral (4). No obstante, a este respecto creemos conveniente aclarar que la mayoría de autores que han analizado este tipo de cirugía aseguran que unos márgenes quirúrgicos adecuados son el factor pronóstico más importante. De hecho, existen dos criterios universalmente aceptados para poder realizar una cirugía hepática curativa: a) la ausencia de enfermedad extrahepática (con excepción de metástasis aisladas pulmonares u óseas); y b) que el cirujano sea capaz de realizar una resección R0 con una mortalidad aceptable (23). Tampoco existe consenso en cuanto a la afectación ganglionar por el cáncer de mama y su influencia sobre el pronóstico, ya que mientras algunos autores han comunicado que esta afectaría negativamente (20), otros no encontraron dicha relación (5,7). Por último, las características del tumor primario tampoco han demostrado ser un factor pronóstico relevante tras la cirugía de las metástasis hepáticas del carcinoma mamario (4,9), a pesar de que la recidiva previa del tumor tendría, según Raab y cols., un peor pronóstico.

En resumen, tras la revisión minuciosa de la literatura, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre los factores pronóstico más importantes en el caso de resecciones hepáticas por metástasis de cáncer de mama, pues los resultados de los diferentes estudios han sido contradictorios. Es posible que el reducido tamaño muestral de los estudios, las diferentes metodologías utilizadas, entre otros posibles sesgos, justifiquen estas contradictorias diferencias. Así las cosas, no parece recomendable establecer unos criterios de inclusión o de exclusión estrictos en función de una características concretas. Es decir, no podría rechazarse o aceptarse de antemano a un paciente para el tratamiento quirúrgico por presentar una u otra de estas características. Posiblemente, debido al diferente comportamiento biológico del cáncer de mama metastático de unos pacientes a otros, esta decisión deba individualizarse en cada caso y deba ser discutida de manera específica en comités multidisciplinares de patología mamaria y hepática.

CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO EN PRESENCIA DE METÁSTASIS

En las pacientes con cáncer de mama metastático el tratamiento quirúrgico del tumor primario se ha considerado clásicamente como únicamente paliativo, tratando o previniendo las posibles complicaciones, tales como ulceración, infección, hemorragia, etc., pues no existía ya posibilidad de curación. Sin embargo, a la vista de los trabajos anteriormente comentados, el problema que se

plantea actualmente es si, dado que la exéresis de las metástasis mejora la supervivencia, existe alguna indicación para tratar quirúrgicamente también el tumor primario de la mama.

Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos en los que se haya analizado de manera específica esta situación y los datos de los que se dispone provienen de estudios retrospectivos, aunque algunos de ellos cuentan con grandes series de pacientes provenientes, incluso, de estudios poblacionales. Así, los resultados de los diferentes estudios (24-32) indican que, como sucede en otros tumores como el de colon, el gástrico, el renal o el melanoma, la

reducción de la carga tumoral aumentaría de manera significativa la supervivencia.

Sin embargo, no existe una explicación totalmente convincente sobre cuál es el mecanismo por el que se produciría esta mejora en la supervivencia de las pacientes tratadas con cirugía sobre el tumor primario. Según Rubio (24), existirían diferentes explicaciones posibles. Por una parte, puede que al eliminar el tumor primario se evite una “resiembra” de células tumorales en pacientes cuyas metástasis habían respondido de forma completa al tratamiento sistémico. También puede haber una relación entre el tumor y la metástasis por la cual, mediante meca-

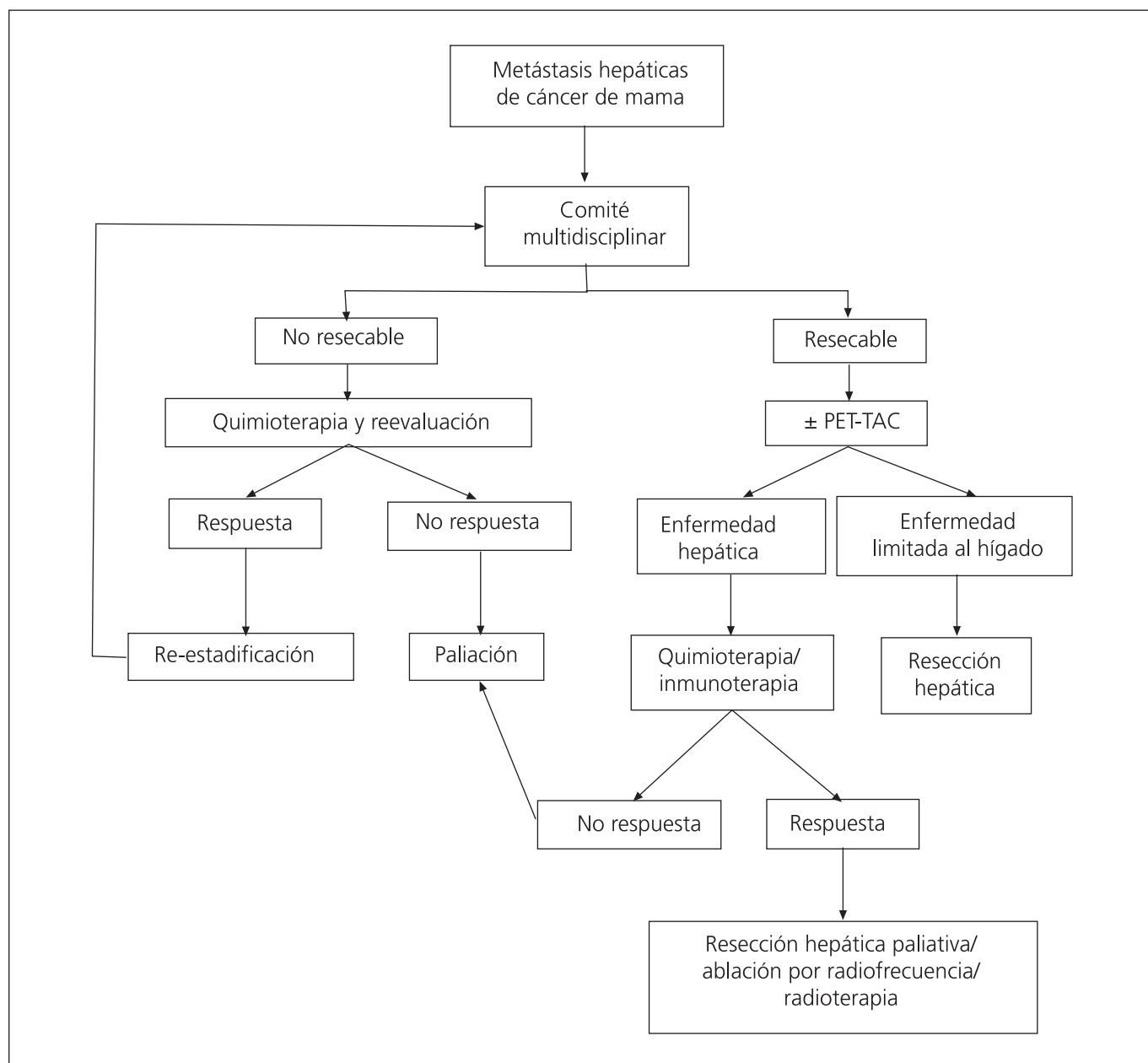


Fig. 1. Protocolo de manejo diagnóstico-terapéutico de las metástasis hepáticas del cáncer de mama propuesto por Howlander y cols. (33).

nismos inmunológicos, se produce un cambio en el equilibrio entre el cáncer y el huésped. O bien puede ser que en estos estudios hayan influido factores de riesgo no reconocidos y que las pacientes que han recibido cirugía sean las que presentan un mejor pronóstico.

Así las cosas, aunque la revisión realizada y la evidencia científica actual orientan a que el tratamiento quirúrgico del tumor primario podría tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia, son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparen el tratamiento sistémico, con o sin cirugía, para poder obtener conclusiones definitivas sobre este tema.

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS DE CARCINOMA MAMARIO

Por diferentes motivos, especialmente por el menor volumen de casos subsidiarios de tratamiento quirúrgico, y contrariamente a lo que sucede en metástasis hepáticas de otros orígenes —especialmente de origen colorrectal—, cuando el tumor primario se localiza en la mama no existen protocolos específicos que permitan establecer unas pautas claras de tratamiento quirúrgico. Esta preocupación, creciente en los últimos años en el ámbito quirúrgico, se ha puesto de manifiesto recientemente por Howlander y cols. (33), quienes proponen el esquema diagnóstico-terapéutico que se muestra en la figura 1. Si bien este documento presenta importantes limitaciones —falta de consenso, poco específico, no aplicable de manera universal, entre otros—, creemos que puede ser un buen punto de partida para el desarrollo de diferentes protocolos por sociedades científicas o grupos de trabajo preocupados también por este tema.

Por otra parte, como se ha visto anteriormente, tanto la resección del tumor primario como la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas pueden prolongar significativamente la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama metastásico. Sin embargo, queda por definir cuál es la mejor estrategia para abordar ambos tumores. En otros tumores primarios como los colorrectales, las diferentes estrategias pasan por abordar primero el tumor primario, administrar tratamientos sistémicos y abordar las metástasis hepáticas en un segundo tiempo; o bien abordar ambas lesiones de manera sincrónica durante el mismo acto quirúrgico (antes o después del tratamiento sistémico) o, incluso, realizar el tratamiento quirúrgico de las metástasis antes de realizar el tumor colorrectal en un segundo tiempo (34). Del mismo modo, en el caso de metástasis hepáticas cuyo origen es mamario queda por determinar el momento ideal para realizar la cirugía del tumor primario y de las metástasis. En muchas ocasiones, esto no plantea un verdadero problema desde la práctica clínica, pues las metástasis se detectan tras haber completado el tratamiento local, bien como estudio de extensión o durante el seguimiento. Sin embargo, esto sería de vital importancia en el caso de tumores sincrónicos, en el que

el diagnóstico se realiza de manera simultánea. Nuevamente, pensamos que, debido a la ausencia de estudios prospectivos que evalúen estas situaciones —y, previsiblemente, tampoco se realicen en un futuro próximo—, esta decisión debería tomarse en el contexto de un comité multidisciplinar de patología mamaria y hepática.

CONCLUSIONES

A la vista de la evidencia científica disponible, existe un pequeño pero importante subgrupo de pacientes con cáncer de mama metastásico en el hígado que pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico y sistémico agresivo, obteniendo una buena probabilidad de supervivencia a largo plazo. En estos casos seleccionados se debería considerar un abordaje multidisciplinar del cáncer, discutiendo cada caso de manera específica en comités de patología mamaria y hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thelen A, Benckert C, Jonas S, Lopez-Hänninen E, Sehoul J, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:25-9.
2. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Salmon R. Hepatic resection in metastatic breast cancer: results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:155-9.
3. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases: results and prognosis (65 cases). *Ann Chir* 2001;126:413-20.
4. Elias D, Maissonette F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebretiere JM, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003;185:158-64.
5. Elias D, Lasser P, Spielmann M, May-Levin F, el Malt O, et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:461-4.
6. Vlastos G, Smith DL, Singletary SE, Mirza NQ, Tuttle TM, Popat RJ, et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004;11:869-74.
7. Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, Kasumi F, Kosuge T, Kokudo N, et al. Hepatic resection for metastatic breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005;29:524-7.
8. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:177-84.
9. Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, Weimann A. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res* 1998;18:2231-3.
10. Atalay G, Biganzoli L, Renard F, Paridaens R, Cufer T, Coleman R, et al. Clinical outcome of breast cancer patients with liver metastases alone in the anthracycline-taxane era: a retrospective analysis of two prospective, randomised metastatic breast cancer trials. *Eur J Cancer* 2003;39:2439-49.
11. Caralt M, Bilbao I, Cortés J, Escartín A, Lázaro JL, Dopazo C, et al. Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2804-10.
12. Durán HJ, Bellón JM. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp* 2007;82:3-10.
13. Eichbaum MH, Kaltwasser M, Bruckner T, de Rossi TM, Schneeweiss A, Sohn C. Prognostic factors for patients with liver metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:53-62.

14. Pagani O, Senkus E, Wood W, Colleoni M, Cufer T, Kyriakides S, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102:456-63.
15. Pentheroudakis G, Fountzilias G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pectasides D, Skarlos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97:237-44.
16. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Fraschini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987;5:773-82.
17. O'Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer* 1990;26(5):574-7.
18. Cheng YC, Ueno NT. Improvement of survival and prospect of cure in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2011 May 13. [Epub ahead of print].
19. Belda T, Montalvá EM, López-Andújar R, Rosell E, Moya A, Gómez I, et al. Papel de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma de mama: experiencia en los últimos 10 años en un hospital de referencia. *Cir Esp* 2010;88:167-73.
20. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:209-12.
21. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006;244:897-907.
22. Lubrano J, Roman H, Tarrab S, Resch B, Marpeau L, Scotté M. Liver resection for breast cancer metastasis: does it improve survival? *Surg Today* 2008;38:293-9.
23. Figueras J, González ED. Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer de mama. La gran asignatura pendiente de la cirugía hepática española. *Cir Esp* 2008;84:239-40.
24. Rubio IT. Cirugía del tumor primario en el cáncer de mama metastásico: ¿podemos contribuir a mejorar la supervivencia? *Cir Esp* 2008;83:61-4.
25. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-6.
26. 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.
27. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletery 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;13:776-82.
28. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande 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 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-94.
29. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247:732-8.
30. 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;14:3345-51.
31. Ruitkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1146-51.
32. Ruitkamp 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* 2010;120:9-16.
33. Howlader M, Heaton N, Relat M. Resection of liver metastases from breast cancer: Towards a management guideline. *Int J Surg* 2011;9:285-91.
34. Hopt UT, Drognitz O, Neeff H. Timing of resection in patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *Zentralbl Chir* 2000;134:425-9.