

## CASO CLÍNICO

# Metástasis pélvicas de cáncer de mama: revisión de cuatro casos

S. Campos Arca<sup>1</sup>, R. Vidal Hernández<sup>1</sup>, M. Fernández Rial<sup>1</sup>,  
M. Vázquez Rodríguez<sup>1</sup>, M. L. Carpintero Saiz<sup>2</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Ginecología y Obstetricia y <sup>2</sup>Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Pontevedra*

## RESUMEN

La pelvis es una localización infrecuente de metástasis de cáncer de mama siendo los ovarios el sitio de afectación más común. El diagnóstico y tratamiento de las masas pélvicas de un cáncer de mama es difícil y a menudo una manifestación de la progresión metastásica de la enfermedad. En pacientes con antecedentes de cáncer de mama, la laparoscopia exploratoria parece ser la vía de elección para el diagnóstico histológico y valoración de la reseccabilidad de las lesiones. Presentamos cuatro casos de metástasis de cáncer de mama en ovarios y útero y se discute el comportamiento, tratamiento y evolución de las pacientes con metástasis pélvicas.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Metástasis ováricas. Metástasis pélvicas. Cirugía citoreductora.

## ABSTRACT

The pelvis is an uncommon metastatic site for breast cancer and the ovarian origin is the common site. The diagnosis and treatment of pelvic masses from a metastatic breast cancer are difficult and often a manifestation of metastatic progression in a patient with a known history of breast cancer. In patients with history of breast cancer, laparoscopy seems to be the preferred technique to establish the histological diagnosis and to assess the resectability of the lesions. We present four cases of metastatic breast cancer in the pelvis to the uterus and ovarian and discuss the treatment and prognosis of the patients with pelvic metastasis.

**Key words:** Breast cancer. Ovarian metastasis. Pelvic metastasis. Cytoreductive surgery.

*Recibido:* 19-05-11.  
*Aceptado:* 14-07-11.

*Correspondencia:* Silvia Campos Arca. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Mourente. 36071 Pontevedra.  
e-mail: silviacampos81@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer (1). En su evolución tiende a metastatizar a ganglios linfáticos regionales, hueso, vísceras y cavidades, siendo infrecuente la afectación de aparato genital femenino. El 10% de las pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. El 46% con enfermedad local en el momento del diagnóstico tratadas con quimioterapia tendrán una recidiva tardía (2). La localización más frecuente de metástasis en el tracto genital corresponde al ovario, siendo más raro el útero o la vagina. Presentamos cuatro casos de recidiva de cáncer de mama, con metástasis pélvicas en ovarios y útero y se realiza una revisión de la bibliografía existente.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso clínico 1

Paciente de 51 años diagnosticada en 2001 de carcinoma lobulillar infiltrante de 4 cm en la mama derecha, tratada con mastectomía radical, con estadificación postquirúrgica pT3, pN3a, M0 (27 ganglios positivos de 27 aislados). HER-2 negativo y receptores hormonales positivos. Se realizó tratamiento adyuvante con radioterapia, quimioterapia con adriamicina-ciclofosfamida (4 ciclos) y tratamiento con tamoxifeno. Controles dentro de la normalidad hasta 2009 donde aparece elevación progresiva del marcador CA15.3 hasta 54,8 y elevación de CA125; resto de las pruebas complementarias dentro de la normalidad. Se solicitó un PET-TAC que mostraba captación a nivel pélvico en útero y ovarios. Se realizó histeroscopia quirúrgica visualizando un endometrio atrófico y se realizaron biopsias aleatorias de endometrio. En la laparoscopia diagnóstica se visualizaron 2 tumoraciones bilaterales ováricas de aproximadamente 4 cm de superficie irregular, sólidas y con adherencias a pe-

ritoneo, por lo que se realizó anexectomía bilateral, biopsias de peritoneo y citología de lavados pélvicos.

La anatomía patológica informó de metástasis de adenocarcinoma lobulillar de mama en tejido endometrial, peritoneo, ovarios y trompas con citología de líquido de cavidad pélvica positiva. Se visualizaba tejido conectivo fibroso con proliferación neoplásica de aspecto epitelial (Fig. 1). La inmunohistoquímica mostró positividad para AE1-AE3, CK7, GCDFP-15 y receptores de estrógenos y progesterona. En la figura 2 se muestra negatividad para e-cadherina que marca la naturaleza lobulillar del tumor. La estadificación postquirúrgica fue un estadio IV pT3, pN3a, pM por lo que se decidió quimioterapia paliativa con carboplatino y paclitaxel (5 ciclos) hasta que se vio en la TAC de control una progresión de la carcinomatosis, por lo que se trató con gemcitabina + vinorelbina (5 ciclos) y posteriormente con 6 ciclos con Caelyx®. En seguimiento por la unidad de cuidados paliativos la paciente falleció en 2011.

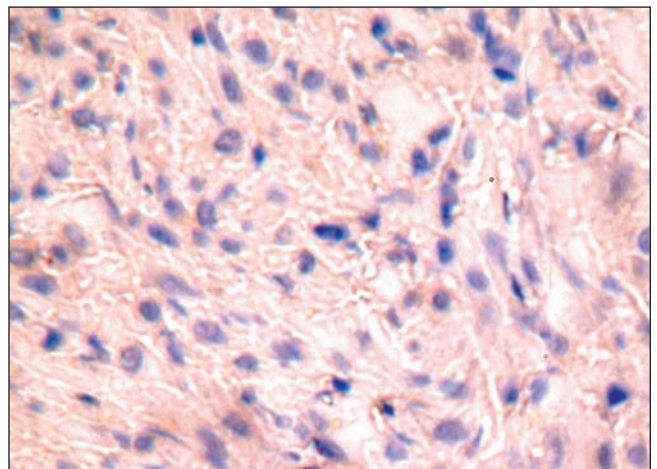


Fig. 2. Caso 1. Inmunohistoquímica: negatividad para e-cadherina lo que demuestra tipo histológico lobulillar.

## Caso clínico 2

Paciente de 47 años diagnosticada en 2007 de carcinoma ductal infiltrante multifocal. A la exploración física presentó una tumoración de 7 cm en cuadrante superior externo de mama derecha y de 2,2 cm en unión de cuadrantes superiores, con afectación cutánea y adenopatías axilares positivas. Se decidió realizar tratamiento con quimioterapia neoadyuvante adriamicina-ciclofosfamida (4 ciclos) con escasa respuesta y docetaxel (4 ciclos) con respuesta clínica > 40%. Se realizó mastectomía radical con estadificación postquirúrgica de carcinoma inflamatorio pT4dN2aM0 (3 ganglios positivos de 5 aislados e importante infiltración dérmica vascular y linfática). El Her-2 fue negativo y los receptores hormonales positivos. Posteriormente se administró radioterapia y tratamiento con tamoxifeno. Se detectó en 2008 una recidiva por PET en la cicatriz de mastectomía con captación exclusiva en pared torácica, por lo que recibió tratamiento con capecitabina y posteriormente se administró radioterapia con intención radical sobre cicatriz, pared torácica y cadenas ganglionares (incluyendo la supraclavicular). En 2010 se inició de nuevo tratamiento con tamoxifeno. En la TAC de control en abril, se evidenció un derrame pleural y una masa a nivel pélvico sugestiva de metástasis. Se realizó laparoscopia diagnóstica en mayo, visualizando tumoración sólida abigarrada de aproximadamente 10 cm dependiente de ovario izquierdo con ovario contralateral normal, diseminación tipo miliar en ambas trompas y lesión sugestiva de implante peritoneal de 0,5 cm a nivel de peritoneo parietocólico. Se reconvirtió a una laparotomía realizando anexectomía bilateral y exéresis de la lesión sospechosa.

En la anatomía patológica se confirmó la infiltración de ambos ovarios y trompas por carcinoma ductal infiltrante. En la inmunohistoquímica presentó positividad para AE1-AE3 y citoqueratina 7 (Fig. 3), cadherina-E y

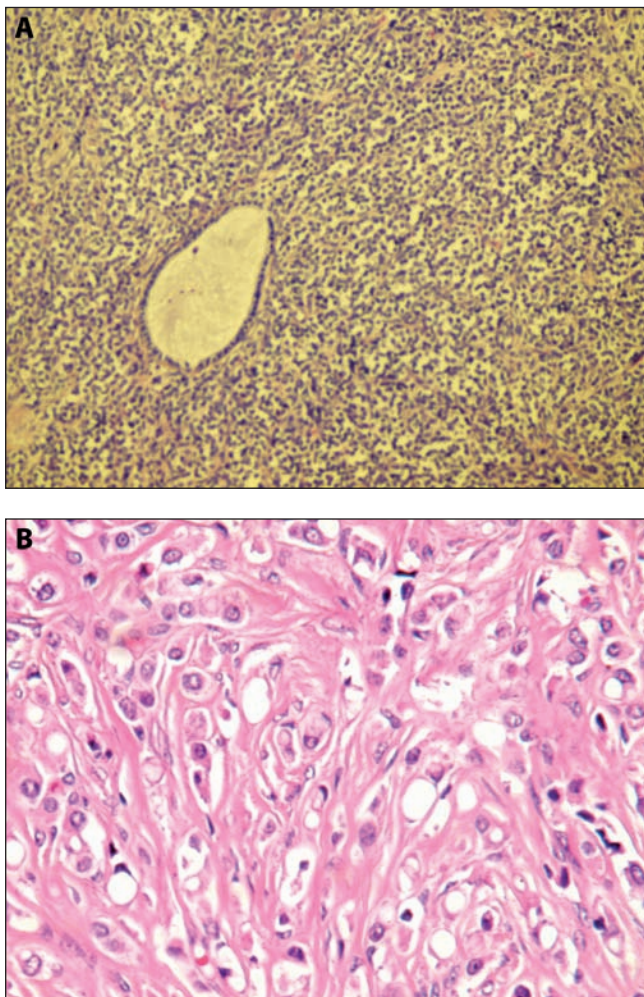


Fig. 1. Caso 1. Tejido conectivo fibroso con proliferación neoplásica de aspecto epitelial. A. H-E 10x. B. H-E 20x.

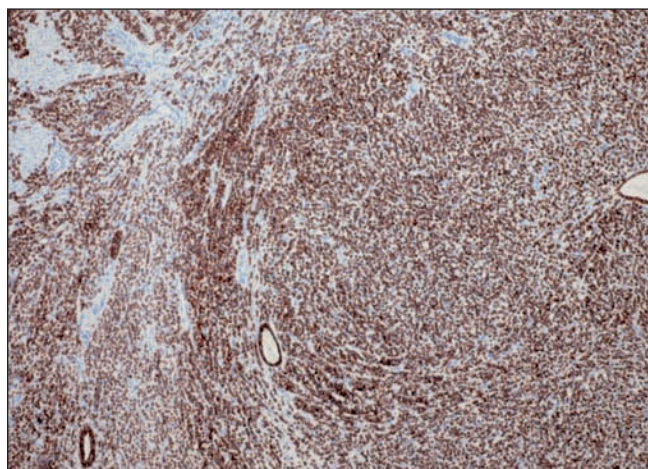


Fig. 3. Caso 2. Inmunohistoquímica: panel de citoqueratinas donde se demuestra que es un tumor epitelial.

GCDFP15 positiva y positividad moderada para estrógenos y progesterona. El tratamiento posterior se realizó con 4 ciclos de carboplatino y taxol.

La paciente consultó por adenopatías izquierdas axilares y laterocervicales confirmadas en la exploración y tumoración en mama izquierda que se biopsió y diagnosticó de recidiva. La paciente está viva en el momento actual, con cuidados paliativos.

### Caso clínico 3

Paciente de 49 años diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha en 1997, tratada con mastectomía radical, estadificación postquirúrgica de pT2pN0M0, receptores hormonales positivos y Herceptest negativo. Recibió tratamiento con ciclofosfamida, metotrexate y fluoracilo (CMF) (6 ciclos) y tamoxifeno durante 5 años. En las revisiones periódicas no se evidencia de recidiva hasta 2006 en la que se detectó elevación del marcador CA 15.3, por lo que se solicitó una TAC toracoabdominal en la que se visualizaron imágenes pulmonares compatibles con metástasis.

Se realizó broncoscopia y biopsia que fue positiva con el diagnóstico de adenocarcinoma ductal de mama. Se inició tratamiento con docetaxel recibiendo tres ciclos. En la TAC de control en el 2009 se visualizaron lesiones hepáticas en el segmento VII y VIII de 1 y 2 cm respectivamente y en el 2010 se visualizó progresión de las metástasis hepáticas y una tumoración sólida anexial izquierda de 6 cm sugestiva de metástasis o neoplasia ovárica concomitante. Se realizó laparoscopia diagnóstica visualizando tumoración anexial izquierda de 6 cm, multilobulada, sólida, irregular de aspecto tumoral y vestigio de ovario derecho (antecedente de quistectomía), por lo que se procedió a realizar una anexectomía bilateral y recogida de líquido ascítico para citología.

La anatomía patológica confirmó una infiltración masiva por carcinoma metastásico de origen mamario en ovarios y trompas con citología de líquido ascítico negativa para ma-

lignidad. En la inmunohistoquímica se objetivó positividad para citoqueratina 7, cadherina, receptores de progesterona y estrógenos y para GCDFP-15 (Fig. 4). En la TAC de control posterior se evidenció enfermedad pulmonar y lesión hepática compatible con progresión. Actualmente, la paciente está viva en tratamiento con capecitabina.

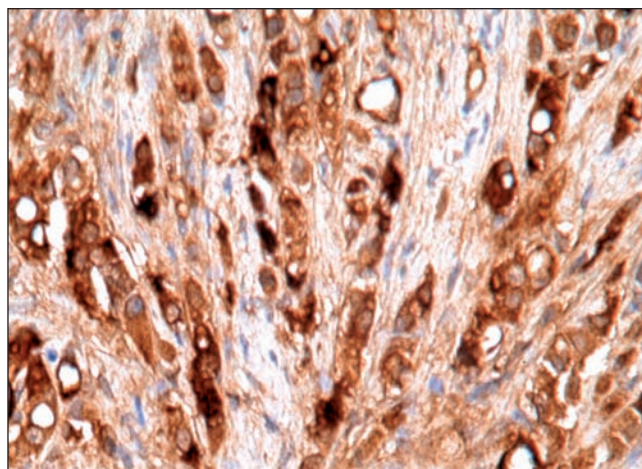


Fig. 4. Caso 3. Inmunohistoquímica: positividad para GCDFP15, lo que demuestra origen mamario del tumor.

### Caso clínico 4

Paciente de 45 años diagnosticada en 2005 de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha multicéntrico realizando mastectomía radical. Estadificación postquirúrgica pT3, pN2, M0 (9 ganglios positivos de 16 aislados) con receptores hormonales positivos y Herceptest negativo. Posteriormente tratada con adriamicina-ciclofosfamida (4 ciclos) y docetaxel (4 ciclos), radioterapia y hormonoterapia con tamoxifeno. Controles posteriores sin evidencia de recidiva hasta mayo de 2009 cuando se detectó un pólipo endometrial en ecografía trasvaginal. En la histeroscopia diagnóstica y la anatomía patológica posterior confirmó un pólipo endometrial con metástasis de carcinoma ductal de mama.

En junio de 2009 se realizó una histerectomía total con doble anexectomía demostrándose infiltración masiva difusa de carcinoma de origen mamario en todo el espesor de la cavidad uterina, endometrio, miometrio y cérvix uterino con infiltración paratubárica bilateral.

En la inmunohistoquímica se observó una positividad para queratinas, E-cadherina y GCDFP-15 y receptores de estrógenos y progesterona positivos (Fig. 5).

En la TAC de control posterior en septiembre 2010 se evidenció derrame pleural y ascitis. Se realizó laparoscopia diagnóstica con biopsias de peritoneo compatibles con metástasis de adenocarcinoma de mama. En octubre de 2010 se observó hidroneumotórax y carcinomatosis peritoneal mediante TAC, con mala evolución clínica de la paciente falleciendo en noviembre de 2010.

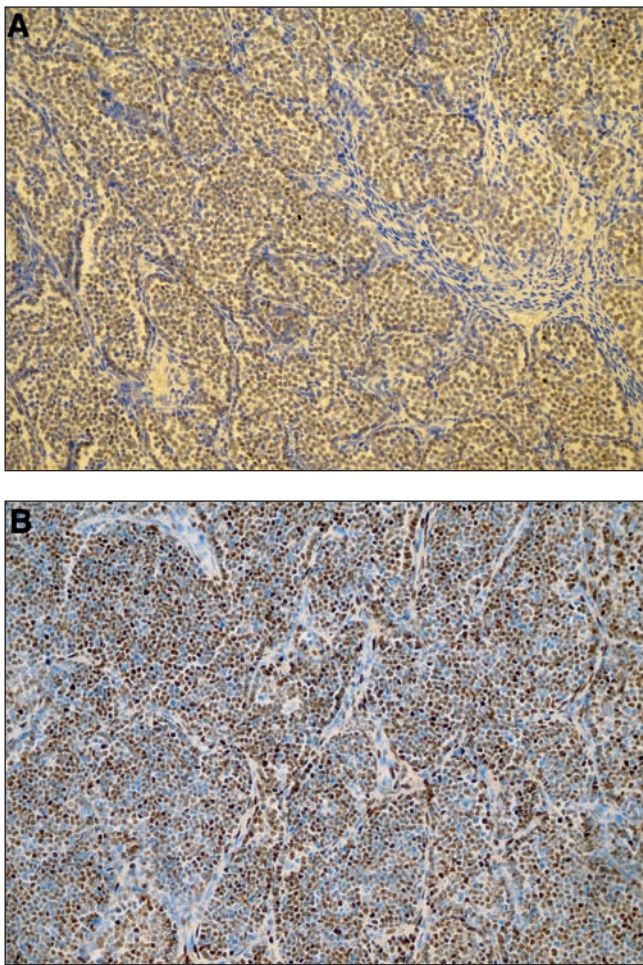


Fig. 5. Caso 4. Inmunohistoquímica: positividad para estrógenos (A) y progesterona (B).

## DISCUSIÓN

Las metástasis al tracto genital femenino como muestra de una recidiva de un cáncer de mama años después del diagnóstico es infrecuente (1). La localización más frecuente es el ovario y en segundo lugar el útero y cérvix uterino respectivamente. La aparición de metástasis ováricas de cáncer de mama según las distintas series varía entre un 13,2 y un 38% (2,3). En las mujeres a las que se realiza ooforectomía profiláctica se encuentran focos de micrometástasis en un 23-30% y hasta en un 10% de las autopsias de casos de cáncer de mama, mientras que la aparición de cáncer de ovario secundario está entre el 7,8 y el 23% (4-6). Esto coincide con dos de los casos que presentamos, en el caso 2 existe afectación microscópica en un ovario de apariencia normal y en el caso 1 en el que existe afectación uterina a pesar de realizarse una histoscopia con aparente cavidad endometrial atrófica.

La aparición de una masa ovárica en una mujer con cáncer de mama plantea el problema de si se trata de una neoplasia primaria de ovario o de una metástasis del cán-

cer de mama. La posibilidad de metástasis ováricas de un cáncer extragenital está claramente subestimada y estas metástasis representan de 5-10% de todas las neoplasias del ovario (7,8). En estas pacientes la probabilidad de cáncer primario de ovario es tres veces mayor (7,8) aunque cuando el cáncer de mama es metastático desde el diagnóstico, la probabilidad se invierte siendo siete veces más frecuente el origen metastático que el cáncer primario (9). Un 57% de las metástasis ováricas son de origen digestivo (colon 26%, estómago 16%, apéndice 3%) y los tumores de mama son la causa del 30% de las metástasis anexiales (10). La media de edad sin embargo es menor para las metástasis ováricas que para un primario de ovario, siendo generalmente pacientes premenopáusicas en el momento del diagnóstico. En una serie de 165 casos publicada por la Universidad de Quebec en 2006, hasta en el 88% los casos de metástasis ováricas, se conoce el antecedente de cáncer de mama y solo en el 12% se presentan como signo primario de un cáncer de mama (3). El subtipo histológico mamario más frecuente es el carcinoma lobulillar infiltrante que muestra especial tropismo en pelvis (11). Sin embargo, en nuestra revisión predomina el carcinoma ductal en tres de los cuatro casos presentados. El diagnóstico diferencial con un tumor de ovario no es sencillo. La ecografía endovaginal es el método de elección, aunque la mayoría de las veces sólo el estudio anatomopatológico confirma el diagnóstico de certeza sobre todo con la ayuda de la inmunohistoquímica: la positividad del panel de citoqueratinas como la citoqueratina 7 y la CKAE1.AE3 confirman la naturaleza epitelial del tumor, la positividad de GCDFP-15 confirma el origen mamario de la tumoración y la e-cadherina nos sirve para diferenciar el tipo histológico siendo positiva en los tumores ductales y negativa en los tumores lobulillares. Igualmente todos los tumores presentados en estos cuatro casos presentaban positividad para estrógenos y progesterona (9).

Generalmente las lesiones metastásicas suelen ser de pequeño tamaño, bilaterales y clínicamente asintomáticas, salvo si se asocian a carcinomatosis peritoneal en el contexto de una enfermedad avanzada.

Los criterios diagnósticos ecográficos son similares a los del cáncer primario, predominando las lesiones mixtas sólido quísticas, bilaterales y aumento de los marcadores tumorales CA 125, CA 15.3 y CEA (3). Estas determinaciones tanto de pruebas de imagen y de laboratorio no permiten un diagnóstico diferencial, por lo que la exploración quirúrgica mediante laparoscopia es esencial en estas pacientes (8,9). La laparoscopia permite una evaluación precisa de la extensión abdominal y de la reseabilidad de las lesiones metastásicas, además de la realización de una biopsia dirigida para estudio histológico (9). Este abordaje quirúrgico también podría ser propuesto para la resección de las lesiones metastásicas con extensión limitada como en 2 de nuestros casos. Sin embargo, el uso de la laparoscopia puede ser aceptado sólo si no afecta a la calidad de la citorreducción para lograr ausen-

cia de tumor residual. Por otra parte han sido publicados casos de siembra metastásica en los puertos de laparoscopia (12).

Las metástasis en el útero son infrecuentes y suelen ocurrir en el contexto de una enfermedad avanzada. El carcinoma lobulillar es el que con más frecuencia metastatiza también a útero aunque en el caso 4 se trata de un carcinoma ductal. En el contexto del tratamiento con tamoxifeno y su relación con el cáncer de endometrio, plantea problemas en el diagnóstico diferencial de las metástasis de cáncer de mama. El sangrado genital en una paciente a tratamiento con tamoxifeno puede ser el dato clínico de sospecha tanto de patología endometrial como de metástasis uterina en una mujer con antecedente de cáncer de mama.

El intervalo medio desde la aparición del tumor primario hasta la aparición de metástasis tanto ováricas como uterinas depende directamente del estadio del tumor inicial (3). Ejemplos de ello son los casos que presentamos; se trata de tumores localmente avanzados con estadios III y IV en el momento del diagnóstico y con un intervalo de recidiva de 8, 3 y 4 años en los casos 1, 2 y 4 respectivamente. Mientras que el intervalo libre de enfermedad en el caso 3, con un estadio II en el momento del diagnóstico, fue de 9 años. No se ha encontrado relación entre el estadio inicial del cáncer de mama y la supervivencia después del diagnóstico de metástasis pélvicas, lo que sugiere que las metástasis pélvicas son un marcador de enfermedad avanzada con el correspondiente peor pronóstico. El pronóstico de las pacientes con metástasis ováricas de cáncer de mama es reservado, siendo la media de supervivencia en algunas series de 16-23 meses, con sólo una supervivencia del 26-44% de las pacientes a 5 años (3,9-13).

El tratamiento habitual en estas pacientes incluye quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal. La cirugía parece que puede aportar beneficio aunque dicho beneficio en términos de supervivencia no se ha podido demostrar claramente (3). Los resultados actuales indican que la resección quirúrgica de metástasis abdominales puede aumentar la supervivencia en estas pacientes, sobre todo cuando el intervalo entre el diagnóstico inicial y las metástasis ováricas es mayor de 5 años (7,15), sin embargo se necesitan series más amplias para confirmar otros factores pronósticos.

Dado que la mayoría de las pacientes con metástasis tanto ováricas como uterinas son premenopáusicas y con receptores hormonales positivos, la cirugía que se establece como óptima es la ooforectomía bilateral aunque el ovario contralateral sea macroscópicamente normal ya que la evidencia de micrometástasis es muy alta.

La mediana de supervivencia en presencia de un tumor residual de < 2 cm tiende a ser significativamente mayor que si existe tumor residual > 2 cm (20 meses frente a 36 meses) (3).

En el estudio de Eitan (14) se muestra una tendencia a la mejoría en la supervivencia en aquellas pacientes que

recibieron una cirugía óptima frente a tumor residual > 2 cm (la mediana de supervivencia fue de 54 vs. 21 meses). El tumor residual es un factor importante puesto en evidencia en las últimas revisiones (7,14-18) y se debe hacer un esfuerzo máximo en la cirugía para no dejar tumor residual macroscópico.

La realización de una linfadenectomía pélvica y paráortica en esta citorreducción óptima se define en pocos estudios. La serie de Ayhan demostró la participación de ganglios linfáticos en un 77% de las pacientes (7).

En lo que sí parece haber acuerdo en varios estudios retrospectivos (17,18) es en una mayor supervivencia sin progresión de la enfermedad, en casos de resección quirúrgica de las metástasis pélvicas, aún en estadios avanzados de la enfermedad.

En una revisión retrospectiva de Bigore en 2010 (19) de 29 pacientes con metástasis ováricas por cáncer de mama se observa que existe un predominio de mujeres premenopáusicas con una media de edad de 45 años y receptores hormonales positivos, lo que concuerda con los 4 casos que presentamos de pacientes premenopáusicas con una media de edad de 48 años. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma lobulillar y con más frecuencia cáncer de mama bilateral y factores positivos de predisposición genética en comparación con el resto de la población. En esta serie, la media de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la aparición de metástasis ováricas fue de 5 años. El 75% de las pacientes estaban asintomáticas y existía evidencia de enfermedad avanzada pélvica o extraabdominal en un 41,5%. La mediana de supervivencia en este estudio fue de 3 años, discretamente mayor que en otras series publicadas. La supervivencia mejoró cuando la cirugía que se realizó era óptima.

En conclusión, aunque las metástasis pélvicas son raras en el cáncer de mama, es el tumor primario que con más frecuencia es responsable de metástasis ováricas. Las metástasis pélvicas son más frecuentes en pacientes premenopáusicas y con receptores hormonales positivos, como en los casos que presentamos, y en el cáncer de mama bilateral y factores genéticos predisponentes, tal y como se muestra en las revisiones citadas. Esto obliga en estas pacientes a un seguimiento exhaustivo para descartar recidiva pélvica de la enfermedad.

El intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y las metástasis en pelvis está en relación directa con el estadio en el momento del diagnóstico. La mayoría de las pacientes con afectación ovárica tienen corta supervivencia por enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico. Aún así, según los últimos estudios parece razonable proponer el tratamiento quirúrgico a pacientes con metástasis pélvicas, en las que se pueda realizar una cirugía óptima de citorreducción. La citorreducción óptima consiste en una ooforectomía bilateral y exéresis de la totalidad de tumor residual visible en la pelvis, lo que según los últimos estudios publicados, podría aumentar la supervivencia de estas pacientes. Las pacientes que más se beneficiarían serían aquellas con un periodo entre el

diagnóstico inicial de cáncer de mama y la aparición de metástasis mayor a 5 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5-27.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352:930-42.
3. Gagnon Y, Têtu B. Ovarian metastases of breast cancer. A clinico-pathologic study of 59 cases. *Cancer* 2006;64:892-8.
4. Turksoy N. Ovarian metastasis of breast carcinoma: A surgical surprise. *Obstet Gynecol* 1960;15:573-8.
5. Vidiana E, Bros IDJ, Pickren JW. An autopsy study of some routes of dissemination of cancer of the breast. *Br J Cancer* 1973;27:336-40.
6. Cifuentes N, Pickren JW. Metastasis from carcinoma of mammary gland. An autopsy study. *J Surg Oncol* 1979;11:193-205.
7. Ayhan A, Guvenal T, Salman MC, Ozyuncu O, Sakinci M, Basaran M. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* 2005;98:235-41.
8. Antila R, Jalkanen J, Heikeinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancy in their pre- and perioperative characteristics. *Gynecol Oncol* 2006;101:97-101.
9. Quan ML, Fey J, Abu-Rustum N, Barakat RR, Borgen PI, Gemignani ML. Role of laparoscopy in the evaluation of the adnexa in patients with stage IV breast cancer *Gynecol Oncol* 2004;92:327-30.
10. Skirmisdottir I, Garmo H, Holmberg L. Non-genital tract metastases to the ovaries presented as ovarian tumors in Sweden 1990-2003: occurrence, origin and survival compared to ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:166-71.
11. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery* 1993;114:637-42.
12. Curtin JP, Barakat RR, Hoskins WJ. Ovarian disease in women with breast cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84:449-52.
13. Abu-Rustum NR, Aghajanian CA, Venkatraman ES, Feroz F, Barakat RR. Metastatic breast carcinoma to the abdomen and pelvis *Gynecol Oncol* 1997;66:41-4.
14. Eitan R, Gemignani ML, Venkatraman ES, Barakat RR, Abu-Rustum N. Breast cancer metastatic to abdomen and pelvis: role of surgical resection. *Gynecol Oncol* 2003;90:397-401.
15. Dubois N, Willems T, Myant N. Ovarian metastasis of breast cancer: A case report. Role of the cytoreductive surgery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38:242-5.
16. Mylonas I, Janni W, Frieze K, Gerber B. Unexpected metastatic lobular carcinoma of the breast with intraabdominal spread and subsequent port-site metastasis after diagnostic laparoscopy for exclusion of ovarian cancer *Gynecol Oncol* 2004;95:405-8.
17. 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.
18. Khan SA, Steward AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-6.
19. Bigorie V, Morice P, Dubillard P, Antoine M, Cortez A, Flejou JF, et al. Ovarian metastases from breast cancer: report of 29 cases. *Cancer* 2010;116:799-804.