

Oligometástasis en cáncer de mama: estrategias y perspectivas para el control local del tumor primario y de las metástasis

Isabel Blancas^{1,3}, Marta Legerén^{1,2}, Carlos J. Rodríguez-González^{1,2}, Míriam Pérez^{1,2}, Fernando Rodríguez-Serrano^{2,4}

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ²Instituto de Investigación Biosanitaria (IBS Granada). Granada.

³Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada. ⁴Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER). Universidad de Granada. Granada

Resumen

El cáncer de mama metastásico, identificado en el momento del diagnóstico o desarrollado tras transcurrir cierto tiempo desde la aparición de la enfermedad primaria, presenta una naturaleza heterogénea. Los resultados obtenidos gracias a los avances farmacológicos nos motivan a explorar la suplementación del tratamiento empleando técnicas de abordaje local. Esta revisión está dirigida a analizar la información disponible en la literatura sobre dos aspectos fundamentales en el cáncer de mama. Por un lado, el control del tumor primario, tanto en la mama como en los ganglios linfáticos locorregionales, y por otro, el control local de las metástasis en función de su localización en los casos de enfermedad oligometastásica. Las principales estrategias para llevar a cabo dicho control local son la cirugía, la radioterapia, incluyendo la radioterapia estereotáctica corporal o la radioterapia de haz externo, y la ablación por radiofrecuencia. Las evidencias discutidas señalan que, a la espera de más resultados procedentes de ensayos controlados aleatorios y de estudios específicos de la enfermedad, las pacientes con oligometástasis deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinar. Las metástasis únicas podrían ser candidatas para tratamiento local, cada vez más eficiente, y esto, en combinación con los avances en la terapia sistémica, podría resultar en un mejor control de la enfermedad. Todas estas alternativas deberían presentarse a las pacientes con la finalidad de seleccionar un tratamiento personalizado, con base en la evidencia científica y en las características propias de su enfermedad, que presuponga un resultado más eficaz.

Palabras clave:

Cáncer de mama.
Oligometástasis.
Cirugía. Radioterapia.
Supervivencia.

Abstract

Metastatic breast cancer, identified at the time of diagnosis or developed after a certain period since the onset of the primary disease, presents a heterogeneous nature. The results obtained through pharmacological advances encourage us to explore supplementing the treatment using local management techniques. This review aims to analyze the available literature on two fundamental aspects of breast cancer. On the one hand, the control of the primary tumor, both in the breast and in the locoregional lymph nodes, and on the other hand, the local control of metastases depending on their location in cases of oligometastatic disease. The main strategies for carrying out such local control are surgery, radiotherapy, including stereotactic body radiotherapy or external beam radiotherapy, and radiofrequency ablation. The evidence discussed indicates that, pending further results from randomized controlled trials and disease-specific studies, patients with oligometastasis should be evaluated by a multidisciplinary team. Single metastases could be candidates for local treatment, increasingly efficient, and this, in combination with advances in systemic therapy, could result in better disease control. All these alternatives should be presented to patients with the purpose of selecting a personalized treatment, based on scientific evidence and the unique characteristics of their disease, which presupposes a more effective outcome.

Keywords:

Breast cancer.
Oligometastasis.
Surgery. Radiotherapy.
Survival.

Conflicto de intereses: subvenciones y ayudas a la institución: AstraZeneca, Lilly, Pfizer y Roche. Honorarios y colaboración de asesores: AstraZeneca, Roche, Novartis, Eisai, Celgene, Pfizer, Lilly, Pierre-Fabre, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Grünenthal, Seagen y Veracyte. Apoyo para la asistencia a encuentros o viajes: AstraZeneca, Roche, Novartis, Pfizer, Lilly, Pierre-Fabre, Bristol-Myers Squibb y Daiichi Sankyo.

Blancas I, Legerén M, Rodríguez-González C, Pérez M, Rodríguez-Serrano F. Oligometástasis en cáncer de mama: estrategias y perspectivas para el control local del tumor primario y de las metástasis. Rev Cáncer 2023;37(2):92-97

DOI: 10.20960/revcancer.00032

Correspondencia:

Isabel Blancas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Avda. de la Investigación, s/n. 18016 Granada
e-mail: iblancas@ugr.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico, identificado en el momento del diagnóstico o desarrollado tras transcurrir cierto tiempo desde la aparición de la enfermedad primaria, presenta una naturaleza heterogénea. Por consiguiente, es esencial tener en cuenta el inmunofenotipo del tumor, ya que las características que presenten serán determinantes tanto para el tratamiento como para el pronóstico.

Hoy en día contamos con fármacos que, en ciertas circunstancias, influyen en la progresión del tumor, logrando un control excepcionalmente alto de la enfermedad neoplásica y, en algunos casos, una supervivencia prolongada (1-6). Por ello, parece justificado reconsiderar el manejo de la enfermedad oligometastásica utilizando técnicas locales. En este marco, examinaremos la información disponible en la literatura sobre dos aspectos claves. Por un lado, el control del tumor primario, tanto en la mama como en los ganglios linfáticos locorregionales, y por otro, estudiaremos el control local de las metástasis en diferentes localizaciones.

PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO. PROPUESTA DE ABORDAJE LOCAL DEL TUMOR PRIMARIO

Tradicionalmente, en pacientes con cáncer de mama metastásico el propósito principal del tratamiento local en la mama o en los ganglios linfáticos regionales ha sido paliativo. No obstante, con el advenimiento de nuevas terapias sistémicas que pueden proporcionar un mejor control de la enfermedad tanto a nivel local como a distancia, el enfoque para tratar a estas pacientes podría estar evolucionando. Estas pacientes deben ser evaluadas para valorar un posible tratamiento del tumor primario o los ganglios regionales, si ello conlleva un mejor control de los síntomas locales del cáncer o incluso para prevenir posibles complicaciones locales en el futuro, aunque, por ahora, para las pacientes que son asintomáticas a nivel del tumor primario, el tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia no es el tratamiento estándar de referencia debido a la falta de evidencias científicas sólidas que demuestren una mejora en la supervivencia. Por lo tanto, parece apropiado evaluar cada caso desde un abordaje multidisciplinar. En este sentido, podemos identificar tres escenarios básicos:

1. Realizar una intervención local antes del tratamiento sistémico cuando sea necesario resolver un problema local preferente, como sería el caso de una hemorragia.
2. Inducir una respuesta con tratamiento sistémico. Ahora contamos con tratamientos sistémicos más

efectivos que, en algunos casos, proporcionan una respuesta muy importante y una mayor supervivencia. Por ello, puede considerarse si, después de una respuesta significativa a este tratamiento sistémico, es apropiado llevar a cabo un tratamiento local posterior para prevenir que aparezcan complicaciones locales más adelante.

3. También podría contemplarse un tratamiento local cuando la enfermedad esté controlada mediante terapia sistémica pero el tumor en la mama progresa.

Es recomendable, antes de presentar la opción de realizar un tratamiento local, discutir el caso en un comité especializado en el tratamiento del cáncer de mama en el que participan las distintas especialidades involucradas en dicho tratamiento. Dado que no hay datos claros que apoyen que el tratamiento local vaya a suponer un aumento en la supervivencia global de los pacientes, cada caso tendría que discutirse en un comité. Posteriormente se recomienda que lo decidido en comité se le exponga ampliamente al paciente para que la decisión que escoja cuente con toda la información del equipo. Por otra parte, debemos tener en cuenta que las evidencias sobre las que se basan las recomendaciones no se llevaron a cabo con el arsenal terapéutico sistémico del que disponemos hoy en día.

En este contexto, analizaremos cuatro ensayos prospectivos aleatorizados que evaluaron la supervivencia después de la resección quirúrgica de la lesión primaria. Tres de ellos no encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia global (SG), mientras que el restante sí lo hizo. En estas investigaciones, los análisis de calidad de vida (CdV) no mostraron diferencias o incluso encontraron resultados peores después de la resección del tumor primario.

En el ensayo multicéntrico ECOG-ACRIN E2108 se incluyeron 256 pacientes con cáncer de mama en estadio IV diagnosticadas de novo y tratadas sistémicamente durante cuatro a ocho meses en ausencia de progresión. Estas pacientes fueron asignadas aleatoriamente a continuar la terapia sistémica o a recibir terapia local consistente en cirugía, con o sin radiación adyuvante, seguida de la reanudación de la terapia sistémica (7). La SG tuvo una mediana de 53 meses y una tasa del 68 % en ambos grupos, sin aparecer diferencias a tres años. No obstante, la tasa de progresión locorregional a tres años fue mayor en las pacientes que recibieron solo terapia sistémica (40 % frente al 16 %). A pesar de ello, estas últimas presentaron resultados similares o mejores en los parámetros relativos a la calidad de vida en varios momentos del seguimiento en comparación con aquellas pacientes que recibieron terapia local.

En el ensayo multicéntrico NCT01015625 se asignaron aleatoriamente a 90 pacientes con cáncer de mama en estadio IV a disección axilar y resección del tumor primario

seguida de tratamiento sistémico o bien exclusivamente a tratamiento sistémico. El ensayo fue diseñado para inscribir a más del doble de pacientes, pero se cerró prematuramente debido al bajo reclutamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia libre de progresión metastásica, a la supervivencia global ni a CdV, pero hay que tener en cuenta que el tamaño muestral pudo ser insuficiente para evidenciar diferencias (8,9).

Se encontraron resultados similares en un ensayo en el que pacientes con cáncer de mama metastásico al diagnóstico se asignaron aleatoriamente si se encontraban en una de estas dos situaciones: si presentaban expresión de receptores hormonales positivos y el tumor primario era resecable de entrada e iba a pautárseles tratamiento hormonal o bien si no presentaban tumores localmente reseables al diagnóstico y después de entre seis y ocho ciclos de quimioterapia presentaban respuesta al tratamiento. Fueron asignadas aleatoriamente a un grupo sometido a cirugía de mastectomía o cirugía conservadora de la mama con disección axilar y radiación posoperatoria estándar o bien a un grupo que no recibió ningún tratamiento locorregional (10). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas respecto a supervivencia global entre los dos grupos, pero sí se apreció una mayor supervivencia libre de progresión locorregional para el grupo que recibió tratamiento locorregional, aunque ese grupo tuvo una supervivencia libre de progresión a distancia más corta. Cabe considerar que en esta investigación la terapia endocrina, los taxanos y la terapia dirigida a HER-2 estuvieron permitidos cuando eran clínicamente convenientes; sin embargo, la mayoría de las mujeres del estudio no recibió estos tratamientos. Por lo tanto, no queda claro si la terapia locorregional habría mejorado la supervivencia en estas pacientes si se les hubieran administrado tratamientos sistémicos efectivos.

En otro ensayo sobre cáncer de mama metastásico al diagnóstico fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento local mediante mastectomía o cirugía conservadora e irradiación seguida de terapia sistémica en comparación con terapia sistémica solamente (11). Este diseño difiere respecto al de otros ensayos debido a que las pacientes se incluían solo si aparecía control de la enfermedad o una respuesta a la terapia sistémica (10,12). Se apreció una mayor supervivencia global a los 5 años para las pacientes a las que se les dio tratamiento local además del sistémico. Es fundamental remarcar que en este estudio los grupos no estaban bien equilibrados en lo que respecta a factores pronósticos decisivos. Así, en el grupo que añadía tratamiento local había menor proporción de pacientes con tumores triple negativos, mayor porcentaje de pacientes con tumores con RH positivos y, además, un mayor porcentaje de pacientes con una única metástasis.

Otras investigaciones retrospectivas que examinan la importancia de la cirugía del tumor primario proporcionan resultados variados, aunque hay que tener en cuenta los posibles sesgos de selección de las pacientes (13-30). Además, aún no contamos con los resultados de otros estudios (31).

Atendiendo a las evidencias expuestas en este apartado, actualmente la sugerencia general debe considerar que no se realicen intervenciones en el tumor primario, salvo que el objetivo sea aliviar algún síntoma causado por afectación local.

TRATAMIENTO LOCAL DE LAS METÁSTASIS EN LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA DE MAMA

La enfermedad oligometastásica se definía por presentar 3 o menos lesiones metastásicas. Sin embargo, esta definición está cambiando en favor de una enfermedad metastásica con bajo volumen tumoral y que, en caso de haber recibido tratamiento sistémico previo, haya respondido a dicho tratamiento. La mayoría de los datos disponibles, principalmente retrospectivos descriptivos, señalan una mejora en la supervivencia de las pacientes con enfermedad oligometastásica sometidas a terapia local (6,22, 32-35). No obstante, es posible que el sesgo de selección haya influido en esos resultados. Solo un ensayo aleatorizado, que incluyó a pacientes con todos los tipos de cáncer, incluido el de mama, ha mostrado un beneficio en la supervivencia tras un tratamiento local agresivo de las metástasis (36). A pesar de ello, este estudio es relativamente pequeño e incluyó a muy pocos pacientes con metástasis de cáncer de mama.

En el contexto actual, con los nuevos tratamientos sistémicos y la mejora en las expectativas de supervivencia, es necesario tener en cuenta otros aspectos, además del simple recuento de localizaciones metastásicas, para evaluar un posible tratamiento local de las metástasis. De esta manera, un tiempo de supervivencia libre de recaída (SLR) prolongado podría ser un indicador de un mejor pronóstico tras la aplicación de terapias locales (37).

Las principales estrategias para llevar a cabo el control local de la enfermedad son: la intervención quirúrgica y la radioterapia, cuya técnica debe seleccionarse de forma personalizada con el propósito de dar una cobertura óptima de la enfermedad y reducir al mínimo la exposición de estructuras sanas próximas a las lesiones. Dependiendo del contexto clínico, las modalidades de radioterapia a considerar incluyen la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) para oligometástasis o la radioterapia de haz externo (EBRT) convencional con configuraciones sencillas de uno o dos haces, o enfoques más sofisticados de múltiples

haces, en función del escenario clínico y de las metas terapéuticas; la ablación por radiofrecuencia (ARF) es un enfoque terapéutico que se considera como una alternativa a la SBRT.

A continuación, expondremos los resultados que se han encontrado en función de la localización de las metástasis:

HÍGADO

No hay evidencia derivada de estudios aleatorizados que sugiera que los pacientes con cáncer de mama metastásico se beneficien de la intervención quirúrgica. A pesar de que algunos análisis retrospectivos y prospectivos no aleatorizados han señalado posibles beneficios en términos de supervivencia, en su conjunto estos estudios presentan importantes limitaciones, principalmente debido a la heterogeneidad de las poblaciones y a las diferencias en sus diseños experimentales.

En una revisión sistemática de estudios en los que se había realizado metastasectomía hepática, se reportó una SG en torno a los 3 años (38). En otra revisión sistemática también se analizó el impacto del tratamiento quirúrgico en las metástasis hepáticas de cáncer de mama, en su mayoría con expresión de RE. Sus resultados indican una SG también en torno a los 3 años. Hay que tener en cuenta que estos estudios no reflejan la situación actual de tratamiento y de expectativas en cuanto a supervivencia global del cáncer de mama con expresión de RE (39).

La ARF se propone como una alternativa a la cirugía, con la ventaja de evitar complicaciones quirúrgicas, aunque tiene ciertas limitaciones. Entre ellas, cabe destacar la dependencia sobre el tamaño de la lesión a tratar, ya que, si estas son voluminosas, el tratamiento puede ser ineficaz. Por lo tanto, es fundamental realizar una valoración multidisciplinaria del caso antes de proponer el tratamiento al paciente. Incluso en un metaanálisis se apreció que la metastasectomía podía conseguir unas tasas de supervivencia global superiores al tratamiento con ARF (40).

PULMÓN

En un estudio retrospectivo dirigido a evaluar la eficacia de la metastasectomía en situación de lesión pulmonar única en pacientes de cáncer de mama, se encontró que la mitad de las pacientes estaban vivas a los 5 años de seguimiento (41). Por otro lado, un metaanálisis sobre pacientes sometidos a cirugía por metástasis pulmonares encontró un nivel de supervivencia global a 5 años de en torno a la mitad de las pacientes (42). De cualquier forma, con las técnicas actuales de SBRT puede conseguirse un control

sobre las metástasis pulmonares más preciso respecto a las técnicas radioterápicas clásicas y obviando las posibles complicaciones de la cirugía. Por ello, ante un posible abordaje del tratamiento local de las lesiones, se recomienda de igual modo la valoración por parte de un equipo multidisciplinario, teniendo además en cuenta que la SBRT puede alcanzar zonas de difícil acceso quirúrgico.

CEREBRO

El abordaje de las lesiones cerebrales requiere aún más que en otras localizaciones la decisión dentro de un comité multidisciplinario. Hay que tener en cuenta que la enfermedad a nivel cerebral puede no haber respondido de igual forma que en el resto del organismo, dado que se considera un lugar santuario y hay tratamientos sistémicos que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Por otra parte, puede ser fundamental conseguir biopsia de la lesión cerebral para el diagnóstico diferencial con otro tipo de lesiones neoplásicas primarias cerebrales y también puede ser que resulte importante conocer el inmunofenotipo de la metástasis cerebral a la hora de continuar con el tratamiento sistémico subsiguiente.

Otro aspecto a tener en cuenta lo constituye la localización de la metástasis, dado que un abordaje quirúrgico en una lesión intraparenquimatosa puede provocar un perjuicio mayor al posible beneficio de la metastasectomía.

Diferentes estudios retrospectivos que valoraron el beneficio de la cirugía junto con la radioterapia concluyeron que la cirugía seguida de radioterapia conseguía un mayor control local e incluso una mayor SG respecto a la radioterapia sola (43). En otro estudio en el que se valoró retrospectivamente el uso de la radioterapia holocraneal tras la resección quirúrgica, se encontró una mayor supervivencia (44). No obstante, es importante reseñar los posibles efectos secundarios que puede provocar a nivel cognitivo la radioterapia holocraneal. Por tanto, en la actualidad, con las nuevas técnicas de SBRT, suele aconsejarse, en el caso de que la aproximación quirúrgica no sea aconsejable por la localización de las lesiones, la utilización de técnicas de radiocirugía o SBRT.

HUESO

En el tratamiento de la enfermedad oligometastásica a nivel óseo suele reconocerse a la SBRT como la técnica prioritaria de elección. Sin embargo, en ciertas situaciones, y fundamentalmente ante lesiones únicas, podría valorarse la resección quirúrgica, dado que un estudio retrospectivo reportó datos especialmente favorables con el uso de la cirugía si solo había una metástasis a nivel óseo (43).

Mención especial debería hacerse en el caso de requerir una descompresión quirúrgica cuando tenemos metástasis en raquis que afecten a la médula espinal o a raíces nerviosas. En este contexto es fundamental realizar una valoración y un tratamiento precoces, dado que la funcionalidad posterior depende de la rapidez con la que se establezca el tratamiento descompresivo (44).

Tal y como hemos expuesto anteriormente, el uso de la SBRT en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica cada vez está tomando un papel más preponderante. La radioterapia corporal estereotáctica ablativa (SABR) se ha valorado de forma prospectiva en un estudio de fase II aleatorizado (SABR-COMET). Aunque este estudio incluía distintos tipos de tumores, el cáncer de mama estaba bastante representado. En el estudio se asignó aleatoriamente a los pacientes que tuvieran hasta 5 lesiones metastásicas con enfermedad controlada a tratamiento estándar más SABR frente a tratamiento estándar. En el seguimiento se comprobó que el grupo que recibió SABR junto con el tratamiento estándar presentó un aumento de supervivencia global estadísticamente significativo sin detrimento en la calidad de vida, por lo que, aunque se trata de un estudio de fase II con un número limitado de pacientes, la SABR se propone como una opción terapéutica fiable y eficaz para pacientes con enfermedad oligometastásica y control de enfermedad (36,45).

Disponemos de los datos de un estudio retrospectivo en pacientes de cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativos en las que el tratamiento local no aportó un aumento de la SG (46). Las conclusiones de este estudio, por tanto, no avalan las encontradas en el estudio anterior, por lo que parece apropiado, a la espera de nuevos resultados, discutir en comité multidisciplinar cada caso, teniendo en cuenta que es fundamental que la enfermedad sistémica esté controlada antes de la realización de la propuesta de un tratamiento local, independientemente del número de lesiones.

CONCLUSIÓN

En conclusión, a la espera de más resultados procedentes de ensayos controlados aleatorios y de estudios específicos de la enfermedad, las pacientes con oligometástasis deben ser evaluadas por un equipo multidisciplinar. Las metástasis únicas podrían ser candidatas para tratamiento local, cada vez más eficiente, y esto, en combinación con los avances en la terapia sistémica, podría resultar en un mejor control de la enfermedad. Todas estas alternativas deberían presentarse a las pacientes con la finalidad de seleccionar un tratamiento personalizado con base en la evidencia científica y en las características propias de su enfermedad que presupongan un resultado más eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The Impact of New Chemotherapeutic and Hormone Agents on Survival in a Population-Based Cohort of Women with Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 2007;110(5):973-9. DOI: 10.1002/cncr.22867
- Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, et al. Increased Life Expectancy as a Result of Non-Hormonal Targeted Therapies for HER2 or Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2017;55:16-25. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.01.001
- Dawood S, Haaland B, Albaracin, et al. Is the Proportion of Patients Diagnosed with Synchronous Stage IV Breast Cancer Who Survive More than Two Years Increasing over Time? *Oncol* 2015;89(2):79-87. DOI: 10.1159/000371746
- Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time Trends of Overall Survival among Metastatic Breast Cancer Patients in the Real-Life ESME Cohort. *Eur J Can* 2018;96:17-24. DOI: 10.1016/j.jejca.2018.03.015
- Fietz T, Tesch H, Rauh J, et al. Palliative Systemic Therapy and Overall Survival of 1,395 Patients with Advanced Breast Cancer-Results from the Prospective German TMK Cohort Study. *The Breast* 2017;34:122-30. DOI: 10.1016/j.breast.2017.05.014
- Pagani O, Senkus E, Wood W, et al; ESO-MBC Task Force. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Can Metastatic Breast Cancer Be Cured? *J Natl Cancer Inst* 2010;102(7):456-63. DOI: 10.1093/jnci/djq029
- Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol* 2022;40(9):978-87. DOI: 10.1200/JCO.2102006
- Fitzal F, Bjelic-Radicic V, Knauer M, et al. Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer. *Ann Surg* 2019;269(6):1163-9. DOI: 10.1097/sla.0000000000002771
- Bjelic-Radicic V, Fitzal F, Knauer M, et al; ABCSG. Primary Surgery versus No Surgery in Synchronous Metastatic Breast Cancer: Patient-Reported Quality-of-Life Outcomes of the Prospective Randomized Multicenter ABCSG-28 Positive Trial. *BMC Cancer* 2020;20(1):392-392. DOI: 10.1186/s12885-020-06894-2
- Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional Treatment versus No Treatment of the Primary Tumour in Metastatic Breast Cancer: An Open-Label Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380-8. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00135-7
- Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018;25(11):3141-9. DOI: 10.1245/s10434-018-6494-6
- Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al. A Randomized Phase III Trial of Systemic Therapy plus Early Local Therapy versus Systemic Therapy Alone in Women with de Novo Stage IV Breast Cancer: A Trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.18):LBA2-LBA2.
- 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(9):2828-34. DOI: 10.1245/s10434-013-2998-2
- Warschkow R, Güller U, Tarantino I, et al. Improved Survival After Primary Tumor Surgery in Metastatic Breast Cancer. *Ann Surg* 2016;263(6):1188-98. DOI: 10.1097/sla.0000000000001302
- Carmichael AR, Anderson EDC, Chetty U, et al. Does Local Surgery Have a Role in the Management of Stage IV Breast Cancer? *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2003;29(1):17-9. DOI: 10.1053/ejs.2002.1339
- Nieto Y, Cagnoni PJ, Shpall EJ, et al. Phase II Trial of High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplant for Stage IV Breast Cancer with Minimal Metastatic Disease. *Clin Cancer Res* 1999;5(7):1731-7.
- Juan O, Lluch A, de Paz L, et al. Prognostic Factors in Patients with Isolated Recurrences of Breast Cancer (Stage IV-NED). *Breast Cancer Res Treat* 1999;53(2):105-12. DOI: 10.1023/a:1006090319083

18. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does Aggressive Local Therapy Improve Survival in Metastatic Breast Cancer? *Surgery* 2002;132(4):620-7. DOI: 10.1067/msy.2002.127544
19. Rapti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743-9. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.2226
20. Babiera GV, Rao R, Feng L, 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):776-82. DOI: 10.1245/aso.2006.03.033
21. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. 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(8):2187-94. DOI: 10.1245/s10434-007-9438-0
22. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, 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):3345-51. DOI: 10.1245/s10434-007-9527-0
23. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al. Association of Surgery with Improved Survival in Stage IV Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8. DOI: 10.1097/sla.0b013e3181656d32
24. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, et al. Surgical Resection of the Primary Tumor, Chest Wall Control, and Survival in Women with Metastatic Breast Cancer. *Cancer* 2008;113(8):2011-9. DOI: 10.1002/cncr.23870
25. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, et al. Matched Pair Analyses of Stage IV Breast Cancer with or Without Resection of Primary Breast Site. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3384-95. DOI: 10.1245/s10434-008-0085-x
26. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, et al. Initial Surgery and Survival in Stage IV Breast Cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg* 2016;151(5):424-31. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4539
27. Leung AM, Vu HN, Nguyen K-A, et al. Effects of Surgical Excision on Survival of Patients with Stage IV Breast Cancer. *J Surg Research* 2010;161(1):83-8. DOI: 10.1016/j.jss.2008.12.030
28. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, et al. Surgical Resection of the Primary Tumour Is Associated with Improved Survival in Patients with Distant Metastatic Breast Cancer at Diagnosis. *Eur J Surg Oncol (EJSO)* 2009;35(11):1146-51. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.03.012
29. Xiao W, Zou Y, Zheng S, et al. Primary Tumor Resection in Stage IV Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(10):1504-12. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.08.002
30. Bilani N, Yaghi M, Singh Jabbal I, et al. Survival Benefit of a Combined Surgical Approach in Patients with Metastatic Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2021;124(8):1235-41. DOI: 10.1002/jso.26656
31. Shien T, Nakamura K, Shibata T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Primary Tumour Resection Plus Systemic Therapy With Systemic Therapy Alone in Metastatic Breast Cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Japanese J Clin Oncol* 2012;42(10):970-3. DOI: 10.1093/jjco/hys120
32. Friedel G. Results of Lung Metastectomy from Breast Cancer: Prognostic Criteria on the Basis of 467 Cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2002;22(3):335-44. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00331-7
33. Friedel G, Linder A, Toomes H. The Significance of Prognostic Factors for the Resection of Pulmonary Metastases of Breast Cancer. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1994;42(2):71-5. DOI: 10.1055/s-2007-1016460
34. Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, et al. Loco-Regional Treatment in Metastatic Breast Cancer Patients: Is There a Survival Benefit? *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;119(3):537-45. DOI: 10.1007/s10549-009-0610-z
35. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, et al. Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2021;7(1):92-106. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.6146
36. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830-8. DOI: 10.1200/JCO.2000818
37. Dawood S, Broglio K, González-Angulo AM, et al. Trends in Survival over the Past Two Decades among White and Black Patients with Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4891-8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1168
38. Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatic Resection for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review. *Eur J Cancer* 2011;47(15):2282-90. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.06.024
39. Yoo TG, Cranshaw I, Broom R, et al. Systematic Review of Early and Long-Term Outcome of Liver Resection for Metastatic Breast Cancer: Is There a Survival Benefit? *The Breast* 2017;32:162-72. DOI: 10.1016/j.breast.2017.02.003
40. Xiao Y-B, Zhang B, Wu Y-L. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Breast Cancer Liver Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2018;19(11):829-43. DOI: 10.1631/jzus.B1700516
41. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, et al. Favourable Long-Term Results after Surgical Removal of Lung Metastases of Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2007;110(3):485-491. DOI: 10.1007/s10549-007-9747-9
42. Fan J, Chen D, Du H, et al. Prognostic Factors for Resection of Isolated Pulmonary Metastases in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Dis* 2015;7(8):1441-51. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.10
43. Dürr HR, Müller PE, Lenz T, et al. Surgical Treatment of Bone Metastases in Patients With Breast Cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002;396:191-6. DOI: 10.1097/00003086-200203000-00029
44. Ju DG, Yurter A, Gokaslan ZL, et al. Diagnosis and Surgical Management of Breast Cancer Metastatic to the Spine. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):263-71. DOI: 10.5306/wjcv.5i3.263
45. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy versus Standard of Care Palliative Treatment in Patients with Oligometastatic Cancers (SABR-COMET): A Randomised, Phase 2, Open-Label Trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5
46. Cha C, Ahn SG, Yoo T-K, et al. Local Treatment in Addition to Endocrine Therapy in Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Oligometastatic Breast Cancer Patients: A Retrospective Multicenter Analysis. *Breast Care (Basel)* 2020;15(4):408-14. DOI: 10.1159/000503847