

初诊IV期乳腺癌骨转移患者原发肿瘤切除后 总生存期的研究进展

张硕怡 李永平[△]

(上海市浦东医院-复旦大学附属浦东医院乳腺外科 上海 201399)

【摘要】 原发肿瘤切除(primary tumor resection, PTR)能否改善初诊IV期乳腺癌患者整体的总生存期(overall survival, OS)仍然存在争议,根据来源于不同数据库的文献资料,本文从理论基础和回顾性、前瞻性、正在注册的临床研究等方面进行综述。大部分回顾性研究发现PTR能使初诊IV期乳腺癌患者生存获益。前瞻性对照研究相对较少,已发表的大多反对PTR。结论上倾向于PTR可以提高初诊IV期乳腺癌骨转移患者的OS,延长所有初诊IV期乳腺癌患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)。综合治疗方案需要个体化决策,对于三阴性、脑转移、多器官转移或者预期生存期<6个月的患者应慎重选择手术治疗。以改善生活质量为目的可结合整形修复技术。采用新的生物学分类方法设计多中心、前瞻性、随机对照临床试验,将有助于进一步阐明PTR对于初诊IV期乳腺癌患者的利弊。

【关键词】 乳腺癌; 骨转移; 初诊; IV期; 原发肿瘤切除(PTR); 总生存期(OS)

【中图分类号】 R376.8 **【文献标志码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.05.024

Research progress on overall survival of patients with breast cancer of de novo stage IV and bone metastases after primary tumor resection

ZHANG Shuo-yi, LI Yong-ping[△]

(Department of Breast Surgery, Shanghai Pudong Hospital-Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China)

【Abstract】 It is still controversial whether primary tumor resection (PTR) can improve the overall survival (OS) of patients with de novo stage IV breast cancer. This review is based on the literature from different databases, from the theoretical basis, retrospective, prospective, registered clinical studies and so on. Most retrospective studies have found that PTR can provide survival benefit for patients with de novo stage IV breast cancer. However, there are relatively few prospective controlled studies. The majority of the published prospective studies oppose primary site surgery. There is an overall tendency that PTR can improve OS in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastases and prolong the progression-free survival (PFS) of all de novo stage IV breast cancer patients. Holistic treatment needs individualization. PTR should be carefully selected for patients with triple negative breast cancer, brain metastasis, multiple organ metastasis or expected survival time of less than 6 months. In order to improve the quality of life, PTR can be combined with plastic repair technology. Multicenter prospective randomized controlled clinical trials designed by new biological classification methods are useful to further evaluate the benefits of PTR to patients with de novo stage IV breast cancer.

【Key words】 breast cancer; bone metastases; de novo; stage IV; primary tumor resection

上海市浦东新区卫生系统重点专科建设项目(PWZk2017-32)

[△]Corresponding author E-mail: liyongpingdt@sina.com

网络首发时间:2022-09-26 09:53:52 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220922.1826.021.html

(PTR); overall survival (OS)

* This work was supported by the Key Specialty Construction Project of Health System in Pudong New Area, Shanghai (PWZzk2017-32).

乳腺癌严重威胁女性生命,发病率呈现逐年上升趋势。美国新发乳腺癌病例中6%~10%已存在远处转移,即为初诊Ⅳ期乳腺癌,在发展中国家这一比例更高^[1-2],中国新发乳腺癌病例中3%~10%为初诊Ⅳ期乳腺癌^[3]。骨、肺、肝和脑是最常见的转移部位。初诊Ⅳ期乳腺癌无法彻底治愈,综合治疗的主要目的是延长患者生存期、缓解症状和提高生活质量。全身系统治疗(systematic treatment, ST)是初诊Ⅳ期乳腺癌的主要治疗方式。若ST疗效较

好,可考虑局部治疗的介入。初诊Ⅳ期患者手术切除原发肿瘤的目的和时机需个体化决策^[4-5]。原发肿瘤切除(primary tumor resection, PTR)能否改善初诊Ⅳ期乳腺癌患者的总生存期(overall survival, OS)目前仍存争议。根据来源于不同数据库的文献资料,本文从理论基础、回顾性研究及Meta分析(表1)、前瞻性及正在注册的临床研究(表2)等方面进行综述。

表1 局部治疗的回顾性研究及Meta分析

Tab 1 Retrospective studies and Meta-analyses on locoregional therapy

Authors	Year of publication	Case number	Support surgery	Characteristics
Gera, <i>et al</i> ^[12]	2020	216 066	Yes	Prognostic factors: Bone disease; HER-2(+); ER(+)/PR(+); disease burden; performance status
Lane, <i>et al</i> ^[14]	2019	24 015	Yes	Surgery is independently associated with OS
Khan, <i>et al</i> ^[15]	2002	16 023	Yes	Better OS: Negative margins
Zhao, <i>et al</i> ^[16]	2020	8 922	Yes	Better OS: Negative margins Less than 3 metastatic sites
Rapiti, <i>et al</i> ^[17]	2006	300	Yes	Better OS: Negative margins; bone metastasis only
Pons-Tostivint, <i>et al</i> ^[18]	2019	4 276	Yes	Better OS: HR(+)/HER-2(-); HER-2(+); bone metastasis only; visceral metastasis without brain Worse OS: TNBC
Xiong, <i>et al</i> ^[19]	2018	313	Yes	Better OS: Bone metastasis only (primary tumor≤5 cm); soft tissue metastasis; metastatic sites≤3
Co, <i>et al</i> ^[20]	2019	172	Yes	Better OS: ER(+); Worse OS: Advanced age; visceral metastasis
Dominic, <i>et al</i> ^[27]	2011	551	No	PTR does not improve survival in stage IV breast cancer

表2 评估原发肿瘤切除优势的前瞻性试验

Tab 2 Prospective trails evaluating the benefit of PTR

Clinical trials	Country	Period	Status	Sample size
NCT00193778	India	Feb, 2005-Nov, 2013	Completed	350
NCT00557986	Turkey	Nov, 2007-Dec, 2012	Completed	274
NCT01015625	Austria	Oct, 2010-Jun, 2021	Active, not recruiting	90
NCT01242800	USA, Canada	Feb, 2011-Jun, 2027	Active, not recruiting	391
NCT04697043	Iran	Nov 20, 2020-Dec 20, 2021	Recruiting	212

支持PTR能改善初诊Ⅳ期乳腺癌患者OS的依据

理论基础 尽管存在转移性疾病,但手术切除原发病灶有可能逆转肿瘤诱导的免疫抑制,让免疫系统得以恢复,激活免疫应答^[6]。肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)和循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)被认为是促使转移的“种子”,PTR去除CSC和转移性CTC的来源,阻断转移部位与

原发肿瘤间的信号交换,抑制转移部位肿瘤的生长,延长生存期^[7-8]。一些系统晚期恶性肿瘤局部手术治疗显示出了生存获益,如转移性卵巢癌、肾细胞癌和直肠癌等^[9-11]。

回顾性研究 目前样本量最大的Meta分析显示,原发肿瘤的局部治疗(locoregional therapy, LRT),包括PTR和局部放疗,可改善初诊Ⅳ期乳腺

癌的OS^[12]。该Meta分析纳入37项研究,共21.6万个样本量,排除数据的异质性,采用Begg和Mazumdar秩和检验,选择仅手术治疗与未手术治疗相比,死亡风险降低36.21%。其中3项纳入Meta分析的前瞻性研究显示,虽然手术组风险降低了23%,但差异无统计学意义(作者提到部分研究存在偏倚)。该研究还纳入了手术联合放疗,发现与仅手术治疗相比,局部放疗联合手术能给转移性乳腺癌患者带来更大的生存获益^[13]。与单纯ST相比,在ST前后的PTR都能使OS获益^[14]。手术类型对OS无影响,但阴性手术切缘可改善生存^[15-17]。有1个或2个远处转移部位的患者可受益于局部手术^[16]。对于继续控制乳腺癌且存活超过1年的患者,LRT组OS改善更多^[18]。LRT可提高软组织转移和骨转移患者的OS^[18-19]。内脏转移和高龄是影响PTR组生存的重要不良预后指标^[18,20]。对于无中枢神经系统受累的内脏转移患者,LRT可减少死亡风险,PTR可改善人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2,HER-2)阳性和激素受体(hormone receptor,HR)阳性患者的OS,但不能改善三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer,TNBC)患者的OS^[18]。大多数回顾性研究支持初诊IV期乳腺癌的局部治疗,尤其是手术切除原发灶,可提高患者OS。对于三阴性、脑转移、多器官转移患者应慎重选择手术。

前瞻性研究 MF07-01试验^[21-22]是一项III期多中心随机对照研究,入组274例,随机分为LRT组和ST组,结果显示:放疗和转移灶手术干预无差异,抗HER-2治疗和内分泌治疗无差异。首要研究终点是OS,中位随访54.5个月。随访第3年时,LRT组和ST组的OS相似;随访至第40个月,LRT组死亡风险下降34%;随访至第5年,LRT组41.6%的患者生存,而ST组仅24.4%,差异有统计学意义。随访10年后,LRT组10年生存率为19%,而ST组仅为5%^[23]。进一步分析发现ST组局部复发或进展率更高。亚组分析显示HR阳性、HER-2阴性、年龄<55岁、单纯骨转移患者获益更加明显。该研究的不足之处是,LRT组HR阳性患者多于ST组,TNBC患者少于ST组,差异有统计学意义,可能对结果造成偏倚。对基线的风险比进行多变量Cox模型矫正后,仅年龄<55岁、应用唑来膦酸治疗是LRT的独立预后因素。BOMET MF14-01是一

项前瞻性多中心随机对照研究,入组仅骨转移的患者505例,用药前或用药后手术,中位随访34个月,LRT组(10.5%死亡)OS显著优于ST组(35.4%死亡),ST组局部复发风险显著高于LRT组^[2]。该研究的不足之处是,LRT组的骨转移孤立病灶和寡转移病例数明显多于ST组,可能高估手术获益;应用唑来膦酸治疗方面,ST组多于LRT组,差异有统计学意义,可能有助于ST组治疗获益。为了排除因转移病灶的数量影响最终的分析结果,对转移病灶的数量进行分层分析,无论是独立转移病灶,还是寡转移或多发转移,LRT组OS均明显优于ST组。在抗HER-2治疗和内分泌治疗方面,两组均按照诊疗指南执行。两组对转移灶的干预无差异。LRT组的放疗明显优于ST组,影响局部复发的结果。

不支持PTR能改善初诊IV期乳腺癌患者OS的依据

理论基础 全身麻醉下手术可能导致免疫力下降和肿瘤增殖、转移、恶化^[24]。原发病灶可通过分泌血管抑制素来抑制远处转移瘤细胞的生长。PTR可减少血管抑素的分泌,并刺激生长因子释放,促进肿瘤生长^[25-26]。目前仅在动物模型中观察到原发肿瘤的这种转移抑制作用,尚未在人体中发现。手术并发症可能会延误患者的全身治疗。

回顾性研究 Dominici等^[27]回顾分析了551例IV期乳腺癌患者,即使校正肺转移的存在和曲妥单抗的使用,PTR组和ST组的生存率仍相似,未显示PTR可提高患者生存率。

前瞻性研究 在印度的一项前瞻性随机对照研究中,PTR组OS为19.2个月,ST组为20.5个月,差异无统计学意义^[28]。结果显示,在任何亚组(绝经状态,转移灶的数量和部位,ER/PR和HER-2的状态),PTR都不能给初诊IV期乳腺癌患者带来生存获益,还会增加手术并发症和费用,所以不主张常规进行局部手术。这项研究随访周期短,仅为23个月,总体生存率较低,且HER-2阳性患者未做抗HER-2靶向治疗,都会影响研究结果,尚不能完全推翻手术带来的生存获益。EA2108是一项前瞻性随机对照临床研究^[29],对390个病例先进行药物全身治疗,4~8个月后选择无进展的256例患者随机分为PTR组和ST组,随访3年后OS无差异,与转移部位、数量及分子分型无关,手术组PFS显著延长。研究中有65例患者因在全身药物治疗中出现进展而被排除,对于这些进展病例,局部手术可否

改善OS,缺乏相应数据。

随机对照研究 ABCSG-28^[30-31]共纳入 90 例患者,由于招募不力被提前终止。该研究结果显示 PTR 不能改善初诊Ⅳ期乳腺癌患者的生活质量和 OS。亚组分析表明:PTR 可能会使 luminal B 型乳腺癌患者受益,但不会改善 luminal A 和低级别乳腺癌患者的 OS。多中心前瞻性研究 TBCR013^[32]发现,对一线治疗有反应的患者中,PTR 组和 ST 组的中位生存期无显著差异。

另有两项前瞻性研究联合分析,对 HER-2 阳性患者给予曲妥珠单抗联合化疗,对 HER-2 阴性患者给予贝伐珠单抗联合化疗,结果显示手术组并未延长 OS^[33]。该研究的缺陷在于,主要研究终点是比较初诊Ⅳ期和转移性乳腺癌之间的生存差异。PTR 组与 ST 组比较未预先设定亚组分析,且样本量有显著差异,PTR 组 426 例,ST 组 142 例,PTR 组的腋窝淋巴结转移较多(N3),占 28%,ST 组仅占 15%,同样会对结论造成偏倚。

Ⅳ期乳腺癌的治疗和预后分析 初诊Ⅳ期和复发转移性乳腺癌应该区别对待,二者具有不同的生物学特性及预后。Dawood 等^[34]研究发现,初诊Ⅳ期乳腺癌患者和复发转移乳腺癌患者的中位 OS 分别为 39.2 和 27.2 个月,前者预后优于后者。Jun 等^[35]回顾研究了 172 例 HR 阳性和 HER-2 阴性的乳腺癌患者,发现使用同样的治疗方法,初诊Ⅳ期患者和复发转移患者的中位 OS 分别为 4.85 和 3.45 年,差异有统计学意义。一项基于人群的小规模回顾性研究表明,初诊Ⅳ期浸润性导管癌患者的 OS 优于浸润性小叶癌^[36]。

大多数回顾性研究支持 PTR,研究样本多来自于 SEER 数据库,也有一些其他数据库来源的研究提供了额外的证据。但是,这些回顾性研究可能存在偏倚,只有一般情况较好或医师认为预后较好的患者及肿瘤负荷小的患者,才会倾向于接受 PTR。Ⅳ期 PTR 仍存在问题,如最佳治疗顺序,不同转移部位及转移灶数量、不同分子分型的患者是否应该区别对待等。不同的回顾性研究的手术方式、切除范围、是否达到切缘阴性、腋窝淋巴结的处理都存在不一致的描述,且仍有未解决的问题:(1)由于 PTR 并发症,导致系统治疗延迟;(2)系统治疗未控制病灶延误或错过手术时机;(3)转移性病灶是否需要手术干预。尽管数据显示,总体上 PTR 有良

好的效果,但在新阶段Ⅳ期进行 LRT 的决定需要在个案基础上达成多学科共识。自 2013 年以来,相关随机临床试验发表的结果是相互矛盾的,但在世界范围内仍有更多的前瞻性观察性研究和随机对照试验开放,结果有待确定^[37]。Huang 等^[38]的研究中,中位随访 42 个月,PTR 组 OS 为 35 个月,明显优于 ST 组的 22 个月;在仅骨转移的初诊Ⅳ期乳腺癌患者中,PTR 组的中位生存期为 40 个月,明显优于 ST 组的 23 个月。另一项来自中国的研究入组了 987 例初诊Ⅳ期乳腺癌患者,均为肿块较小(T1/T2)、HR 阳性、单一器官转移的病例,PTR 组 OS 为 45 个月,明显优于 ST 组的 28 个月,差异有统计学意义。因此,对 HR 阳性或非脑转移的初诊Ⅳ期乳腺癌患者可考虑进行原发灶手术治疗^[39]。一项日内瓦的研究入组 300 例初诊Ⅳ期乳腺癌患者,对于切缘阴性者,原发灶手术可降低 40% 的死亡风险,因此建议对于初诊Ⅳ期乳腺癌患者应该实施手术,尤其是单纯骨转移患者,且尽量做到手术切缘阴性^[17]。可见大多数来源于不同数据库的研究数据支持对原发灶进行手术治疗。这些回顾性研究的手术方式包括改良根治术和保乳手术,尽量做到切缘阴性、R0 切除和腋窝淋巴结清扫术。近期的一项回顾性综述认为保乳手术可以提高生存获益^[40],但缺乏前瞻性循证医学依据。前瞻性研究的手术方式一般采用病例入组时的指南推荐,以全乳切除为主,术后局部放疗。大部分前瞻性研究均在保乳术后加做胸壁及腋窝放疗。大部分病例入组时已进行手术,目前尚无研究证实手术顺序对生存有影响。

目前对初诊Ⅳ期乳腺癌的认识仍然比较局限。Jennifer 等^[41]根据解剖结构和生物学指标对Ⅳ期乳腺癌重新进行分类,即从 3 个方面进行评分:(1)脏器转移的数量;(2)ER 水平;(3)HER-2、PR、肿瘤大小、肿瘤分级、是否单纯骨转移等。按照分数分为 3 组,中位 OS 分别为 46.5、29.8 和 13.1 个月。由此提示,初诊Ⅳ期乳腺癌的预后主要由自身生物学特性所决定,无论是手术还是药物治疗,对 OS 的改善都非常有限。

结语 对伴有骨转移的初诊Ⅳ期乳腺癌患者原发灶手术可提高 OS。对于所有初诊Ⅳ期乳腺癌患者,原发灶手术可降低死亡风险,延长 PFS。以改善生活质量为目的,缓解因局部进展引起的疼痛,可结合整形修复技术,选择合理的手术方式进

行手术。药物治疗期间出现局部病灶进展应进行多科室联合讨论。对于三阴性、脑转移、多器官转移或生存预期 ≤ 6 个月的患者应慎重选择手术治疗。今后可以结合新的生物学分类方法来设计多中心前瞻性随机对照临床试验,将有助于进一步阐明PTR对于初诊IV期患者的意义。

作者贡献声明 张硕怡 文献检索,综述撰写和修改,表格制作。李永平 综述指导、撰写、修订和审校。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, *et al.* Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] SORAN A, DOGAN L, ISIK A, *et al.* The effect of primary surgery in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastasis only (Protocol BOMET MF 14-01): a multi-center, prospective registry study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(9): 5048-5057.
- [3] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(10): 781-797.
- [4] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-680.
- [5] GRADISHAR WJ, ANDERSON BO, ABRAHAM J, *et al.* Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 452-478.
- [6] DANNA EA, SINHA P, GILBERT M, *et al.* Surgical removal of primary tumor reverses tumor-induced immunosuppression despite the presence of metastatic disease [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(6): 2205-2211.
- [7] KIM MY, OSKARSSON T, ACHARYYA S, *et al.* Tumor self-seeding by circulating cancer cells [J]. *Cell*, 2009, 139(7): 1315-1326.
- [8] COMEN E, NORTON L, MASSAGUE J. Clinical implications of cancer self-seeding [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(6): 369-377.
- [9] CHANG SJ, HODEIB M, CHANG J, *et al.* Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 493-498.
- [10] FLANIGAN RC, SALMON SE, BLUMENSTEIN BA, *et al.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(23): 1655-1659.
- [11] RUO L, GOUGOUTAS C, PATY PB, *et al.* Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients [J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 196(5): 722-728.
- [12] GERA R, CHEHADE H, WAZIR U, *et al.* Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216066 patients: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2952.
- [13] GULTEKIN M, YAZICI O, EREN G, *et al.* Impact of locoregional treatment on survival in patients presented with metastatic breast carcinoma [J]. *Breast*, 2014, 23(6): 775-783.
- [14] LANE WO, THOMAS SM, BLITZBLAU RC, *et al.* Surgical resection of the primary tumor in women with de novo stage IV breast cancer: contemporary practice patterns and survival analysis [J]. *Ann Surg*, 2019, 269(3): 537-544.
- [15] KHAN SA, STEWART AK, MORROW M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? [J]. *Surgery*, 2002, 132(4): 620-626; discussion 626-627.
- [16] ZHAO YY, SUN HF, YANG XL, *et al.* Local surgery improves survival in patients with primary metastatic breast cancer: a population-based study [J]. *Breast Care (Basel)*, 2020, 15(4): 392-399.
- [17] RAPITI E, VERKOOLIJEN HM, VLASTOS G, *et al.* Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2743-2749.
- [18] PONS-TOSTIVINT E, KIROVA Y, LUSQUE A, *et al.* Survival impact of locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancers in a large multicentric cohort study: a propensity score-matched analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(2): 356-365.
- [19] XIONG Z, DENG G, WANG J, *et al.* Could local surgery improve survival in de novo stage IV breast cancer? [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 885.
- [20] CO M, NG J, KWONG A. De-novo metastatic breast cancers with or without primary tumor resection- A 10-year study [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2019, 19: 100118.
- [21] 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 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11): 3141-3149.
- [22] SORAN A, OZBAS S, KELSEY SF, *et al.* Randomized

- trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage Ⅳ breast cancer at the presentation (Protocol MF07-01): a study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases[J].*Breast J*, 2009, 15 (4): 399-403.
- [23] SORAN A, OZMEN V, OZBAS S, *et al*. Primary surgery with systemic therapy in patients with de novo stage Ⅳ breast cancer: 10-year follow-up; protocol MF07-01 randomized clinical trial[J].*J Am Coll Surg*, 2021, 233(6): 742-751.
- [24] RASHID OM, TAKABE K. Does removal of the primary tumor in metastatic breast cancer improve survival? [J].*J Womens Health (Larchmt)*, 2014, 23(2): 184-188.
- [25] FOLKMAN J. New perspectives in clinical oncology from angiogenesis research[J].*Eur J Cancer*, 1996, 32A(14): 2534-2539.
- [26] AL-SAHAF O, WANG JH, BROWNE TJ, *et al*. Surgical injury enhances the expression of genes that mediate breast cancer metastasis to the lung[J].*Ann Surg*, 2010, 252(6): 1037-1043.
- [27] DOMINICI L, NAJITA J, HUGHES M, *et al*. Surgery of the primary tumor does not improve survival in stage Ⅳ breast cancer[J].*Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(2): 459-465.
- [28] 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 [J].*Lancet Oncol*, 2015, 16 (13): 1380-1388.
- [29] KHAN SA, ZHAO FM, 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].*J Clin Oncol*, 2022, 40(9): 978-987.
- [30] FITZAL F, BJELIC-RADISIC V, KNAUER M, *et al*. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: outcomes of the prospective randomized phase Ⅲ ABCSG-28 POSYATIVE Trial [J].*Ann Surg*, 2019, 269 (6): 1163-1169.
- [31] BJELIC-RADISIC V, FITZAL F, KNAUER M, *et al*. Primary surgery versus no surgery in synchronous metastatic breast cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective randomized multicenter ABCSG-28 POSYATIVE Trial [J].*BMC Cancer*, 2020, 20 (1): 392.
- [32] KING TA, LYMAN J, GONEN M, *et al*. A prospective analysis of surgery and survival in stage Ⅳ breast cancer (TBCRC 013)[J].*J Clin Oncol*, 2016, 34(20): 2359-2365.
- [33] BARINOFF J, SCHMIDT M, SCHNEEWEISS A, *et al*. Primary metastatic breast cancer in the era of targeted therapy-prognostic impact and the role of breast tumour surgery[J].*Eur J Cancer*, 2017, 83: 116-124.
- [34] DAWOOD S, BROGLIO K, ENSOR J, *et al*. Survival differences among women with de novo stage Ⅳ and relapsed breast cancer[J].*Ann Oncol*, 2010, 21(11): 2169-2174.
- [35] YAMAMURA J, KAMIGAKI S, FUJITA J, *et al*. The difference in prognostic outcomes between de novo stage Ⅳ and recurrent metastatic patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer[J].*In Vivo*, 2018, 32 (2): 353-358.
- [36] DI MA, FREEDMAN RA, LIN NU, *et al*. Time trends in incidence rates and survival of newly diagnosed stage Ⅳ breast cancer by tumor histology: a population-based analysis[J].*Breast Cancer Res Treat*, 2016, 157(3): 587-596.
- [37] LEE JS, TOKTAS O, SORAN A, *et al*. Role of locoregional treatment in de novo stage Ⅳ breast cancer. [J].*Clin Med Insights Oncol*, 2020, 14: 1-5.
- [38] HUANG Z, TAN Q, QIN Q, *et al*. Impact of primary site surgery on survival of patients with de novo stage Ⅳ breast cancer[J].*Cancer Manag Res*, 2021, 13: 319-327.
- [39] MA L, MI Y, CUI S, *et al*. Role of locoregional surgery in patients with de novo stage Ⅳ breast cancer: analysis of real-world data from China [J].*Sci Rep*, 2020, 10(1): 18132.
- [40] LI KL, ZHOU C, YU Y, *et al*. Metastatic pattern discriminates survival benefit of type of surgery in patients with de novo stage Ⅳ breast cancer based on SEER database[J].*Front Surg*, 2021, 8: 696628.
- [41] PLICHTA JK, THOMAS SM, SERGESKETTER AR, *et al*. A novel staging system for de novo metastatic breast cancer refines prognostic estimates[J].*Ann Surg*, 2020, 275 (4): 784-792.

(收稿日期:2022-01-10; 编辑:段佳)