doi:10.11659/jjssx.07E020110

·临床研究·

腋窝淋巴结手术对Ⅳ期乳腺癌预后影响的 Meta 分析

赵玉洁,彭楠茜,吴 明,陈 波 (中国医科大学附属第一医院乳腺外科,辽宁 沈阳 110001)

[摘 要] **目的** 评估腋窝淋巴结(ALNs)手术对Ⅳ期乳腺癌患者预后的影响。**方法** 在 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库中系统检索Ⅳ期乳腺癌患者行 ALNs 手术的相关文献,检索时间为自建库至 2020 年 5 月。提取研究基本信息,纳入患者的基本信息,报告的生存数据如 *HR*、95% *CI*、3 年和 5 年生存率等。最终共纳入 6 项研究,包括 20 498 例患者。使用固定效应模型或随机效应模型提取危险比(*HR*)、优势比(*OR*)和相关 95% *CI* 作为研究效应量,并进行亚组分析和敏感性分析。研究质量采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)进行评估。**结果** 相较于仅进行乳房手术的患者,接受 ALNs 手术尤其是腋窝淋巴结清扫(ALND)后的患者总生存率显著改善(*HR* = 0.71,95% *CI*:0.52 ~ 0.95,*P* = 0.02,I^2 = 94%);相较于仅进行乳房手术的患者,接受 ALNs 手术的患者病死率显著降低(*OR* = 0.44,95% *CI*:0.40 ~ 0.48,*P* = 0.00,I^2 = 39%)。**结论** 与仅进行乳房手术相比,ALNs 手术尤其是 ALND 可改善Ⅳ期乳腺癌患者的预后。

[关键词] Ⅳ期乳腺癌;腋窝淋巴结;手术治疗;预后;Meta 分析;转移性乳腺癌;原发性肿瘤切除;保乳手术
[中图分类号] R737.9;R619+.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-07-24

Effect of axillary lymph nodes surgery on the prognosis of stage Ⅳ breast cancer: a Meta-analysis

ZHAO Yu-jie, PENG Nan-xi, WU Ming, CHEN Bo (Department of Breast Surgery, First Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang Liaoning 110001, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of axillary lymph nodes (ALNs) surgery on the prognosis of patients with stage Ⅳ breast cancer. **Methods** Literatures related to ALNs surgery for patients with stage Ⅳ breast cancer were systematically retrieved in databases of PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, and Wanfang from databases construction to May 2020. The basic information of those studies was extracted, the basic information of patients was included, and the survival data such as *Hazard risk* (*HR*), 95% *CI*, 3-year and 5-year survival rates were reported. A total of 6 studies were eventually included, including 20 498 patients. *HR*, *odds ratio* (*OR*) and 95% *CI* were extracted as the research effect size by using fixed effects model or random effects model, and subgroup analysis and sensitivity analysis were carried out. The quality of this study was assessed by the Newcastle-Ottawa scale (NOS). **Results** Compared with patients who only underwent breast surgery, the overall survival of patients underwent ALNs surgery, especially axillary lymph nodes dissection (ALND), was significantly

[基金项目] 科技部十三五重点专项课题(410581610);辽宁省教育厅重点攻关和服务地方项目(ZF20190006)
[通信作者] 陈 波,E-mail:bochen@cmu.edu.cn

[13] 温稀超,曾昭穆,唐雨珊,等.3D 打印技术在神经外科的应用优势[J].中国组织工程研究,2020,24(35):5708-5714.doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2876.
[14] Mashiko T, Otani K, Kawano R, et al. Development of three-dimensional hollow elastic model for cerebral aneurysm clipping simulation enabling rapid and low cost prototyping[J]. World Neurosurg, 2015, 83(3):351-361. doi:10.1016/j.wneu.2013.10.032.
[15] Staykov D, Kuramatsu JB, Bardutzky J, et al. Efficacy and safety of combined intraventri-cular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: a randomized trial and individual patient data meta-analysis[J]. Ann Neurol, 2017, 81(1):93-103. doi:10.1002/ana.24834.
[16] 伍学斌,康 强,李 敏,等.3D-Slicer 联合 sina 软件辅助神经内镜微创手术治疗高血压脑出血的疗效观察[J].中国脑血管病杂志,2018,15(3):134-139.doi:10.3969/j.issn.1672-5921.2018.03.005.
[17] 杜洪澎,李珍珠,李泽福,等.3D 打印导板技术在脑出血微创穿刺引流术中的应用[J].中华神经医学杂志,2016,15(7):674-677.doi:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2016.07.006.
[18] Hu Y, Cao J, Hou X, et al. MIS score: prediction model for minimally invasive surgery[J]. World Neurosurg, 2017, 99(3):624-629. doi:10.1016/j.wneu.2016.12.102.
[19] Tang Y, Yin F, Fu D, et al. Efficacy and safety of minimal invasive surgery treatment in hypertensive intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Neurol, 2018, 18(1):136. doi:10.1186/s12883-018-1138-9.
[20] Hespel AM. Three-dimensional printing role in neurologic disease[J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2018, 48(1):221-229. doi:10.1016/j.cvsm.2017.08.013.

(编辑:刘 艺)

improved ($HR=0.71$,95% CI:0.52 ~ 0.95, $P=0.02$, $I^2=94\%$). Compared with patients who only underwent breast surgery, the fatality rate of patients underwent ALNs surgery was significantly lower ($OR=0.44$,95% CI:0.40 ~ 0.48, $P=0.00$, $I^2=39\%$). **Conclusion** Compared with breast surgery alone, ALNs surgery, especially ALND, can improve the prognosis of patients with stage Ⅳ breast cancer.

Keywords: stage Ⅳ breast cancer; axillary lymph nodes; surgical treatment; prognosis; Meta-analysis; metastatic breast cancer; primary tumor resection; breast-conserving surgery

5% ~10%的乳腺癌患者在初次诊断时已远处转移[1]。传统观点认为,Ⅳ期乳腺癌患者仅在发生出血、感染等并发症时才采用原发肿瘤切除(primary tumor resection, PTR)[2]。系统治疗包括化疗、内分泌治疗和靶向治疗等是Ⅳ期乳腺癌的主要治疗方法[3]。目前尚无足够数量的研究证明手术可以提高Ⅳ期乳腺癌患者的总生存率。一些回顾性研究和 Meta 分析表明,PTR 能够改善Ⅳ期乳腺癌的预后[4-5]。因此,对于Ⅳ期乳腺癌患者是否行手术治疗尚存争议。

近年来,在Ⅳ期乳腺癌治疗中,手术的应用趋势有所变化。自 1990 年至 2010 年,Ⅳ期乳腺癌患者手术率逐年下降。但是为了明确腋窝淋巴结(axillary lymph nodes, ALNs)的转移状态,接受 ALNs 手术的患者比例反而有所提高[6]。目前,在对Ⅳ期乳腺癌患者进行手术治疗时,在哪种情况下对腋窝淋巴结进行清扫存在较大争议。由于选择偏倚,通常认为接受手术治疗的患者具有较低的肿瘤负担[7]。但是一项基于监测、流行病学和最终结果(SEER)数据库的研究认为 ALNs 阳性患者更容易接受手术治疗,且 ALNs 分级越高(N2 ~ N3),手术率越高[8]。不同的乳房手术方式同样会影响 ALNs 手术的选择。Ⅳ期乳腺癌患者在进行全乳切除术时,选择 ALNs 手术比例、切除数量和 ALNs 阳性率均高于接受保乳手术的患者[8]。因此,需要对Ⅳ期乳腺癌患者是否行 ALNs 手术开展进一步研究,以期为患者选择最佳手术方案。

在目前开展的对Ⅳ期乳腺癌手术治疗作用的预后进行评估的随机对照试验中,由于纳入的患者数量较少,且未对 ALNs 手术作用进行有效分析,无法准确评估 ALNs 手术对Ⅳ期乳腺癌预后的影响。同时,到目前为止,尚无相关的 Meta 分析。本研究从统计学角度分析行 ALNs 手术是否会改善Ⅳ期乳腺癌患者的预后,以期为Ⅳ期乳腺癌患者的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

在 PubMed、Embase、the Cochrane library、中国知网、万方数据库中检索相关中英文文献。中文检索词:Ⅳ期乳腺癌、转移性乳腺癌、手术、原发肿瘤切除、局部治疗;英文检索词:stage Ⅳ breast cancer、metastatic breast cancer、surgery、primary tumor resection、loco-regional therapy。为了扩大检索范围,我们查阅了相关原始研究的参考文献、会议、摘要和评论。检索时间限定在 2020 年 5 月之前。所有检索策略均按照系统评价和 Meta 分析指南(PRISMA)的首选报告项目进行[9]。纳入标准:①关于初诊Ⅳ期乳腺癌患者的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)、临床回顾性研究和基于人群研究;②包括 ALNs 手术;③足够的结果数据;④只有摘要但符合上述 3 项纳入标准。排除标准:①病例报告、信件、评论、综述和 Meta 分析;②未对 ALNs 手术组和仅进行乳房手术组的预后进行对比分析;③数据不完整或重复。如果研究来自同一数据库[如 SEER、National Center Database(NCDB)]则选择样本量最大且最新的研究。

最初检索出 7 078 篇文献。共有 3 篇 RCTs 和 36 篇回顾性研究报告了 ALNs 的外科治疗。其中,3 篇 RCTs 和 26 篇回顾性研究只提供了 ALNs 的外科治疗方案,未进行具体的生存分析,故仅纳入系统评价中,而不纳入本 Meta 分析。其余 10 篇文献中,4 篇因未进行生存分析及提供特定的可参考数据被排除。最终纳入 6 篇文献[6,10-14],其中 5 篇提供了 3 年以上生存率数据[6,10-12,14],3 篇提供了风险比(*Hazard risk*, *HR*)[6,13-14],1 篇仅提供了 K-M 生存曲线[10]。文献筛选流程见图 1。

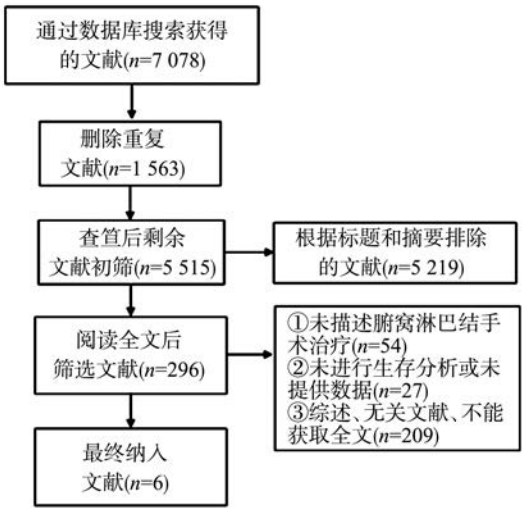


图 1 文献筛选流程图

1.2 数据提取

由2位研究人员严格按照文献纳入与排除标准进行文献筛选,若产生歧义则由第3位研究人员做最终决定。提取每项研究的以下信息:研究基本信息(作者、发表年份、数据库、随访时间、国家),纳入患者的基本信息(患者来源、ALNs状态和手术类型),报告的生存数据如*HR*、95% *CI*、3年和5年生存率。如果文章仅提供K-M生存曲线,根据Tierney等[15]发表的文章,从K-M生存曲线中提取相关数据,计算*HR*、ln(*HR*)、SeLn(*HR*)。

1.3 质量评价

研究质量采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale,NOS)进行评估。每项研究包括选择、可比性和结果在内的各方面最多9分,0~5分的研究被定义为低质量研究,而6~9分的研究被定义为高质量研究[16]。当2位研究人员意见不一致时,则由第3位研究人员进行最终决定。

1.4 统计学方法

使用Stata 12.0和Review Manager 5.3软件进行统计学分析。研究间异质性通过*Cochran's Q*检验和I^2进行评估。如果异质性检验$P<0.1$或$I^2>50\%$,认为研究间异质性较大,则采用随机效应模型进行合成分析;反之则采用固定效应模型。Meta分析的结果以森林图或数据表的形式报告。使用敏感性分析检测个体研究对综合结果的影响。由于最终只纳入6项研究,因此没有进行发表偏倚检验。检验标准$\alpha=0.05$。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征

本研究共纳入了20 498例患者。纳入研究的主要基本特征和NOS得分见表1。选择ALNs手术干预患者的原发肿瘤大小与未选择ALNs手术患者比较,差异无统计学意义($P=0.73$),见表2。

表1 纳入文献的基本特征及NOS评分

作者及发表年份	国家	随访时间	年龄(岁)	*n*	ALNs手术分类	人数(例)	N状态	人数(例)	中位淋巴结数(个)	中位阳性淋巴结数(个)	NOS评分(分)
Rao,2008[10]	美国	1997~2002	NA	75	ALND/SLNB+None	41/34	N0~N1/N2~N3/Nx	54/6/15	NA	NA	5
McGuire,2009[11]	美国	1990~2007	53	154	ALND/None	97/57	NA	NA	NA	NA	4
Nguyen,2011[12]	英国	1996~2005	50	378	ALND+SLNB/None	215/163	N0~N1/N2~N3/Nx	263/96/19	NA	NA	4
Wu,2016[6]	美国	1990~2010	60	11 645	ALND/None	7 358/4 287	N0~N1/N2~N3/Nx	3 350/4 008/4 287	12	6	7
Lane,2018[13]	美国	2004~2014	55	8 165	ALND/SLNB/None	3 572/2 201/2 392	NA	NA	NA	NA	6
De wit,2020[14]	法国	2005~2014	62.1	81	ALND+SLNB/None	64/17	NA	NA	9.8	4.1	8

注:腋窝淋巴结清扫(axillary lymph nodes dissection,ALND);前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy,SLNB);None表示仅进行乳房手术;NA表示不能获取

表2 ALNs手术的原发肿瘤大小的选择偏倚

肿瘤分期	ALNs手术	仅行乳房手术	研究数量	比值比(95% *CI*)	*P*	I^2(%)
T1~T2	69%	64%	2	0.77(0.17~3.41)	0.73	70
T3~T4	31%	36%		1[Reference]		

2.2 总生存率

从3项研究中提取表明总生存率变量的*HRs*值,并从1篇仅提供K-M生存曲线的文献中提取相应的*HRs*值,共包括19 966例患者(表3)。比较进行ALNs手术和仅进行乳房手术患者的生存结果,结果显示ALNs手术干预后患者总生存率改善,但研究存在极高的异质性($HR=0.71$,95% *CI*:0.52~0.95,$P=0.02$,$I^2=94\%$),见图2。2项基于人群的研究表明,与仅进行乳房手术的患者相比,进行ALND的患者总生存率提高了25%($HR=0.75$,95% *CI*:0.53~1.05,$P=0.09$,$I^2=98\%$),见图2。Lane等[13]研究表明,进行SLNB的患者与仅进行乳房手术的患者相比,总生存率提高了8%($HR=0.92$,95% *CI*:0.83~1.01,$P<0.08$),见表3;进行SLNB的患者总生存率比进行ALND的患者降低了3%($HR=1.03$,95% *CI*:0.94~1.13)。

表3 ALNs手术组和仅进行乳房手术组总生存率比较

作者及发表年份	国家	随访时间	ALNs手术分类	*n*	*HR*	95% *CI*	*P*
Rao,2008[10]	美国	1997~2002	ALND	41	0.77	0.14~4.24	NA
			SLNB+None	34	1[reference]		
Wu,2016[6]	美国	1990~2010	ALND	7 358	0.63	0.60~0.66	<0.001
			None	4 287	1[reference]		
Lane,2018[13]	美国	2004~2014	ALND	3 572	0.89	0.82~0.97	0.01
			SLNB	2 201	0.92	0.83~1.01	<0.08
			None	2 392	1[reference]		
De wit,2020[14]	法国	2005~2014	ALND+SLNB	64	0.51	0.27~0.96	0.03
			None	17	1[reference]		

注:None表示仅进行乳房手术;NA表示不能获取

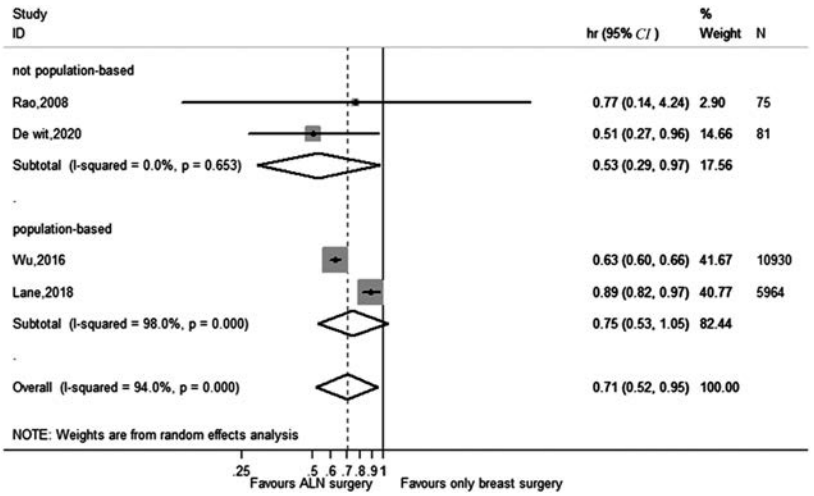


图 2 ALNs 手术组和仅进行乳房手术组总生存率比较森林图

2.3 病死率

5 项研究报告了 3 年生存率和 5 年生存率,共包括 12 333 例患者(表 4)。总体而言,与仅进行乳房手术组相比,ALNs 组术后病死率显著下降(OR = 0.44,95% CI: 0.40 ~ 0.48,P = 0.00,I^2 = 39%),见图 3。与仅进行乳房手术组相比,ALNs 组的 5 年生存率在临床回顾性研究(OR = 0.53,95% CI: 0.34 ~ 0.82,P = 0.005,I^2 = 45%)和基于人群的大样本研究中都显著提高(OR = 0.44,95% CI: 0.40 ~ 0.48,P = 0.00);但是在临床回顾性研究中,ALNs 组的 5 年生存率要低于基于人群的大样本研究(图 3)。仅 1 项研究报道了 3 年生存率,与仅进行乳房手术组相比,ALND 组的 3 年生存率显著提高(OR = 0.25,95% CI: 0.11 ~ 0.54,P = 0.00)。敏感性分析表明,虽然 Wu 等[6]的研究样本量最大,但其余研究的总体效应仍在 95% CI 内。

表 4 ALNs 手术组和仅进行乳房手术组病死率比较

作者及发表年份	国家	随访时间	ALNs 手术分类	死亡人数(例)	总人数(例)	生存率
Rao,2008[10]	美国	1997 ~ 2002	ALND	3	41	80 个月生存率
			SLNB + None	7	34	
McGuire,2009[11]	美国	1990 ~ 2007	ALND	52	97	37 个月生存率
			None	47	57	
Nguyen,2011[12]	英国	1996 ~ 2005	ALND + SLNB	163	215	5 年生存率
			None	134	163	
Wu,2016[6]	美国	1990 ~ 2010	ALND	4 783	7 358	5 年生存率
			None	3 468	4 287	
De wit,2020[14]	法国	2005 ~ 2014	ALND + SLNB	26	64	5 年生存率
			None	13	17	

注:None,仅进行乳房手术

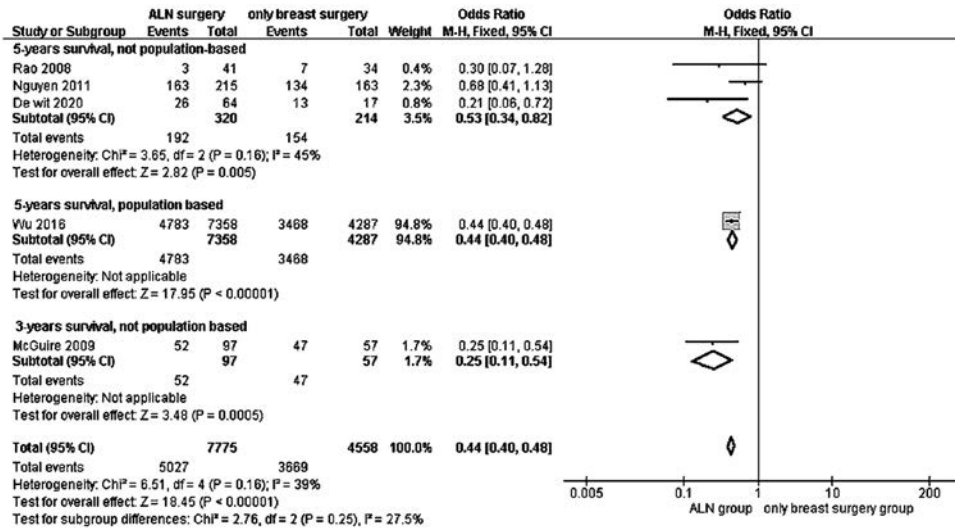


图 3 ALNs 手术组和仅进行乳房手术组病死率比较森林图

3 讨论

关于应用 ALNs 手术能否改善Ⅳ期乳腺癌患者的预后,一直存在争论。Khan 等[4]从美国国家中心数据库统计了 1990~1993 年 16 023 例Ⅳ期乳腺癌患者的资料,发现 ALNs 手术在提高总生存率上没有明显优势,但与部分乳房切除术相比,应用全乳房切除术合并阴性切缘后联合 ALNs 手术可提高生存率。与上述研究相反,一些研究者认为全乳房切除术和阴性切缘提高了生存率,但与 ALNs 手术无关[17]。Ruiterkamp 等[18]认为,行 ALND 患者的生存率优于未行 ALND 的患者,但这种差异仅限于原发肿瘤切除术后的第 1 年,且总生存率无显著差异。本研究结果显示,相较于仅进行乳房手术,ALNs 手术能够改善Ⅳ期乳腺癌患者的预后,这种效应在 ALND 组更加明显。

3.1 ALNs 手术改善预后可能的原因

首先,临床上已经明确阴性切缘能够改善预后。全乳房切除术比保乳手术更容易获得阴性切缘,因此接受全乳房切除术的患者生存率更高[4]。同时,接受全乳房切除术的患者比接受保乳手术的患者更容易接受 ALNs 手术干预(78.5% *vs.* 18.9%)[8]。因此,进行 ALNs 手术的患者(包括 ALND 和 SLNB)较仅进行乳房手术的患者更容易获得阴性切缘。这可能是 ALNs 手术改善预后的原因之一。其次,乳腺癌转移部位和数量不同,预后也不同。转移部位中,相对于脑转移和肺转移,肝转移、骨转移预后较好;转移数量上,寡转移的预后优于多转移灶患者[19]。由于选择偏倚,存在这类部位转移的患者更可能接受原发肿瘤的手术治疗。这提示相较于脑转移、肝转移和多转移灶患者,肝转移、骨转移患者实施 ALNs 手术能够更好地改善预后,但是这一观点仍存在较大争议。Wu 等[6]认为,肝转移或骨转移患者进行 ALND 后预后较好,而肺转移或脑转移患者在进行 ALND 后预后较差,寡转移患者行 ALND 后预后最好。但 Li 等[20]持相反观点,认为手术确实提高了Ⅳ期乳腺癌某些特定部位转移患者的生存率,但与 ALNs 手术无关。最后,我们认为 ALNs 手术组同时接受放疗的比例大于仅进行乳房手术组,这可能是 ALNs 手术组预后改善的原因之一。众所周知,放疗能够改善患者预后。在手术组中接受局部放疗的患者比例高于非手术组[21],手术组 35 例未行 ALNs 手术的患者中,5 例接受了腋窝放疗,其总生存率高于未行腋窝放疗的患者[5]。局部放疗加用 ALND 的患者比例略高于不加 ALND 者。同时接受 ALNs 手术和放疗患者较只接受其中 1 种治疗的患者生存率更高(3 年生存率:52.6% *vs.* 46%,52.6% *vs.* 41.5%)[22]。因此,我们认为 ALNs 对Ⅳ期乳腺癌患者预后的改善更倾向于临床选择,而非该治疗方案本身。

3.2 待解决的问题

待解决的问题:①缺乏 RCTs。由于消除了选择偏倚,RCTs 优于观察性研究[23-25]。目前已有 3 篇 RCTs 报道了局部手术治疗对Ⅳ期乳腺癌患者预后的影响。然而,在这些 RCTs 中,ALNs 手术的选择都是非随机的,目前尚无关于这个主题的 RCTs。②选择何种腋窝淋巴结分期的患者进行局部治疗能使患者获益更高。淋巴结分期较高,患者预后较差。ALNs 手术的应用提高了淋巴结阳性、N 分期较高(N2~N3)患者的生存率。为了获得更好的预后,我们是否应该精选患者(≥N2、≥T3 或 T2N1),使这类患者从局部治疗中获益,目前尚存争议[12]。③手术时机的选择与患者Ⅳ期乳腺癌预后相关。接受全身治疗后的患者更可能接受 ALNs 手术(54.2% *vs.* 45.8%)[26]。患者选择 ALND 的比例与诊断时间有关,诊断时间短于 9 个月的患者选择 ALND 的比例高于诊断时间超过 9 个月的患者[10]。然而,ALNs 手术时机与预后的关系尚不清楚。④如何合理的应用 ALNs 手术,选择合理的手术范围(SLNB 或 ALND),在改善预后的同时提高生存质量。由于肿瘤转移和长期的系统治疗,Ⅳ期乳腺癌患者的生活质量普遍较低,其心理健康与生活质量问题应引起高度重视。有研究显示,接受 ALNs 手术的乳腺癌患者更容易出现淋巴水肿、腋窝综合征、麻木、疼痛、肩关节活动受限等并发症,严重影响其生活质量[27]。Quinn 等[19]认为,与 SLNB 相比,ALND 没有延长患者生存期(20.2 个月 *vs.* 34.8 个月,$P=0.36$),可能是样本量太小造成的。随着治疗技术的改进,SLNB 在诊断腋窝状况方面与 ALND 表现出相似的准确性,且与 ALND 相比,SLNB 术后并发症的发生率较低,患者生存质量改善更明显[28]。因此,如果 SLNB 能提高Ⅳ期乳腺癌患者的生存率,可能意味着 SLNB 可以广泛应用于Ⅳ期乳腺癌治疗中,从而替代 ALND,达到改善Ⅳ期乳腺癌患者预后的同时提高其生存质量的目的。但这仍需要大样本的 RCTs 验证这些观点。

3.3 研究的局限性

本研究搜索了多个数据库 2020 年 5 月之前的数据,未发现与 ALNs 手术是否改善Ⅳ期乳腺癌患者预后相关的综述和 Meta 分析。同时,本研究还存在许多局限性:①本研究提取的数据均从公开的文章上获得,无法获得原始数据;②本研究仅纳入了 6 篇回顾性研究,代表性较低,研究意义十分局限;③统计分析结果

提示存在较大的异质性;④由于纳入的文献有限,无法进行更深层次的亚组分析和选择偏倚分析;⑤对预后的其他指标无法进行分析。

综上所述,本 Meta 分析证明相较于仅进行乳房手术,ALNs 手术对Ⅳ期乳腺癌患者预后的改善更为显著,作为局部治疗的一部分,ALNs 手术可以应用于Ⅳ期乳腺癌的常规治疗中。

[参考文献]

[1] Kitagawa D, Horiguchi S, Yamashita T, et al. Comparison of outcomes between women with de novo stage Ⅳ and relapsed breast cancer[J]. J Nippon Med Sch, 2014, 81(3): 139 - 147. doi: 10.1272/jnms.81.139.

[2] Li S, Zhao J, Zhu L, et al. Development and validation of a nomogram predicting the overall survival of stage Ⅳ breast cancer patients[J]. Cancer Med, 2017, 6(11): 2586 - 2594. doi: 10.1002/cam4.1224.

[3] 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. doi: 10.21873/invivo.11245.

[4] Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? [J]. Surgery, 2002, 132(4): 620 - 627. doi: 10.1067/msy.2002.127544.

[5] Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage Ⅳ disease is associated with improved survival[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(6): 1893 - 1899. doi: 10.1245/s10434 - 012 - 2844 - y.

[6] Wu SG, Li FY, Chen Y, et al. Therapeutic role of axillary lymph node dissection in patients with stage Ⅳ breast cancer: a population-based analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(3): 467 - 474. doi: 10.1007/s00432 - 016 - 2295 - 0.

[7] AlJohani B, AlMalik O, Anwar E, et al. Impact of surgery on survival in stage Ⅳ breast cancer[J]. Breast J, 2016, 22(6): 678 - 682. doi: 10.1111/tbj.12662.

[8] Ly BH, Vlastos G, Rapiti E, et al. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients[J]. Tumori, 2010, 96(6): 947 - 954.

[9] Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement[J]. Syst Rev, 2015, 4(1): 1. doi: 10.1186/2046 - 4053 - 4 - 1.

[10] Rao R, Feng L, Kuerer HM, et al. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage Ⅳ breast cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(6): 1696 - 1702. doi: 10.1245/s10434 - 008 - 9830 - 4.

[11] McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, et al. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients[J]. Am J Surg, 2009, 198(4): 511 - 515. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.06.011.

[12] Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage Ⅳ breast cancer at diagnosis? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(1): 39 - 45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.046.

[13] Lane WO, Thomas SM, Blitzblau RC, et al. Extent of axillary surgery in women with stage Ⅳ breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(52): 372. doi: 10.1245/s10434 - 018 - 6534 - 2.

[14] De wit A, Arbion F, Desille-Gbaguidi H, et al. Role of surgery in patients with synchronous metastatic breast cancer: is there a need for axillary lymph node removal? [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101771.

[15] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. Trials, 2007, 816. doi: 10.1186/1745 - 6215 - 8 - 16.

[16] Sun Y, Liao M, He L, et al. Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43): e8367. doi: 10.1097/md.0000000000008367.

[17] Desille-Gbaguidi H, Avigdor S, Body G, et al. Survival impact of primary site surgery on metastatic breast cancer patients at diagnosis[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019, 48(3): 171 - 177. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.10.014.

[18] 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[J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35(11): 1146 - 1151. doi: 10.1016/j.ejso.2009.03.012.

[19] Quinn EM, Kealy R, O'Meara S, et al. Is there a role for locoregional surgery in stage Ⅳ breast cancer? [J]. Breast, 2015, 24(1): 32 - 37. doi: 10.1016/j.breast.2014.10.009.

[20] Li X, Huang R, Ma L, et al. Locoregional surgical treatment improves the prognosis in primary metastatic breast cancer patients with a single distant metastasis except for brain metastasis[J]. Breast, 2019, 45: 104 - 112. doi: 10.1016/j.breast.2019.03.006.

[21] Lim SM, Kim JY, Park HS. Effect of primary tumor resection on overall survival in patients with stage Ⅳ breast cancer[J]. Breast J, 2019, 25(5): 908 - 915. doi: 10.1111/tbj.13344.

[22] Le Scodan R, Stevens D, Brain E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(9): 1375 - 1381. doi: 10.1200/jco.2008.19.5396.

[23] 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. doi: 10.1245/s10434 - 018 - 6494 - 6.

[24] 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 POSYTIVE trial[J]. Ann Surg, 2019, 269(6): 1163 - 1169. doi: 10.1097/sla.0000000000002771.

[25] 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. doi: 10.1016/s1470 - 2045(15)00135 - 7.

[26] 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. doi: 10.1097/sla.0000000000002621.

[27] Belmonte R, Messaggi-Sartor M, Ferrer M, et al. Prospective study of shoulder strength, shoulder range of motion, and lymphedema in breast cancer patients from pre-surgery to 5 years after ALND or SLNB[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(9): 3277 - 3287. doi: 10.1007/s00520 - 018 - 4186 - 1.

[28] Ballal H, Hunt C. Arm morbidity of axillary dissection with sentinel node biopsy versus delayed axillary dissection[J]. ANZ J Surg, 2018, 88(9): 917 - 921. doi: 10.1111/ans.14382.

(编辑:杨 颖)