乳腺癌脑转移患者的预后因素及生存预测列线图构建：一项单中心大样本回顾性研究

吴子声[1,2]，李 峰[1,2]，张会强[2]，周金妹[2]，吴雪雪[2]，陈佳欣[3]，杨斯茗[1,2]，张少华[2]，江泽飞[2]，王 涛[2,4,5]
[1]解放军医学院，北京 100853；[2]解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部，北京 100071；[3]北京生物医学工程研究所，北京 100071；[4]安徽医科大学，安徽合肥 230031；[5]南方医科大学第二临床医学院，广东广州 510515

摘要：背景 随着乳腺癌 (breast cancer, BC) 治疗手段的进步，越来越多患者整体生存期延长，随之而来的是乳腺癌脑转移 (breast cancer brain metastasis, BCBM) 的增加，但 BCBM 患者的预后整体仍然较差。**目的** 分析 BCBM 患者的预后因素，建立预测 BCBM 患者预后的临床列线图模型并评估其效能。**方法** 纳入 2001 年 1 月—2021 年 6 月于本中心诊断的 BCBM 患者，收其集临床病理特征，通过 Cox 回归分析确定患者预后因素，并建立预后预测列线图以预测 BCBM 患者 6 个月、1 年、2 年的生存率，通过 ROC 曲线和校准曲线对列线图的预测效能和校准度进行评价，采用 Bootstrap 方法进行内部验证。**结果** 总计纳入 700 例患者，确诊 BC 时的平均年龄为 43.77 岁，中位总生存期为 11 (95% *CI*: 9.8 ~ 12.2) 个月。多因素 Cox 回归显示，BCBM 患者较差预后与诊断 BC 时年龄＞48 岁 (*HR*=1.30, 95% *CI*: 1.09 ~ 1.56, *P*=0.003)、诊断 BCBM 时 KPS＜80(*HR*=1.34, 95% *CI*: 1.13 ~ 1.60, *P*=0.001)、分型为三阴性乳腺癌 (HR 阳性/HER2 阴性：*HR*=0.77, 95% *CI*: 0.60 ~ 0.98；HER2 阳性：*HR*=0.62, 95% *CI*: 0.50 ~ 0.77；*P*<0.001)、首发转移部位非脑 (*HR*=1.83, 95% *CI*: 1.44 ~ 2.32, *P*<0.001)、脑转移灶数目 ≥3 个 (*HR*=1.44, 95% *CI*: 1.20 ~ 1.72, *P*<0.001)、同时出现脑膜转移 (*HR*=1.53, 95% *CI*: 1.12 ~ 2.08, *P*=0.008)、诊断 BCBM 后未接受放疗 (*HR*=1.31, 95% *CI*: 1.10 ~ 1.57, *P*=0.003)、伴随肝转移 (*HR*=1.28, 95% *CI*: 1.07 ~ 1.52, *P*=0.006) 及伴随肺转移 (*HR*=1.19, 95% *CI*: 1.00 ~ 1.42, *P*=0.049) 独立关联。基于 Cox 回归构建预测 BCBM 患者生存率的列线图，其预测 6 个月、12 个月、24 个月生存的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.723、0.720、0.798，内部验证显示模型预测各时间段平均 AUC 均＞0.7，预测 6 个月、1 年、2 年生存的平均 AUC 及 95% *CI* 分别为：0.725(0.723 ~ 0.727)，0.723(0.721 ~ 0.725)，0.759(0.757 ~ 0.761)。校准曲线及决策曲线显示该模型具有良好精确度和临床获益。**结论** 本研究开发了一种性能良好的预测 BCBM 患者预后的列线图。诊断 BC 时的年龄、诊断 BCBM 时的 KPS、分子亚型、首发转移部位、脑转移灶数目是否≥3 个、是否伴随脑膜转移、是否接受放疗、是否伴随肝转移及是否伴随肺转移为 BCBM 患者预后的独立影响因素。

关键词： 乳腺癌；脑转移；预后；列线图；生存率
中图分类号： R737.9 **文献标志码：** A **文章编号：** 2095-5227(2024)05-0493-10
DOI： 10.12435/j.issn.2095-5227.2024.044
引用本文： 吴子声，李峰，张会强，等. 乳腺癌脑转移患者的预后因素及生存预测列线图构建：一项单中心大样本回顾性研究［J］. 解放军医学院学报，2024，45（5）：493-502.

Prognostic factors and construction of a survival prediction nomogram for patients with breast cancer brain metastasis: A single-center, large-sample retrospective study

WU Zisheng[1,2], LI Feng[1,2], ZHANG Huiqiang[2], ZHOU Jinmei[2], WU Xuexue[2], CHEN Jiaxin[3], YANG Siming[1,2], ZHANG Shaohua[2], JIANG Zefei[2], WANG Tao[2,4,5]
[1] Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [2] Senior Department of Oncology, the Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China; [3] Department of Genetic Engineering, Beijing Institute of Biotechnology, Beijing 100071, China; [4] Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China; [5] The Second Clinical Medicine of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China
Corresponding author: WANG Tao. Email: wangtao733073@163.com

Abstract: **Background** With the prolonged overall survival of breast cancer (BC) patients, the incidence of breast cancer brain metastasis (BCBM) is gradually increasing. However, the prognosis of BCBM patients remains significantly poor. **Objective** To analyze prognostic factors of patients with BCBM, establish and evaluate a clinical nomogram for predicting prognosis of BCBM patients. **Methods** Clinical data about patients diagnosed with BCBM at our center from January 2003 to June 2021 were retrospectively collected. Prognostic factors were determined using Cox regression analysis, and a prognostic nomogram model was developed to predict the survival of BCBM patients at 6 months, 1 year, and 2 years. The predictive performance and calibration of

收稿日期： 2024-02-17
作者简介： 吴子声，男，硕士，医师。Email: 93692242@qq.com
通信作者： 王涛，女，博士，主任医师，教授。Email: wangtao733073@163.com

the nomogram were evaluated using ROC curves and calibration plots, with internal validation performed using bootstrap methods. **Results** A total of 700 patients were enrolled. The mean age at diagnosis of BC was 43.77 years, and the median overall survival of patients was 11 months (95% *CI*: 9.8-12.2 months). Multivariable Cox regression analysis revealed that poor prognosis in BCBM patients was independently associated with older age (>48 years) at BC diagnosis (*HR*=1.30, 95% *CI*: 1.09-1.56, *P*=0.003), Karnofsky Performance Status (KPS) <80 at BCBM diagnosis (*HR*=1.34, 95% *CI*: 1.13-1.60, *P*=0.001), triple-negative breast cancer (HR-positive/HER2-negative: *HR*=0.77, 95% *CI*: 0.60-0.98; HER2-positive: *HR*=0.62, 95% *CI*: 0.50-0.77; *P*<0.001), non-brain site of first metastasis (*HR*=1.83, 95% *CI*: 1.44-2.32, *P*<0.001), number of brain metastases≥3 (*HR*=1.44, 95% *CI*: 1.20-1.72, *P*<0.001), leptomeningeal metastasis (*HR*=1.53, 95% *CI*: 1.12-2.08, *P*=0.008), not receiving radiotherapy after BCBM diagnosis (*HR*=1.31, 95% *CI*: 1.10-1.57, *P*=0.003), liver metastasis (*HR*=1.28, 95% *CI*: 1.07-1.52, *P*=0.006) and lung metastasis (*HR*=1.19, 95% *CI*: 1.00-1.42, *P*=0.049). A prognostic nomogram of BCBM patients was constructed, with area under the curve (AUC) values of 0.723, 0.720, and 0.798 at 6 months, 12 months, and 24 months, respectively. Internal validation demonstrated an average AUC >0.7 for each time period, the average AUCs and 95%*CI*s for predicting patients' survival at 6 months, 1 year and 2 years were 0.725 (0.723-0.727), 0.723 (0.721-0.725) and 0.759 (0.757-0.761), respectively. Calibration and decision curves indicated great accuracy and clinical utility of the model. **Conclusion** We have developed a prognostic nomogram with good performance for survival in BCBM patients. Age at BC diagnosis, KPS at BCBM diagnosis, molecular subtype, first metastatic site, number of brain metastases, presence of leptomeningeal metastasis, receipt of radiotherapy, presence of liver metastasis and lung metastasis are independent prognostic factors for breast cancer patients with brain metastasis.

Keywords: breast cancer; brain metastases; prognosis; nomograms; survival rate

Cited as: Wu ZSH, Li F, Zhang HQ, et al. Prognostic factors and construction of a survival prediction nomogram for patients with breast cancer brain metastasis: A single-center, large-sample retrospective study［J］. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45（5）: 493-502.

乳腺癌 (breast cancer，BC) 是全球发病率最高的肿瘤之一，其新发病例占女性所有癌症的31%，死亡数占女性癌症死亡总数的 15%[1]。我国乳腺癌发病率及死亡率均居恶性肿瘤前列[2]。超过 30%～40% 的早期乳腺癌患者会发生远处转移，脑是最常见的转移部位之一，其发生率为 10%～16%，而人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2，HER2) 阳性和三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer，TNBC) 患者可达 30%～50%[3]。

随着化疗、靶向、免疫检查点抑制剂等药物的发展以及治疗手段的不断丰富，晚期乳腺癌患者的总体生存时间显著延长，发生脑转移的患者也逐渐增加，但乳腺癌脑转移 (breast cancer brain metastasis，BCBM) 患者生存时间并无明显改善，预后仍然较差。研究显示，BCBM 患者中位生存时间为 7～8 个月，仅 25% 的患者生存期超过 2 年[4]。目前 BCBM 的主要治疗方式仍是局部治疗，包括手术、放疗等方法，具体选择取决于临床表现和脑转移灶的数量，但多为姑息性治疗。此外，BCBM 患者不同的临床特征对生存有不同的影响，导致不同患者的生存有较大差异。因此，迫切需要准确的预后预测模型来回答 BCBM 患者对生存的担忧，并帮助优化他们的治疗策略。

既往研究显示，BCBM 患者的预后与分子亚型相关，HER2 阳性患者和 TNBC 患者脑转移的死亡风险显著高于激素受体 (hormone receptor，HR) 阳性/HER2 阴性患者[5]。年龄、卡氏功能状态 (Karnofsky Performance Status，KPS) 评分、脑转移灶数量、是否首发脑转移等基线特征也可能与脑转移预后相关，一些研究者也基于上述因素开发了一些 BCBM 生存预测模型，但这些模型缺少中国患者的数据验证且精度不高[6-12]。国内的一些关于 BCBM 预后因素的小样本回顾性研究结果也不尽相同[13-16]。因此需要更为精确的模型预测中国 BCBM 患者的预后。本研究旨在利用本中心 700 例 BCBM 患者的临床资料，分析影响 BCBM 患者预后的变量，建立临床特征列线图预测 BCBM 患者 6 个月、1 年、2 年的生存率，从而为了解 BCBM 患者的预后提供依据，并为指导 BCBM 患者治疗提供一定的参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通过电子病历系统回顾性收集 2001 年 1 月—2021 年 6 月就诊于解放军总医院第五医学中心乳腺肿瘤科的 BCBM 患者。

纳入标准：(1) 组织学或病理学检查确诊的乳腺癌患者；(2) 经病理学证实为 BCBM，或经影像学检查 (MRI/CT) 提示脑转移瘤且由经验丰富的肿瘤和放射专科医师确认；(3) 随访资料完整。

排除标准：(1) 存在原发性颅内肿瘤或合并其他原发恶性肿瘤；(2) 病历资料缺失。

本回顾性研究经解放军总医院第五医学中心伦理委员会批准，豁免伦理审查。

1.2 数据分析

1.2.1 观察指标及随访 终点指标为脑转移后总生存期 (brain metastases overall survival，BMOS)，定义为诊断 BCBM 后至死亡或末次随访的时间；以及患者 6 个月、1 年、2 年的生存率。所有患者采用门诊、住院或电话随访，末次随访时间为 2023 年 3 月。

1.2.2 预测因素的变量选择 收集并选择所有患者的以下临床病理特征进行分析：诊断 BC 及 BCBM 时的年龄、TNM 分期 [根据美国癌症联合委员会 (American Journal of Critical Care，AJCC) 第 8 版乳腺癌分期标准进行]，诊断 BCBM 时的月经状态、KPS 评分、分子亚型、首发转移部位、脑转移病灶数量、是否伴脑膜转移、内脏转移情况、伴随症状，以及在诊断后 1 个月内是否接受颅内放疗，包括全脑放疗 (whole brain radiation therapy，WBRT)、立体定向放疗 (stereotactic radiotherapy，SRT)、立体定向放射外科 (stereotactic radiosurgery，SRS)。分子亚型分为 HER2 阳性 (包括 HR 阳性和 HR 阴性)、HER2 阴性/HR 阳性以及 TNBC。年龄为连续变量，KPS 评分亦被视为连续变量。

1.2.3 列线图构建与评估 对所有患者进行模型构建：

(1) 因变量为 BMOS，对每个特征均进行影响因素分析。将单因素回归分析有显著统计学差异以及临床观察中可能影响生存的特征作为多因素 Cox 回归的候选变量，并使用向前逐步回归方法进行筛选，得出最终的 Cox 比例风险模型。

(2) 使用列线图进行模型可视化，以预测患者 6 个月、1 年和 2 年生存率。由每个独立关联变量对应各自的分值，求和得到每个患者对应的总分值，根据总分值的相应风险值进行生存率预测。

⑶ 模型的评估：通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic，ROC) 曲线和曲线下面积 (area under curve，AUC) 值评估模型的敏感度和特异度。使用校准曲线评价预测结果与实际结果的一致性。决策曲线分析 (decision curve analysis，DCA) 评估模型的临床应用价值。通过 Bootstrap 方法重构模型 1 000 次以进行内部验证，并得出平均 AUC 和置信区间。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 20.0 和 R 4.2.1 进行统计分析。连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示，分类变量以例数 (百分比) 表示。使用 Cox 回归分析确定与 BCBM 患者 BMOS 相关的独立关联因素，计算风险比 (hazard ratio，*HR*) 和 95% *CI*，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用 Maxstat 包计算年龄的最佳截断值。使用 Rms 包构建列线图模型和校准曲线分析并进行可视化；使用 timeROC 包进行 ROC 分析，ggplot2 进行可视化；使用 ggDCA 包进行 DCA 分析及可视化。使用 Boot 包进行 Bootstrap 重采样。

2 结果

2.1 患者一般及临床特征

共纳入满足条件者 700 例，均为女性，确诊 BC 时的平均年龄为 (43.77 ± 10.07) 岁。具体人口统计学特征见表 1。由其知：

所有分子亚型中 HER2 阳性患者最多 (n=347，49.7%)，然后为 HER2 阴性/HR 阳性 (n=211，30%)、TNBC(n=132，18.9%)。诊断乳腺癌时分期：Ⅱ期 (48.9%)、Ⅲ期 (23.9%) 较多，Ⅰ期 (12.7%)、Ⅳ期 (9.9%) 较少。浸润性导管癌 (92.7%) 为最常见病理类型，浸润性小叶癌 (3.7%)、混合性癌 (0.7%) 及其他病理类型较少见。所有患者中，128 例 (18.3%) 以脑为首发转移部位，大部分患者发生脑转移时

表 1 患者特征 (例，%)

Tab. 1 Characteristics of the included patients (n, %)

指标	总人群(n=700)	指标	总人群(n=700)
诊断BC时平均年龄/(岁，$\bar{x}\pm s$)	43.77 ± 10.07	首发转移部位	
诊断BCBM时平均年龄/(岁，$\bar{x}\pm s$)	48.09 ± 10.21	脑	128(18.3)
KPS评分		其他	572(81.7)
≥80	428(61.1)	BM数量	
＜80	272(38.9)	1	189(27.0)
月经状态		2	48(6.9)
绝经前	498(71.0)	≥3	454(64.8)
绝经后	202(29.0)	未知	9(1.3)
分期		脑膜转移	
Ⅰ	89(12.7)	有	56(8.0)
Ⅱ	342(48.9)	无	644(92.0)
Ⅲ	167(23.9)	神经系统症状	
Ⅳ	69(9.9)	有	296(42.3)
未知	33(4.6)	无	395(56.4)
组织学类型		未知	9(1.3)
浸润性导管癌	649(92.7)	颅外转移部位	
浸润性小叶癌	26(3.7)	肝	351(50.1)
混合性癌	5(0.7)	肺	386(55.1)
其他	20(2.9)	骨	446(63.7)
分子亚型		淋巴结	431(61.6)
HER2阴性/HR阳性	211(30.0)	胸壁	183(26.1)
HER2阳性	347(49.7)	骨髓	34(4.9)
TNBC	132(18.9)	接受颅内放疗	
未知	10(1.4)	是	489(69.9)
		否	211(30.1)

即为多发转移 (≥3 个)(n=454，64.8%)。有 56 例 (8.0%) 患者诊断脑转移时存在软脑膜转移。296 例 (42.3%) 患者诊断脑转移时合并中枢神经系统压迫症状，主要包括头晕、头痛、恶心呕吐等 1 项或多项脑神经受损等症状。确诊脑转移时颅外转移部位包括肝转移 351 例 (50.1%)、肺转移 386 例 (55.1%)、骨转移 446 例 (63.7%)、淋巴结转移 431 例 (61.6%)、胸壁及软组织转移 183 例 (26.1%)、骨髓转移 34 例 (4.9%)。在确诊脑转移后，489 例患者 (69.9%) 接受颅内放疗。

2.2　患者预后及预后因素分析

截至末次随访时，入组患者共有 607 例死亡，中位总生存期 11 个月 (95% *CI*：9.8 ~ 12.2 个月)。计算得出诊断 BC 时年龄的最佳截断值为 48 岁，诊断 BCBM 时年龄的最佳截断值为 45 岁，KPS 的最佳截断值为 80。单因素回归分析结果显示，HR 阳性/HER2 阴性 (*HR*=0.73，95% *CI*：0.58 ~ 0.92，*P*=0.009) 及 HER2 阳性 (*HR*=0.64，95% *CI*：0.52 ~ 0.79，*P*＜0.001) BCBM 患者的预后均显著优于 TNBC 患者。除此之外，诊断 BC 时年龄较大 (*HR*=1.31，95% *CI*：1.10 ~ 1.55，*P*=0.002)、体能状态较差 (*HR*=1.43，95% *CI*：1.21 ~ 1.69，*P*＜0.001)、脑转移灶 3 个及以上 (*HR*=1.50，95% *CI*：1.27 ~ 1.79，*P*＜0.001)、同时存在脑膜转移 (*HR*=1.92，95% *CI*：1.43 ~ 2.53，*P*＜0.001)、诊断后未接受颅内放疗 (*HR*=1.50，95% *CI*：1.26 ~ 1.78，*P*＜0.001) 均与患者较短的 BMOS 显著相关。其他变量如首发转移部位、内脏转移情况、颅外转移器官个数等亦显示与患者生存的密切相关。另外本研究观察到诊断脑转移时是否处于绝经状态与 BMOS 相关，未处于绝经状态的患者诊断脑转移后生存更好 (*HR*=0.80，95% *CI*：0.67 ~ 0.95，*P*=0.010)；而诊断脑转移时的年龄对 BMOS 无明显影响。进一步多因素 Cox 回归分析结果显示，诊断 BC 时年龄、KPS、分子分型、首发转移部位、脑转移灶数目是否≥3 个、是否脑膜转移、是否接受放疗、是否伴随肝转移及是否伴随肺转移为 BCBM 患者预后的独立影响因素 (图 1)。具体结果如表 2 所示。

2.3　生存预测列线图的开发与评估

利用上述有意义的临床因素开发了预测 BCBM 患者生存的列线图 (图 2)。生成 ROC 曲线 (图 3) 和校准曲线 (图 4) 以评估该预后模型的预测性能。并重构 1 000 次模型获得预测不同时间段生存率的平均 AUC 及 95% *CI*(图 5)。

ROC 曲线显示，预测 BCBM 患者 6 个月、1 年、2 年生存率的 AUC 值均达到 0.72 以上，分别为 0.723、0.720、0.798，表明该模型具有较高的敏感度和特异度。校准曲线显示该模型的预测结果与实际结果十分接近，证明该预测模型精度良好。

决策曲线 (图 6) 显示，当风险阈值处于 0.3 ~ 0.8 时该模型预测 6 个月、1 年、2 年生存率均有临床获益，预测半年和 1 年生存率有临床获益的风险阈值区间最宽。这些结果表明该预测模型的临床获益具有普遍性。

重构结果显示，得出的预测各个时间段生存率的平均 AUC 均为 0.7 以上，预测 6 个月、1 年、2 年生存率的平均 AUC 及 95% *CI* 分别为 0.725(0.723 ~ 0.727)、0.723(0.721 ~ 0.725)、0.759 (0.757 ~ 0.761)。平均 AUC 值与训练队列原始样本构成的模型 AUC 值几乎一致，证明该模型稳定性良好，并不依赖于样本的个例特点。

3　讨论

脑转移仍是晚期乳腺癌的一个特殊挑战，约 50% 的患者死因与脑转移相关[17]。本研究回顾性

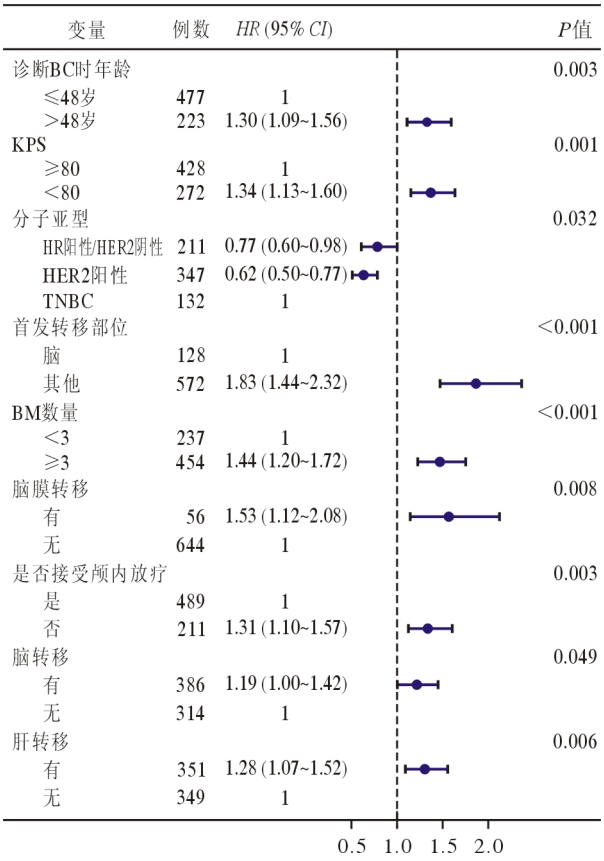

图 1　BCBM 患者潜在预后因素的森林图

Fig.1　Forest plot for the potential prognostic factors of BCBM patients

表 2 BCBM 患者潜在预后因素的 Cox 回归分析

Tab. 2 Cox regression analysis for potential prognostic factors of BCBM patients

指标	例数	OS/[月，*M*(95% *CI*)]	单因素分析		多因素分析	
			HR (95% *CI*)	*P*值	*HR* (95% *CI*)	*P*值
诊断BC时年龄						
≤48岁	477	12.0(10.7～13.3)	1		1	
＞48岁	223	8.0(6.9～9.1)	1.31(1.10～1.55)	0.002	1.30(1.09～1.56)	0.003
KPS评分						
≥80	428	13.0(11.6～14.4)	1		1	
＜80	272	7.0(5.6～8.4)	1.43(1.21～1.69)	＜0.001	1.34(1.13～1.60)	0.001
分子亚型						
HR阳性/HER2阴性	211	11.0(8.8～13.2)	0.73(0.58～0.92)	0.009	0.77(0.60～0.98)	0.032
HER2阳性	347	13.0(11.4～14.6)	0.64(0.52～0.79)	＜0.001	0.62(0.50～0.77)	＜0.001
TNBC	132	7.0 (5.7～8.3)	1		1	
首发转移部位						
脑	128	16.0(10.5～21.5)	1		1	
其他	572	9.0(7.9～10.1)	2.04(1.63～2.55)	＜0.001	1.83(1.44～2.32)	＜0.001
BM数目						
＜3	237	14.0(12.2～15.8)	1		1	
≥3	454	9.0(7.8～10.2)	1.50(1.27～1.79)	＜0.001	1.44(1.20～1.72)	＜0.001
脑膜转移						
有	56	4.0(2.2～5.8)	1.92(1.43～2.53)	＜0.001	1.53(1.12～2.08)	0.008
无	644	11.0(9.8～12.2)	1		1	
神经系统症状						
有	296	9.0(7.4～10.6)	1.12(0.96～1.32)	0.154		0.076
无	395	11.0(9.3～12.7)	1			
接受颅内放疗						
是	489	12.0(10.7～13.3)	1		1	
否	211	8.0(6.9～9.1)	1.50(1.26～1.78)	＜0.001	1.31(1.10～1.57)	0.003
诊断BM时年龄						
≤45岁	259	12.0(10.1～13.9)	1			
＞45岁	441	10.0(8.7～11.3)	1.06(0.90～1.25)	0.512		
肺转移						
是	386	9.0(7.6～10.4)	1.33(1.13～1.57)	＜0.001	1.19(1.00～1.42)	0.049
否	314	12.0(10.3～13.7)	1		1	
肝转移						
是	351	9.0(7.6～10.4)	1.42(1.20～1.67)	＜0.001	1.28(1.07～1.52)	0.006
否	349	12.0(10.0～14.0)	1		1	
骨转移						
是	446	9.0(7.8～10.2)	1.37(1.15～1.61)	＜0.001		0.305
否	254	13.0(10.8～15.2)	1			
淋巴结转移						
是	431	10.0(8.7～11.3)	1.17(0.99～1.38)	0.060		0.977
否	269	11.0(8.6～13.4)	1			
颅外转移器官数						
0	36	22.0(0～51.5)	1			
1	92	15.0(12.2～17.8)	1.70(1.10～2.63)	0.024		0.616
≥2	572	9.0(7.9～10.1)	2.43(1.66～3.55)	＜0.001		0.568
月经状态						
绝经后	202	8.0(6.7～9.3)	1.26(1.05～1.50)	0.010		0.588
绝经前	498	11.0(9.7～12.3)	1			
分期						
Ⅰ	89	12.0(7.2～16.8)	1			
Ⅱ	342	10.0(8.6～11.4)	1.06(0.83～1.35)	0.665		

续表 2

指标	例数	OS/[月，*M*(95% *CI*)]	单因素分析		多因素分析	
			HR (95% *CI*)	*P*值	*HR* (95% *CI*)	*P*值
Ⅲ	167	10.0(7.6～12.4)	1.00(0.76～1.31)	0.996		
Ⅳ	69	14.0(4.7～23.3)	0.75(0.53～1.06)	0.107		
组织学类型						
浸润性导管癌	649	11.0(9.8～12.2)	1			
混合性癌	5	5.0(0.7～9.3)	0.63(0.23～1.72)	0.363		
浸润性小叶癌	26	7.0(4.5～9.5)	1.33(0.88～2.02)	0.181		
其他	20	16.0(0.3～31.7)	0.64(0.38～1.06)	0.084		

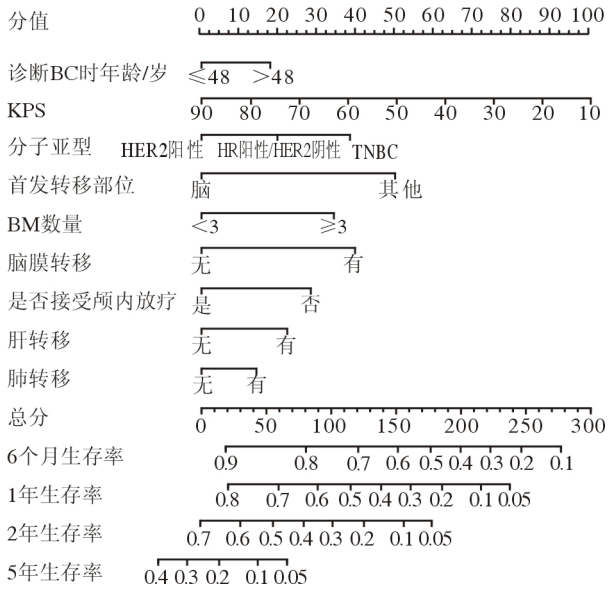

图 2　预测 BCBM 患者 6 个月、1 年、2 年和 5 年总生存的列线图

Fig.2　Nomograms for predicting 6-month, 1-year, 2-year and 5-year overall survival of BCBM patients

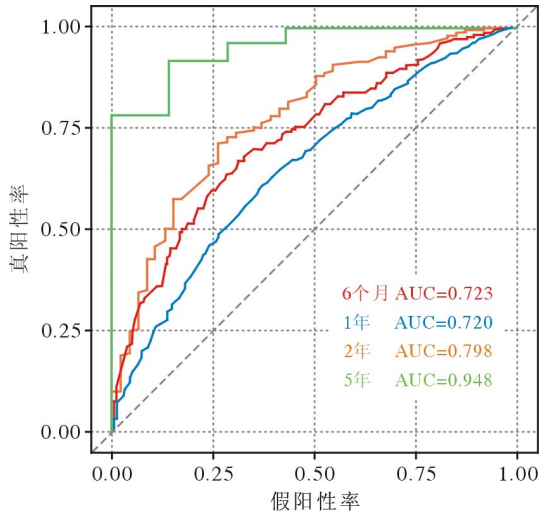

图 3　列线图预测 BCBM 患者 6 个月、1 年、2 年和 5 年总生存的受试者工作特征曲线

Fig.3　ROC curves of the nomograms for predicting 6-month, 1-year, 2-year, and 5-year overall survival of BCBM patients

分析了本中心 700 例 BCBM 患者的临床资料，是国内迄今为止较大规模的 BCBM 患者数据，分析了患者的临床特征和预后因素，并基于此开发了一种列线图预测 6 个月、1 年和 2 年的生存率。

本研究对纳入的患者进行了生存分析，结果显示 700 例患者总体中位 BMOS 为 11 个月。40 年前，DiStefano 等[18]在一项对 101 例 BCBM 患者的研究中报告了 BMOS 仅为 4 个月。Altundag 等[19]报告的 1994 年至 2004 年在 M.D.安德森癌症中心 (MDACC) 诊断的 420 例患者的 BMOS 为 6.8 个月。本研究中，即使预后最差的三阴性乳腺癌的 BMOS 也高于之前发表的 MDACC 数据，更好数据的背后可能有赖于医疗技术的进步，包括更敏感的检查手段和更有效的治疗方式，尤其是对于 HER2 阳性这一亚型而言。值得注意的是，本研究中纳入了更多脑转移病灶数目较多的患者 (多发脑转移占 64.8%) 和脑膜转移的患者，且近一半患者同时伴有神经系统症状及颅外多器官转移，危险程度相对较高。

本研究收集了一些与 BCBM 患者生存可能有关的变量，并在本研究中进行单因素及多因素分析，结果发现年龄、KPS 评分、分子分型、首发转移部位、脑转移灶数目、脑膜转移、是否接受放疗、是否伴随肝转移以及是否伴随肺转移等变量与患者生存显著相关，这些结果在既往一些研究中分别被证明[10,20-23]。分子亚型对 BCBM 患者临床转归有显著影响。本研究表明，HR 阳性/HER2 阴性、HER2 阳性、TNBC 脑转移患者中位 BMOS 分别为 11 个月、13 个月、7 个月，TNBC 患者 BMOS 与 HR 阳性/HER2 阴性及 HER2 阳性患者均有显著差异，预后最差。而 HER2 阳性患者与 HR 阳性/HER2 阴性患者相比，中位 BMOS 更长，但二者并无显著差异。多因素分析进一步显示，HER2 阳性 BCBM 患者死亡风险较 TNBC 更低 (*HR*=0.61，95% *CI*：0.49～0.77，*P*＜0.001)，可能是由于抗 HER2 系统治疗的获益。HR 阳性/HER2 阴性则与 TNBC 无统计学差异 (*HR*=0.79，95% *CI*：0.62～1.00，*P*=0.053)，这也与之前的研

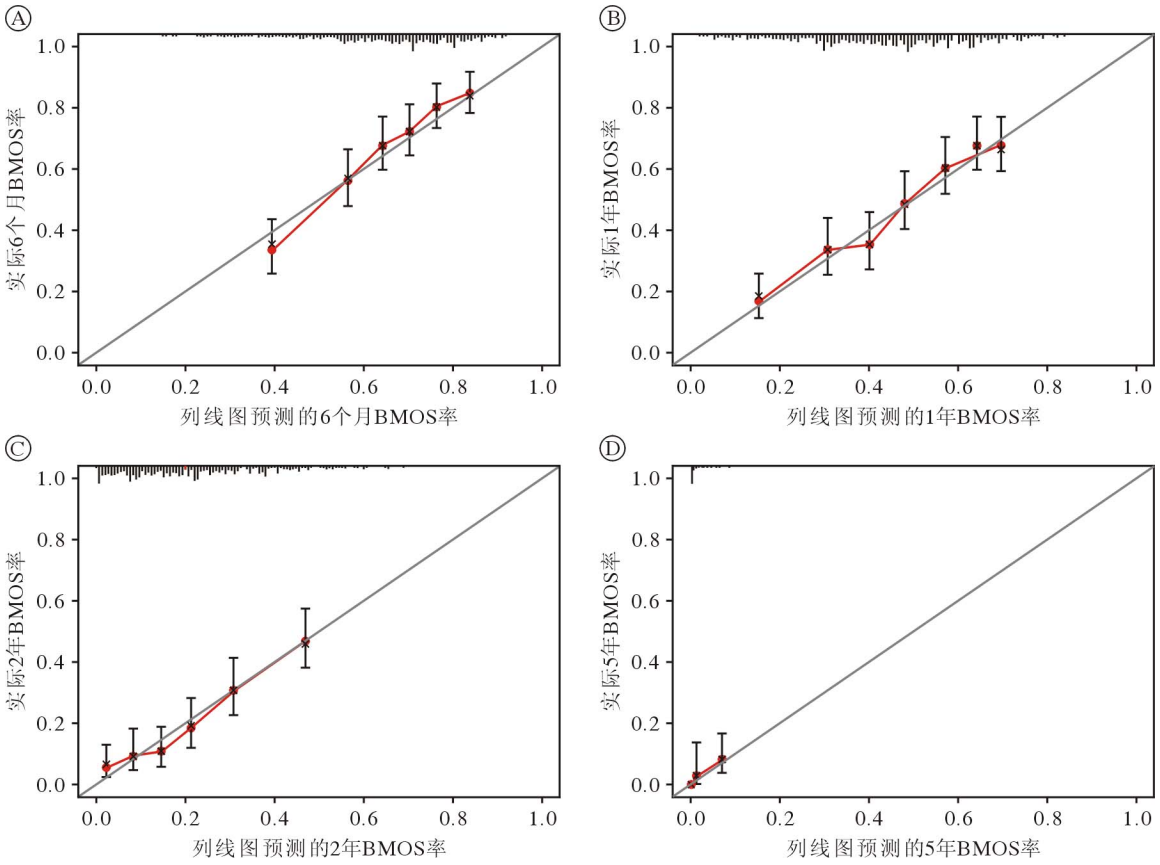

图 4 列线图预测 BCBM 患者总生存的校准曲线

Fig.4 Calibration curves of the nomogram for predicting overall survival of BCBM patients

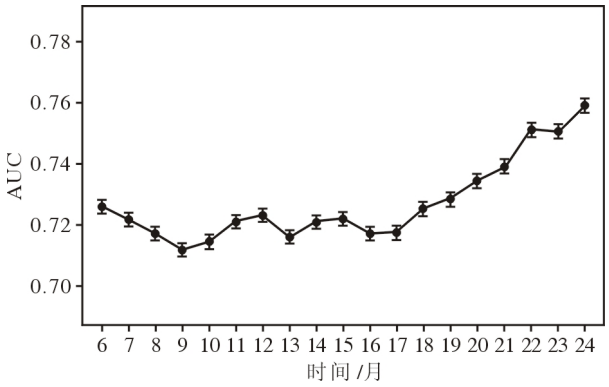

图 5 AUC 随时间变化趋势图

Fig.5 Trend plot of AUC over time

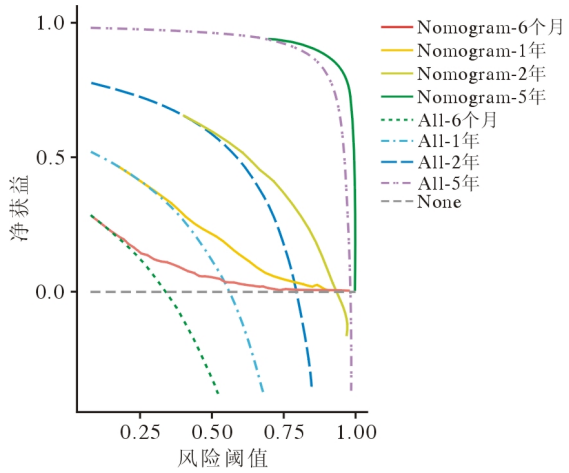

图 6 列线图预测 6 个月、1 年、2 年和 5 年 BCBM 患者总生存的决策曲线分析

Fig.6 Decision curve analysis of the nomogram for predicting 6-month, 1-year, 2-year, and 5-year overall survival of BCBM patients

究相近[5,24]。较大的年龄被认为与不良预后有关，本研究显示脑转移患者预后风险随年龄变化，年龄大于 48 岁的患者预后相对较差，这与文献报道相符[23]。年轻患者由于更好的体能状态且合并症更少，可以更好耐受治疗，所以预后更好。脑膜转移 (leptomeningeal metastasis，LM) 被认为与较短的生存期显著相关，诊断后中位生存约为 4 个月[25-26]。针对 LM 的研究尚不充分，其发生机制不明确，且目前没有标准的治疗方法。既往一些研究显示 HER2 阴性表达的 LM 患者预后更差，可能与更少的全身和鞘内注射治疗有关[25]。因此，后续应当对 HER2 表达状态对 LM 的影响进行进一步的研究。

局部放疗目前仍然是治疗 BCBM 的支柱。目前，BCBM 的放疗方式主要包括 SRT/SRS、联合或不联合海马回保护的 WBRT。既往研究显示，接受放疗可显著降低颅内复发风险[27]。本研究显

示，在诊断 BCBM 后接受颅内放疗与未接受颅内放疗患者中位 BMOS 分别为 12 个月、8 个月（$P<0.001$），颅内放疗与 BM 患者更好的生存率显著相关，与既往文献报道相符[8]。近年来，随着一些新型抗 HER2 类和其他药物以及一些纳入 BCBM 患者的重要临床研究相继问世，BCBM 的药物治疗被证明是有效的，尤其是 HER2 阳性 BCBM[28-32]。因此，未来研究应进一步探索 BCBM 患者接受放疗与全身药物治疗的选择与时序问题，以进一步改善 BCBM 患者预后。

本研究中无症状患者占 56%。目前关于无症状脑转移研究较少，一些回顾性数据表明，无症状患者的生存期可能比有症状患者更长[33-34]。然而是否需要对无症状的 BC 患者增加 BM 筛查仍存在争议。Pestalozzi 等[35]分析了 9 524 例患者，也未能确定符合常规筛查无症状脑转移的人群。Komorowski 等[36]分析了 33 项相关的回顾性研究，得出结论为无法证明对无远处转移的 BC 患者进行 BM 筛查的获益，但由于转移性 HER2 阳性或 TNBC 患者有症状脑转移的发生率较高，因此对该部分人群进行无症状 BM 的筛查可能是合理的。目前缺乏对无症状 BM 进行筛查的前瞻性研究。在本研究中，无症状脑转移患者的中位 BMOS（11 个月，95% *CI*：9.3 ~ 12.7）相比有症状患者（9 个月，95% *CI*：7.4 ~ 10.6）更长，但两组间死亡风险无统计学差异（*HR*=0.89，95% *CI*，0.76 ~ 1.05，*P*=0.154），在多因素分析中也是如此。由于 BC 患者发生 BM 的时间以及诊断 BCBM 后的生存因不同亚型而异，大多数 TNBC 患者出现 BM 较早，在发生 BM 后预后显著更差[37-38]。因此，作者认为有必要进一步开展对无症状患者进行筛查的前瞻性研究。

列线图是一种精确的预测模型，已被构建用于预测恶性肿瘤患者的复发、转移、治疗反应和预后，帮助医师预测临床相关事件的可能性。由于脑转移患者生存时间较短，良好的预测模型可以促进医师和患者之间的有效沟通，识别高风险患者，有助于医师帮助 BCBM 患者选择治疗方式，对 BCBM 患者入组临床研究也有着重要意义。既往研究开发的预后模型中缺少基于大规模中国患者队列的数据，本研究利用单中心较大规模中国 BCBM 患者的临床病理特征，开发了一种预后列线图以预测 BCBM 患者的 BMOS，使用了 ROC 曲线及 AUC、校准曲线和决策曲线以评估模型的性能。预测 BCBM 患者 6 个月、1 年、2 年生存率的 AUC 值分别为 0.723、0.720、0.798。根据以前的研究，AUC＞0.7 的列线图被认为具有可接受的敏感度和特异性[39]。此外，校准曲线观测到模型预测值与实际结果的一致性，决策曲线证明该预测模型在 6 个月、1 年及 2 年生存率的预测中可以为临床带来良好的收益。经内部验证得到的预测不同时间段生存率的平均 AUC 与原始训练样本得出的数据几乎一致，证明了模型的可靠性。因此，本研究中构建的列线图被证明其通过临床病理学特征在预测 BCBM 患者的预后方面具有优异的区分度、稳定性和临床实用性，希望能对临床医师识别较高死亡风险的 BCBM 患者从而帮助他们制定治疗策略提供有效的帮助。如对于亚型为 TNBC，BM 数量较多，KPS 评分＜70 且伴多处内脏转移的老年患者，根据列线图得出其生存期达到 6 个月的概率仅为 20% 左右，达到 1 年的概率不足 5%，则对症支持治疗和人文关怀至关重要；而对于预后较好的患者，如 HER2 阳性，BM 数量较少，KPS 评分＞70 的患者，其生存达到 6 个月的概率超过 60%，则该患者可以考虑接受更为积极的治疗，如局部治疗联合全身治疗，以期最大程度延长生存[40]。

本研究仍存在一定的局限性：(1) 回顾性研究，数据收集存在偏倚；(2) 研究数据只来自解放军总医院第五医学中心单一机构，代表性有限，未来会考虑纳入不同机构的数据并加入外部验证；(3) 纳入人群时间跨度较长，由于治疗方法的变革，不同时期的不同亚型患者的生存数据可能有差异，导致数据偏差，未来研究会进一步针对不同亚型 BCBM 患者的治疗方式进行更深入的生存分析；(4) 一些血液学指标以及影像学的变量也可能对 BCBM 患者的生存造成影响，未来研究会将更多潜在的预后因素纳入模型；(5) 仅对 BCBM 患者生存与预后因素进行了相关性分析，对上述预后因素之间以及与 BCBM 之间是否存在因果关系尚有待后续深入研究。

总之，本研究基于单中心较大样本量数据，发现对于诊断 BCBM 的患者，诊断 BC 时年龄较大，诊断 BM 时体能状况较差、TNBC、首发转移部位非脑、脑转移灶数量≥3 个、脑膜转移、诊断后未接受颅内放疗、伴随肝转移及伴随肺转移与较差的生存显著相关。此外建立并验证了预测 BCBM 患者预后的列线图，可以帮助临床医师评估患者高死亡风险，并制定合适的治疗策略。

作者贡献 吴子声：论文撰写，数据统计分

析；李峰：论文撰写，数据统计分析；张会强：数据统计分析；周金妹：数据统计；吴雪雪：数据统计；陈佳欣：数据统计；杨斯茗：数据统计；张少华：指导分析；江泽飞：指导分析；王涛：指导分析，审改文稿。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取，Email：93692242@qq.com。

参考文献

1 Siegel R，Miller K，Wagle NS，et al. Cancer statistics，2023［J］. CA A Cancer J Clin，2023，73：17-48.

2 Xia CF，Dong XS，Li H，et al. Cancer statistics in China and United States，2022：profiles，trends，and determinants［J］. Chin Med J，2022，135（5）：584-590.

3 Kuksis M，Gao YZ，Tran W，et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer：a systematic review and meta-analysis［J］. Neuro Oncol，2021，23（6）：894-904.

4 Witzel I，Laakmann E，Weide R，et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry［J］. Eur J Cancer，2018，102：1-9.

5 Darlix A，Louvel G，Fraisse J，et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence，kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort［J］. Br J Cancer，2019，121（12）：991-1000.

6 Laakmann E，Witzel I，Neunhöffer T，et al. Characteristics of patients with brain metastases from human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer：subanalysis of Brain Metastases in Breast Cancer Registry［J］. ESMO Open，2022，7（3）：100495.

7 Kim JS，Kim K，Jung W，et al. Novel prognostic classification predicts overall survival of patients receiving salvage whole-brain radiotherapy for recurrent brain metastasis from breast cancer：a recursive partitioning analysis （KROG 16-12）［J］. Breast，2021，60：272-278.

8 Liu Q，Kong XY，Wang ZZ，et al. NCCBM，a nomogram prognostic model in breast cancer patients with brain metastasis［J］. Front Oncol，2021，11：642677.

9 Xiong Y，Cao H，Zhang YQ，et al. Nomogram-predicted survival of breast cancer brain metastasis：a SEER-based population study［J］. World Neurosurg，2019，128：e823-e834.

10 Sperduto PW，Mesko S，Li J，et al. Beyond an updated graded prognostic assessment （breast GPA）：a prognostic index and trends in treatment and survival in breast cancer brain metastases from 1985 to today［J］. Int J Radiat Oncol Biol Phys，2020，107（2）：334-343.

11 Huang Z，Sun B，Wu SK，et al. A nomogram for predicting survival in patients with breast cancer brain metastasis［J］. Oncol Lett，2018，15（5）：7090-7096.

12 Weykamp F，El Shafie RA，König L，et al. Validation of nine different prognostic grading indexes for radiosurgery of brain metastases in breast cancer patients and development of an all-encompassing prognostic tool［J］. Front Oncol，2020，10：1557.

13 Xiao WK，Li XR，Yang AL，et al. Analysis of prognostic factors affecting the brain metastases free survival and survival after brain metastases in breast cancer［J］. Front Oncol，2020，10：431.

14 Li YQ，Li Q，Mo HN，et al. Incidence，risk factors and survival of patients with brain metastases at initial metastatic breast cancer diagnosis in China［J］. Breast，2021，55：30-36.

15 熊斯怡，万安弟，王成，等. 乳腺癌脑转移患者预后影响因素分析及预测模型的初步构建［J］. 陆军军医大学学报，2023，45（18）：1974-1982.

16 Niu LM，Lv HM，Zhang MW，et al. Clinical diagnosis and treatment of breast cancer with brain metastases and establishment of a prognostic model：a 10-year，single-center，real-world study of 559 cases［J］. Ann Transl Med，2021，9（16）：1331.

17 Berghoff AS，Schur S，Füreder LM，et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers［J］. ESMO Open，2016，1（2）：e000024.

18 DiStefano A，Yong Yap Y，Hortobagyi GN，et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases［J］. Cancer，1979，44（5）：1913-1918.

19 Altundag K，Bondy ML，Mirza NQ，et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 420 metastatic breast cancer patients with central nervous system metastasis［J］. Cancer，2007，110（12）：2640-2647.

20 Gonzalez H，Mei WB，Robles I，et al. Cellular architecture of human brain metastases［J］. Cell，2022，185（4）：729-745.e20.

21 Witzel I，Oliveira-Ferrer L，Pantel K，et al. Breast cancer brain metastases：biology and new clinical perspectives［J］. Breast Cancer Res，2016，18（1）：8.

22 Pedrosa RMSM，Mustafa DA，Soffietti R，et al. Breast cancer brain metastasis：molecular mechanisms and directions for treatment［J］. Neuro Oncol，2018，20（11）：1439-1449.

23 Li CF，Liu MJ，Zhang YB，et al. Novel models by machine learning to predict prognosis of breast cancer brain metastases［J］. J Transl Med，2023，21（1）：404.

24 Jin J，Gao Y，Zhang J，et al. Incidence，pattern and prognosis of brain metastases in patients with metastatic triple negative breast cancer［J］. BMC Cancer，2018，18（1）：446.

25 Carausu M，Carton M，Darlix A，et al. Breast cancer patients treated with intrathecal therapy for leptomeningeal metastases in a large real-life database［J］. ESMO Open，2021，6（3）：100150.

26 Znidaric T，Gugic J，Marinko T，et al. Breast cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease：10-year results of a national cohort with validation of prognostic indexes［J］. Breast J，2019，25（6）：1117-1125.

27 Kocher M，Soffietti R，Abacioglu U，et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases：results of the EORTC 22952-26001 study［J］. J Clin Oncol，2011，29（2）：134-141.

28 Kabraji S，Ni J，Sammons S，et al. Preclinical and clinical efficacy of trastuzumab deruxtecan in breast cancer brain metastases［J］. Clin Cancer Res，2023，29（1）：174-182.

29 Yan M，Ouyang QC，Sun T，et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases （PERMEATE）：a multicentre，single-arm，two-cohort，phase 2 trial［J］. Lancet Oncol，2022，23（3）：353-361.

30 Lin NU，Murthy RK，Abramson V，et al. Tucatinib vs placebo，both in combination with trastuzumab and capecitabine，for previously treated ERBB2 （HER2）-positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases：updated exploratory analysis of the HER2CLIMB randomized clinical trial［J］. JAMA Oncol，2023，9（2）：197-205.

31 Bardia A，Hurvitz SA，Tolaney SM，et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer［J］. N Engl J Med，2021，384（16）：1529-1541.
32 Niwinska A，Pogoda K，Jagiello-Gruszfeld A，et al. Intracranial response rate in patients with breast cancer brain metastases after systemic therapy［J］. Cancers，2022，14（4）：965.
33 Laakmann E，Witzel I，Neunhöffer T，et al. Characteristics and clinical outcome of breast cancer patients with asymptomatic brain metastases［J］. Cancers，2020，12（10）：2787.
34 Gao YK，Kuksis M，Said BI，et al. Treatment patterns and outcomes of women with symptomatic and asymptomatic breast cancer brain metastases：a single-center retrospective study［J］. Oncologist，2021，26（11）：e1951-e1961.
35 Pestalozzi BC，Zahrieh D，Price KN，et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System （CNS）metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group（IBCSG）［J］. Ann Oncol，2006，17（6）：935-944.
36 Komorowski AS，Warner E，MacKay HJ，et al. Incidence of brain metastases in nonmetastatic and metastatic breast cancer：is there a role for screening?［J］. Clin Breast Cancer，2020，20（1）：e54-e64.
37 Kumar P，Aggarwal R. An overview of triple-negative breast cancer［J］. Arch Gynecol Obstet，2016，293（2）：247-269.
38 Martin AM，Cagney DN，Catalano PJ，et al. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer：a population-based study［J］. JAMA Oncol，2017，3（8）：1069-1077.
39 Huang YQ，Liang CH，He L，et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer［J］. J Clin Oncol，2016，34（18）：2157-2164.
40 Le Rhun E，Guckenberger M，Smits M，et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis，treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours［J］. Ann Oncol，2021，32（11）：1332-1347.

（责任编辑：孙菲）

（上接第 492 页）

11 Sevdımbas S，Satar S，Gulen M，et al. Blood urea nitrogen/albumin ratio on admission predicts mortality in patients with non ST segment elevation myocardial infarction［J］. Scand J Clin Lab Invest，2022，82（6）：454-460.
12 方晗语，张洪春，洪政，等. 敏感性分析的 E 值应用进展及解读［J］. 中国循证医学杂志，2022，8（8）：988-992.
13 Khoury J，Bahouth F，Stabholz Y，et al. Blood urea nitrogen variation upon admission and at discharge in patients with heart failure［J］. ESC Heart Fail，2019，6（4）：809-816.
14 Manolis AA，Manolis TA，Melita H，et al. Low serum albumin：a neglected predictor in patients with cardiovascular disease［J］. Eur J Intern Med，2022，102：24-39.
15 Zhang YY，Xia G，Yu D，et al. The association of blood urea nitrogen to serum albumin ratio with short-term outcomes in Chinese patients with congestive heart failure：a retrospective cohort study［J］. Nutr Metab Cardiovasc Dis，2024，34（1）：55-63.
16 Zhao L，Liu YJ，Tan Z，et al. The prognostic value of blood urea nitrogen to albumin ratio on patients with heart failure［J］. Int Heart J，2023，64（6）：1010-1017.
17 Schefold JC，Filippatos G，Hasenfuss G，et al. Heart failure and kidney dysfunction：epidemiology，mechanisms and management［J］. Nat Rev Nephrol，2016，12（10）：610-623.
18 Hartupee J，Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction［J］. Nat Rev Cardiol，2017，14（1）：30-38.
19 Mascolo A，di Mauro G，Cappetta D，et al. Current and future therapeutic perspective in chronic heart failure［J］. Pharmacol Res，2022，175：106035.
20 Dutta A，Saha S，Bahl A，et al. A comprehensive review of acute cardio-renal syndrome：need for novel biomarkers［J］. Front Pharmacol，2023，14：1152055.
21 Chien SC，Chen CY，Lin CF，et al. Critical appraisal of the role of serum albumin in cardiovascular disease［J］. Biomark Res，2017，5：31.
22 赵镜淋，王莉莉，郭妮娜. 血清白蛋白水平与心力衰竭的关系［J］. 中国心血管病研究，2022，20（6）：491-496.
23 王小巍，刘锐，张红艳，等. 白蛋白作为抗肿瘤药物递送系统载体的研究进展［J］. 中国药剂学杂志，2020，18（5）：250-261.
24 Schmitt W，Rühs H，Burghaus R，et al. NT-proBNP qualifies as a surrogate for clinical end points in heart failure［J］. Clin Pharmacol Ther，2021，110（2）：498-507.
25 Takase H，Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide （BNP），N-terminal proBNP and their relationship［J］. Eur J Clin Invest，2014，44（3）：303-308.
26 Stienen S，Salah K，Eurlings LW，et al. Targeting N-terminal pro-brain natriuretic peptide in older versus younger acute decompensated heart failure patients［J］. JACC Heart Fail，2016，4（9）：736-745.

（责任编辑：孙菲）