DOI:10.16016/j.2097-0927.202307011

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

熊斯怡,万安弟,王 成,章国智,钟 玲,谭璇妮,齐晓伟,张 毅 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院乳腺甲状腺外科

[摘要] **目的** 探讨乳腺癌脑转移(breast cancer brain metastasis,BCBM)患者预后影响因素,并构建和验证可评估 BCBM 患者预后的预测模型。**方法** 采用病例-对照研究设计方案。筛选"监测、流行病学和最终结果数据库"(Surveillance,Epidemiology,and End Results,SEER)2016-2020 年 BCBM 患者病例资料 1 133 例,按照 7∶3比例随机分配到训练集(793 例)和内部验证集(340 例)。通过单因素、多因素 Cox 回归分析确定预后影响因素,并构建列线图(Nomogram 图)预测模型。以 C 指数、ROC 曲线和校准曲线对列线图的区分度、预测效能和校准度进行评价。采用陆军军医大学第一附属医院乳腺甲状腺外科 2004-2019 年收治的 BCBM 患者(73 例)对列线图预测模型进行外部验证。**结果** 多因素 Cox 回归分析确定了年龄、分子分型、手术、放疗、化疗、肺转移、肝转移为独立影响因素(P<0.05),并据此建立列线图预后预测模型。SEER 数据库训练集、内部验证集以及本院外部验证集的 C 指数分别为 0.720(95%CI:0.674~0.766)、0.705(95%CI:0.633~0.777)、0.667(95%CI:0.610~0.724)。训练集 ROC 曲线显示,列线图可以准确预测 BCBM 患者半年(AUC=0.793)、1 年(AUC=0.759)和 2 年(AUC=0.724)的生存概率。校准曲线可见预测值与实际观察值具有良好的一致性。**结论** 年龄、分子分型、手术、放疗、化疗、肺转移、肝转移是 BCBM 预后的独立影响因素;据此构建的 Nomogram 图能有效预测 BCBM 患者半年、1 年和 2 年的生存概率。

[关键词] 乳腺癌;脑转移;预后;预测模型
[中图法分类号] R195.4; R737.31; R739.41 [文献标志码] A

Prognostic factors for breast cancer brain metastasis and primary construction of a prediction model

XIONG Siyi, WAN Andi, WANG Cheng, ZHANG Guozhi, ZHONG Ling, TAN Xuanni, QI Xiaowei, ZHANG Yi
Department of Breast and Thyroid Surgery, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the prognostic factors of breast cancer brain metastasis (BCBM), and to construct and validate a prediction model for prognosis of BCBM patients. **Methods** A case-control trial was designed and conducted in this study. A total of 1 133 BCBM patients were screened out from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database from 2016 to 2020, and were randomly assigned to a training set (n=793) and an internal validation set (n=340) at a ratio of 7∶3. The prognostic factors were determined with univariate and multivariate Cox regression analyses, and a nomogram prediction model was constructed. The discrimination, prediction and calibration of the nomograms were evaluated by C-index, receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve. External validation of the nomogram prediction model was performed in 73 BCBM patients admitted to our hospital from 2004 to 2019. **Results** Multivariate Cox regression analysis revealed that age, molecular type, surgery,

[基金项目] 重庆市卫生健康委-重庆英才计划项目(CQYC20210303406)
[通信作者] 张 毅,E-mail:zhangyi1489@sina.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

radiotherapy, chemotherapy, lung metastasis and liver metastasis were identified as independent factors ($P<0.05$), and a prediction model of the nomogram was thus established. The C-index of the SEER training set, internal validation set and external validation set were 0.720 (95%*CI*: 0.674~0.766), 0.705 (95%*CI*: 0.633~0.777) and 0.667 (95%*CI*: 0.610~0.724), respectively. The ROC curve of the training set showed that our nomogram could accurately predict the survival rate of BCBM patients at 6 months (AUC = 0.793), and 1 (AUC = 0.759) and 2 years (AUC = 0.724). The predictive values of the calibration curve are in good agreement with the observed values. **Conclusion** Age, molecular type, surgery, radiotherapy, chemotherapy, and lung and liver metastases are independent prognostic factors of BCBM. Our constructed nomogram can effectively predict the 6-month, 1-year and 2-year survival probability of BCBM patients.

[**Key words**] breast cancer; brain metastasis; prognosis; prediction model

Supported by the Chongqing Talent Program of Chongqing Health Commission (CQYC20210303406). Corresponding author: ZHANG Yi, E-mail: zhangyi1489@sina.com

根据国际癌症研究机构近期(international agency for research on cancer,IARC)公布的数据,2020 年全球乳腺癌(breast cancer,BC)新发病例高达 226 万例,超过肺癌的 220 万例,成为全球第一大恶性肿瘤[1]。乳腺癌治疗面临的最大挑战之一是不同器官的远处转移,如肺、脑、骨和肝。在过去十几年中,由于影像学技术的早期诊断以及原发性乳腺癌治疗的发展,乳腺癌脑转移(breast cancer brain metastasis,BCBM)的发病率显著增加[2-3]。脑转移一旦出现,病情进展迅速,且伴有严重的认知和情绪障碍,患者生活质量和生存预期受到严重影响[4-5]。临床上,由于血脑屏障的阻碍作用,全身化疗和靶向治疗等系统性治疗手段对 BCBM 疗效甚微,手术和放疗是目前主要的局部治疗方法。近年随着基础和临床研究的快速发展,各种新的药物载体、基于纳米颗粒的运送系统、低强度聚能超声、工程化干细胞等给 BCBM 的治疗带来了希望[6-7]。过往的研究表明分子分型、年龄、组织学分级、原始肿瘤大小、颅外多发转移灶等被认为与 BCBM 预后有关[8-9]。由于乳腺癌患者的预后由多因素决定,因此以临床应用广泛的列线图开发一种准确的预测工具,对于个体化的风险预测和临床决策非常有意义。为此,本研究联合“监测、流行病学和最终结果数据库”(Surveillance,Epidemiology,and End Results,SEER)数据库[10]和陆军军医大学第一附属医院单中心数据库,综合分析 BCBM 临床病理特征及预后影响因素,构建评价脑转移预后的列线图预测模型,并对该模型进行外部验证,以期为临床诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用病例-对照研究设计方案。筛选 SEER 数据库 2016-2020 年 BCBM 患者的病例资料,纳入病例按 7∶3的比例随机分配入训练集和内部验证集。收集陆军军医大学第一附属医院乳腺甲状腺外科 2004-2019 年期间诊断为 BCBM 的患者 73 例作为预测模型的外部验证集。研究对象均为女性。随访自患者确诊为 BCBM 开始,采用门诊病历查询或电话问询的方式进行,随访信息收集截止时间为 2021 年 12 月 31 日。脑转移后生存时间(brain metastasis overall survival,BMOS)是指患者从确诊 BCBM 开始至死亡或随访结束的时间。该研究获得陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(KY2023055)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①组织学或细胞学证实为乳腺癌患者;②CT/MRI 或脑转移灶术后病理证实为 BCBM 的患者。排除标准:①男性患者;②临床资料及随访信息不完整的;③合并其他系统恶性肿瘤或合并有严重的其他器官系统疾病的患者;④脑转移发生之前合并有其他颅内疾病,如脑梗及癫痫等。

1.3 数据收集

在 SEER 数据库及陆军军医大学第一附属医院收集的资料中提取患者的临床病理资料。包括①基本信息:年龄,原发侧,原发象限,婚姻状况,原发灶乳腺癌的 TNM 分期、分子分型、病理类型;②全身转移情况:脑转移灶情况,颅外转移情况(骨、肺、肝);③治疗情况:手术,放疗,化疗情况;④患者生存时间。

1.4 统计学方法

本研究应用 R4.2.0 统计软件处理数据。使用 R 语言中的“rms”软件程序包对数据进行 Cox 回归拟合。本文数据中的变量均为无序分类变量,在 R 语言中将所有变量转化为 factor 类型变量对其赋值然后进行拟合。采用单因素和多因素 Cox 回归分析,筛选出独立影响因素,构建列线图(Nomogram)预后预测模型。绘制半年、1 年、2 年的 ROC 曲线和校准曲线,通

过 C 指数、ROC 曲线和校准曲线分别评价构建的预后预测模型的区分度、预测能力和准确度。ROC 曲线下面积(AUC)数值越高表明该模型预测能力越好。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征

2.1.1 SEER 训练集与内部验证集 本研究从 SEER 数据库筛选出 1 133 名患者病例资料。按照 7∶3 比例随机分为训练集($n=793$)和内部验证集($n=340$)。其中,白人占 76.1%,黑人占 14.2%,亚裔占 8.0%。患者年龄主要(62.0%)为 45~69 岁。分子分型以 Luminal 型(64.9%)、TNBC 型(21.6%)为主。浸润性导管癌占 72.9%,T 分期占比最多(29.9%)的是 T4 分期,N 分期占比最多(45.9%)的是 N1 分期。肿瘤直径≤100 mm 的患者占 69.4%,只有少数(9.4%)患者接受过手术治疗,64.0%的患者接受过放疗,61.5%的患者接受过化疗。在颅外转移中,骨转移占比(68.4%)最多,见表 1。患者确诊 BCBM 后中位生存时间为 12 个月。

表 1 BCBM 患者临床病理特征[例(%)]

变量	SEER 数据库			陆军军医大学第一附属医院	变量	SEER 数据库			陆军军医大学第一附属医院
	训练集($n=793$)	内部验证集($n=340$)	总计($n=1\,133$)	($n=73$)		训练集($n=793$)	内部验证集($n=340$)	总计($n=1\,133$)	($n=73$)
年龄/岁					肿瘤直径/mm				
>20~44	102(12.9)	47(13.8)	149(13.2)	34(46.6)	≤100	551(69.5)	235(69.1)	786(69.4)	63(86.3)
>44~69	486(61.3)	217(63.8)	703(62.0)	38(52.1)	>100	40(5.0)	26(7.6)	66(5.8)	3(4.1)
>69	205(25.9)	76(22.4)	281(24.8)	1(1.4)	未知	202(25.5)	79(23.2)	281(24.8)	7(9.6)
种族					分子分型				
印第安人	14(1.8)	5(1.5)	19(1.7)	0	HR-/HER2-	168(21.2)	77(22.6)	245(21.6)	17(23.3)
亚裔	63(7.9)	28(8.2)	91(8.0)	73(100)	HR-/HER2+	107(13.5)	45(13.2)	152(13.4)	18(24.7)
黑人	112(14.1)	49(14.4)	161(14.2)	0	HR+/HER2-	381(48.0)	144(42.4)	525(46.3)	24(32.9)
白人	604(76.2)	258(75.9)	862(76.1)	0	HR+/HER2+	137(17.3)	74(21.8)	211(18.6)	14(19.2)
原发象限					手术				
内下	23(2.9)	11(3.2)	34(3.0)	0	否	719(90.7)	307(90.3)	1 026(90.6)	7(9.6)
内上	49(6.2)	20(5.9)	69(6.1)	3(4.1)	是	74(9.3)	33(9.7)	107(9.4)	66(90.4)
外上	160(20.2)	84(24.7)	244(21.5)	25(34.2)	放疗				
外下	32(4.0)	16(4.7)	48(4.2)	6(8.2)	否	284(35.8)	124(36.5)	408(36.0)	36(49.3)
其他	529(66.7)	209(61.5)	738(65.1)	39(53.4)	是	509(64.2)	216(63.5)	725(64.0)	37(50.7)
原发侧					化疗				
双侧	48(6.1)	16(4.7)	64(5.6)	3(4.1)	否	315(39.7)	121(35.6)	436(38.5)	4(5.5)
左	381(48.0)	165(48.5)	546(48.2)	39(53.4)	是	478(60.3)	219(64.4)	697(61.5)	69(94.5)
右	364(45.9)	159(46.8)	523(46.2)	31(42.5)	骨转移				
病理类型					否	250(31.5)	108(31.8)	358(31.6)	32(43.8)
浸润性导管癌	589(74.3)	237(69.7)	826(72.9)	59(80.8)	是	543(68.5)	232(68.2)	775(68.4)	41(56.2)
浸润性小叶癌	47(5.9)	29(8.5)	76(6.7)	3(4.1)	肝转移				
其他	157(19.8)	74(21.8)	231(20.4)	11(15.1)	否	546(68.9)	222(65.3)	768(67.8)	54(74.0)
T 分期					是	247(31.1)	118(34.7)	365(32.2)	19(26.0)
T0	21(2.7)	5(1.5)	26(2.3)	2(2.7)	肺转移				
T1	81(10.3)	33(9.7)	114(10.1)	12(6.4)	否	435(54.9)	194(57.1)	629(55.5)	40(54.8)
T2	203(25.8)	90(26.5)	293(26.0)	34(46.6)	是	358(45.1)	146(42.9)	504(44.5)	33(45.2)
T3	97(12.3)	40(11.8)	137(12.2)	19(26.0)	婚姻状况				
T4	234(29.7)	103(30.3)	337(29.9)	0	离异	102(12.9)	36(10.6)	138(12.2)	1(1.4)
TX	151(19.2)	69(20.3)	220(19.5)	6(8.2)	已婚	331(41.7)	154(45.3)	485(42.8)	69(94.5)
N 分期					其他	360(45.4)	150(44.1)	510(45.0)	3(4.1)
N0	168(21.3)	66(19.4)	234(20.8)	28(38.4)					
N1	353(44.9)	164(48.2)	517(45.9)	20(27.4)					
N2	60(7.6)	18(5.3)	78(6.9)	6(8.2)					
N3	114(14.5)	52(15.3)	166(14.7)	12(16.4)					
NX	92(11.7)	40(11.8)	132(11.7)	7(9.6)					

2.1.2 陆军军医大学第一附属医院外部验证集

外部验证集由陆军军医大学第一附属医院收集的73例BCBM患者资料组成。患者中位年龄为45(28~79)岁,分子分型以Luminal型(52.1%)、HER2阳性型(24.7%)为主,浸润性导管癌占80.8%,T分期占比最多(46.6%)的是T2分期,N分期占比最多(38.4%)的是N0分期。肿瘤直径≤100 mm的患者占86.3%,大多数(90.4%)的患者接受过手术治疗,50.7%的患者接受过放疗,94.5%的患者接受过化疗。在颅外转移中骨转移占比最多(56.2%),与SEER数据库相同,见表1。患者确诊BCBM后中位生存时间为10个月。

2.2 训练集单因素与多因素分析

使用R软件将数据中的无序分类变量转化为factor类型变量对其赋值,然后进行Cox回归拟合。训练集单因素Cox分析显示年龄、分子分型、手术、化疗、放疗、肺转移、肝转移、婚姻状况与预后有关($P<0.05$),将单因素分析有意义的因素进一步纳入多因素Cox回归分析发现年龄、分子分型、手术、化疗、放疗、肺转移、肝转移这7项指标为独立预后影响因素,见表2。

表2 训练集BCBM患者单因素与多因素分析结果

因素	单因素			多因素		
	HR	95% *CI*	*P*	*HR*	95% *CI*	*P*
年龄						
>20~44		参考			参考	
>44~69	1.54	1.14~2.09	0.005	1.560	1.15~2.12	0.005
>69	2.30	1.67~3.18	<0.001	2.030	1.44~2.85	<0.001
种族						
印第安人		参考				
亚裔	0.80	0.36~1.74	0.565			
黑人	1.27	0.61~2.64	0.515			
白人	1.18	0.59~2.38	0.640			
原发象限						
内下		参考				
内上	1.02	0.51~2.05	0.958			
外上	1.36	0.73~2.53	0.331			
外下	0.84	0.39~1.80	0.646			
其他	1.35	0.74~2.47	0.325			
原发侧						
双侧		参考				
左	0.76	0.52~1.12	0.161			
右	0.80	0.54~1.18	0.256			
病理类型						
浸润性导管癌		参考				
浸润性小叶癌	1.19	0.79~1.78	0.410			
其他	1.17	0.94~1.45	0.163			
分子分型						
HR-/HER2-		参考			参考	
HR-/HER2+	0.64	0.48~0.87	0.004	0.609	0.44~0.82	0.002
HR+/HER2-	0.50	0.40~0.63	<0.001	0.411	0.32~0.51	<0.001
HR+/HER2+	0.52	0.39~0.69	<0.001	0.437	0.32~0.58	<0.001
T分期						
T0		参考				
T1	0.75	0.39~1.44	0.393			
T2	1.07	0.59~1.93	0.833			
T3	0.97	0.52~1.81	0.925			
T4	1.16	0.65~2.09	0.613			
TX	1.15	0.63~2.11	0.640			

续表 2

因素	单因素			多因素		
	HR	95% *CI*	*P*	*HR*	95% *CI*	*P*
N 分期						
N0		参考				
N1	1.02	0.81~1.28	0.887			
N2	0.75	0.51~1.11	0.149			
N3	0.86	0.64~1.17	0.342			
NX	0.87	0.63~1.21	0.417			
肿瘤直径/mm						
≤100		参考				
>100	0.89	0.60~1.31	0.550			
未知	1.15	0.94~1.41	0.163			
手术						
否		参考			参考	
是	0.58	0.42~0.80	0.001	0.606	0.43~0.84	0.003
放疗						
否		参考			参考	
是	0.72	0.60~0.87	<0.001	0.807	0.66~0.97	0.029
化疗						
否		参考			参考	
是	0.42	0.35~0.50	<0.001	0.430	0.35~0.52	<0.001
骨转移						
否		参考				
是	0.83	0.69~1.00	0.055			
肝转移						
否		参考			参考	
是	1.26	1.05~1.52	0.013	1.510	1.23~1.84	<0.001
肺转移						
否		参考			参考	
是	1.41	1.18~1.68	<0.001	1.310	1.09~1.57	0.004
婚姻状况						
离异		参考			参考	
已婚	0.69	0.53~0.91	0.009	0.832	0.62~1.11	0.206
其他	0.94	0.72~1.22	0.630	1.060	0.80~1.40	0.656

2.3 训练集 BCBM 患者 Kaplan-Meier 生存曲线

根据多因素 Cox 回归分析结果,采用 Kaplan-Meier 法绘制训练集患者各临床病理特征对应的生存曲线。结果显示:>20~44 岁、Luminal 分子型、接受手术、接受化疗、接受放疗、不伴肺转移、不伴肝转移的患者生存时间更长(P<0.05,图 1)。

2.4 列线图预测模型的构建

本研究根据 SEER 数据库训练集多因素 Cox 回归分析的结果,用筛选出的 7 个独立预后影响因素建立了预测患者半年、1 年、2 年生存概率的列线图模型(图 2)。根据多因素 Cox 回归模型中各影响因素对 BMOS 的贡献程度,给每个影响因素的取值水平进行赋分,然后再将各个评分相加得到总评分,最后通过总评分与半年、1 年、2 年生存期之间的函数转换关系,计算出预测生存概率。列线图模型(图 2)显示:年龄越大,HER2 阳性型,TNBC 型,未接受手术、化疗、放疗,伴肝、肺转移,列线图预测模型的相应评分更高。总评分越高对应的半年、1 年、2 年的生存概率更低。由此提示图 2 所示列线图可以准确和直观地预测 BCBM 患者的生存概率。

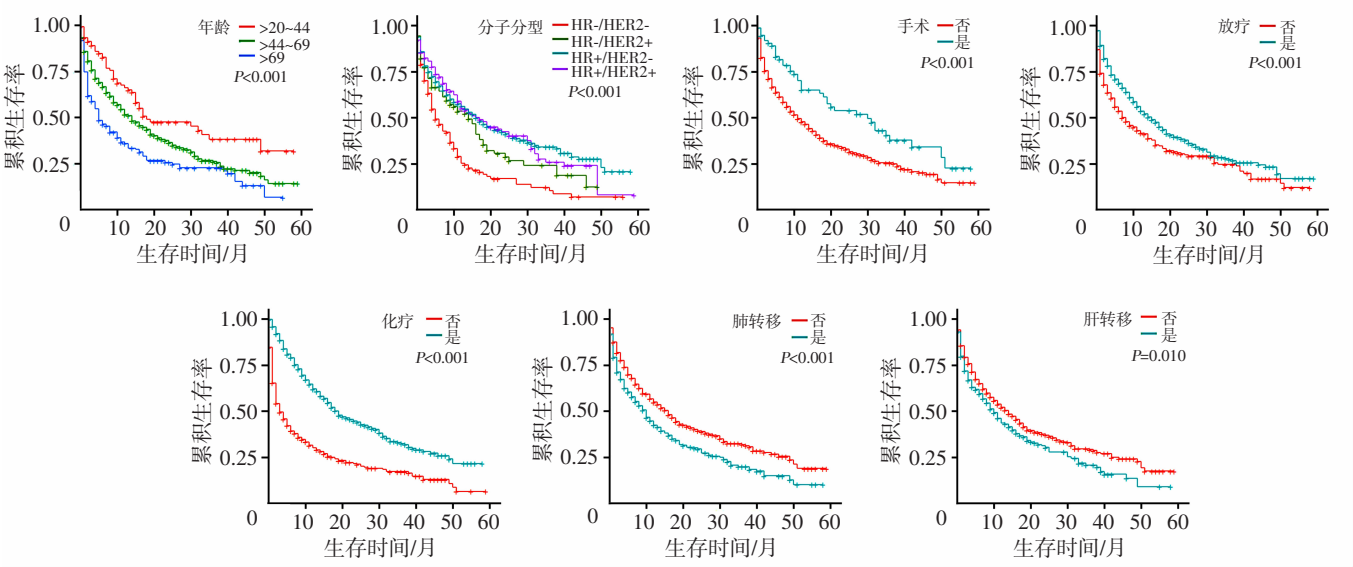


图 1　训练集 BCBM 患者不同临床病理因素对应的生存曲线

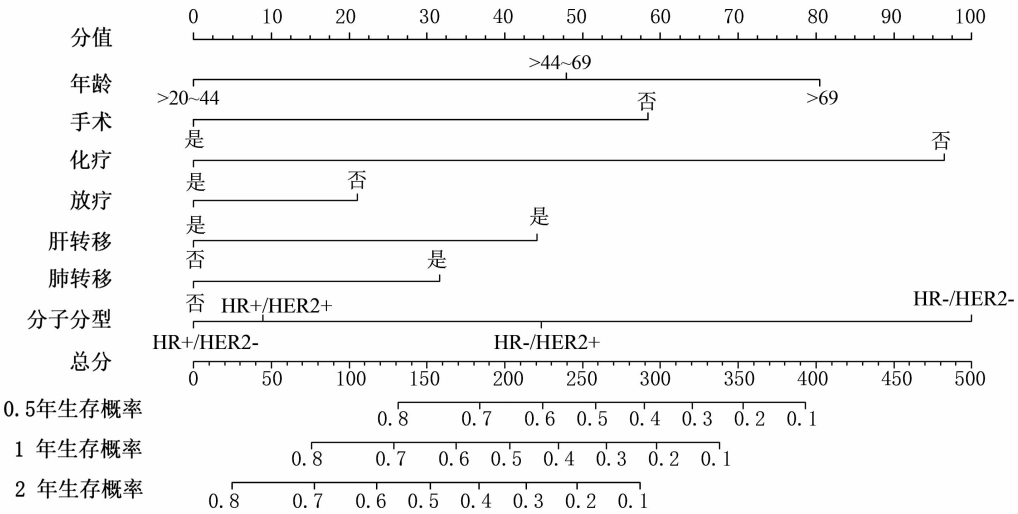
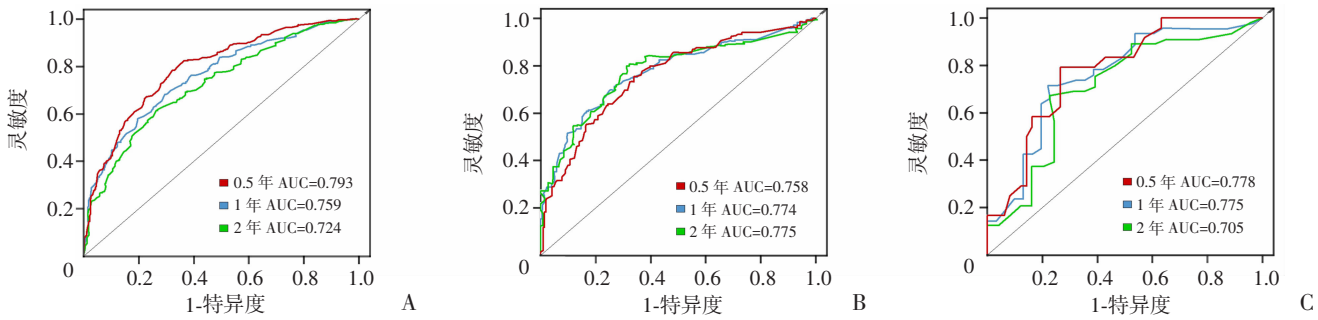


图 2　BCBM 患者预后的 Nomogram 预测模型

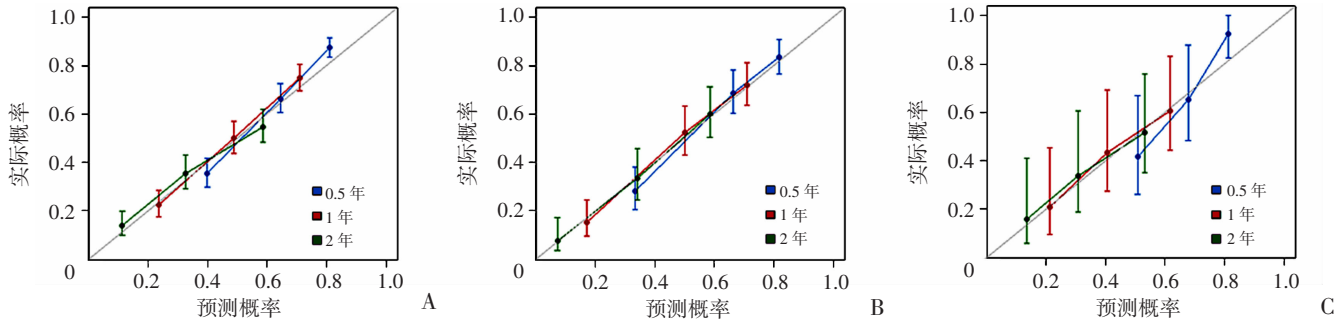
2.5　列线图的验证

本研究对建立的列线图预测模型进行了内、外部验证,使用 C 指数和 ROC 曲线评估该模型的预测性能。训练集的预测列线图 C 指数值为 0.720(95%*CI*:0.674~0.766)。相关 ROC 曲线(图 3A)显示:建立的列线图预测模型可以较为准确预测 BCBM 患者半年(AUC=0.793)、1 年(AUC=0.759)和 2 年(AUC=0.724)的生存概率。模型的一致性通过校准曲线直观展示预测值与实际值的关系,本研究校准曲线(图 4A)与 45 度线非常接近,表明该预测模型在训练集有很好的拟合度和校准度。内部验证集的列线图 C 指数值为 0.705(95%*CI*:0.633~0.777),与训练集很相似。其 ROC 曲线(图 3B)显示,列线图能有效的预测半年(AUC=0.758)、1 年(AUC=0.774)和 2 年(AUC=0.775)的生存概率。同时,校准曲线(图 4B)预测概率和实际结果之间表现出较好的一致性。以西南医院数据为外部验证集的列线图 C-指数值为 0.667(95%*CI*:0.610~0.724)。ROC 曲线(图 3C)显示,列线图模型对半年(AUC=0.778)、1 年(AUC=0.755)和 2 年(AUC=0.705)的生存概率预测有一定的准确性。相关的校准曲线(图 4C)显示预测的生存概率与实际生存概率之间具有良好的一致性。



A:训练集;B:内部验证集;C:外部验证集

图 3 BCBM 患者半年、1 年、2 年 ROC 曲线图



A:训练集;B:内部验证集;C:外部验证集

图 4 BCBM 患者半年、1 年、2 年校准曲线

3 讨论

3.1 列线图模型在 BCBM 中的应用

随着肿瘤治疗技术的显著进步,乳腺癌患者的预后已经有很大提升。但目前 BCBM 的发病率在逐渐增加,且临床上缺乏针对 BCBM 的有效治疗方法,此类患者的预后仍然不佳[11-12]。准确筛选影响 BCBM 预后的相关危险因素,构建预后预测模型,对患者进行个性化预测和针对性治疗非常重要。列线图(Nomogram)预测模型可以结合多个指标对肿瘤患者预后进行简单、方便和有效地预测,它可以将复杂的回归方程,转变为可视化的图形,使预测模型的结果具有更直观且便于理解的特点,在医学研究和临床实践中得到越来越多的关注和应用[13-15]。早在 2012 年 AHN 等[16]针对单中心 171 名 BCBM 患者开发了列线图模型,结合了曲妥珠单抗的治疗效果和乳腺癌特异性的其他生物学特征,能够预测 BCBM 患者的生存率。HUANG 等[8]基于单中心 411 名 BCBM 患者的临床数据,开发了列线图,用比例风险回归分析来进行预后预测。生物学亚型、Karnofsky 评分、软脑膜转移、颅外转移、脑转移数等是相关预后危险因素。构建的预测 1 年和 2 年生存率的列线图具有良好的准确性。XIONG 等[9]对 SEER 数据库中 BCBM 患者进行了预后相关因素研究,筛选出年龄、肿瘤亚型、化疗和手术,颅外转移数量以及和家庭收入等预后因素,并对构建的列线图进行鉴别和校准,显示出良好的临床适用性。此外,NIE 等[17]分析了单中心 BCBM 患者预后影响因素,并构建了列线图预测模型;LI 等[18]采用机器学习预测模型对 BCBM 预后进行了研究。

3.2 本研究构建的列线图模型区分度和一致性良好

上述一些 BCBM 预后预测模型的研究,虽然构建了列线图,并显示了良好的准确性,但缺乏对预测模型的外部验证,尤其是真实世界数据的外部验证。外部验证可以检测生存列线图的准确性,是在不同人群中推广和整合的关键环节[19-20]。本研究筛选 SEER 数据库 2016-2020 年的 BCBM 患者(1 133 例),其中训练集 793 例和验证集 340 例。多因素 Cox 回归分析显示年龄、分子分型、手术、化疗、放疗、肺转移、肝转移 7 个因素为 BCBM 的独立预后影响因素;表明年轻、Luminal 分子分型、接受治疗以及颅外转移少是生存时间延长的重要因素。在多因素 Cox 分析基础上构建了预后预测模型。其次分析了西南医院 BCBM 患者的

临床病理特征,并将其作为外部验证集来验证本研究构建的列线图的准确性。SEER 数据库训练集、内部验证集以及西南医院外部验证集的 C 指数值分别为 0.720、0.705、0.667。ROC 曲线显示列线图可以准确预测 BCBM 患者半年、1 年和 2 年的生存概率。使用西南医院数据集外部验证的过程中,C 指数和 AUC 值均>0.6,校准曲线也显示了良好的性能。这些结果提示本研究构建的列线图预测模型具有良好的区分度和一致性,对临床诊疗有较好的参考作用。

3.3 构建的列线图模型的优点

近期逐渐增多的研究显示列线图比经典肿瘤分期系统具有更好的个体化预测能力,这可能与其包含更多的预后变量有关[21]。本研究的优点是同时结合了大样本的 SEER 公共数据库和单中心的数据库,结合国内外相关的数据进行建模和验证,具有较好的临床参考价值。相比一些研究只是进行内部验证,本研究采用本院资料进行外部验证,进一步确认了 Nomogram 模型的有效性。构建的列线图中包含的变量都是临床上常用的指标,这也有助于预测模型在临床实践中的应用。此外,尽管 SEER 数据库包含的主要是白种人、黑种人等种族的信息[22],本研究外部验证集是中国人群,训练集和验证集的 C 指数和 AUC 值较为接近,表明列线图对广泛人群有较好的预测能力和准确性。

3.4 研究局限性

尽管本研究构建的列线图经过本院资料外部验证,显示重复性和可靠性较好,但也存在一定的局限性。SEER 数据库中没有收集详细的治疗方案、脑转移灶个数等一些可能影响 BCBM 预后的临床资料,这可能会一定程度上影响列线图的准确性。未来的研究可以根据这些因素的预测能力进行整合从而改进相关的列线图。

综上所述,本研究通过分析发现年龄、分子分型、手术、放疗、化疗、肺转移、肝转移是影响 BCBM 预后的独立影响因素,并成功构建了预后预测模型,该列线图模型具有较好的区分度及准确性,能准确评估 BCBM 患者半年、1 年、2 年的生存概率,对临床医生进行个体化预后预测和针对性治疗提供有效的参考。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] BROSNAN E M, ANDERS C K. Understanding patterns of brain metastasis in breast cancer and designing rational therapeutic strategies[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(9): 163. DOI: 10.21037/atm.2018.04.35.

[3] LIN N U, AMIRI-KORDESTANI L, PALMIERI D, *et al*. CNS metastases in breast cancer: old challenge, new frontiers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(23): 6404-6418. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0790.

[4] MARTIN A M, CAGNEY D N, CATALANO P J, *et al*. Brain metastases in newly diagnosed breast cancer: a population-based study[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(8): 1069-1077. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0001.

[5] KIM Y J, KIM J S, KIM I A. Molecular subtype predicts incidence and prognosis of brain metastasis from breast cancer in SEER database[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2018, 144(9): 1803-1816. DOI: 10.1007/s00432-018-2697-2.

[6] XIONG S Y, TAN X N, WU X J, *et al*. Molecular landscape and emerging therapeutic strategies in breast cancer brain metastasis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231165976. DOI: 10.1177/17588359231165976.

[7] NAKHJAVANI M, SAMARASINGHE R M, SHIGDAR S. Triple-negative breast cancer brain metastasis: an update on druggable targets, current clinical trials, and future treatment options[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(5): 1298-1314. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.01.010.

[8] HUANG Z, SUN B, WU S K, *et al*. A nomogram for predicting survival in patients with breast cancer brain metastasis[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7090-7096. DOI: 10.3892/ol.2018.8259.

[9] XIONG Y, CAO H, ZHANG Y Q, *et al*. Nomogram-predicted survival of breast cancer brain metastasis: a SEER-based population study[J]. World Neurosurg, 2019, 128: e823-e834. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.04.262.

[10] DOLL K M, RADEMAKER A, SOSA J A. Practical guide to surgical data sets: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database[J]. JAMA Surg, 2018, 153(6): 588-589. DOI: 10.1001/jamasurg.2018.0501.

[11] BAILLEUX C, EBERST L, BACHELOT T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases[J]. Br J Cancer, 2021, 124(1): 142-155. DOI: 10.1038/s41416-020-01175-y.

[12] CORTI C, ANTONARELLI G, CRISCITIELLO C, *et al*. Targeting brain metastases in breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 103: 102324. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102324.

[13] CARSTEN, NIEDER. Prognostic and predictive factors in

patients with brain metastases from solid tumors: a review of published nomograms[J]. Crit Rev Oncol, 2018, 126: 13-18. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.018.

[14] VAN ZEE K J, MANASSEH D M E, BEVILACQUA J L B, *et al*. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy[J]. Ann Surg Oncol, 2003, 10(10): 1140-1151. DOI: 10.1245/ASO.2003.03.015.

[15] MOREAU J T, HANKINSON T C, BAILLET S, *et al*. Individual-patient prediction of meningioma malignancy and survival using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database[J]. NPJ Digit Med, 2020, 3: 12. DOI: 10.1038/s41746-020-0219-5.

[16] AHN H K, LEE S, PARK Y H, *et al*. Prediction of outcomes for patients with brain parenchymal metastases from breast cancer (BC): a new BC-specific prognostic model and a nomogram[J]. Neuro-oncology, 2012, 14(8): 1105-1113. DOI: 10.1093/neuonc/nos137.

[17] NIE Y, YING B C, LU Z N, *et al*. Predicting survival and prognosis of postoperative breast cancer brain metastasis: a population-based retrospective analysis[J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(14): 1699-1707. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002674.

[18] LI C F, LIU M J, ZHANG Y B, *et al*. Novel models by machine learning to predict prognosis of breast cancer brain metastases[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 404. DOI: 10.1186/s12967-023-04277-2.

[19] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, *et al*. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): e173-e180. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71116-7.

[20] RAMSPEK C L, JAGER K J, DEKKER F W, *et al*. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where?[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(1): 49-58. DOI: 10.1093/ckj/sfaa188.

[21] MARKO N F, XU Z Y, GAO T M, *et al*. Predicting survival in women with breast cancer and brain metastasis[J]. Cancer, 2012, 118(15): 3749-3757. DOI: 10.1002/cncr.26716.

[22] DESANTIS C E, LIN C C, MARIOTTO A B, *et al*. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(4): 252-271. DOI: 10.3322/caac.21235.

(收稿:2023-07-02;修回:2023-07-12)

(编辑 栾 嘉)