



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.002  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.002  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(11):1274-1284.

· 专题研究 ·

## 初诊乳腺癌肝转移患者列线图预后模型的构建

宋张骏<sup>1</sup>, 刘奋德<sup>2</sup>, 王虎霞<sup>3</sup>, 王星光<sup>2</sup>, 界露<sup>2</sup>

(1. 陕西省人民医院 肿瘤外科, 陕西 西安 710068; 2. 西安医学院 研究生处, 陕西 西安 710021; 3. 陕西省肿瘤医院 乳腺病院, 陕西 西安 710061)

### 摘要

**背景与目的:** 乳腺癌肝转移 (BCLM) 患者预后较差, 其预后因不同因素而有较大差别。关于 BCLM 预后的研究很少, 且目前缺乏准确预测 BCLM 的预后的手段。因此, 本研究构建列线图来预测初诊 BCLM 患者的 3、5 年总生存率 (OS) 和特异性生存率 (CSS), 以期为临床提供参考。

**方法:** 在 SEER 数据库中提取 2010—2016 年的初诊为 BCLM 患者资料, 根据纳入和排除标准, 严格筛选后纳入研究病例共 1 994 例, 按 7:3 比例随机分配为建模组 (1 398 例) 和验证组 (596 例), 将单因素分析差异有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归模型进行分析, 得到影响 BCLM 患者生存情况的独立危险因素。基于影响 BCLM 患者预后的独立危险因素构建预测 OS 和 CSS 的列线图模型, 通过一致性指数和校正曲线评估列线图的可靠性。

**结果:** 年龄、种族、婚姻、组织学分级、激素受体状态、手术、化疗、骨转移、脑转移、肺转移是 BCLM 患者预后的独立影响因素 (均  $P < 0.05$ ), 这些因素均用于构建列线图预后模型, 建模组和验证组 OS 的一致性指数为 0.709、0.731, 建模组和验证组 CSS 的一致性指数为 0.709、0.732。模型的校正曲线显示该列线图的生存率预测值与实际观测值之间具有良好的一致性。

**结论:** 所构建的列线图预后模型能够准确预测初诊 BCLM 患者预后状态, 为临床医生制定个体化的治疗方案提供参考。

### 关键词

乳腺肿瘤; 肿瘤转移; 肝; 预后; 列线图

中图分类号: R737.9

## Construction of a prognostic nomogram model for newly diagnosed patients with breast cancer liver metastases

SONG Zhangjun<sup>1</sup>, LIU Fende<sup>2</sup>, WANG Huxia<sup>3</sup>, WANG Xingguang<sup>2</sup>, JIE Lu<sup>2</sup>

(1. Department of Surgical Oncology, Shaanxi People's Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Graduate Office of Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 3. Department of Breast Disease, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an 710061, China)

### Abstract

**Background and Aims:** The prognosis of patients with breast cancer liver metastasis (BCLM) is poor, and the prognosis is often different due to different factors. There are few studies on the prognosis of BCLM, and still a lack of accurate prediction method for the prognosis of BCLM so far. Therefore, this

**基金项目:** 陕西省西安市科技计划基金资助项目[2019115213YX007SF040(3)]; 陕西省卫生健康科研基金资助项目(2018D029); 陕西省中医药管理科研基金资助项目(2019-ZZ-JC027)。

**收稿日期:** 2021-03-21; **修订日期:** 2021-05-10。

**作者简介:** 宋张骏, 陕西省人民医院主任医师, 主要从事触诊阴性乳腺癌方面的研究。

**通信作者:** 宋张骏, Email: doctorsong051107@126.com

study was conducted to construct a nomogram to predict the 3- and 5-year overall survival (OS) and cancer specific survival (CSS) of newly diagnosed BCLM patients, so as to provide a reference for clinical use.

**Methods:** The data of patients with initial diagnosis of BCLM between 2010 and 2016 were retrieved from the SEER database. Strictly following the inclusion and exclusion criteria, 1 994 patients were selected and randomly divided into model group ( $n=1\ 398$ ) and validation group ( $n=596$ ) at a ratio of 7:3. The variables with statistical significance in univariate analysis were included in the multivariate Cox regression model, and the independent risk factors affecting the survival of BCLM patients were obtained. A nomogram for predicting OS and CSS was established based on the independent risk factors affecting the prognosis of BCLM patients. The reliability of the nomogram was evaluated by concordance index (C-index) and calibration curve.

**Results:** Age, race, marriage, grade, status of hormone receptors, surgery, chemotherapy, bone metastasis, brain metastasis and lung metastasis were independent prognostic factors for patients with BCLM (all  $P<0.05$ ). Based on these factors, the nomogram was successfully constructed. The C-index of OS in model and validation groups were 0.709 and 0.731, and the C-index of CSS in model and validation groups were 0.709 and 0.732, respectively. Calibration curves also showed an excellent agreement between actual survival and nomogram prediction.

**Conclusion:** The established nomogram can accurately predict the prognosis in patients with initial diagnosis of BCLM. It may be helpful for clinicians to make individualized treatment plans.

#### Key words

Breast Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Liver; Prognosis; Nomogram

CLC number: R737.9

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,也是全球女性肿瘤相关死亡的最常见原因<sup>[1-3]</sup>,2018年全球新诊断乳腺癌患者约210万例<sup>[4]</sup>,超过90%的乳腺癌相关死亡与转移有关<sup>[5]</sup>。大约20%~30%的乳腺癌患者会发生转移<sup>[6]</sup>,其中有50%的患者将遭受乳腺癌肝转移(breast cancer liver metastasis, BCLM)<sup>[7-8]</sup>。肝转移的发生使患者的预后明显恶化,中位生存期仅为3.8~29个月<sup>[9]</sup>。据文献报道,BCLM患者5年存活率仅为3.8%~12%<sup>[10]</sup>,尽管目前肿瘤的多学科综合治疗技术取得了一定的进步,但发生肝转移的患者治疗方案通常仅限于姑息治疗<sup>[11]</sup>。在转移性肿瘤的筛查过程中可能会出现无症状的肝转移,如果忽略肝转移状态,乳腺癌患者的生存期仅为4~8个月<sup>[12-13]</sup>。乳腺癌是一种异质性疾病,其具有不同的组织病理学和分子特征,这些特征和不同的临床预后相关,有报道<sup>[14-15]</sup>称病理和生物学参数可以用来预测乳腺癌患者的个体总体生存。但目前还不清楚哪些因素可以影响BCLM的总体生存,为了解决这一问题,本研究试图建立一种新的预测模型,对BCLM患者的个体化治疗和预后评估具有重要的指导意义。

列线图预测模型是一种可以帮助临床医生做出准确个体化预测的可靠工具<sup>[16]</sup>,基于大量的临床资料,利用多个独立预后因素来可视化患者的生存风险,对个体的生存预后评估具有重要价值<sup>[17]</sup>。然而,目前尚未开发出令人满意的列线图来预测BCLM的个体生存<sup>[18]</sup>。因此,本研究通过回顾性分析SEER数据库中2010—2016年BCLM患者的数据,筛选独立预后影响因素并构建列线图预测模型,为临床医生评估患者预后及制定个体化的治疗方案提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究资料来源于美国国立癌症研究所的SEER数据库,SEER数据库是最大的可公开获得的癌症数据集之一,约占美国人口的28%。通过SEER\*Stat 8.3.8软件获取数据。

### 1.2 患者纳入和排除标准

搜集SEER数据库中2010年—2016年间的初诊BCLM患者资料,因为SEER数据库是从2010年开

始收集关于远处转移部位的信息。纳入标准如下：(1) 年龄 $\geq 18$ 岁，女性；(2) 经组织病理学确诊，是唯一的原发恶性肿瘤；(3) 初诊为肝转移；(4) 有完整随访（随访截至2016年12月31日）。排除标准如下：(1) 根据死亡证明或尸检确诊；(2) 变量未知；(3) 生存时间小于1个月（图1）。

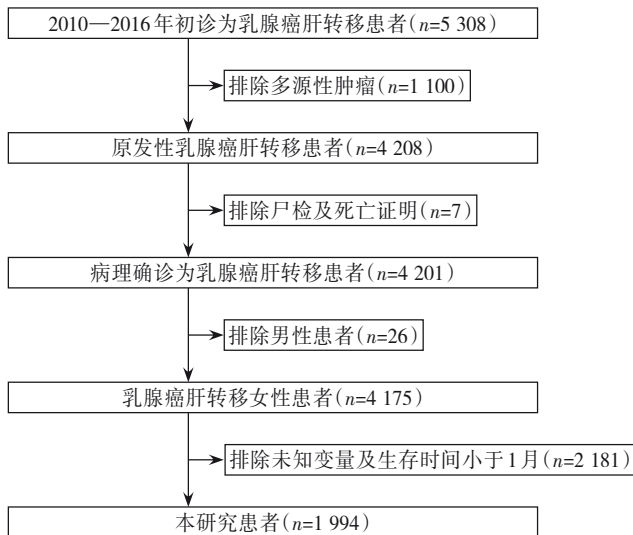


图1 SEER数据库中BCLM患者筛选流程图

Figure 1 Screening process of BCLM patient in SEER database

### 1.3 信息提取

提取患者的年龄、种族、婚姻状态、肿瘤位置、组织学分级、病理类型、TNM分期（第7版AJCC-TNM分期系统）、ER状态、PR状态、HER-2状态、手术、放疗、化疗、骨转移、脑转移、肺转移、生存资料等信息。

### 1.4 观察指标

本研究的主要终点包括总生存率（overall survival, OS）和特异性生存率（cancer-specific survival, CSS）。OS是从确诊之日起至因各种原因死亡的时间间隔；CSS是从患者确诊为乳腺癌开始至患者因乳腺癌而死亡的时间间隔。

### 1.5 统计学处理

使用R软件按7:3比例将患者随机拆分为建模组和验证组。首先使用单因素分析计算相关因素对OS和CSS的影响，将单因素分析中有统计学意义（ $P < 0.05$ ）的因素纳入Cox比例风险模型进行多因素分析，基于影响BCLM患者预后的独立危险因

素构建列线图，并计算一致性指数和绘制校正曲线。采用Bootstrap法分别在建模组和验证组进行内部与外部验证。在校正曲线中，曲线越靠近理想的45°参考线，说明预测值与实际观测值越接近。所有统计分析均使用R软件（4.0.2版本）进行，各变量生存曲线使用GraphPad Prism 8绘制。

## 2 结果

### 2.1 纳入患者的临床病理学特征

从SEER数据库中检索2010—2016年间1 994例符合条件的初诊BCLM患者（建模组1 398例患者，验证组596例患者）。所有患者随访时间为1~83个月，中位随访时间为18个月。大约3/4的患者为白种人（ $n=1 455$ ，72.9%），大多数的患者为组织学II、III级（ $n=1 902$ ，95.3%），超过一半的患者同时伴有骨转移（ $n=1 145$ ，57.4%）。其余临床病理特征见表1。

### 2.2 单因素分析结果

BCLM患者3、5年OS分别是34.9%、21.4%，BCLM患者3、5年CSS分别37.0%、23.5%。对建模组1 398例BCLM患者的生存情况进行单因素分析，结果见表2。患者3、5年的OS和CSS与年龄、种族、婚姻状态、组织学分级、T分期、N分期、ER状态、PR状态、HER-2状态、手术、化疗、骨转移、脑转移、肺转移均有关（均 $P < 0.05$ ），而与肿瘤位置、病理类型、放疗无关（均 $P > 0.05$ ）。

### 2.3 多因素分析结果

根据单因素分析结果进一步进行多因素Cox回归分析，结果见表3。年龄、种族、婚姻状态、组织学分级、ER状态、PR状态、HER-2状态、手术、化疗、骨转移、脑转移、肺转移均为BCLM患者预后的独立危险因素（均 $P < 0.05$ ）。

### 2.4 构建预测BCLM患者3、5年OS和CSS的列线图

将多因素Cox风险比例回归模型中有统计学意义的预后影响因素纳入，使用R软件构建列线图，对BCLM患者3、5年OS和CSS的预测列线图见图2-3。根据列线图提示，组织学分级对预后的影响最大，其次是HER-2状态，婚姻状态和骨转移对预后影响相对较小。

表 1 建模组和验证组患者的临床病理特征[n (%) ]

Table 1 Clinicopathological characteristics of patients in model and validation groups [n (%) ]

| 临床病理特征 | 建模组(n=1 398) | 验证组(n=596) | 临床病理特征   | 建模组(n=1 398) | 验证组(n=596) |
|--------|--------------|------------|----------|--------------|------------|
| 年龄(岁)  |              |            | ER 表达    |              |            |
| 18~49  | 419(30.0)    | 183(30.7)  | 阳性       | 867(62.1)    | 411(68.9)  |
| 50~64  | 583(41.7)    | 249(41.8)  | 阴性       | 531(37.9)    | 185(31.1)  |
| ≥65    | 396(28.3)    | 164(27.5)  | PR 表达    |              |            |
| 种族     |              |            | 阳性       | 670(47.9)    | 313(52.5)  |
| 白人     | 1 026(73.4)  | 429(72.0)  | 阴性       | 728(52.1)    | 283(47.5)  |
| 黑人     | 259(18.5)    | 123(20.6)  | HER-2 表达 |              |            |
| 其他     | 113(8.1)     | 44(7.4)    | 阳性       | 578(41.3)    | 253(42.4)  |
| 婚姻状态   |              |            | 阴性       | 820(58.7)    | 343(57.6)  |
| 已婚     | 675(48.2)    | 300(50.3)  | 手术       |              |            |
| 未婚     | 723(51.8)    | 296(49.7)  | 有        | 453(32.4)    | 191(32.1)  |
| 病灶位置   |              |            | 无        | 945(67.6)    | 405(67.9)  |
| 左侧     | 731(48.2)    | 310(52.1)  | 放疗       |              |            |
| 右侧     | 667(51.8)    | 286(47.9)  | 有        | 378(27.1)    | 178(29.8)  |
| 组织学分级  |              |            | 无        | 1 020(72.9)  | 418(70.2)  |
| I      | 51(3.7)      | 27(4.5)    | 化疗       |              |            |
| II     | 507(36.3)    | 191(32.0)  | 有        | 1 046(74.8)  | 450(75.5)  |
| III    | 832(59.5)    | 372(62.4)  | 无        | 352(25.2)    | 146(24.5)  |
| IV     | 8(0.5)       | 6(1.1)     | 骨转移      |              |            |
| 病理类型   |              |            | 有        | 801(57.2)    | 344(57.7)  |
| 导管癌    | 1 183(84.6)  | 496(83.2)  | 无        | 597(42.8)    | 252(42.3)  |
| 小叶癌    | 62(4.4)      | 38(6.3)    | 脑转移      |              |            |
| 其他     | 153(11.0)    | 62(10.5)   | 有        | 99(7.0)      | 44(7.3)    |
| T 分期   |              |            | 无        | 1 299(93.0)  | 552(92.7)  |
| T1     | 157(11.2)    | 62(10.4)   | 肺转移      |              |            |
| T2     | 464(33.2)    | 209(35.0)  | 有        | 468(33.4)    | 202(33.8)  |
| T3     | 266(19.0)    | 113(19.0)  | 无        | 930(66.6)    | 394(66.2)  |
| T4     | 511(36.6)    | 212(35.6)  |          |              |            |
| N 分期   |              |            |          |              |            |
| N0     | 270(19.3)    | 112(18.8)  |          |              |            |
| N1     | 719(51.4)    | 304(51.0)  |          |              |            |
| N2     | 184(13.2)    | 85(14.3)   |          |              |            |
| N3     | 225(16.1)    | 95(15.9)   |          |              |            |

表2 建模组1 398例患者OS和CSS的单因素分析  
Table 2 Univariate analysis of OS and CSS in 1 398 patients in model group

| 临床病理特征 | OS   |           |        | CSS  |           |        | 临床病理特征  | OS   |           |        | CSS  |           |        |
|--------|------|-----------|--------|------|-----------|--------|---------|------|-----------|--------|------|-----------|--------|
|        | HR   | 95% CI    | P      | HR   | 95% CI    | P      |         | HR   | 95% CI    | P      | HR   | 95% CI    | P      |
| 年龄(岁)  |      |           |        |      |           |        | ER表达    |      |           |        |      |           |        |
| 18~49  | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 阳性      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 50~64  | 1.25 | 1.06~1.47 | 0.008  | 1.28 | 1.08~1.52 | 0.004  | 阴性      | 1.37 | 1.20~1.56 | <0.001 | 1.38 | 1.21~1.59 | <0.001 |
| ≥65    | 2.22 | 1.87~2.63 | <0.001 | 2.25 | 1.88~2.69 | <0.001 | PR表达    |      |           |        |      |           |        |
| 种族     |      |           |        |      |           |        | 阳性      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 白人     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 阴性      | 1.49 | 1.31~1.70 | <0.001 | 1.53 | 1.33~1.75 | <0.001 |
| 黑人     | 1.25 | 1.06~1.47 | 0.008  | 1.20 | 1.01~1.43 | 0.032  | HER-2表达 |      |           |        |      |           |        |
| 其他     | 0.87 | 0.67~1.13 | 0.295  | 0.84 | 0.64~1.10 | 0.220  | 阳性      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 婚姻状态   |      |           |        |      |           |        | 阴性      | 1.89 | 1.64~2.17 | <0.001 | 1.89 | 1.64~2.19 | <0.001 |
| 已婚     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 手术      |      |           |        |      |           |        |
| 未婚     | 1.36 | 1.19~1.55 | <0.001 | 1.33 | 1.16~1.53 | <0.001 | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 病灶位置   |      |           |        |      |           |        | 无       | 1.53 | 1.32~1.76 | <0.001 | 1.53 | 1.32~1.78 | <0.001 |
| 左侧     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 放疗      |      |           |        |      |           |        |
| 右侧     | 1.00 | 0.88~1.14 | 0.992  | 1.00 | 0.88~1.15 | 0.934  | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 组织学分级  |      |           |        |      |           |        | 无       | 0.99 | 0.96~1.15 | 0.98   | 0.98 | 0.84~1.13 | 0.776  |
| I      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 化疗      |      |           |        |      |           |        |
| II     | 1.31 | 0.88~1.95 | 0.174  | 1.36 | 0.90~2.07 | 0.142  | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| III    | 1.54 | 1.04~2.27 | 0.028  | 1.65 | 1.09~2.48 | 0.016  | 无       | 1.84 | 1.59~2.12 | <0.001 | 1.83 | 1.58~2.12 | <0.001 |
| IV     | 2.05 | 0.89~4.74 | 0.091  | 2.31 | 0.99~5.38 | 0.053  | 骨转移     |      |           |        |      |           |        |
| 病理类型   |      |           |        |      |           |        | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 导管癌    | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 无       | 0.76 | 0.66~0.86 | <0.001 | 0.74 | 0.64~0.85 | <0.001 |
| 小叶癌    | 1.33 | 0.99~1.81 | 0.059  | 1.42 | 1.05~1.92 | 0.021  | 脑转移     |      |           |        |      |           |        |
| 其他     | 1.14 | 0.93~1.41 | 0.194  | 1.11 | 0.89~1.38 | 0.348  | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| T分期    |      |           |        |      |           |        | 无       | 0.48 | 0.39~0.61 | <0.001 | 0.47 | 0.37~0.58 | <0.001 |
| T1     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 肺转移     |      |           |        |      |           |        |
| T2     | 0.88 | 0.70~1.10 | 0.275  | 0.84 | 0.66~1.05 | 0.133  | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| T3     | 0.89 | 0.69~1.13 | 0.341  | 0.87 | 0.68~1.13 | 0.308  | 无       | 0.58 | 0.50~0.66 | <0.001 | 0.59 | 0.51~0.68 | <0.001 |
| T4     | 1.28 | 1.03~1.59 | 0.023  | 1.23 | 0.99~1.54 | 0.029  |         |      |           |        |      |           |        |
| N分期    |      |           |        |      |           |        |         |      |           |        |      |           |        |
| N0     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |         |      |           |        |      |           |        |
| N1     | 0.82 | 0.69~0.98 | 0.028  | 0.82 | 0.68~0.97 | 0.027  |         |      |           |        |      |           |        |
| N2     | 0.88 | 0.70~1.11 | 0.294  | 0.89 | 0.70~1.12 | 0.319  |         |      |           |        |      |           |        |
| N3     | 0.90 | 0.72~1.12 | 0.371  | 0.92 | 0.73~1.15 | 0.482  |         |      |           |        |      |           |        |

表3 建模组1398例患者OS和CSS的多因素Cox回归分析  
Table 3 Multivariate Cox regression analysis of OS and CSS in 1398 patients in model group

| 临床病理特征 | OS   |           |        | CSS  |           |        | 临床病理特征  | OS   |           |        | CSS  |           |        |
|--------|------|-----------|--------|------|-----------|--------|---------|------|-----------|--------|------|-----------|--------|
|        | HR   | 95% CI    | P      | HR   | 95% CI    | P      |         | HR   | 95% CI    | P      | HR   | 95% CI    | P      |
| 年龄(岁)  |      |           |        |      |           |        | ER表达    |      |           |        |      |           |        |
| 18~49  | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 阳性      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 50~64  | 1.08 | 0.91~1.28 | 0.377  | 1.11 | 0.93~1.33 | 0.233  | 阴性      | 1.46 | 1.20~1.76 | <0.001 | 1.45 | 1.19~1.77 | <0.001 |
| ≥65    | 1.64 | 1.36~1.98 | <0.001 | 1.66 | 1.36~2.02 | <0.001 | PR表达    |      |           |        |      |           |        |
| 种族     |      |           |        |      |           |        | 阳性      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 白人     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 阴性      | 1.51 | 1.26~1.82 | <0.001 | 1.54 | 1.27~1.87 | <0.001 |
| 黑人     | 1.30 | 1.09~1.54 | 0.003  | 1.26 | 1.05~1.51 | 0.010  | HER-2表达 |      |           |        |      |           |        |
| 其他     | 0.97 | 0.75~1.26 | 0.837  | 0.94 | 0.72~1.24 | 0.665  | 阳性      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 婚姻状态   |      |           |        |      |           |        | 阴性      | 2.11 | 1.81~2.46 | <0.001 | 2.15 | 1.83~2.51 | <0.001 |
| 已婚     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 手术      |      |           |        |      |           |        |
| 未婚     | 1.22 | 1.07~1.40 | 0.003  | 1.20 | 1.04~1.39 | 0.009  | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| 组织学分级  |      |           |        |      |           |        | 无       | 1.50 | 1.28~1.76 | <0.001 | 1.51 | 1.28~1.78 | <0.001 |
| I      | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 化疗      |      |           |        |      |           |        |
| II     | 1.88 | 1.26~2.81 | 0.002  | 1.96 | 1.29~3.00 | 0.001  | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| III    | 2.40 | 1.60~3.60 | <0.001 | 2.61 | 1.70~4.00 | <0.001 | 无       | 1.54 | 1.31~1.82 | <0.001 | 1.54 | 1.30~1.82 | <0.001 |
| IV     | 3.63 | 1.53~8.63 | 0.003  | 4.15 | 1.73~9.96 | 0.001  | 骨转移     |      |           |        |      |           |        |
| T分期    |      |           |        |      |           |        | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| T1     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 无       | 0.81 | 0.70~0.94 | 0.004  | 0.79 | 0.68~0.91 | 0.001  |
| T2     | 0.92 | 0.74~1.16 | 0.499  | 0.88 | 0.69~1.11 | 0.295  | 脑转移     |      |           |        |      |           |        |
| T3     | 0.83 | 0.64~1.08 | 0.168  | 0.82 | 0.63~1.07 | 0.143  | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| T4     | 1.11 | 0.88~1.40 | 0.363  | 1.06 | 0.84~1.35 | 0.599  | 无       | 0.64 | 0.50~0.81 | <0.001 | 0.62 | 0.48~0.79 | <0.001 |
| N分期    |      |           |        |      |           |        | 肺转移     |      |           |        |      |           |        |
| N0     | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      | 有       | —    | 1         | —      | —    | 1         | —      |
| N1     | 0.86 | 0.72~1.03 | 0.105  | 0.86 | 0.72~1.03 | 0.115  | 无       | 0.73 | 0.63~0.84 | <0.001 | 0.75 | 0.64~0.86 | <0.001 |
| N2     | 0.94 | 0.73~1.20 | 0.626  | 0.95 | 0.74~1.22 | 0.689  |         |      |           |        |      |           |        |
| N3     | 0.90 | 0.71~1.14 | 0.375  | 0.91 | 0.72~1.16 | 0.464  |         |      |           |        |      |           |        |

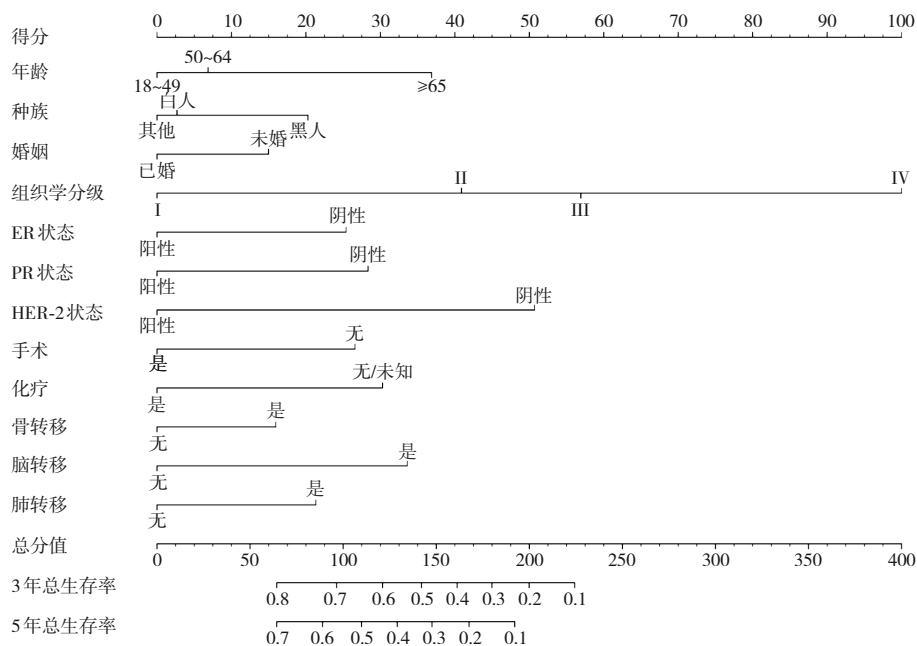


图2 BCLM患者的3、5年OS的列线图预后模型

Figure 2 Nomogram prediction model of 3- and 5-year OS in patients with BCLM



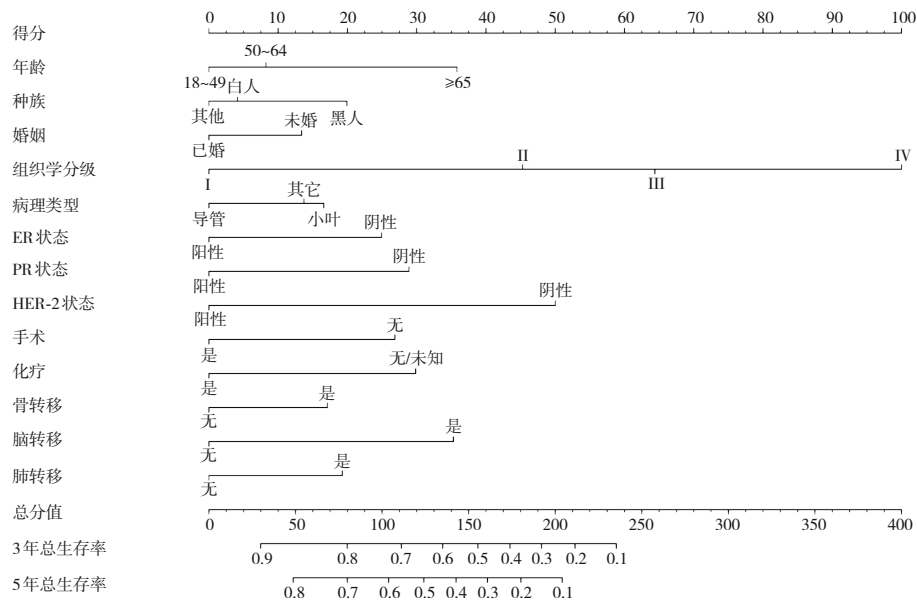


图3 BCLM患者的3、5年CSS的列线图预后模型

Figure 3 Nomogram prediction model of 3- and 5-year CSS in patients with BCLM

2.5 对列线图的验证

建模组和验证组 OS 的一致性指数为 0.709 (95% CI=0.691~0.726)、0.731 (95% CI=0.703~0.758)，建模组和验证组 CSS 的一致性指数为 0.709 (95% CI=0.691~0.726)、0.732 (95% CI=0.704~

0.759)，提示均有良好的预测价值。采用 Bootstrap 法对列线图进行内部验证及外部验证，自抽样次数 B=1 000，结果显示建模组与验证组 3、5 年 OS 和 CSS 的校正曲线均靠近理想的 45° 参考线 (图 4-5)，提示预测值与实际值之间具有良好的一致性。

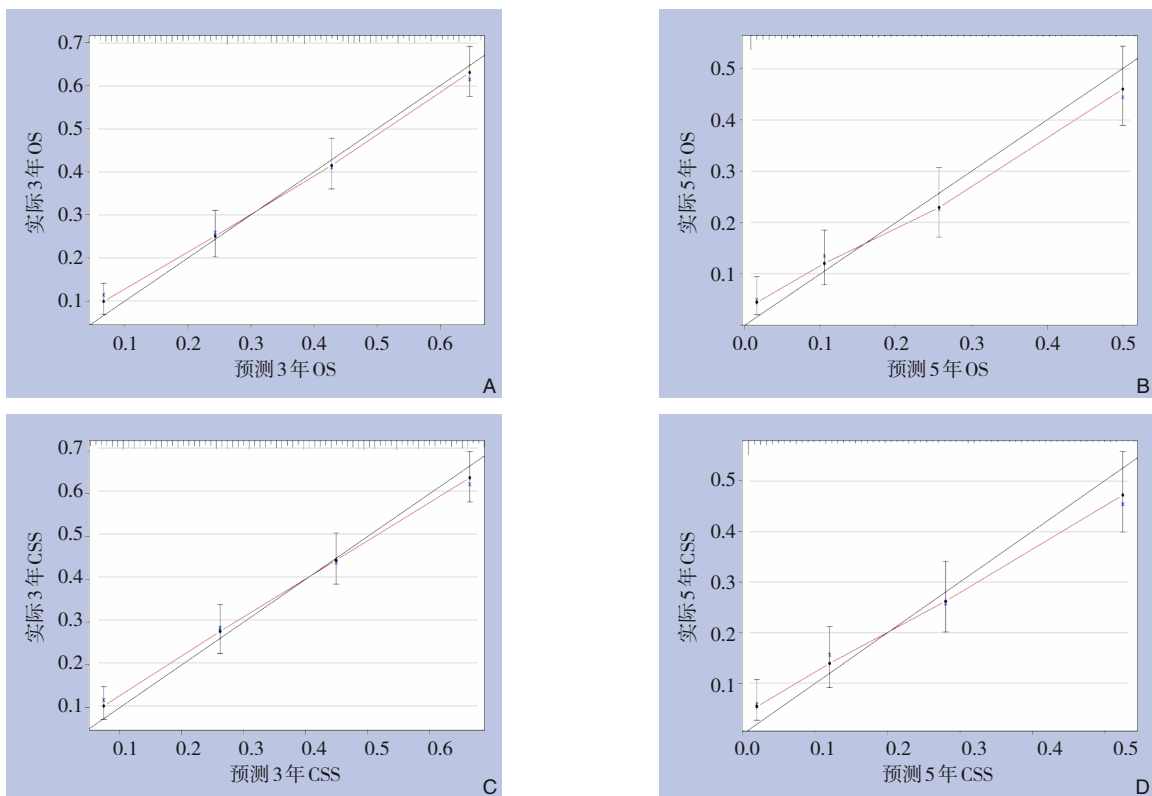


图4 建模组列线图的校准曲线 A: 3年OS校准图; B: 5年OS校准图; C: 3年CSS校准图; D: 5年CSS校准图

Figure 4 The calibration curves of nomogram in model group A: 3-year OS calibration curve; B: 5-year OS calibration curve; C: 3-year CSS calibration curve; D: 5-year CSS calibration curve

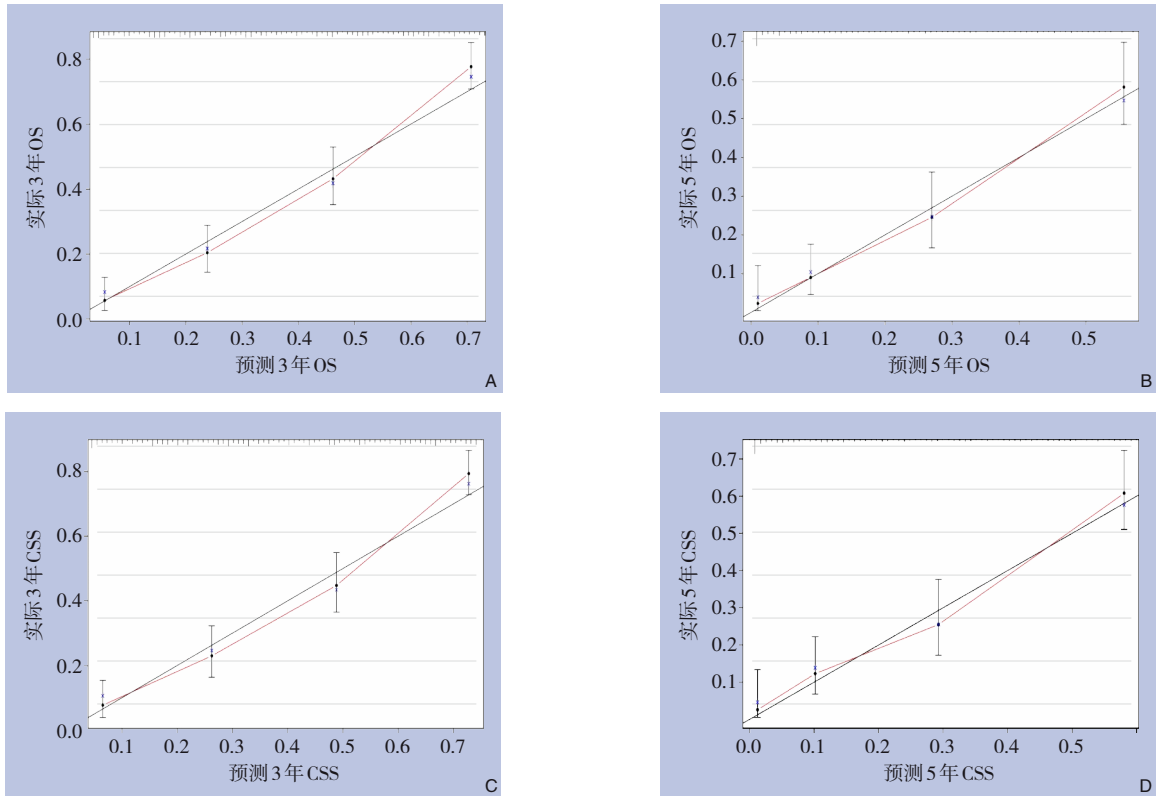


图5 验证组列线图的校准曲线 A: 3年OS校准图; B: 5年OS校准图; C: 3年CSS校准图; D: 5年CSS校准图

Figure 5 The calibration curves of nomogram in validation group A: 3-year OS calibration curve; B: 5-year OS calibration curve; C: 3-year CSS calibration curve; D: 5-year CSS calibration curve

### 3 讨论

近年来,由于检查技术的提高,BCLM的检出率不断增加,肿瘤患者的预后及生存得益于早期发现和及时治疗,在诊断为肝转移后,乳腺癌患者的预后很差。目前尚未开发出对此类人群预后的可靠预测工具,为了对这种转移性疾病的治疗策略和预后提供一些有用的见解,本研究回顾性分析了来自SEER数据库中1994例初诊肝转移的乳腺癌患者,确定了12个影响BCLM的独立预后因素,BCLM患者3、5年OS分别是34.9%、21.4%,BCLM患者3、5年CSS分别37.0%、23.5%,所以提高肝转移患者的诊治尤为重要。本研究中患者预后优于Golse等<sup>[6]</sup>的研究结果,可能是近年来诊断水平提高,治疗手段更加个体化,从而提高了患者的生存时间。大多数肿瘤的预后情况与年龄具有密切的关联,本研究结果显示,年龄是影响BCLM患者生存预后的独立危险因素, $\geq 65$ 岁组患者的预后较差,这与大部分学者的研究结果相一致<sup>[9]</sup>。可能受老年患者在日常生活中保健观念的

影响,年龄较大的患者通常忽略常规检查,出现症状时疾病已发生远处器官转移,加上老年患者自身基础疾病较多,导致初诊时BCLM患者的预后较差。在诊断为肝转移后,未婚患者预后较差,可能是因为单身患者常常缺乏来自情感方面的支持。也有证据表明,已婚患者在确诊后较少经历抑郁,这可能部分归因于已婚患者可以分担负面情绪,并从配偶那里获得心理支持<sup>[20-21]</sup>。

既往已有研究<sup>[22-23]</sup>显示,组织学分级与肝转移的预后密切相关。本研究发现高分化的患者预后较好,但III和IV级的患者预后特别差。组织学分级越高的肿瘤,恶性程度和侵袭性也高,发生肝转移的风险增大<sup>[24]</sup>。尤其是组织学分级为III和IV级的患者,为提高患者的生存时间,需要制定更加严密诊疗计划,所以对于乳腺癌患者的早期诊断、早期治疗就显得尤为重要。从列线图可以看出ER、PR受体阳性的患者预后较好,ER、PR受体是乳腺细胞上存在的可对细胞进行激素调控的受体,若ER、PR受体表现为阴性,则意味着肿瘤分化程度低,恶性程度高,出现肝转移后的预后较



差<sup>[7]</sup>。ER、PR受体阳性表达也与乳腺癌良好预后的细胞因子及相关肿瘤标志物具有较强关联性<sup>[25]</sup>，ER、PR受体阳性表达对临床预后具有积极影响。有研究也表明ER、PR受体状态与乳腺癌脑转移、肺转移的预后也密切相关<sup>[26-28]</sup>。既往研究表明，HER-2是影响乳腺癌患者预后的独立影响因素，HER-2过度表达会导致肿瘤异常增殖，同时还会使其侵袭性增加，发生远处转移的可能性增加<sup>[29]</sup>。有学者<sup>[30-31]</sup>认为HER-2阳性与乳腺癌骨转移、肺转移密切相关，是预后的独立危险因素。Molnár等<sup>[32]</sup>得出结论，HER-2阳性肿瘤发生远处转移的风险更高，在HER-2阳性的肿瘤中，肺和肝脏是最常见的转移部位。也有许多研究者发现HER-2阳性同时伴有ER和PR受体阴性的患者更容易发生肝转移<sup>[7,32-34]</sup>。本研究中HER-2阳性的患者预后较HER-2阴性的患者好，与之前的研究结果不同，可能是近年来靶向药物在临床中的广泛使用，肝转移患者从抗HER-2靶向治疗中临床获益较多。Ge等<sup>[35]</sup>研究发现，使用曲妥珠单抗治疗可以明显延长HER-2阳性的BCLM患者的生存时间，使用曲妥珠单抗治疗与未使用者，中位OS分别为47个月和29个月（ $P<0.05$ ）。多个临床试验结果表明，曲妥珠单抗或帕妥珠单抗联合传统化疗药物，如卡铂、多西紫杉醇或卡培他滨等，可有效提高HER-2阳性的转移性乳腺癌患者的生存时间<sup>[36-37]</sup>。

目前，国内外对BCLM的认识与研究尚处于发展阶段。根据中国抗癌协会晚期乳腺癌规范诊疗指南（2020版）<sup>[38]</sup>，BCLM患者尚无统一的诊治指南与规范。因此，BCLM的治疗迫切需要探索出有效的治疗方式，延长患者的生存时间。对于BCLM的治疗主要有外科手术切除、全身性药物治疗、介入治疗、选择性放射疗法等治疗手段。放化疗及靶向治疗对肝转移灶的治疗效果很差，手术及介入治疗禁忌证又较多。根据本研究列线图显示外科手术切除和全身化疗药物的使用在很大程度上改善了BCLM患者的生存时间。有研究显示，对原发灶进行手术可以显著改善预后<sup>[39]</sup>。一般情况下，肝转移患者有50%的肝实质都会被侵犯，而孤立性转移灶仅占5%~10%，然而，只有2%的患者能接受手术治疗，对于不能进行手术治疗的患者，全身性药物化疗是唯一的治疗手段<sup>[40]</sup>。既往研究发现，全身性药物化疗、外科手术切除和放射疗法都可以改善转移性乳腺癌患者的预后<sup>[41-42]</sup>，

但本研究并没有确定放射疗法是BCLM患者OS和CSS的重要预后预测因素，放疗与否对BCLM患者的生存时间无明显影响，该结果与沈晓东等<sup>[43]</sup>的报道相一致。此外，肝转移合并其他内脏转移的患者预后非常差，这并不难理解，因为患者初次检查发现时已经是多器官受累，处于疾病的进展期，全身肿瘤负荷过重，加上患者自身基础疾病，严重影响到患者呼吸、循环等正常生理功能，导致生存时间明显缩短。

转移性乳腺癌基本不能治愈，但随着医疗水平的提高及各种综合治疗手段的应用，转移性乳腺癌患者生存有所提高。本研究基于Cox比例风险模型构建了列线图来可视化预后，列线图经过内部和外部验证。在本研究中，用一致性指数评价列线图的判别能力，所建立的列线图的一致性指数均大于0.700。BCLM患者3、5年OS和CSS的校正曲线均靠近理想的45°参考线，说明Cox比例风险模型具有较高的可靠性，临床医生可以参考本研究的列线图，为BCLM患者推荐合适的治疗方案。肝转移是较为复杂和漫长的过程，其中涉及到很多因素。本研究仅对相关临床病理特征进行评价。所以本研究有以下几个局限性。首先，SEER数据库中关于乳腺癌远处转移部位的信息是在2010年后才开始收集，这可能会影响本研究的样本量；其次，SEER数据库中缺乏治疗信息（例如放射剂量、化疗剂量、激素治疗或免疫治疗）以及对转移部位的处理等重要细节，难以指导医生对同类患者进行治疗；最后，SEER数据库中缺乏的信息可能会影响Cox比例风险模型的结果（如Ki-67、肿瘤指标等相关因子），这些重要变量应在今后的研究中加以考虑。

综上所述，本研究利用SEER数据库中的临床病理资料，具有涵盖面广、数据量大的优势，在有效地确保了预测模型准确性和可靠性的前提下，构建的列线图预测模型具有重要的临床实际应用价值，能够对BCLM患者OS和CSS生存预后进行有效的评估。但在今后的研究工作中，对BCLM的研究应更多的通过探索肝转移的发生机制，筛选出易发生肝转移及影响预后的高危因素，并进行针对性治疗干预。同时将继续扩大样本量，开展多中心前瞻性的随机对照研究，验证列线图的预测效果，为BCLM患者预后的评估以及选取个性化的治疗方案提供参考。

## 参考文献

- [1] DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, et al. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(10):1495–1506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359–386. doi: 10.1002/ijc.29210. E
- [3] Servick K. Breast cancer: a world of differences[J]. *Science*, 2014, 343(6178):1452–1453. doi: 10.1126/science.343.6178.1452.
- [4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [5] Kersten K, Coffelt SB, Hoogstraat M, et al. Mammary tumor-derived CCL2 enhances pro-metastatic systemic inflammation through upregulation of IL1 $\beta$  in tumor-associated macrophages[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(8): e1334744. doi: 10.1080/2162402X.2017.1334744.
- [6] Golsse N, Adam R. Liver Metastases From Breast Cancer: What Role for Surgery? Indications and Results[J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(4):256–265. doi: 10.1016/j.clbc.2016.12.012.
- [7] Soni A, Ren Z, Hameed O, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 143(4): 471–478. doi: 10.1309/AJCPYO5FSV3UPEXS.
- [8] Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GK, et al. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(3): 547–557. doi: 10.1007/s10549-015-3352-0.
- [9] Duan XF, Dong NN, Zhang T, et al. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(1): 26–32. doi: 10.1007/s10147-011-0336-x.
- [10] Ruiz A, Wicherts DA, Sebahg M, et al. Predictive Profile-Nomogram for Liver Resection for Breast Cancer Metastases: An Aggressive Approach with Promising Results[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2):535–545. doi: 10.1245/s10434-016-5522-7.
- [11] Wang C, Zhao N, Yuan L, et al. Computational Detection of Breast Cancer Invasiveness with DNA Methylation Biomarkers[J]. *Cells*, 2020, 9(2):326. doi: 10.3390/cells9020326.
- [12] Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(2):284–290. doi: 10.1038/sj.bjc.6601038.
- [13] Rimkus C, Abbrederis K. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer?[J]. *Chirurg*, 2007, 78(9):843–845. doi: 10.1007/s00104-007-1394-5.
- [14] Matsuda N, Hayashi N, Ohde S, et al. A nomogram for predicting locoregional recurrence in primary breast cancer patients who received breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 109(8):764–769. doi: 10.1002/jso.23586.
- [15] Mazouni C, Bonnier P, Romain S, et al. A nomogram predicting the probability of primary breast cancer survival at 2- and 5-years using pathological and biological tumor parameters[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103(8):746–750. doi: 10.1002/jso.21712.
- [16] 侯松林, 谢兴江, 彭强, 等. 基于SEER数据库的胃癌肝转移预后因素分析与预后模型构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(10): 1212–1223. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.10.008.
- Hou SL, Xie XJ, Peng Q, et al. Analysis of prognostic factors and construction of prognostic models for gastric cancer liver metastasis based on SEER database[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(10): 1212–1223. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2020.10.008.
- [17] Chen T, Xu L, Ye L, et al. A new nomogram for recurrence-free survival prediction of gastrointestinal stromal tumors: Comparison with current risk classification methods[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(6):1109–1114. doi: 0.1016/j.ejso.2018.12.014.
- [18] Corso G, Maisonneuve P, Massari G, et al. Validation of a Novel Nomogram for Prediction of Local Relapse after Surgery for Invasive Breast Carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(6):1864–1874. doi: 10.1245/s10434-019-08160-7.
- [19] Quinn BA, Deng X, Colton A, et al. Increasing age predicts poor cervical cancer prognosis with subsequent effect on treatment and overall survival[J]. *Brachytherapy*, 2019, 18(1): 29–37. doi: 10.1016/j.brachy.2018.08.016.
- [20] Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful[J]. *Immunol Res*, 2014, 58(2/3): 193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
- [21] Moreno-Smith M, Lutgendorf SK, Sood AK. Impact of stress on cancer metastasis[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(12): 1863–1881. doi: 10.2217/fon.10.142.
- [22] Cardoso F, Fallowfield L, Costa A, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(Suppl 6):vi25–30. doi: 10.1093/annonc/mdr372.
- [23] Porter G, Evans AJ, Pinder SE, et al. Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade[J]. *Clin Radiol*, 2004, 59(12):1094–1098. doi: 10.1016/j.crad.2004.05.001.
- [24] Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19):3153–3158. doi: 10.1200/JCO.2007.15.5986.
- [25] Kawase M, Toyama T, Takahashi S, et al. FOXA1 expression after

- neoadjuvant chemotherapy is a prognostic marker in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2015, 22(3):308–316. doi: 10.1007/s12282-013-0482-2.
- [26] Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27):3308–3314. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8013.
- [27] Kim YJ, Kim JS, Kim IA. 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.
- [28] Cortesi L, Marcheselli L, Guarneri V, et al. Tumor size, node status, grading, HER2 and estrogen receptor status still retain a strong value in patients with operable breast cancer diagnosed in recent years[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(2):E58–65. doi: 10.1002/ijc.27795.
- [29] Oechsle CM, Showalter LE, Novak CM, et al. Statin Drugs Plus Th1 Cytokines Potentiate Apoptosis and Ras Delocalization in Human Breast Cancer Lines and Combine with Dendritic Cell-Based Immunotherapy to Suppress Tumor Growth in a Mouse Model of HER-2pos Disease[J]. *Vaccines (Basel)*, 2020, 8(1): 72. doi: 10.3390/vaccines8010072.
- [30] Gong Y, Zhang J, Ji P, et al. Incidence proportions and prognosis of breast cancer patients with bone metastases at initial diagnosis[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(8):4156–4169. doi: 10.1002/cam4.1668.
- [31] Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20):3271–3177. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9820.
- [32] Molnár IA, Molnár BÁ, Vízkeleti L, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior[J]. *Virchows Arch*, 2017, 470(3):275–283. doi: 10.1007/s00428-017-2065-7.
- [33] Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, et al. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32(2):125–133. doi: 10.1007/s10585-015-9697-2.
- [34] Kast K, Link T, Friedrich K, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(3):621–629. doi: 10.1007/s10549-015-3341-3.
- [35] Ge QD, Lv N, Kong YN, et al. Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(10):5081–5086. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.10.5081.
- [36] Chan A, Conte PF, Petruzella L, et al. Phase II study of a triple combination of oral vinorelbine, capecitabine and trastuzumab as first-line treatment in HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(6):2657–2664.
- [37] Tonyali O, Benekli M, Berk V. Efficacy and toxicity of Trastuzumab and Paclitaxel plus Capecitabine in the first-line treatment of HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(6): 981–986. doi: 10.1007/s00432-013-1409-1.
- [38] 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. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20200817-00747. Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Committee of Breast Cancer Society of Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Clinical Trials Society of Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2020 Edition)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2020, 42(10):781–797. doi:10.3760/cma.j.cn112152-20200817-00747.
- [39] Wu SG, Li H, Tang LY, et al. The effect of distant metastases sites on survival in de novo stage-IV breast cancer: A SEER database analysis[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317705082. doi: 10.1177/1010428317705082.
- [40] Polistina F, Costantin G, Febbraro A, et al. Aggressive Treatment for Hepatic Metastases from Breast Cancer: Results from a Single Center[J]. *World J Surg*, 2013, 37(6): 1322–1332. doi: 10.1007/s00268-013-1986-9.
- [41] Liu T, Li B, Jiang Y, et al. Screening and identification of novel specific markers of breast cancer stem cells[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3):2262–2269. doi: 10.3892/ol.2019.10535.
- [42] Sun G, Wang S, Wang Y. Expressions of Topo II $\alpha$  and Ki67 in breast cancer and its clinicopathologic features and prognosis[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(3):715–720. doi: 10.12669/pjms.35.3.81.
- [43] 沈晓东, 潘高峰, 刘维燕, 等. 乳腺癌临床病理特征对预后判断的价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2016, 41(12):1642–1646. doi:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.033. Shen XD, Pan GF, Liu WY, et al. The value of the clinicopathological features of breast cancer in the judgement of the prognosis of patients[J]. *Journal of Bengbu Medical College*, 2016, 41(12): 1642–1646. doi: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.033.

( 本文编辑 姜晖 )

**本文引用格式:**宋张骏, 刘奋德, 王虎霞, 等. 初诊乳腺癌肝转移患者列线图预后模型的构建[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(11):1274–1284. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.002

**Cite this article as:**Song ZJ, Liu FD, Wang HX, et al. Construction of a prognostic nomogram model for newly diagnosed patients with breast cancer liver metastases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(11):1274–1284. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.11.002