

临床研究

论 著

激素受体阳性乳腺癌脑转移的临床病理特征及预后相关因素分析

汪美龄^{1,2}, 黄德钦^{1,2}, 刘立群^{1,2}, 张训浩³, 马新颖³, 徐世星³, 赵卫红^{2*}¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心肿瘤内科, 北京 100853; ³南开大学医学院, 天津 300071

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1750.2026.0312

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 汪美龄, 黄德钦, 刘立群, 等. 激素受体阳性乳腺癌脑转移的临床病理特征及预后相关因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(6): 898-909.

[收稿日期] 2025-08-21

[录用日期] 2026-01-31

[上线日期] 2026-03-12

[摘要] 目的 分析激素受体阳性(HR⁺)乳腺癌脑转移(BCBM)患者的临床病理特征及影响生存预后的相关因素, 并进行生存分析。方法 纳入2009年1月—2023年12月就诊于解放军总医院的171例HR⁺BCBM患者, 并收集临床病理资料和治疗方案等数据进行回顾性队列分析。按照7:3的比例将总数据集随机分为训练集($n=119$)与验证集($n=52$)。采用单因素和多因素Cox比例风险回归分析影响生存预后的因素, 并对HR⁺BCBM患者进行生存分析。利用独立预后因素建立列线图预测患者6个月、1年、3年的生存率。结果 共纳入171例HR⁺BCBM患者, 确诊BCBM时年龄(50.1 ± 11.5)岁, 从确诊乳腺癌到发生脑转移的中位时间为61.5(29.6, 100.2)个月, 28例(16.4%)以脑为首发转移部位, 132例(77.2%)发生脑转移时伴随颅外转移(转移 >1 个脏器), 30例(17.5%)为有症状性脑转移。脑转移后中位生存期为15.6个月(95%CI 10.7~23.5), 多因素Cox比例风险回归分析显示, 首发转移为脑转移($HR=0.38$, $P<0.001$)、美国东部肿瘤协作组体能状态(ECOG)评分 <2 分($HR=0.32$, $P<0.001$)、颅脑放疗($HR=0.43$, $P<0.001$)、全身化疗($HR=0.47$, $P<0.001$)及细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂(CDK4/6i)治疗($HR=0.59$, $P=0.031$)为预后的独立影响因素。利用独立预后因素构建列线图, 训练集及验证集中显示模型预测各时间段的曲线下面积(AUC) >0.7 。按预测得分中位数风险分层后, 低风险组中位生存期明显优于高风险组($P=0.004$)。结论 HR⁺乳腺癌患者发生脑转移的时间晚, 间隔长, 且大多数患者为无症状性脑转移, 在治疗策略上应重视对一般状况良好及首发脑转移患者的积极综合干预, 尤其是合理联合局部放疗与全身系统治疗(包括化疗和CDK4/6i治疗)。

[关键词] 激素受体阳性乳腺癌; 脑转移; 预后因素; 生存分析; 列线图

Clinicopathological characteristics and prognostic factors in hormone receptor-positive breast cancer patients with brain metastases

Wang Mei-Ling^{1,2}, Huang De-Qin^{1,2}, Liu Li-Qun^{1,2}, Zhang Xun-Hao³, Ma Xin-Ying³, Xu Shi-Xing³, Zhao Wei-Hong^{2*}¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China²Department of Oncology, the First Medical Centre of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China³Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China

*Corresponding author, E-mail: zhaowh0818@163.com

This work was supported by the Wu Jie-Ping Medical Foundation Special Fund for Clinical Research (320.6750.17191)

[Abstract] **Objective** To analyze the clinicopathological characteristics of patients with hormone receptor-positive (HR⁺) breast cancer brain metastases (BCBM), and to explore factors influencing survival prognosis through survival analysis. **Methods** HR⁺ BCBM patients treated at the Chinese PLA General Hospital from January 2009 to December 2023 were enrolled. A

[基金项目] 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.17191)

[作者简介] 汪美龄, 硕士研究生, 主要从事乳腺癌综合诊疗方面的研究

[通信作者] 赵卫红, E-mail: zhaowh0818@163.com

retrospective cohort analysis was performed using data including clinicopathological characteristics and therapeutic regimens. The total dataset was randomly divided into a training set ($n=119$) and a validation set ($n=52$) at a ratio of 7:3. Univariate and multivariate Cox regression analyses were performed to identify factors influencing survival prognosis, and survival analysis was conducted for HR⁺ BCBM patients. A nomogram was established based on independent prognostic factors to predict 6-month, 1-year, and 3-year survival rates. **Results** A total of 171 HR⁺ BCBM patients were enrolled. The mean age at diagnosis of BCBM was (50.1 ± 11.5) years. The median time from breast cancer diagnosis to brain metastasis was 61.5 (29.6-100.2) months. Brain was the initial metastatic site in 28 patients (16.4%). At the time of brain metastasis detection, 132 patients (77.2%) had concurrent extracranial metastases (involving >1 organ), and 30 patients (17.5%) had symptomatic brain metastases. The median post-metastasis survival was 15.6 months (95%CI 10.7-23.5). Multivariate COX regression analysis showed that initial brain metastasis ($HR=0.38, P<0.001$), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score <2 ($HR=0.32, P<0.001$), cranial radiotherapy ($HR=0.43, P<0.001$), systemic chemotherapy ($HR=0.47, P<0.001$), and cydin-dependent kinase (CDK)4/6 inhibitor treatment ($HR=0.59, P=0.031$) were independent prognostic factors. A nomogram was constructed using these independent prognostic factors, and the AUC values for prediction at each time point were all exceeding 0.7 in both training and validation sets. After stratifying patients using the median predicted score into risk groups, low risk group had a significantly longer median overall survival compared to high-risk group ($P=0.004$). **Conclusion** Patients with HR⁺ breast cancer experience a prolonged interval before developing brain metastases, which are often asymptomatic. For treatment strategies, active comprehensive intervention should be emphasized for patients with good general condition and initial brain metastases, especially rational combination of local radiotherapy and systemic therapies (including chemotherapy and CDK4/6 inhibitor treatment).

[Key words] hormone receptor-positive breast cancer; brain metastases; prognostic factors; survival analysis; nomogram

据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)统计数据显示,乳腺癌在全球女性中发病率居首位^[1]。近年来乳腺癌治疗取得长足的进步,虽经过积极治疗,仍有30%的乳腺癌患者出现复发及远处转移^[2];晚期肿瘤患者中20%~60%发生脑转移。脑是最具侵袭性的转移部位,可导致头晕头痛、肢体运动障碍等神经系统症状,严重影响患者的生活质量、缩短其生存期^[3-5]。发生脑转移的肿瘤中,最常见的是肺癌;其次是乳腺癌,15%~30%的乳腺癌晚期患者发生脑转移。其中,人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌脑转移(breast cancer brain metastases, BCBM)发生率最高,其次为三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC),激素受体阳性(hormone receptor-positive, HR⁺)BCBM发生率最低^[6-8],且相关报道少见。虽然HR⁺乳腺癌患者脑转移发生率较其他亚型更低,但HR⁺亚型在乳腺癌中占比最高(50%~60%),实际患者基数很大,且目前大多数临床试验将脑转移患者排除在外,相关循证医学证据缺乏,针对这一特定人群的有效治疗策略探索不足^[2,9]。分析其原因:一方面,HR⁺亚型乳腺癌对内分泌治疗敏感,但大多数内分泌药物难以透过血脑屏障^[10];另一方面,现有预后评估工具(如Breast-GPA评分)未能充分考虑HR⁺亚型的特异性治疗反应模式^[11]。更关键的是,目前大多数研究将不同分子亚型的BCBM患者混合分析,而BCBM患者的预后与分子分型密切相关^[12-14]。本研究聚焦HR⁺BCBM患者群体,深入分析其临床病理特征,探索影响生存预后

的相关因素,以期对HR⁺BCBM患者制定个体化临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过电子病历系统收集2009年1月—2023年12月于解放军总医院就诊的171例HR⁺BCBM患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)女性乳腺癌;(3)原发病灶病理确诊为HR⁺/HER2乳腺癌;(4)经影像学检查(MRI/CT)诊断为脑转移瘤且由经验丰富的肿瘤和放射专科医师确认或经病理学证实为BCBM;(5)病历资料完整。排除标准:(1)存在原发性颅内肿瘤或合并其他原发性恶性肿瘤;(2)随访资料缺失。本研究获解放军总医院伦理委员会审批(S2025-458-01)。对于涉及生存随访的患者,均在随访前获得了患者或家属的口头知情同意,所有数据均进行匿名化分析。HR⁺乳腺癌患者定义为ER和(或)PR阳性,HER2阴性的乳腺癌患者。美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会建议,如果≥1%的肿瘤细胞在免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测中ER和PR核染色阳性,则ER/PR应被认为是阳性^[15-16]。如果IHC检测结果为(-)或(+),诊断为HER2阴性。如果IHC检测结果是(++),原位杂交(in situ hybridization, ISH)为阳性时,诊断为HER2阳性,ISH为阴性时,诊断为HER2阴性。IHC检测结果为(+++),则诊断为HER2阳性^[17]。HER2零表达定义为HER2阴性IHC检测结果为(-);HER2低表达定义为HER2阴性IHC检测结果为(+)或(++).

1.2 观察指标及随访 研究终点为乳腺癌患者脑转

移后死亡，并记录脑转移后总生存期 (brain metastases overall survival, BMOS)，BMOS 定义为首次确诊BCBM至死亡或末次随访的时间。所有患者采用门诊病历、住院病历或电话随访，末次随访时间截至2024年12月31日。

1.3 资料收集 原发乳腺癌病灶特征：组织学类型、临床分期、IHC 检测结果(ER、PR、HER2、Ki-67表达水平)。诊断BCBM时的临床病理特征：确诊BCBM时患者年龄、诊断脑转移时美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、首发转移部位及数量、颅外转移灶数量、颅外转移部位(肝转移、肺转移、远处淋巴结转移、骨转移)、伴随神经系统症状、脑转移后治疗模式[颅脑放疗、全身化疗、免疫治疗、内分泌治疗、细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK)4/6 抑制剂 (CDK4/6i)治疗]。ECOG 体能状态评分标准(0~5分)：0分(完全正常)，患者活动能力完全正常，能够不受限制地进行所有日常活动，与患病前的状态无任何差异；1分(可从事轻体力活动)，患者可以自由走动并从事较轻的体力活动(如日常家务、办公室工作等)，但无法完成较重的体力活动(如跑步、搬运重物等)；2分(生活自理但无法工作)，患者能够自由走动并完全生活自理(如穿衣、进食、如厕等)，但已经丧失工作能力；日间至少有一半时间($\geq 50\%$)可以保持清醒并起床活动；3分(生活部分自理)，患者的生活仅能部分自理，日间超过一半时间($>50\%$)需要卧床或坐在轮椅上，但仍能勉强进行少量有限的自理活动；4分(完全卧床不起)，患者生活完全无法自理，完全卧床或局限于轮椅，无法进行任何有效的自我照料；5分(死亡)，患者死亡。

1.4 生存分析与列线图的构建与评价 按照7:3的比例将总数据集随机分为训练集($n=119$)与验证集($n=52$)，采用反Kaplan-Meier法估算整个队列、训练集及验证集的中位BMOS及其95%置信区间(confidence interval, CI)。该方法通过反转生存状态的删失标识进行计算，旨在更准确地反映包含删失数据时的生存时间集中趋势。采用标准的Kaplan-Meier法绘制各影响因素的生存曲线。组间生存率的差异通过对数秩检验进行比较，检验水准 α 设为0.05。为量化各临床病理因素对BMOS的独立影响，首先进行单因素Cox比例风险回归分析。随后，将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素Cox比例风险回归模型，以前进法和后退法进行变量筛选。最终输出的风险比(hazard ratio, HR)及其95%CI，用于评估各因素作为独立预后因素的统计学意义与效应大小。基于独立预后因素构建列线图，并绘制时间依赖性受试者操作特征(ROC)曲线，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。为了进一步评价该列线图的临床效用，使用预测模型计算训练集和验证集中每例患者的评分，并根据评分中位数将患者分层为低风险组与高风险组，绘制Kaplan-Meier生存曲线，比较两组之间生存率的差异。

1.5 统计学处理 采用R 4.3.3和SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验；计数资料以例(%)表示，两组间比较采用 χ^2 检验。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HR和95%CI。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用Rms包构建列线图模型和进行校准曲线分析并可视化；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。

2 结 果

2.1 临床病理特征 共纳入171例女性HR⁺BCBM患者，确诊BCBM时年龄为(50.1 ± 11.5)岁，从确诊乳腺癌到发生脑转移的中位时间为61.5(29.6, 100.2)个月，纳入患者的基线临床病理特征见表1。

表1 171例HR⁺BCBM患者的临床病理特征[例(%), $n=171$]

Tab.1 Clinicopathological characteristics of HR⁺BCBM patients [$n(\%), n=171$]

项目	构成比
组织学类型	
浸润性导管癌	154(90.1)
其他	17(9.9)
首诊IV期	
否	141(82.5)
是	30(17.5)
ER表达水平	
$\leq 10\%$	14(8.2)
$>10\%$	157(91.8)
PR表达水平	
$\leq 20\%$	50(29.2)
$>20\%$	121(70.8)
Ki-67	
$\leq 20\%$	49(28.7)
$>20\%$	122(71.3)
HER2状态	
零表达	77(45.0)
低表达	94(55.0)
诊断BCBM时年龄	
≤ 54 岁	114(66.7)
>54 岁	57(33.3)

(续 表)

项目	构成比
治疗年代	
2009—2014年	24(14.1)
2015—2019年	51(29.8)
2020—2023年	96(56.1)
伴随神经系统症状	
否	141(82.5)
是	30(17.5)
诊断BCBM时ECOG评分	
<2分	151(88.3)
≥2分	20(11.7)
首发转移为脑转移	
否	143(83.6)
是	28(16.4)
颅外转移部位	
骨转移	115(67.3)
远处淋巴结转移	96(56.1)
肝转移	82(48.0)
肺转移	79(46.2)
颅外转移灶数量	
≤1	39(22.8)
>1	132(77.2)
治疗模式	
全身化疗	122(71.4)
颅脑放疗	100(58.5)
内分泌治疗	71(41.5)
CDK4/6i治疗	39(22.8)
免疫治疗	29(17.0)

ER. 雌激素受体; PR. 孕激素受体; Ki-67. 细胞增殖核抗原; HER2. 人表皮生长因子受体2; BCBM. 乳腺癌脑转移; ECOG. 美国东部肿瘤协作组体能状态; CDK4/6i. 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂

171例中初治IV期30例(17.5%), 原发乳腺癌病灶最常见病理类型为浸润性导管癌154例(90.1%),

28例(16.4%)以脑为首发转移部位, 132例(77.2%)发生脑转移时伴随颅外转移(转移>1个脏器)。其中, 伴随骨转移、远处淋巴结转移、肝转移、肺转移的患者分别占比67.3%、56.1%、48.0%、46.2%。30例(17.5%)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、肢体运动障碍等。在确诊脑转移后, 122例(71.3%)接受全身化疗, 100例(58.5%)接受颅脑放疗, 71例(41.5%)接受内分泌治疗, 39例(22.8%)接受CDK4/6i治疗, 29例(17.0%)接受免疫治疗(表1)。

2.2 BCBM患者生存预后相关因素分析 截至末次随访时间, 共133例(77.8%)死亡, 发生脑转移后中位生存期为15.6个月(95%CI 10.7~23.5)。单因素分析结果显示, 首发转移为脑转移($HR=0.41$, 95%CI 0.24~0.70, $P<0.001$)及诊断脑转移时有较好的体力状态, 即ECOG评分<2分($HR=0.32$, 95%CI 0.19~0.53, $P<0.001$)的患者具有更好的生存预后(表2)。另外, 诊断脑转移后接受颅脑放疗($HR=0.43$, 95%CI 0.30~0.61, $P<0.001$)、全身化疗($HR=0.49$, 95%CI 0.34~0.72, $P<0.001$)及CDK4/6i治疗($HR=0.54$, 95%CI 0.34~0.87, $P=0.010$)与患者较长的BMOS明显相关(表2)。合并远处淋巴结转移($HR=1.58$, 95%CI 1.11~2.25, $P=0.011$)及颅外转移灶数量>1个($HR=1.83$, 95%CI 1.18~2.83, $P=0.007$)与患者总生存期呈负相关(表2)。多因素Cox比例风险回归分析结果显示, 首发转移为脑转移($HR=0.38$, 95%CI 0.22~0.66, $P<0.001$)、诊断脑转移时ECOG评分<2分($HR=0.32$, 95%CI 0.19~0.55, $P<0.001$)、诊断脑转移后接受颅脑放疗($HR=0.43$, 95%CI 0.30~0.62, $P<0.001$)、全身化疗($HR=0.47$, 95%CI 0.32~0.69, $P<0.001$)、CDK4/6i治疗($HR=0.59$, 95%CI 0.36~0.95, $P=0.031$)是 HR^+ BCBM患者预后的独立影响因素(表2)。图1森林图展示了各个独立影响因素的 HR 。

表2 HR^+ BCBM患者预后影响因素的单因素和多因素Cox回归分析

Tab.2 Univariable and multivariable Cox regression analysis of influencing factors for HR^+ BCBM patients

变量	BMOS[月, M(95%CI)]	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
组织学类型					
浸润性导管癌	15.6(10.7~24.5)	1		—	—
其他	12.0(5.1~57.2)	1.14(0.68~1.93)	0.618	—	—
ER表达水平					
≤10%	23.3(11.3~36.0)	1		—	—
>10%	12.2(9.4~22.0)	1.33(0.91~1.94)	0.143	—	—
PR表达水平					
≤20%	15.9(9.4~36.3)	1		—	—
>20%	13.6(9.7~23.6)	1.09(0.75~1.59)	0.640	—	—

(续 表)

变量	BMOS[月, M(95%CI)]	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Ki-67					
≤20%	20.1(7.9~42.6)	1		—	—
>20%	13.2(10.0~23.3)	1.18(0.80~1.73)	0.413	—	—
Her2 状态					
零表达	16.0(9.7~33.7)	1			
低表达	13.2(9.6~23.6)	1.09(0.77~1.54)	0.628	—	—
首诊IV期					
否	15.90(10.7~25.9)	1		—	—
是	12.9(9.6~33.7)	1.04(0.67~1.62)	0.867	—	—
诊断脑转移时年龄					
≤54 岁	20.1(10.1~27.5)	1		—	—
>54 岁	12.5(8.5~22.0)	1.24(0.86~1.79)	0.252	—	—
治疗年代					
2009—2014 年	13.0(6.1~43.3)	1		—	—
2015—2019 年	13.6(10.1~25.9)	1.16(0.70~1.94)	0.557	—	—
2020—2023 年	15.93(9.7~27.3)	0.94(0.57~1.55)	0.802	—	—
神经系统症状					
否	12.2(9.7~21.1)	1		—	—
是	33.2(20.1~NA)	0.73(0.46~1.17)	0.197	—	—
颅外转移灶数量					
≤1	32.7(22.0~NA)	1		1	
>1	10.9(9.1~16.4)	1.83(1.18~2.83)	0.007	1.08(0.62~1.88)	0.782
首发转移为脑转移					
否	11.3(9.1~18.9)	1		1	
是	37.7(23.3~NA)	0.41(0.24~0.70)	<0.001	0.38(0.22~0.66)	<0.001
诊断脑转移时 ECOG 评分					
≥2 分	3.3(1.9~21.1)	1		1	
<2 分	16.4(12.1~26.4)	0.32(0.19~0.53)	<0.001	0.32(0.19~0.55)	<0.001
远处淋巴结转移					
否	21.9(13.2~32.7)	1		1	
是	9.7(7.9~23.6)	1.58(1.11~2.25)	0.011	1.05(0.70~1.58)	0.796
肝转移					
否	22.0(12.5~33.2)	1		—	—
是	10.0(8.9~16.4)	1.36(0.97~1.92)	0.079	—	—
肺转移					
否	11.6(8.6~25.9)	1		—	—
是	20.1(12.0~32.7)	0.91(0.65~1.29)	0.602	—	—
骨转移					
否	22.0(10.0~33.2)	1		—	—
是	12.2(9.7~23.5)	1.17(0.81~1.69)	0.408	—	—
颅脑放疗					
否	7.7(5.1~13.2)	1		1	
是	26.4(18.9~36.0)	0.43(0.30~0.61)	<0.001	0.43(0.30~0.62)	<0.001
全身化疗					
否	5.0(3.4~9.4)	1		1	
是	23.6(15.9~31.1)	0.49(0.34~0.72)	<0.001	0.47(0.32~0.69)	<0.001

(续表)

变量	BMOS[月, M(95%CI)]	单因素分析		多因素分析	
		HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
CDK4/6i 治疗					
否	12.2(9.6~21.9)	1		1	
是	27.3(12.0~NA)	0.54(0.34~0.87)	0.010	0.59(0.36~0.95)	0.031
内分泌治疗					
否	11.3(9.1~23.3)	1		—	—
是	21.1(13.6~33.5)	0.88(0.62~1.24)	0.465	—	—
免疫治疗					
否	15.6(9.6~23.5)	1		—	—
是	21.1(10.0~NA)	0.80(0.49~1.28)	0.352	—	—

“—” 示未纳入。BMOS. 脑转移后总生存期; HR⁺. 激素受体阳性; BCBM. 乳腺癌脑转移; ER. 雌激素受体; PR. 孕激素受体; Ki-67. 细胞增殖核抗原; HER2. 人表皮生长因子受体2; BCBM. 乳腺癌脑转移; ECOG. 美国东部肿瘤协作组体能状态; CDK4/6i. 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂; NA. 随访未达到终点

2.3 治疗模式对生存预后的影响 首发转移为脑转移患者的中位 OS 为 37.7 个月(95%CI 23.3~NA), 明显长于首发转移非脑转移者(log-rank $P<0.001$), 死亡风险降低 62%。诊断脑转移时 ECOG 评分 <2 分的 HR⁺ BCBM 患者中位 OS 为 16.4 个月(95%CI 12.1~26.4), 死亡风险较 ECOG 评分 ≥ 2 分的患者降低 68%。在治疗方面, 接受颅脑放疗的 HR⁺ BCBM 患者的中位 BMOS 为 26.4 个月(95%CI 18.9~36.0), 未接受颅脑放疗者中位 BMOS 为 7.7 个月(95%CI 5.1~13.2), 接受颅脑放疗的 HR⁺ BCBM 患者死亡风险较未行颅脑放疗者死亡风险降低 57%。接受全身化疗的 HR⁺ BCBM 患者的中位 OS 为 23.6 个月(95%CI 15.9~31.1), 明显长于未化疗者(中位 BMOS=5.0 个月, 95%CI 3.4~9.4, Log-rank $P<0.001$), 接受全身化疗的患者死亡风险降低 53%($HR=0.49$, $P<0.001$)。与未接受 CDK4/6i 治疗的患者相比[12.2 个月(95%CI 9.6~21.9)], 接受 CDK4/6i 治疗的 HR⁺ BCBM 患者中位 OS 为 27.3 个月(95%CI 12.0~NA, log-rank $P=0.010$), 死亡风险降低 41%(表 2, 图 2)。

进一步对接受颅脑放疗并联合 CDK4/6i 治疗的患者进行 Kaplan-Meier 生存分析, 结果显示, 接受颅脑放疗并联合 CDK4/6i 治疗的患者中位 OS 明显长于未联合 CDK4/6i 治疗者($HR=0.46$, $P=0.023$, 图 3A)。在未接受颅脑放疗的患者中, 是否接受 CDK4/6i 治疗的患者生存期差异无统计学意义(log-rank $P=0.185$, 图 3B)。

2.4 生存列线图的构建与评估 利用 5 个独立影响因素作为预测因子构建用于预测 BCBM 患者生存情况的列线图, 如图 4A 所示, 该列线图模型可直观预测 HR⁺ BCBM 患者的 6 个月、1 年及 3 年总生存率。ROC 曲线分析结果显示, 在训练集中, 模型对 HR⁺ BCBM 患者 6 个月、1 年和 3 年生存率的预测表现优异, 其曲线下面积(AUC)分别为 0.866、0.786 和 0.804

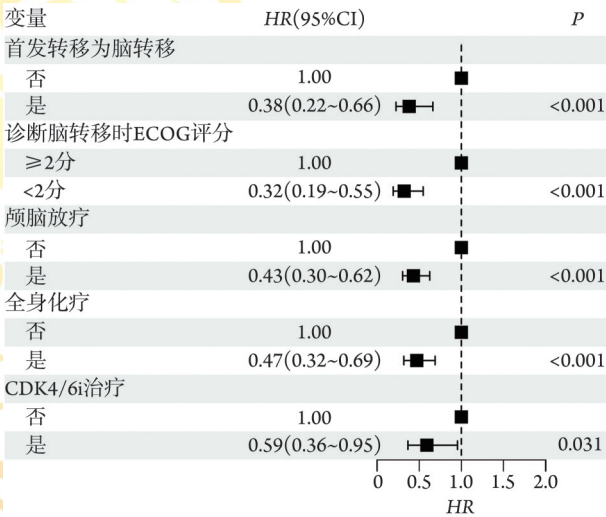
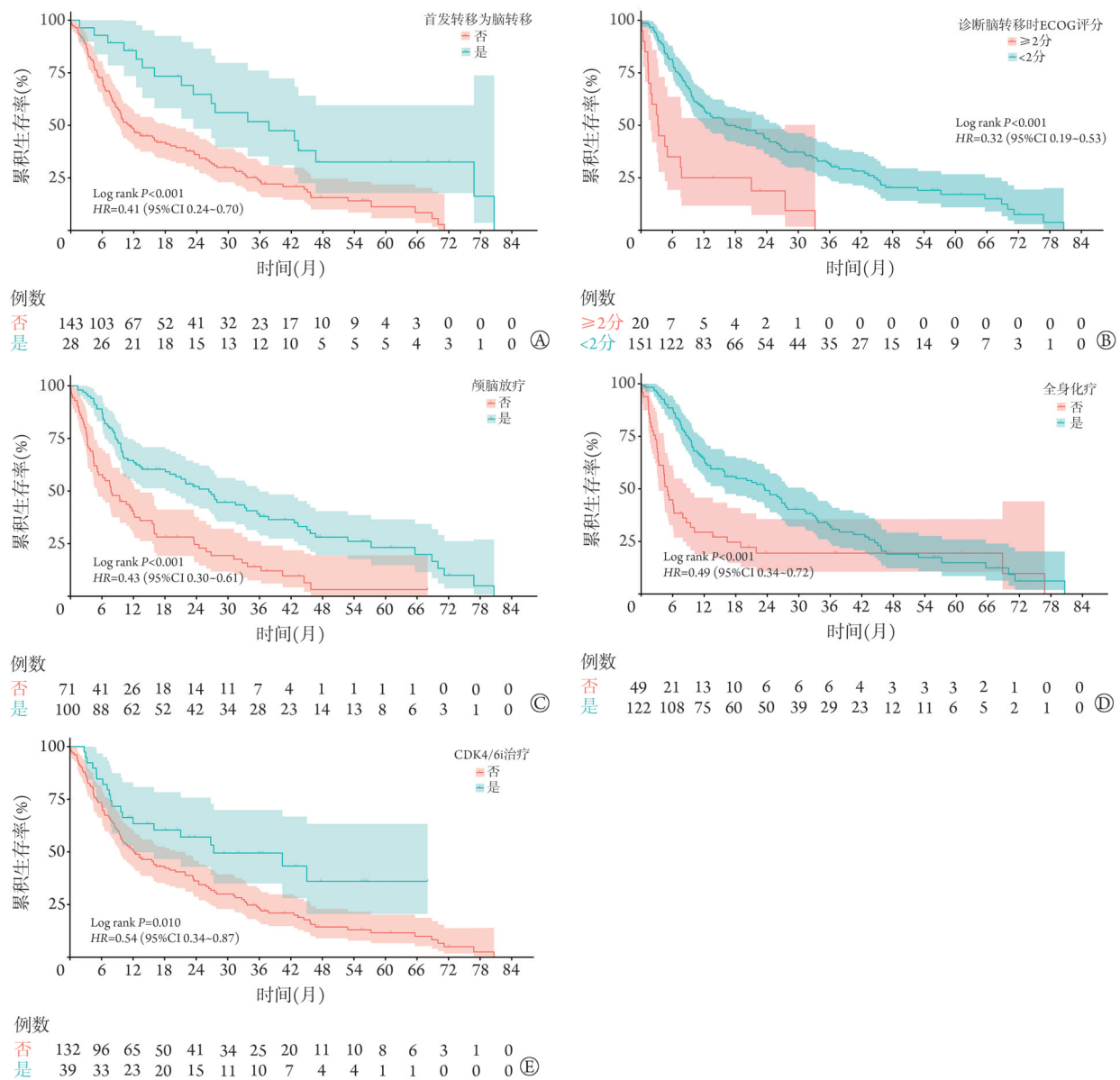
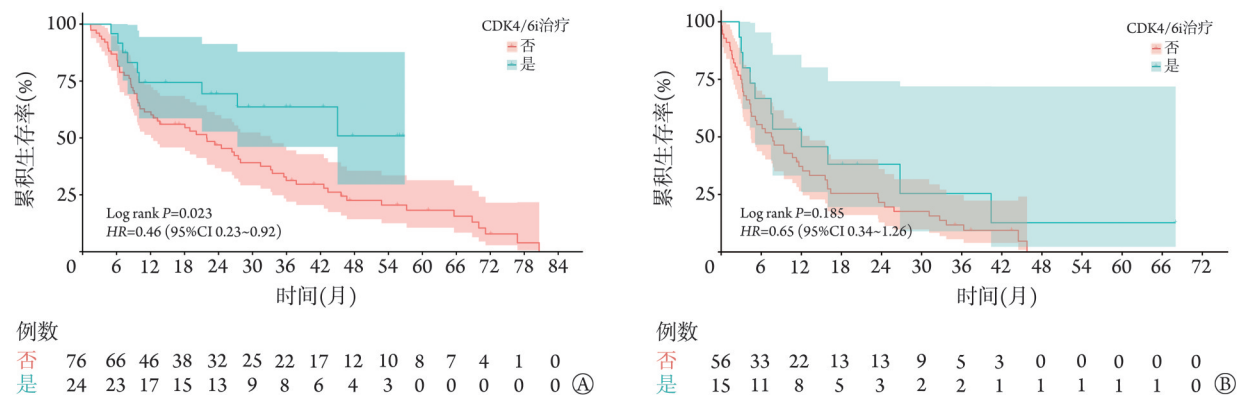


图1 HR⁺ BCBM 患者预后独立影响因素的森林图
Fig.1 Forest plot of independent influencing factors for HR⁺ BCBM patients
HR⁺. 激素受体阳性; BCBM. 乳腺癌脑转移; ECOG. 美国东部肿瘤协作组体能状态; CDK4/6i. 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂

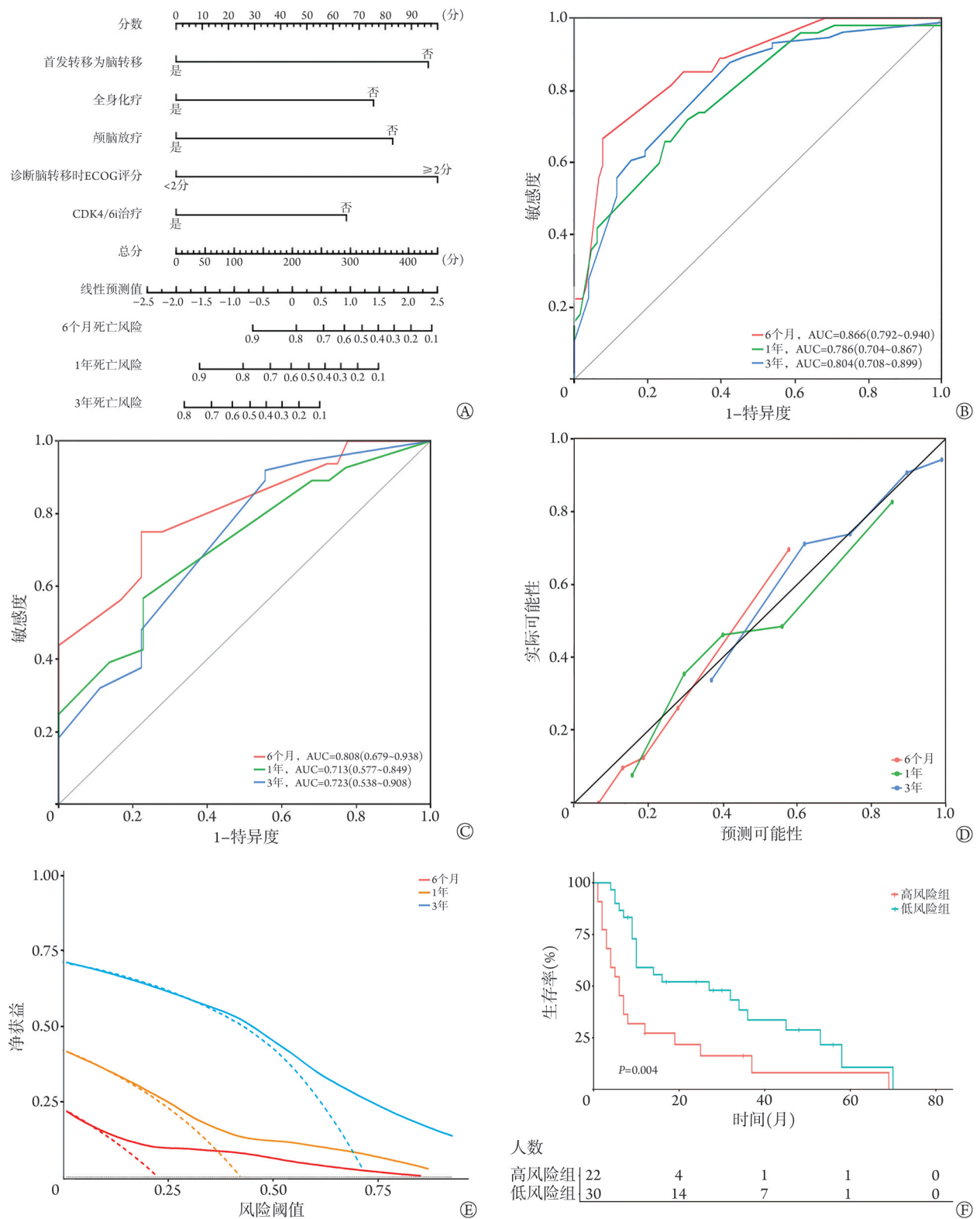
(图 4B); 在验证集中(图 4C), 模型对相应时间点的生存率预测 AUC 分别为 0.808、0.713 和 0.723。以上结果共同表明, 该预测模型在训练集与验证集中均具有良好的区分能力。校准曲线分析结果显示, 在验证集中, 不同时间点脑转移的预测概率与实际概率的曲线接近 45°(图 4D), 表明脑转移的预测概率与实际发生率之间具有良好的一致性。DCA 分析结果显示该列线图具有良好的临床实用性(图 4E)。根据列线图 5 个变量计算预测得分, 按得分的中位数将验证集中的患者分为低风险组($n=30$)与高风险组($n=22$)。Kaplan-Meier 生存分析显示, 低风险组患者的 BMOS 明显优于高风险组($P=0.004$, 图 4F)。

图2 HR⁺BCBM患者的总生存期(OS)Kaplan-Meier曲线Fig.2 Kaplan-Meier survival analysis of the HR⁺BCBM patients' overall survival (OS)

A. 首发转移是否为脑转移; B. 诊断脑转移时 ECOG 评分; C. 是否接受颅脑放疗; D. 是否接受化疗; E. 是否接受 CDK4/6 抑制剂 (CDK4/6i) 治疗。HR⁺. 激素受体阳性; BCBM. 乳腺癌脑转移; ECOG. 美国东部肿瘤协作组体能状态

图3 接受CDK4/6抑制剂(CDK4/6i)治疗的HR⁺BCBM患者的Kaplan-Meier生存分析Fig.3 Kaplan-Meier survival analysis of the HR⁺BCBM patients receiving CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i)

A. 接受颅脑放疗的患者; B. 未接受颅脑放疗的患者。HR⁺. 激素受体阳性; BCBM. 乳腺癌脑转移

图4 HR⁺BCBM患者预后列线图构建及评估Fig.4 Construction and evaluation of the prognostic nomogram for HR⁺BCBM patients

A. 列线图预测HR⁺BCBM患者6个月、1年、3年的生存率; B. 训练集中6个月、1年、3年的ROC曲线; C. 验证集中6个月、1年、3年的ROC曲线; D. 时间依赖性校准曲线; E. 决策曲线分析(DCA); F. HR⁺BCBM患者高低危分层Kaplan-Meier生存曲线分析。HR⁺. 激素受体阳性; BCBM. 乳腺癌脑转移

3 讨 论

HR⁺乳腺癌相对惰性,发生脑转移的比例低,发生时间晚,预后较好^[6,12]。本研究纳入的171例HR⁺BCBM患者从诊断原发乳腺癌到脑转移发生的中位时间为61.5个月,中位BMOS为15.6个月。既往研究显示HR⁺/HER2⁻BMBC患者BMOS为6.1个月和7.1个月,但这两项研究均纳入的为2020年前的患者^[7,12]。近年来,随着CDK4/6i在中国的获批上市及临床应用使HR⁺乳腺癌患者的生存取得了突破性改善。各指南均已明确CDK4/6i联合内分泌治疗为晚期乳腺癌一线及二线的标准治疗方案^[2]。MONALEESA系列、PALOMA系列、MONARCH系列和DAWNA系列研究显示CDK4/6i能够显著改善绝经后HR⁺/HER2⁻晚期乳腺癌患者的生存获益,其中,MONALWWSE-2研究报告长期总生存获益明显,但以上研究均未提及脑转移的疗效^[18-21]。在一项开放标签、II期临床试验中,采用阿贝西利治疗ER⁺/HER2⁻BCBM患者($n=58$),颅内客观缓解率(ORR)达5.2%,颅内临床获益率为24%,中位无进展生存期(PFS)为4.9个月,且部分患者达到长期缓解($n=11$)。该研究中8例在全身治疗期间接受脑转移手术切除的患者,其手术样本中发现了治疗水平的阿贝西利,证实阿贝西利及其活性代谢物可穿透血脑屏障^[22]。本研究中,39例接受CDK4/6i(其中阿贝西利15例,哌柏西利10例,瑞博西利6例,达尔西利8例)治疗的BCBM患者与较好的生存预后相关($HR=0.54$, 95%CI 0.34~0.87, $P=0.010$),表明CDK4/6i确实给这些晚期乳腺癌患者带来了更好的生存获益。但CDK4/6i对于脑转移患者的疗效仍需要谨慎对待。首先,本研究中接受CDK4/6i治疗的患者例数有限($n=39$),可能导致统计效力不足,使HR的估计不够稳定,并可能高估其真实的效应量。其次,使用的CDK4/6i具体药物分布不均,而不同药物在血脑屏障透过率、中枢神经系统活性以及不良反应谱上存在差异。但本研究的结果仍提示了CDK4/6i在HR⁺BCBM真实世界场景中的潜在价值,但其确切的疗效及最佳的药物选择,仍需通过更大样本量的前瞻性研究来确认。

对于孤立性脑转移患者,虽然手术切除脑转移瘤可显著减轻症状,但未接受放疗的患者在术后6~12个月内,切除部位的复发率通常为50%~60%,术后放疗已被证实可显著降低切除部位和全脑的复发率^[23]。研究表明,与局部放疗相比,全脑放疗(WBRT)并未带来总体生存获益,且可导致显著的神经认知功能下降。因此,针对立体定向放射外科(SRS)作为手术切除后主要辅助治疗方式的研究日益

增多^[24-25]。在转移瘤负荷较重的情况下(>10个转移瘤),不建议对患者行SRS治疗,WBRT是脑转移多发转移治疗的推荐治疗方法^[26]。回避海马的WBRT(HA-WBRT)通过降低对海马区的辐射剂量,可显著减少记忆衰退发生^[27-28]。本研究中,接受SRS治疗39例,接受WBRT治疗16例,接受SRS联合WBRT治疗7例,有38例具体放疗方式未知,因放疗具体方式分类较多且缺失值占38%,在统计分析时将放疗作为二分类变量进行分析。结果显示,诊断BCBM后接受颅脑放疗与未接受颅脑放疗患者中位BMOS分别为26.4个月 vs. 7.7个月($P<0.001$),颅脑放疗与更高的生存率明显相关,这也与既往研究相一致^[29]。对接受颅脑放疗并联合CDK4/6i治疗的患者进一步进行生存分析发现,联合治疗的患者具有更长的生存期,这表明颅脑放疗可能改变了血脑屏障,使CDK4/6i可透过血脑屏障从而更好地发挥作用。

不同的化疗药物已用于治疗脑转移,包括卡培他滨、环磷酰胺、紫杉类、顺铂、依托泊苷、长春瑞滨、艾日布林和吉西他滨,其缓解率多>30%^[30-31]。然而,这些研究结果可能受到不完整的诊断成像和非标准化化疗方案的影响。因此,化疗对BCBM患者疗效的可靠证据有限。尽管如此,以上研究至少支持全身治疗中部分药物渗透血脑屏障的事实。本研究中,最常用的化疗方案包括紫杉类+卡培他滨(41例),吉西他滨(51例),长春瑞滨(55例)等,脑转移后的全身治疗改善了BMOS,且化疗带来的生存获益在既往相关回顾性研究中亦得到证实^[32-33]。

一项加拿大的研究显示,与存在颅外转移的患者相比,仅发生脑转移的乳腺癌患者具有独特的临床特征和更好的预后^[34-35]。本研究中,首发转移为脑转移的患者与较好的预后独立相关。与首发转移为脑转移的患者相比,非首发转移为脑转移的患者转移范围更广,存在颅外多脏器转移,有着更重的肿瘤负荷,因此需要进一步的研究来阐明乳腺癌患者转移扩散的选择性脑取向的分子机制。正如“种子和土壤”假说,这种独特的转移行为的发展可通过特定的肿瘤细胞(“种子”)与大脑的微环境(“土壤”)之间的相互作用来解释^[35-37]。德国国家研究中心纳入的2889例患者的多中心回顾性生存分析研究证实,体力状态较好(ECOG评分0~1分 vs. 2~4分, $OR=0.45$),脑转移诊断时无颅外转移(是 vs. 否, $OR=0.65$),以及脑转移诊断后化疗应用(是 vs. 否, $OR=2.19$)与较长的生存期相关($P<0.001$)^[12]。Lee等^[38]发现,体能状态、脑转移数量、治疗方式和脑转移后的全身化疗与更好的预后相关。分级预后评估(GPA)是一种常用的工具,其利用年龄、卡氏功能状态(KPS)评分、脑转移灶数量和颅外转移灶数量等

指标进行评分,并被修改为创建乳腺癌特异性亚量表^[11,39-40]。既往研究表明,脑转移患者伴有肝转移、肺转移与预后不良相关^[32],但本研究并未得到此结论。HER2状态是BCBM患者重要的预后指标和治疗决策依据。既往回顾性研究显示,与HER2零表达患者相比,HER2低表达BCBM患者的总生存期明显延长(26个月 vs. 20个月, $P=0.0017$)^[41]。值得注意的是,这种生存获益在HR⁻亚组中尤为显著(26个月 vs. 13个月, $P=0.0078$),而在HR⁺亚组中,尽管观察到HER2低表达患者OS延长的趋势(24个月 vs. 22个月),但差异无统计学意义($P=0.085$)^[41]。本研究结果进一步支持了这一观点:在单因素回归分析中,HR⁺BCBM患者中不同HER2状态(低表达 vs. 零表达)之间的生存时间差异也无统计学意义。然而,随着靶向HER2低表达乳腺癌的新型抗体偶联药物(ADCs)的临床广泛应用,这一亚群患者的生存格局可能发生显著改变。例如,DEBBRAH临床试验的初步结果表明,T-DXd(trastuzumab deruxtecan)在既往接受过治疗的、伴有活动性脑转移的HER2低表达乳腺癌患者中展现出令人鼓舞的颅内抗肿瘤活性^[42]。

本研究是一项单中心回顾性分析,数据时间跨度较长。在此期间,HR⁺乳腺癌的治疗策略经历了深刻的变革,特别是CDK4/6i的问世和广泛应用、立体定向放疗技术的普及,以及新型内分泌药物的出现,治疗模式的演进是本研究的潜在混杂因素。在2015年之前患者的治疗选择相对有限,系统性治疗以传统内分泌治疗和化疗为主^[43-44],脑转移的局部治疗也更多地依赖WBRT^[45],这一时期患者的总体预后可能更多地受到颅外病灶控制和治疗毒副作用的限制。然而随着CDK4/6i成为HR⁺晚期乳腺癌的标准一线治疗,即使其血脑屏障透过率有限,但通过强效控制全身性疾病,显著延缓了颅外病灶的进展,从而间接改善了患者的整体生存^[46-47]。同时,立体定向放疗的精准应用,在有效控制颅内病灶的同时,更好地保护了患者的神经认知功能,为其接受更长时间的优质全身治疗创造了条件^[48]。本研究也按照治疗时代对患者进行分层,但未观察到不同治疗时代BMOS的统计学差异。

BCBM的预后评估和治疗决策一直是临床面临的重大挑战。本研究聚焦HR⁺BCBM这一特殊亚群,通过系统分析171例患者的临床数据,针对其独特的生物学特性和治疗敏感性,揭示了多个影响预后的关键因素,构建了针对HR⁺BCBM的列线图,为临床实践提供了重要参考。ROC曲线分析表明,该列线图对HR⁺BCBM患者的生存率具有良好的预测准确性;进一步通过校准曲线验证显示,其预测结果与实际观察值之间具有较高一致性,证实了模型

的可靠性。此外,DCA分析结果提示,该模型在临床决策中具备良好的实用价值。本研究构建的列线图主要针对复发转移的患者,希望能对临床医师识别高危患者及制定治疗策略提供有效的帮助。如对ECOG评分 ≥ 2 分且伴多处内脏转移,不能耐受放疗的患者,根据列线图得出其生存期达到6个月的概率仅为40%左右,1年的概率不超过20%,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,如首发转移为脑转移,接受CDK4/6i治疗,ECOG评分 >2 分的患者,其生存达到1年的概率超过70%,则该患者可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期。

本研究存在一些局限性:(1)回顾性研究,时间跨度大,数据收集存在偏倚;(2)样本量相对有限可能影响模型的稳定性,未来会纳入多中心更大样本量的患者进行深入研究;(3)影像学及基因组的信息也可能是BCBM患者生存预后的重要风险因素,未来研究可将更多潜在的预后因素纳入模型;(4)本研究构建的列线图缺乏独立队列的外部验证,存在过度拟合的风险。未来可通过多中心、前瞻性的研究数据对该模型进行外部验证,以评估其在不同人群和临床环境中的稳健性与适用性。

综上所述,本研究基于单中心较大样本量数据,发现首发转移为脑转移、诊断脑转移时ECOG评分 <2 分及诊断脑转移后接受颅脑放疗、全身化疗、CDK4/6i治疗与HR⁺BCBM患者较好的生存明显相关。此外本研究建立并验证了预测HR⁺BCBM患者预后的列线图,可帮助临床医师预测患者的生存率,识别高风险的患者,并制定个性化的治疗策略。

【参考文献】

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Xiong X, Zheng LW, Ding Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 49.
- [3] Li J, Bentzen SM, Li J, et al. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(1): 64-70.
- [4] Custódio-Santos T, Videira M, Brito MA. Brain metastasization of breast cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2017, 1868(1): 132-147.
- [5] Boire A, Brastianos PK, Garzia L, et al. Brain metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 20(1): 4-11.
- [6] Kuksis M, Gao Y, 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.
- [7] 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.
- [8] Epailard N, Lusque A, Jacot W, *et al.* Incidence and outcome of brain and/or leptomeningeal metastases in HER2-low metastatic breast cancer in the French ESME cohort[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(5): 103447.
 - [9] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, *et al.* Breast cancer in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289.
 - [10] Bailleux C, Eberst L, Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases[J]. *Br J Cancer*, 2020, 124(1): 142-155.
 - [11] 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.
 - [12] Riecke K, Müller V, Neunhöffer T, *et al.* Long-term survival of breast cancer patients with brain metastases: subanalysis of the BMBC registry[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3): 101213.
 - [13] Cardoso F, Senkus E, Costa A, *et al.* 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1634-1657.
 - [14] Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, *et al.* Targeting brain metastases in breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 103: 102324.
 - [15] Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16): 2784-2795.
 - [16] Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, *et al.* Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American pathologists guideline update[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(5): 545-563.
 - [17] Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, *et al.* Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American pathologists clinical practice guideline focused update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2105-2122.
 - [18] Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, *et al.* Overall survival with palbociclib and fulvestrant in women with HR⁺/HER2⁻ ABC: updated exploratory analyses of PALOMA-3, a double-blind, phase III randomized study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16): 3433-3442.
 - [19] Slamon DJ, Neven P, Chia S, *et al.* Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 1015-1024.
 - [20] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, *et al.* Fulvestrant plus palbociclib *versus* fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 425-439.
 - [21] Zhang P, Zhang Q, Tong Z, *et al.* Dapiciclib plus letrozole or anastrozole *versus* placebo plus letrozole or anastrozole as first-line treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (DAWNA-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): 646-657.
 - [22] Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, *et al.* A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5310-5319.
 - [23] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, *et al.* Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial[J]. *JAMA*, 1998, 280(17): 1485-1489.
 - [24] Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, *et al.* Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1049-1060.
 - [25] Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, *et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 387-395.
 - [26] Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, *et al.* Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(5): 492-516.
 - [27] Gondi V, Pugh SL, Tome WA, *et al.* Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34): 3810-3816.
 - [28] Brown PD, Gondi V, Pugh S, *et al.* Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III trial NRG oncology CC001[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(10): 1019-1029.
 - [29] Liu Q, Kong X, Wang Z, *et al.* NCCBM, a nomogram prognostic model in breast cancer patients with brain metastasis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 642677.
 - [30] 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.
 - [31] Fine RL, Chen J, Balmaceda C, *et al.* Randomized study of paclitaxel and tamoxifen deposition into human brain tumors: implications for the treatment of metastatic brain tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19): 5770-5776.
 - [32] Li C, Liu M, Zhang Y, *et al.* Novel models by machine learning to predict prognosis of breast cancer brain metastases[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 404.
 - [33] Shi W, Li Y, Sun H, *et al.* Favorable prognosis of breast cancer brain metastases patients with limited intracranial and extracranial metastatic lesions[J]. *Radiat Oncol*, 2023, 18(1): 107.
 - [34] Id Said B, Soliman H, Moravan V, *et al.* Patterns of treatment and outcomes of patients with brain-only metastatic breast cancer[J]. *J Neurooncol*, 2023, 164(2): 437-445.
 - [35] Berghoff AS, Bago-Horvath Z, Ilhan-Mutlu A, *et al.* Brain-only metastatic breast cancer is a distinct clinical entity characterised by favourable median overall survival time and a high rate of long-term survivors[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9): 1454-1458.
 - [36] Achrol AS, Rennert RC, Anders C, *et al.* Brain metastases[J]. *Nat*

- Rev Dis Primers, 2019, 5: 5.
- [37] Nolan E, Kang Y, Malanchi I. Mechanisms of organ-specific metastasis of breast cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2023, 13(11): a041326.
- [38] Lee SS, Ahn JH, Kim MK, *et al.* Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management[J]. Breast Cancer Res Treat, 2007, 111(3): 523-530.
- [39] Sperduto PW, Mesko S, Li J, *et al.* Survival in patients with brain metastases: summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment and definition of the eligibility quotient[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(32): 3773-3784.
- [40] Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, *et al.* Validation and development of a modified breast graded prognostic assessment as a tool for survival in patients with breast cancer and brain metastases[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(20): 2239-2245.
- [41] Xu H, Wang Y, Li L, *et al.* New insights into HER2-low breast cancer brain metastasis: a retrospective analysis[J]. Breast, 2024, 73: 103669.
- [42] Vaz Batista M, Pérez-García JM, Cortez P, *et al.* Trastuzumab deruxtecan in patients with previously treated HER2-low advanced breast cancer and active brain metastases: the DEBBRAH trial[J]. ESMO Open, 2024, 9(9): 103699.
- [43] Hart CD, Migliaccio I, Malorni L, *et al.* Challenges in the management of advanced, ER-positive, HER2-negative breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(9): 541-552.
- [44] Yamamoto-Ibusuki M, Arnedos M, André F. Targeted therapies for ER⁺/HER2⁻ metastatic breast cancer[J]. BMC Med, 2015, 13: 137.
- [45] Tsao MN, Lloyd N, Wong RKS, *et al.* Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 2012(4): CD003869.
- [46] Lloyd MR, Jhaveri K, Kalinsky K, *et al.* Precision therapeutics and emerging strategies for HR-positive metastatic breast cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(10): 743-761.
- [47] Bardia A, Cortés J, Bidard FC, *et al.* Elacestrant in ER⁺, HER2⁻ metastatic breast cancer with ESR1-mutated tumors: subgroup analyses from the phase III EMERALD trial by prior duration of endocrine therapy plus CDK4/6 inhibitor and in clinical subgroups[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(19): 4299-4309.
- [48] Gaebe K, Li AY, Park A, *et al.* Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(7): 931-939.

(责任编辑: 纪方方)

解放军医学杂志®