

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.09.014

· 临床研究 ·

ER/PR⁺和HER2⁻型乳腺癌患者免疫组化指标的列线图预后模型

吴莹¹, 洪晏^{1Δ}, 谢轶群¹, 李曦洲², 刘洋³ (1. 上海市黄浦区中心医院 乳腺外科, 上海 200002; 2. 第二军医大学附属长海医院 普外科, 上海 200433; 3. 华东师范大学 统计学院, 上海 200241)

[摘要] **目的:** 探讨改良雌激素受体(estrogen receptor, ER)/孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性(+)及人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性(-)(ER/PR⁺、HER2⁻)型乳腺癌患者的传统预后模型, 满足目前的临床实际需求。**方法:** 选取了2009年1月至2009年12月上海市黄浦区中心医院乳腺外科收治的335例ER/PR⁺、HER2⁻型乳腺癌患者。将97个变量纳入模型, 采用SCAD变量选择的方法, 在充分考虑协变量是否存在对数线性关系、非对数线性关系(分段线性关系)临界值的合理确定、共线问题后, 构建一个新的ER/PR⁺、HER2⁻型乳腺癌患者传统免疫组化指标的Cox回归预后模型, 并进一步建立其列线图模型; 在此基础上建立了术后1、3和5年生存概率的列线图; 并通过比较模型的区分度(discrimination)和校准度(calibration)来评价模型的预测能力。**结果:** 通过乳腺癌预后建立Cox回归模型结果显示, 患者的预后与组织级别、淋巴结转移、Ki67、PR和年龄等因素有关; 其中组织级别和淋巴结转移对风险比的影响呈对数线性关系, Ki67、PR和年龄对风险比的影响呈非对数线性关系, 其合理临界值分别为Ki67(60%)、PR(20%)和年龄(55岁)。该模型术后1、3和5年的ROC曲线下面积(AUC值)均高于0.85, 说明该Cox回归模型具有较高的区分度。该模型Grønnesby-Borgan拟合优度检验统计量值为1.37、对应的P值为0.5, 说明该Cox回归模型有较好的校准度。**结论:** 通过改良ER/PR⁺和HER2⁻型乳腺癌患者的传统预后模型, 建立患者术后1、3和5年生存概率的列线图, 能准确、直观、有效地预测患者的生存概率, 对乳腺癌患者临床治疗有较好的指导意义。

[关键词] 乳腺癌; 雌激素受体; 孕激素受体; 人类表皮生长因子受体2; 传统免疫组化指标; 列线图; 预后模型

[中图分类号] R392.11; R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)09-0934-06

A prognostic nomogram for ER/PR⁺ and HER2⁻ breast cancer patients based on classical immunohistochemical index

WU Ying¹, HONG Yan^{1Δ}, XIE Yiqun¹, LI Xizhou², LIU Yang³ (1. Department of Breast Surgery, Shanghai Huangpu Center Hospital, Shanghai 200002, China; 2. Department of General Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. School of Statistics, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

[Abstract] **Objective:** To modify traditional prognostic model for patients with ER/PR⁺, HER2⁻ breast cancer to meet the actual requirements in current clinical practice. **Methods:** 335 patients with ER/PR⁺, HER2⁻ breast cancer, who were admitted in Department of Breast Surgery, Shanghai Huangpu Center Hospital from January 2009 to December 2009, were enrolled in this study. 97 variables were incorporated into the model, using SCAD variable selection method, after fully considering whether covariates existing a log-linear relationship, reasonable determination of the cut-off value of the covariates in non-logarithmic linear relationship (piecewise linear relationship) and collinear and interaction, then we set up a new Cox regression prognostic model for traditional ER/PR⁺, HER2⁻ type breast cancer patients with traditional immunohistochemical indicators, and further establish its nomogram model. On this basis, a nomogram of the survival probability of 1-, 3-, and 5- years after surgery was established; The discrimination and calibration of model were compared to evaluate the predictive ability of the model. **Results:** The Cox regression model shows that the prognosis of patients are associated with the histologic grade, lymph node metastasis, Ki67, PR and age etc. Among them, the histologic grade and lymph node metastasis have log-linear relationship with prognosis; Ki67, PR and age have non-log-linear relationship with prognosis and the reasonable cut-off values are Ki67(60%), PR(20%) and age(55 years old). Area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of this Cox model for 1-, 3- and 5- year survival after surgery are all above 0.85, indicating high discrimination. The

[基金项目] 上海市科委资助项目(No. 14411972400)。Project supported by the Shanghai Municipal Science and Technology Commission (No. 14411972400)

[作者简介] 吴莹(1977-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事乳腺癌的临床与基础研究, E-mail: wuying771230@sina.com; 洪晏(1980-), 女, 本科, 主治医师, 主要从事乳腺癌的临床与基础研究, E-mail: hyred2010@126.com。Δ共同第一作者

[通信作者] 谢轶群(XIE Yiqun, corresponding author), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事乳腺癌的临床与基础研究, E-mail: xieyiqun@aliyun.com

Grønnesby-Borgan goodness-of-fit test statistics of this model is 1.37 with $P>0.05$, indicating good calibration. **Conclusion:** The modified nomogram could accurately, directly and effectively predict the survival probability of patients, which may exert good guidance for the clinical practice for patients with breast cancer.

[Key words] breast cancer; estrogen receptor(ER); progesterone receptor(PR); human epidermal growth factor receptor 2(HER2); traditional immunohistochemical markers; nomogram; prognosis model

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(9): 934-939. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.09.014]

乳腺癌在中国女性恶性肿瘤发病率排名第一, 上海女性乳腺癌发病率又位居中国首位^[1]。近年来, 对乳腺癌的关注和研究持续升温, 对乳腺癌预后因素的分析研究也愈发受到关注, 基因预后模型等预后研究蓬勃兴起。然而, 由于费用等诸多因素, 无论是第一代还是第二代基因预后模型, 目前在临床实践中都难以推广。传统预后因子仍有其不可替代的价值^[2], 从切合当前中国国情和临床实践的角度出发, 加强传统预后模型的研究依然很有价值。既往传统预后模型如诺丁汉指数^[3]、adjuvant online^[4]、predict^[5]均存在无免疫组化分型、数据并非来源于中国或亚洲, 且Cox模型假设ER、PR、Ki67、年龄等预后因子对风险比的影响呈对数线性关系或分段线性关系, 但临界值的确定往往基于经验推测、计算过于复杂、实用性差等缺陷。这些问题的存在导致其临床应用准确性和实用性都大打折扣, 也不十分符合中国实际, 有必要根据中国国情进行改良和完善。2006年至今, 美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)每年发布的乳腺癌临床实践指南, 均将浸润性乳腺癌依据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的免疫组化检测结果及HER2的FISH测定结果分为ER/PR⁺、HER2型, ER/PR⁺、HER2⁺型, ER/PR⁻、HER2⁺型(又称HER2过表达型), ER/PR⁻、HER2⁻型(又称三阴性乳腺癌, triple-negative breast cancer, TNBC)4类^[6]。乳腺癌免疫分型近似于基因分型, 但更加符合中国国情, 更加贴合当前中国的临床实践, 同时亦可作为独立的预后因子^[7-8]。其中, ER/PR⁺、HER2型为乳腺癌患者中最常见的类型, 占全部乳腺癌患者的60%左右^[8-9], 对该型患者的传统预后模型进行改良具有较大的临床意义。因此本研究选取了335例ER/PR⁺、HER2型乳腺癌患者, 采用两步法进行分析, 构建了一个新的ER/PR⁺、HER2型乳腺癌患者传统免疫组化指标的列线图预后模型, 建立患者术后1、3和5年生存概率的列线图, 能准确、直观、有效地预测患者的生存概率, 对乳腺癌患者临床治疗有较好的指导意义。

1 资料与方法

1.1 确定研究对象

收集2009年1月至2009年12月上海市黄浦区中心医院乳腺外科收治的所有浸润性单侧乳腺癌患者。排除标准:(1)黏液癌、筛状癌和小管癌^[6];(2)就诊前接受过肿瘤化疗或放疗等相关治疗的患者;(3)未经历手术、未完成局部治疗(局部扩大切除未放疗)和未进行腋下淋巴结清扫的患者;(4)未完成系统辅助治疗(化疗和内分泌治疗)的患者;(5)临床资料不完善的患者。最后入选568例, 其中185例HER2免疫组化测定为(++)的标本建立组织芯片(图1), 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)测定。依据ER、PR、HER2的免疫组化检测结果及HER2的FISH测定结果进行分型, 选取其中ER/PR⁺、HER2型乳腺癌患者335例作为本研究对象。

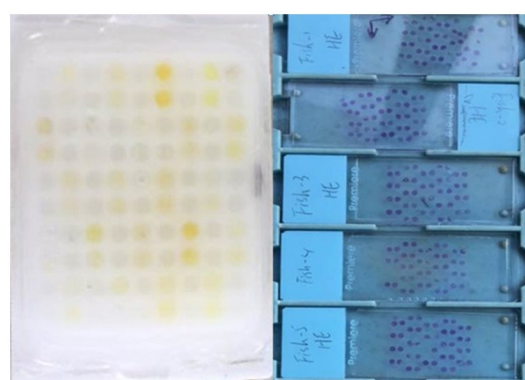


图1 HER2免疫组化(++)标本的组织芯片

Fig. 1 Tissue microarray of HER2 immunohistochemistry (++) specimen

1.2 患者病理特征

所有335例患者均为女性, 年龄26~89岁, 中位年龄53.2岁, 均具有完整的临床病理资料, 包括年龄、肿块大小、腋下淋巴结情况、脉管情况、ER/PR/HER2/Ki67状态、手术方式、术后辅助治疗方式(包括化疗、靶向治疗、放疗、内分泌治疗情况)等。335例患者中非特殊型浸润性乳腺癌270例, 浸润性小叶癌15例, 混合型癌14例, 微乳头状癌15例, 浸润性乳头状癌5例, 神经内分泌癌5例, 化生性癌1例, 导管内癌伴微小浸润癌10例; I级22例(6.6%), II级267例(79.7%), III级46例(13.7%)。按美国癌症联合委员会(AJCC)2017年标准^[13-14], T1 206例(61.5%), T2 126例(37.6%), T3 3例(0.9%), T4 0例; N1 98例(29.3%), N2

41例(12.2%), N3 16例(4.8%); I期130例(38.8%), II期150例(44.8%), III期55例(16.4%)。无淋巴结转移180例(53.7%), 有脉管瘤栓为115例(34.3%)。

1.3 患者临床治疗情况

本组患者中,均接受了改良根治术或保乳根治术,术后均接受了辅助化疗,化疗方案为CEF(环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶),21d为1个周期,共4~6个周期,或CET方案,21d为1个周期,4个周期后序贯T(多西他赛),21d为1个周期,共4个周期或TEC(多西他赛+表柔比星+氟尿嘧啶)方案21d为1个周期,共4~6个周期。需要放疗的患者均接受了术后辅助放疗,均接受了内分泌治疗,均未接受曲妥珠单抗治疗。

1.4 ER、PR阳性及HER2阳性结果判定标准

ER、PR阳性结果判定标准^[10]:以癌细胞核内出现棕黄色颗粒判为ER/PR阳性细胞,每张切片随机选5个高倍视野,按阳性细胞所占百分比评判:≥1%则定义为ER/PR阳性。HER2阳性结果判定标准^[11-12]:HER2免疫组织化学检测结果分为0,+,++,+++。其中,+++被认为是阳性,++被认为不明确,0/+被认为是阴性。HER2为++的肿瘤进一步进行FISH检测。FISH检测结果依据HER2拷贝数或HER2拷贝数与17号染色体着丝粒的比值被分为阳性、不确定和阴性,将FISH结果为不确定的患者排除。

1.5 术后随访

主要观察指标为乳腺癌相关死亡(breast cancer specific mortality, BCSM),是指在死亡证明中乳腺癌作为死亡原因的死亡。从患者手术治疗后第1天开始计算,通过门诊复诊和电话两种方式进行随访至2016年9月15日,每3个月随访1次,主要记录患者生存状态、死亡原因、生存时间,并通过上海市疾控中心肿瘤防治科进行核对。

1.6 统计学处理

传统Cox预后模型的变量选择是基于AIC准则的逐步回归法和最优子集法进行的,这会使得计算非常复杂,而且易受协变量间多重共线性的影响。为了克服这两个缺点,本研究采用SCAD变量选择的方法^[15-16]建立Cox回归模型,并通过列线图(nomogram)更直观地预测患者的生存概率^[17]。本研究的分析结果通过Survival、Ncvreg、和Rms等R软件包来实现。另外,通过验证模型的区分度(discrimination)和校准度(calibration)来评价Cox回归模型的预测能力。利用操作者工作特征ROC(receiver operating characteristic)曲线和曲线下面积(AUC值)来衡量模型的区分度,AUC值越接近1,说明模型的区分度越好^[18];利用校准曲线(calibration curve)和Grønnesby-Borgan拟合优度检验统计量来衡量模型的校准度,

若检验统计量的 $P>0.05$,说明Cox回归模型具有较好的校准度^[19]。

2 结果

2.1 乳腺癌患者生存时间的分布

截至2016年9月15日,335例患者中共随访到患者311例、失访24例(包括1例非肿瘤原因死亡)、死亡28例,中位随访时间为370周,删失率91.6%。死亡患者术后最长生存时间为341周,乳腺癌患者生存时间长于341周的概率为91.2%。见图2。

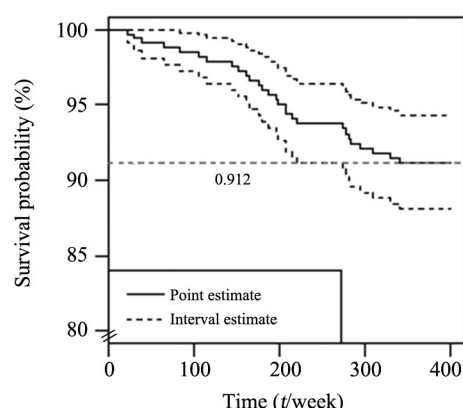


图2 乳腺癌患者生存时间的分布图

Fig. 2 Distribution map of the survival time of breast cancer patients

2.2 模型协变量探索性分析结果

纳入模型的协变量包括年龄(Age)、分期(Stage)、T、N、组织类型(Tissuue_c)、组织级别(Tissue_g)、脉管浸润(lymph-vascular invasion, LVI)、ER、PR、P53、Ki67等。在Cox回归模型的假设下,Ki67、ER、PR和年龄对危险比的影响可能是非线性的关系。为了寻找这4个连续变量对生存时间影响的临界值,将Ki67、ER、PR和Age 4个变量进行离散化处理,尽可能的取值作为分割点,采用二分类的方式对其进行离散化处理。例如Ki67_1表示 $I(Ki67 \geq 1\%)$,即如果 $Ki67 \geq 1\%$,取值为1;否则,取值为0;同时,保证二分类变量各水平的样本量均不小于10。此外,年龄还按临床习惯离散化为Age_1(1: Age<40岁;2: 40岁≤Age<60岁;3: Age≥60)和Age_2(1: Age<35岁;2: 35岁≤Age<65岁;3: Age≥65岁)。根据上述离散化处理,共确定了97个变量,见图3。

2.3 乳腺癌预后Cox回归模型

将上述97个变量纳入模型,采用SCAD变量选择的方法,对乳腺癌预后建立Cox回归模型:

$$h(t) = h_0(t) \exp\{1.38x_1 + 1.01x_2 + 1.643x_3 -$$

$0.949x_4 + 1.04x_5\}$

其中各变量的含义、系数估计、风险比及Z检验的P值见表1。表1显示,患者的预后与组织级别、淋巴结转移、Ki67、PR和年龄等因素有关。其中,组织级别和淋巴结转移对风险比的影响呈对数线性关系;Ki67、PR和年龄对风险比的影响呈非对数线性关

系。Ki67的临界值为60%,PR的临界值为20%,年龄的临界值为55岁。通过Cox回归模型,Ki67值 $\geq 60\%$ 患者的死亡风险是Ki67值 $< 60\%$ 患者的5.17倍;PR值 $< 20\%$ 患者的死亡风险是PR值 $\geq 20\%$ 的病人的2.58倍;年龄 ≥ 55 岁患者的死亡风险是年龄 < 55 岁患者的2.83倍。

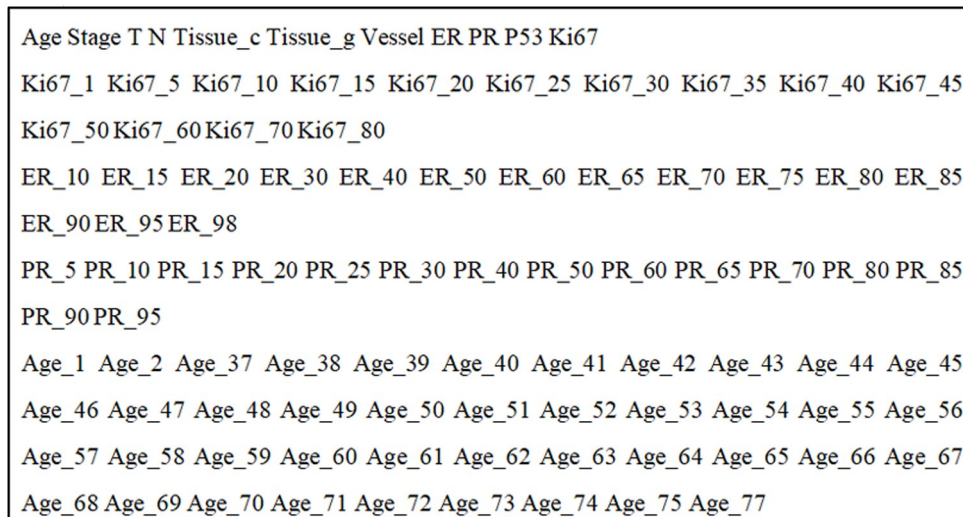


图3 模型离散化处理确定的协变量

Fig.3 The model was discretized to deal with the determined covariates

表1 Cox回归模型的变量及其含义、系数估计、风险比及Z检验的P值

Tab.1 The variables, coefficients, hazard ratios, and P values of the Z test of the Cox model

Variable	Variable meaning	Assignment instruction	Coefficient	HR(95%CI)	P
x_1	Histologic grade	1=1grade, 2=2grade, 3=3grade	1.380	3.976(1.851,8.843)	<0.001
x_2	N	0, 1, 2, 3	1.010	2.746(1.959,3.849)	<0.001
x_3	Ki67	1=Ki67 ≥ 60 , 0=Ki67 < 60	1.643	5.172(2.288,11.691)	<0.001
x_4	PR	1=PR ≥ 20 , 0=PR < 20	-0.949	0.387(0.181,0.826)	0.014
x_5	age	1=age ≥ 55 , 0=age < 55	1.040	2.828(1.285,6.222)	0.009

2.4 乳腺癌预后列线图模型

为了根据个体的各影响因素取值水平直观地预测个体的生存概率,基于Cox回归模型建立了术后1、3和5年生存概率的列线图(图4)。本列线图包含10排,第1排为Point值标尺,其后为每个患者的5个自变量标尺(组织级别、淋巴结转移、Ki67、PR和年龄)。将每个自变量值垂直投射到最上端排,得到该自变量相应的Point值,然后将5个自变量的point值相加,得到总Point值。在第7排total point标尺中找到相应总Point值垂直投射到第8~10排,从而得到相应的1、3和5年总生存率。

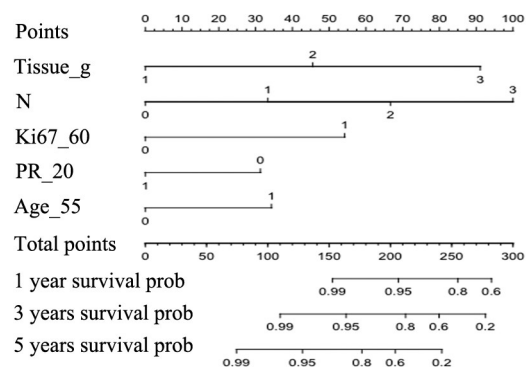


图4 患者术后1、3和5年生存概率的列线图

Fig. 4 Nomogram to predict the post-operative 1, 3 and 5 years survival of patients

2.5 模型的区分度和校准度

2.5.1 模型的区分度 基于Cox回归模型建立术后1、3和5年的ROC曲线(图5),对应的曲线下面积(AUC值)分别为0.86(95%CI:0.79~0.94)、0.95(95%CI:0.90~0.99)和0.86(95%CI:0.76~0.96)。由于AUC值均高于0.85,且95%的置信区间的下限均大于0.5,表明Cox回归模型具有较高的区分度。

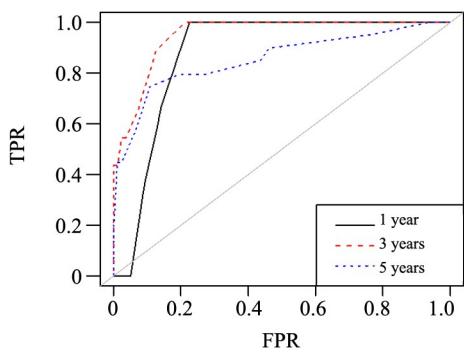


图5 患者术后1、3和5年Cox回归模型预测的ROC曲线图
Fig.5 Receiver operating characteristic(ROC) curve of Cox model for post-operative 1, 3 and 5 years survival of patients

2.5.2 模型的校准度 基于Cox回归模型将个体的风险得分分为3组,算得Grønnesby-Borgan拟合优度检验统计量^[19]的值为1.37,对应的P值为0.5。检验统计量的P值大于0.05,说明Cox回归模型有较好的校准度。而且,从术后5年生存概率预测的校准曲线(图6)可以看出,基于该Cox回归模型预测的生存概率和实际总生存率拟合程度较好。

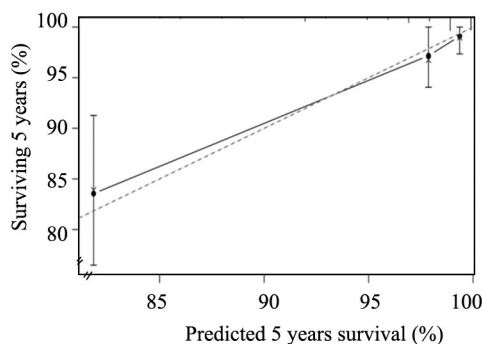


图6 患者术后5年生存概率预测的校准曲线图
Fig.6 Calibration curve of Cox model to predict the post-operative 5 years survival of patients

3 讨论

乳腺癌基因预后模型和传统预后模型(诺丁汉指数、adjuvant online、predict等)都存在一些固有的缺陷^[2-5],导致推广应用存在一定的困难。同时,大部

分研究数据并非基于中国患者,并不十分符合中国实情,对中国患者而言,准确性、指导性、实用性均存在不足。基于这些原因,亟需对传统预后模型进行改良,建立基于中国临床实际、符合中国国情、便于推广应用、成本相对较低的传统预后模型。因而,本研究从患者数量最多的ER/PR⁺、HER2浸润性单侧乳腺癌患者入手,尝试建立一个新的基于传统免疫组化指标的预后模型。

本研究基于2009年1月至2009年12月黄浦区中心医院乳腺外科收治的335例ER/PR⁺、HER2浸润性单侧乳腺癌患者的临床数据,采用SCAD变量选择的方法^[15]对乳腺癌的预后建立Cox比例风险模型,并依据该模型建立了乳腺癌生存列线图。

研究结果显示,在Cox比例风险模型的假设下,患者的预后与组织级别、淋巴结转移、Ki67、PR和年龄等因素有关,与既往研究一致^[20]。其中,组织级别和淋巴结转移对风险比的影响呈对数线性关系;Ki67、PR和年龄对风险比的影响呈非对数线性关系,并且确定了其合理的临界值,Ki67的临界值为60%,这与其他研究以14%或20%作为临界值的结果不同^[21-23]。由于Ki67指数临界值的确定尚无统一标准,与其定量检测方式的不确定性有很大关系,本研究以60%作为临界值是基于我院ER/PR⁺、HER2型乳腺癌患者数据得出的结论,可能不具有普遍适用性,但在一定程度上代表中国临床的临界值,其临界值的确定方法更是可以作为今后临界值确定的可选方法之一;PR的临界值为20%,这与有些研究^[22,24]结果一致;年龄的临界值为55岁,这与其他研究^[20,25]结果不同,但更符合中国女性的绝经情况。

本研究通过建立ROC曲线、AUC值、Grønnesby-Borgan拟合优度和校准曲线,检验确立的Cox回归模型,发现其具有很好的区分度和校准度。为了更直观地预测患者的生存概率,进一步建立了预后Cox回归模型的列线图。列线图是一种基于Logistic回归模型或Cox比例风险模型的、用于个体临床事件直观预测分析的统计学模型,其通过图形量化各种危险因素,进而量化临床事件风险,形象直观,具有很好的准确性及实用性^[17]。

本研究具有以下优势:一方面为了研究Ki67、PR和年龄对风险比是否存在对数线性关系、非对数线性影响及其临界值点,采用二分类的方式对其进行离散化处理,并通过SCAD变量选择的方法建立Cox回归模型,这保证了选出的显著性变量和临界值的合理性;另一方面,样本数据源于中国临床数据,均来自患者的死亡证明报告和人口随访,相对而言,记录的数据比较准确,基于上述数据构建的Cox回归模

型更贴近我国临床实践,更具有说服力;更为重要的是,在模型协变量的选择、分段对数线性临界值的确定等方面,本研究都提出了更为合理的解决方案,并依据Cox模型建立了更为实用的乳腺癌总生存率列线图模型,采用列线图模型预测患者的生存概率,计算简单、形象直观、实用性强,便于推广,具有很好的临床应用前景。但由于本研究为单中心回顾性分析,样本量相对有限,有造成结果偏倚的可能;同时,Ki67指数定量检测方式的不确定性,对Ki67指数临界值的判定也可能存在影响,这些都需要进一步的研究完善。

[参考文献]

- [1] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 279-289. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70567-9.
- [2] RIBNIKAR D, CARDOSO F. Tailoring chemotherapy in early-stage breast cancer: based on tumor biology or tumor burden? [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2016, 35(1): 31-38. DOI: 10.14694/ED-BK_159077.
- [3] HAYBITTLE J L, BLAMEY R W, ELSTON C W, et al. A prognostic index in primary breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 1982, 45(3): 361-366.
- [4] OLIVOTTO I A, BAJDIK C D, RAVDIN P M, et al. Population-based validation of the prognostic model adjuvant for early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546. DOI: 10.1093/annonc/mdv221.
- [5] WISHART G C, AZZATO E M, GREENBERG D C, et al. Predict: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer [J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(1): R1[2018-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880419/>. DOI: 10.1186/bcr2464.
- [6] KUMAR S K, CALLANDER N S, ALSINA M, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis, version 1.2017 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 162(2): 275-282. DOI: 10.1007/s10549-017-4115-x.
- [7] CAREY L A, PEROU C M, LIVASY C A, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2492-2502. DOI: 10.1001/jama.295.21.2492.
- [8] CHEN X S, MA C D, WU J Y, et al. Molecular subtype approximated by quantitative estrogen receptor, progesterone receptor and Her2 can predict the prognosis of breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8): 1736-1747. DOI: 10.1093/annonc/mdr304.
- [9] LI J, CHEN Z, SU K, et al. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer [J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): e8500[2018-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4555752/>. DOI: 10.1007/s10549-015-4234-4.
- [10] HAMMOND M E, HAYES D F, 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6529.
- [11] WOLFF A C, HAMMOND M E, HICKS D G, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(2): 241-256. DOI: 10.5858/arpa.2013-0953-SA.
- [12] CHAO W R, LEE M Y, LIN W L, et al. HER2 amplification and overexpression are significantly correlated in mucinousepithelial ovarian cancer [J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(4): 810-816. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.11.016.
- [13] American Joint Committee on Cancer (AJCC). *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [14] GIULIANO A E, CONNOLLY J L, EDGE S B, et al. Breast cancer—major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(4): 290-303. DOI: 10.3322/caac.21393.
- [15] FAN J, AND LI, R. Variable selection for Cox's proportional hazards model and frailty model [J]. *Stat Med*, 2014, 33(26): 4590-4604. DOI: 10.1002/sim.6257.
- [16] HEERDEN J A V, MCILRATH D C, ILSTRUP D M, et al. Cox D. R. Regression models and life-tables [J]. *World J Surg*, 1988, 12(5): 658-661.
- [17] IASONOS A, SCHRAG D, RAJ G V, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis? [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8): 1364-1370. DOI: 10.1200/jco.2007.12.9791.
- [18] HEAGERTY P J, LUMLEY T, PEPE M S. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker [J]. *Biostatistics*, 2000, 56(2): 337-344.
- [19] MAY S, HOSMER D W. A simplified method of calculating an overall goodness-of-fit test for the Cox proportional hazards model [J]. *Lifetime Data Analysis*, 1998, 4(2): 109-120.
- [20] YAO N, SONG Z, WANG X, et al. Prognostic impact of progesterone receptor status in Chinese estrogen receptor positive invasive breast cancer patients [J]. *J Breast Cancer*, 2017, 20(2): 160-169. DOI: 10.4048/jbc.2017.20.2.160.
- [21] CHEANG M C, CHIA S K, VODUC D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(10): 736-750. DOI: 10.1093/jnci/djp082.
- [22] GOLDBIRSCHE A, WINER E P, COATES A S, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013 [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2206-2223. DOI: 10.1093/annonc/mdt303.
- [23] NISHIMURA R, OSAKO T, OKUMURA Y, et al. Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2010, 1(5): 747-754. DOI: 10.3892/etm.2010.133.
- [24] PRAT A, CHEANG M C, MARTÍN M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 203-209. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.4134.
- [25] LIEDTKE C, RODY A, GLUZ O, et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(3): 667-673. DOI: 10.1007/s10549-015-3491-3.

[收稿日期] 2018-05-22

[修回日期] 2018-07-13

[本文编辑] 王映红