

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210713.1407.013.html\(2021-07-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210713.1407.013.html(2021-07-13))

基于 SEER 数据库建立三阴性乳腺癌预后预测模型列线图^{*}

曲南坤¹,梁 爽¹,孔启超¹,姚安琪¹,朱思渊²,王伏生^{2△}

(1.山西医科大学第二临床医学院,太原 030000;2.山西医科大学第二医院乳腺外科,太原 030000)

[摘要] **目的** 探讨影响女性三阴性乳腺癌(TNBC)预后的临床因素。**方法** 通过 SEER * Stat 软件提取 SEER 数据库 2010 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日经病理诊断的女性 TNBC 患者,通过单因素和多因素 Cox 回归分析,探讨影响女性 TNBC 患者预后的临床因素,使用 R-studio 3.6.3 软件将模型可视化,绘制预测 TNBC 患者 3 年总生存率的列线图(nomogram)。使用一致性指数(C-index),受试者工作特征(ROC)曲线和校准图对列线图进行内部(建模组)验证;收集山西医科大学第二医院乳腺外科 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日与建模组条件相同的患者共 198 名(验模组),进行外部验证。**结果** 搜集到建模组患者 17 621 例,验模组 198 例。建模组中位随访时间为 40.8 个月,验模组中位随访时间 38.4 个月。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示,建模组患者的年龄、种族、婚姻状况、T 分期、N 分期、M 分期、手术情况、放化疗情况是 TNBC 患者 3 年总生存率的独立危险因素($P<0.05$),这些因素均被用于构建列线图预测模型。验证结果 ROC 曲线分析显示建模组和验证组样本的 3 年总生存率 AUC 均大于 0.7,且建模组和验模组的 C 指数分别为 0.792 和 0.774,2 组的校正曲线接近 45°参考线且表现出良好的一致性。**结论** 本研究构建的预测模型具有良好的预后价值,可对 TNBC 患者的 3 年总生存率作出较为准确的评估,可供临床借鉴。

[关键词] 三阴性乳腺癌;预后模型;生存分析;列线图;SEER 数据库

[中图法分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)20-3457-06

Establishment of a nomogram for the prognosis prediction model of triple-negative breast cancer based on the SEER database^{*}

QU Nankun¹,LIANG Shuang¹,KONG Qichao¹,YAO Anqi¹,ZHU Siyuan²,WANG Fusheng^{2△}

(1. The Second Clinical Medical School of Shanxi Medical University,Taiyuan,Shanxi 030000, China;2. Department of Breast Surgery,Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan,Shanxi 030000,China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical factors that affect the prognosis of female triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** SEER * Stat 8.3.6 software was used to extract the clinical data of female TNBC patients diagnosed pathologically from January 1,2010 to December 31,2015 from the SEER database (the modeling group). Univariate and multivariate Cox regression analysis were used to explore the clinical factors which affecting the prognosis of women with TNBC. R-studio 3.6.3 software was use to visualize the model and a nomogram that predicts the three-year overall survival rate of TNBC patients was drawn up. The consistency index (C-index),receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration chart was used to internally verify the nomogram (data from the modeling group). 198 patients (the test module group)with the same conditions as the modeling group in Department of Breast Surgery,Second Hospital of Shanxi Medical University from January 1,2016 to December 31,2020 (the test module group) were collected to external verification. **Results** A total of 17 621 patients in the modeling group and 198 in the test model were collected. The median follow-up time of the modeling group was 40.8 months, and the test model group was 38.4 months. The multi-factor Cox proportional hazard regression analysis based on the data of the modeling group showed that the patient's age,race,marital status,T stage,N stage,M stage,surgical status,radiotherapy and

^{*} 基金项目:山西省重点研发计划(指南)项目(201703D321014-1)。 作者简介:曲南坤(1994—),住院医师,硕士,主要从事乳腺疾病研究。 [△] 通信作者,E-mail:wfs636491@163.com。

chemotherapy were the independent risk factors of three-year overall survival of TNBC patients ($P<0.05$). These factors above were used to construct the nomogram prediction model. ROC curve analysis showed that the 3-year overall survival rate AUC of the modeling group and test model group were both greater than 0.7, and the C index of the modeling group and the test model group were 0.792 and 0.774, respectively. The calibration curves of the two groups were close to the 45° reference line and showed good consistency. **Conclusion** The prediction model constructed in this study has good prognostic value, and can make an accurate assessment of the 3-year overall survival rate of patients with TNBC, which can be used for clinical reference.

[Key words] three negative breast cancer; prognostic model; survival analysis; nomogram; SEER database

乳腺癌(BC)是世界范围内最常见的女性恶性肿瘤,其在全世界范围内具有较高的发病率和病死率^[1],而三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)不表达雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER2),发病率占全部侵袭性乳腺癌 10%~20%^[2]。尽管发病率低,但相较于其他类型的乳腺癌来说, TNBC 的复发率高,预后较差^[3-4]。据国内外的相关文献报道^[5-6], TNBC 相较于其他类型的乳腺癌,缺少有效的药物治疗靶点,因此,其治疗效果欠佳,预后生存率也相对较低。近年来, TNBC 治疗的临床研究取得了较好的成就,其治疗后的生存时间也越来越长^[7]。为了改善患者的生存质量、延长患者的生存时间及提高医疗资源的利用率,如果通过常规的临床病理特征能够比较准确地评估 TNBC 患者的生存时间,可以为临床医生及患者家庭提供一个良好的参考。列线图是纳入了多种对预后生存具有影响的因素而建立,其可以对这些影响因素进行量化,将结果客观地展现出来,从而达到精准预测患者预后生存时间的效果^[8-9]。

美国国立癌症研究所的 SEER 数据库从美国约 28% 的口中收集癌症患者的发生率和生存数据,提供了多样且可靠的 TNBC 患者的数据^[10]。目前对 TNBC 的预后模型报道相对较少。本研究通过筛选 SEER 数据库中 TNBC 患者数据绘制预测 TNBC 患者 3 年总生存率的列线图,以预测 TNBC 患者的生存预后情况,为个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

建模组病例为来源于美国国立癌症研究所的 SEER 数据库 2010 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日入库的 TNBC 患者,通过 SEER * Stat 8.3.6 软件获取数据。验模组为山西医科大学第二医院乳腺外科 2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日期间初诊为 TNBC 的患者。病例纳入标准:(1)病理诊断为 TNBC;(2)性别为女性;(3)患者一般临床病理信息完整。排除标准:(1)存在多原发肿瘤;(2)信息缺失患者。

1.2 信息的提取

从 SEER 数据库和山西医科大学第二医院中提

取患者的协变量包括年龄、种族、婚姻状况、TNM 分期、手术情况、组织学分级、放化疗情况、生存时间、生存状态情况等信息。共筛选出 17 819 例(建模组 17 621 例及验模组 198 例)符合要求的病例。

1.3 统计学处理

使用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, log-rank 法分析比较建模组中 TNBC 患者的生存预后。通过单因素和多因素的 Cox 比例风险回顾模型确定与 TNBC 患者总生存率有关的独立危险因素,并使用 R-studio 将模型可视化绘制列线图。使用“rms”函数计算 C 指数(C-index)及校正值,用于评估列线图的预测效果,同时绘制受试者工作特征(relative operating characteristic, ROC)曲线与校正曲线,并采用 Bootstrap 法分别在建模组和验模组进行内部与外部验证。C 指数及 ROC 曲线下面积(AUC)用来评估残线图的预测价值。C 指数越大,对预后效果预测越准确。C 指数的最大值为 1,表示 100% 的预测精度,最小值为 0.5^[11]。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的一般资料情况

本研究共收集到 17 819 例 TNBC 患者,其中建模组 17 621 例,验模组 198 例。建模组和验模组患者的一般资料情况见表 1。两组患者中位随访时间分别 40.8 和 38.4 个月。

表 1 建模组和验模组一般资料情况[n(%)]		
项目	建模组(n=17 621)	验模组(n=198)
年龄		
<35 岁	724(4.1)	1(0.5)
35~<45 岁	2 448(13.9)	54(27.3)
45~<55 岁	4 380(24.9)	33(16.7)
55~<65 岁	4 592(26.1)	79(39.9)
≥65 岁	5 477(31.1)	31(15.7)
种族		
白种人	12 741(72.3)	—
黑种人	3 618(20.5)	—
其他	1 262(7.2)	—

续表 1	建模组和验模组一般资料情况[n(%)]	
项目	建模组(n=17 621)	验模组(n=198)
婚姻状况		
未婚	7 557(42.9)	54(27.3)
已婚	10 064(57.1)	144(72.7)
T 分期		
T1	7 557(42.9)	73(36.9)
T2	7 472(42.4)	96(48.5)
T3	1 561(8.9)	19(9.6)
T4	1 031(5.9)	10(5.1)
N 分期		
N0	11 351(64.4)	116(58.6)
N1	4 335(24.6)	55(27.8)
N2	1 093(6.2)	15(7.6)
N3	842(4.8)	12(6.1)
M 分期		
M0	16 944(96.2)	194(98.0)
M1	677(3.8)	4(2.0)
组织学分级		
低分化	370(2.1)	3(1.5)
中分化	3 001(17.0)	36(18.2)
高分化	14 250(80.9)	159(80.3)
手术情况		
未手术	989(5.6)	11(5.6)
手术	16 632(94.4)	187(94.4)
放疗情况		
未放疗	8 217(46.6)	119(60.1)
放疗	9 404(53.4)	79(39.9)
化疗情况		
未化疗	4 088(23.2)	43(21.7)
化疗	13 533(76.8)	155(78.3)
—:此项无数据。		

2.2 建模组 3 年总生存率的多因素分析

将表 1 中的建模组所有变量纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析。纳入因素包括年龄、种族、婚姻状况、组织学分级、T 分期、N 分期、M 分期、手术情况、放疗、化疗情况。结果显示:患者的年龄大于或等于 65 岁、黑种人、未婚、组织学分级(中、高分化)、T 分期(T2~T4)、N 分期(N1~N3)、M1 分期、未手术治疗、未放化疗均为 TNBC 3 年总生存率的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2	影响建模组 17 621 例 TNBC 患者 3 年总生存率的多因素分析				
临床病理特征	HR	95%CI	SD	Z	P
年龄					
<35 岁					
35~<45 岁	1.08	0.89~1.31	0.100	0.760	0.447

续表 2	影响建模组 17 621 例 TNBC 患者 3 年总生存率 的多因素分析				
临床病理特征	HR	95%CI	SD	Z	P
45~<55 岁	1.00	0.83~1.21	0.096	0.017	0.987
55~<65 岁	1.12	0.92~1.35	0.096	1.141	0.254
≥65 岁	1.63	1.35~1.96	0.095	5.166	<0.001
种族					
白种人					
黑种人	1.04	0.96~1.13	0.042	0.940	0.347
其他	0.80	0.69~0.93	0.074	-3.008	0.003
婚姻状况					
未婚					
已婚	0.81	0.76~0.87	0.035	-5.919	<0.001
T 分期					
T1					
T2	1.91	1.74~2.09	0.047	13.735	<0.001
T3	3.20	2.85~3.60	0.060	19.398	<0.001
T4	3.75	3.31~4.26	0.064	20.623	<0.001
N 分期					
N0					
N1	2.09	1.92~2.28	0.043	17.132	<0.001
N2	3.43	3.07~3.83	0.057	21.790	<0.001
N3	3.75	3.33~4.24	0.062	21.465	<0.001
M 分期					
M0					
M1	2.85	2.55~3.19	0.058	18.146	<0.001
组织学分级					
低分化					
中分化	1.76	1.24~2.48	0.177	3.171	0.002
高分化	2.08	1.48~2.92	0.174	4.212	<0.001
手术情况					
未手术					
手术	0.54	0.49~0.61	0.056	-10.831	<0.001
放疗情况					
未放疗					
放疗	0.78	0.73~0.84	0.037	-6.594	<0.001
化疗情况					
未化疗					
化疗	0.60	0.55~0.65	0.043	-11.982	<0.001

2.3 预测模型列线图的开发和验证

根据多因素分析的结果,将 Cox 比例风险回归模型中差异有统计学意义的预后影响因素纳入(包括年龄、种族、婚姻状况、组织学分级、T 分期、N 分期、M 分期、手术情况、放化疗情况),使用 R 软件构建列线图,根据 TNBC 患者每一项临床病理特征向上投射到小标尺(分值)即可得出该患者每一项的分值,将各项分值相加得到总分值,总分值越高,生存预后越差,3 年总生存率越低。对 TNBC 患者 3 年及 5 年总生存

率的预测结果见图 1。

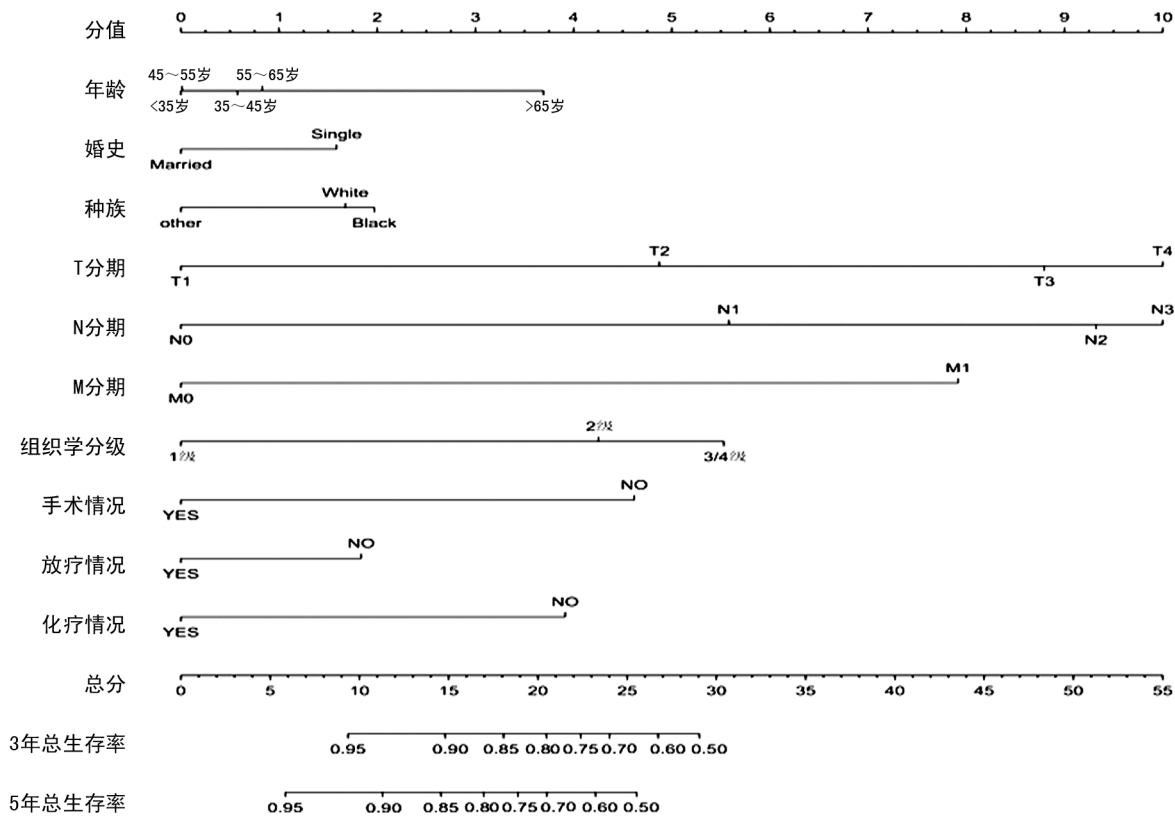


图 1 列线图对 TNBC 患者 3 年、5 年总生存率的预测结果

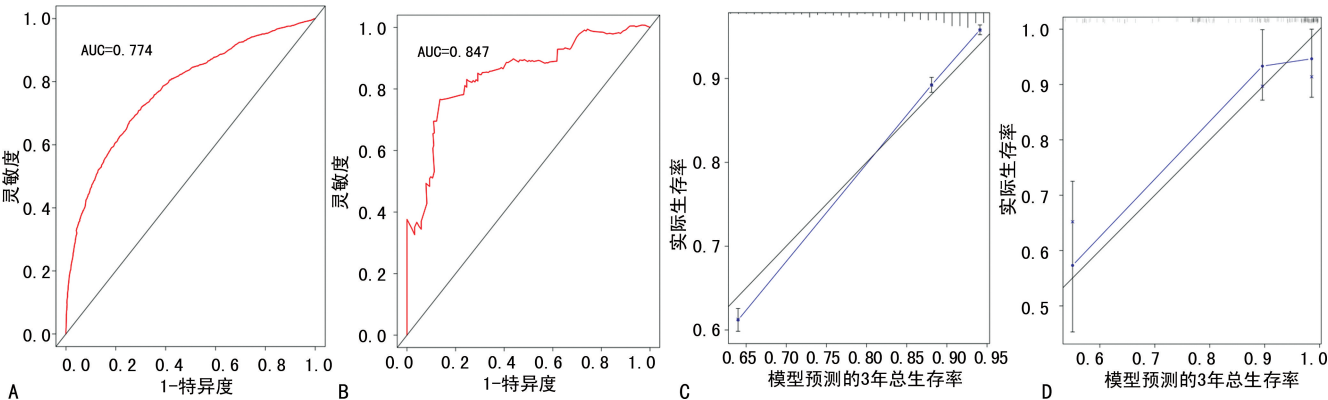
2.4 对列线图的验证

通过 R studio 计算建模组和验模组的 C 指数分别为 0.793(95%CI:0.785~0.801)和 0.857(95%CI:0.799~0.915),校正后的 C 指数分别为 0.792、0.774,提示其具有良好的预测价值。接着使用“survival”函数计算出每项独立危险因素的风险评分,并绘制出 ROC 曲线(图 2A、B),建模组 AUC 为 0.774,验模组的 AUC 为 0.847,提示该预测模型对 TNBC 患者 3 年总生存率具有良好的评估能力。最后采用 Bootstrap 法对列线图进行内部(建模组)验证及外部

(验模组)验证,自抽样本量 B=1 000,验证结果显示,建模组与验模组 3 年总生存率的校正曲线(图 2C、D)均靠近理想的 45°参考线,预测值和实际结果高度拟合,提示预测效果准确。

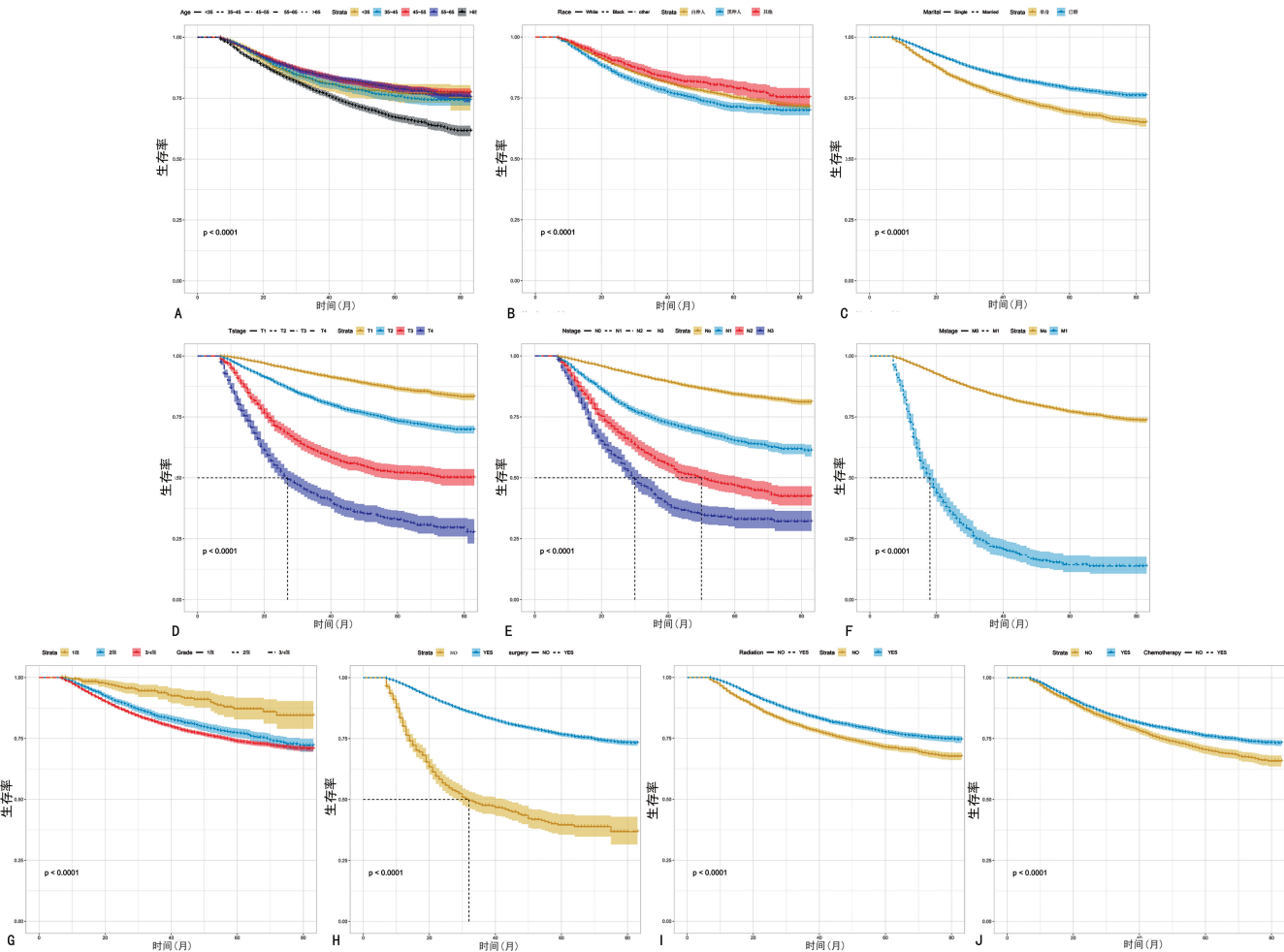
2.5 Kaplan-Meier 生存分析

根据 Cox 比例风险回归分析结果,使用 Kaplan-Meier 对相关因素内部进行生存分析,结果显示:年龄、种族、婚姻状况、T 分期、N 分期、M 分期、组织学分级、手术情况、放化疗情况是 TNBC 患者生存的影响因素($P<0.05$),见图 3。



A: 建模组患者 3 年生存的 ROC 曲线;B: 验模组患者 3 年生存的 ROC 曲线;C: 建模组患者的 3 年总生存率校正曲线;D: 验模组患者的 3 年总生存率校正曲线。

图 2 列线图的验证



A: 年龄; B: 种族; C: 婚姻状况; D: T 分期; E: N 分期; F: M 分期; G: 组织学分级; H: 手术情况; I: 放疗情况; J: 化疗情况。

图 3 TNBC 患者的生存影响因素分析

3 讨 论

近年来国内外乳腺癌的发病率和病死率呈上升趋势^[12-13]。而与发达国家比较,我国乳腺癌发病率已成为国内发病率最高的恶性肿瘤^[14]。相较于其他类型的乳腺癌,TNBC 具有分化差、组织学分级高、复发和转移率高等特点^[15-16],了解 TNBC 的临床特点和术后生存的关联有助于术前患者选择和预后判断。本研究基于 SEER 数据库,构建了一个客观的列线图,对患者的 3 年及 5 年总生存率能够做出较为准确的预估,对医患双方病情管理的合理性有进一步提升,对临床决策有着重要的意义。

本研究分析了多种可能影响预后的因素。结果显示,年龄、种族、婚姻状况、T 分期、N 分期、M 分期、组织学分级、手术情况、放化疗情况是患者 3 年总生存率的影响因素。因此,笔者结合国内外研究结果对本研究结果进行分析:年龄和种族是 TNBC 3 年总生存率的危险因素,而不同种族的 TNBC 生存率差异可能是社会经济^[17]、地理环境、基因组学、蛋白质组学^[18]、表观遗传学^[19]等因素造成。已有研究显示,年龄是乳腺癌发生发展的重要因素,目前化疗是 TNBC 主要治疗措施,其中老年患者药物耐受性差及合并基础疾病,易发生各种药物不良反应且对药物的选择具

有局限性^[20]。本研究结果提示年龄越大,患者生存预后也越差,这与其他研究基本一致^[21]。

婚姻状况会影响患者的预后^[22-23]。本研究结果显示,已婚状态与未婚相比,已婚的危害风险是未婚的 0.81 倍,根据经验,笔者认为这可能与婚姻状况通过对患者内分泌的影响进而影响患者的预后。

肿瘤的分期和病理特征是影响患者预后的关键因素。多因素 Cox 分析结果显示,肿瘤的 T 分期、N 分期和 M 分期为 TNBC 不良预后的影响因素,与患者的预后呈负相关。在一般研究中,随着 TMN 分期的进展,患者的预后明显降低,这些是评价乳腺癌预后的指标,也是评估和治疗的关键参考指标,但仅仅只有肿瘤的分期和病理不能准确预测患者的预后,这也是本研究构建列线图的动机之一。

据报道显示^[24-25],在 TNBC 患者中,手术切除后接受放化疗对患者具有较高临床价值,LOI 等^[26]发现,TNBC 患者接受辅助化疗对改善预后有较高价值。而近年来,新辅助化疗已逐渐成为首选的全身治疗方法,尤其是在淋巴结阳性的 TNBC 患者中。在 TNBC 中,美国新辅助化疗的使用比例从 2010 年的 19.5% 增加到 2015 年的 33.7%。对接受新辅助化疗的患者进行的 meta 分析显示,在手术中达到病理完

全缓解(pCR)的患者,接受新辅助化疗对其长期生存状况有所改善,本研究也得到类似的结果($P < 0.05$)^[25]。因此,针对此类患者采取个体化精准诊疗,可望提高其生存率。

本研究的创新在于运用大数据分析 TNBC 的风险因素,构建 TNBC 的生存模型并采用多种方法验证,对临床医师的诊疗和分析患者的转归提供了证据支持。本研究的不足之处在于:(1)排除了一些随访缺失的病例,可能导致预测结果的偏差;(2)TNBC 的诊疗是多阶段、全身性的治疗过程,如果能纳入肿瘤标记物、家族史、月经史、生育情况、基因组状态、身体质量和吸烟这些信息和干预措施,模型的预测准确性也许能进一步提高。此外本研究结论有待国内数据进一步佐证。

综上所述,年龄、婚姻状况、TNM 分期、组织学分级、手术情况、化疗和放疗是影响 TNBC 预后的独立影响因素,以此为基础构建 TNBC 预后风险模型并进行验证,为临床对 TNBC 患者预后判断提供了证据支持。

参考文献

[1] MISIR S, ALIYAZICIOGLU Y, DEMIR S, et al. Effect of Turkish propolis on miRNA expression, cell cycle, and apoptosis in human breast cancer (MCF-7) Cells[J]. *Nutr Cancer*, 2020,72(1):133-145.

[2] KUMAR P, AGGARWAL R. An overview of triple-negative breast cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016,293(2):247-269.

[3] LEE K L, KUO Y C, HO Y S, et al. Triple-negative breast cancer: current understanding and future therapeutic breakthrough targeting cancer stemness[J]. *Cancers*, 2019,11(9):1334.

[4] GARRIDO-CASTRO A C, LIN N U, POLYAK K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment[J]. *Cancer Discov*, 2019,9(2):176-198.

[5] GEIGER S, CNOSSEN J A, HORSTER S, et al. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005[J]. *Anticancer Drugs*, 2011,22:933-939.

[6] 王立志,邢晓静. 三阴性乳腺癌的治疗研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2020,13(12):1283-1286.

[7] SHEN M, PAN H, CHEN Y, et al. A review of current progress in triple-negative breast cancer therapy[J]. *Open Med (Wars)*, 2020,15:1143-

1149.

[8] WANG Z X, QIU M Z, JIANG Y M, et al. Comparison of prognostic nomograms based on different nodal staging systems in patients with resected gastric cancer[J]. *J Cancer*, 2017,8(6):950-958.

[9] BALACHANDRAN V P, GONEN M, SMITH J J, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. *Lancet Oncol*, 2015,16(4):e173-180.

[10] ZHANG J, WANG W, WANG J, et al. survival outcome and impact of chemotherapy in T1 node-negative triple-negative breast cancer: a SEER database analysis[J]. *J Oncol*, 2020,2020:8880727.

[11] HARRELL F E, LEE K L, MARK D B. Multi-variable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors[J]. *Stat Med*, 1996,15(4):361-387

[12] DALENC F, SARRADIN V, NICOLAÏ V, et al. Recent therapeutic trends in triple-negative metastatic breast cancers: PARP inhibitors, immunotherapies and antibody-drug conjugates[J]. *Bull Cancer*, 2021,108(1):67-79.

[13] LAOT L, LAAS E, GIRARD N, et al. The prognostic value of lymph node involvement after neoadjuvant chemotherapy is different among breast cancer subtypes[J]. *Cancers (Basel)*, 2021,13(2):171.

[14] 陈万青,郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. *中国肿瘤临床*, 2015,42(13):668-674.

[15] LYONS T G. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019,20(11):82.

[16] NEOPHYTOU C, BOUTSIKOS P, PAPAGEORGIS P. Molecular mechanisms and emerging therapeutic targets of triple-negative breast cancer metastasis[J]. *Front Oncol*, 2018,8:31.

[17] CHEUNG R. Racial and social economic factors impact on the cause specific survival of pancreatic cancer: a SEER survey[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013,14(1):159-163.

[18] SY M S, ALTEKRUSE S F, LI C, et al. Association of prion protein expression with pancreatic adenocarcinoma survival in the SEER residual tissue repository[J]. *Cancer Biomark*, 2011-2012,10(6):251-258.

[19] MISHRA N K, GUDA C. Genome-(下转第 3468 页)

- 其相关性研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2015.
- [10] DODD M J, CHO M H, COOPER B A, et al. The effect of symptom clusters on functional status and quality of life in women with breast cancer[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2010, 14(2): 101-110.
- [11] 夏为书, 张红玲, 袁媛. 宫颈癌患者同步放化疗期间的症状群与生活质量的的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2020, 49(3): 471-476.
- [12] CHEN E, NGUYEN J, CRAMAROSSA G, et al. Symptom clusters in patients with lung cancer: a literature review [J]. *Expetr Rev Pharmacoecon Outecmes Ras*, 2011, 11(4): 433-439.
- [13] 陈少蕾, 高伟, 焦建芬, 等. 卵巢癌患者的症状群与其生活质量的相关性[J]. *解放军护理杂志*, 2014, 31(3): 13-16.
- [14] GADISA D A, GEBREMARIAM E T, ALI G Y. Reliability and validity of Amharic version of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 modules for assessing health-related quality of life among breast cancer patients in Ethiopia [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2019, 17(1): 182.
- [15] KIM E, JAHAN T, AOUIZERAT B E, et al. Changes in symptom clusters in patients undergoing radiation therapy[J]. *Support Care Cancer*, 2009, 17(11): 1383-1391.
- [16] WANG X S, SHI Q, WILLIAMS L A, et al. Validation and application of a module of the MD Anderson Symptom Inventory for measuring perioperative symptom burden in patients with gynecologic cancer (the MDASI-PeriOp-GYN)[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3): 492-500.
- [17] 周帅, 覃彦珠, 张玲, 等. 妇科癌症术后化疗患者身体意象现状及其影响因素研究[J]. *护理研究*, 2021, 35(2): 306-310.
- [18] 胡月, 段培蓓, 侯庆梅. 胃癌化疗患者症状群的研究现状[J]. *护士进修杂志*, 2018, 33(6): 510-512.
- [19] 李书. 恶性肿瘤晚期患者症状与症状群研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.

(收稿日期:2021-03-01 修回日期:2021-06-08)

(上接第 3262 页)

- wide DNA methylation analysis reveals molecular subtypes of pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28990-29012.
- [20] BEADLE B M, WOODWARD W A, BUCHHOLZ T A. The impact of age on outcome in early-stage breast cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2011, 21(1): 26-34.
- [21] LOBBEZOO D J, VAN KAMPEN R J, VOOGD A C, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 141(3): 507-514.
- [22] CHEN S S, TANG S C, LI K, et al. Predicting the survival of triple-negative breast cancer in different stages: a seer population based research referring to clinicopathological factors [J]. *Cancer Invest*, 2020, 38(10): 549-558.
- [23] CHEN Q F, HUANG T, SHEN L, et al. Prognostic factors and survival according to tumor subtype in newly diagnosed breast cancer with liver metastases: a competing risk analysis[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(3): 259-269.
- [24] OVCARICEK T, FRKOVIC S G, MATOS E, et al. Triple negative breast cancer - prognostic factors and survival[J]. *Radiol Oncol*, 2011, 45(1): 46-52.
- [25] URRU S A M, GALLUS S, BOSETTI C, et al. Clinical and pathological factors influencing survival in a large cohort of triple-negative breast cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 56.
- [26] LOI S, DRUBAY D, ADAMS S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 559-569.

(收稿日期:2021-02-13 修回日期:2021-05-21)