

59 例 Castleman 病患者的临床病理特征及诊治分析

王娟 梁利杰 王耀美 梅振阳 刘玉章 刘丽娜 房佰俊 宋永平
郑州大学附属肿瘤医院, 河南省肿瘤医院血液科, 郑州 450008
通信作者: 宋永平, Email: songyongping001@126.com

【摘要】 目的 探讨 Castleman 病的临床表现、病理特点、治疗及预后。方法 回顾性分析 2011 年 10 月至 2019 年 10 月河南省肿瘤医院确诊的 59 例 Castleman 病患者的临床与病理资料, 根据临床分型分为两组, 单中心型组 (47 例) 和多中心型组 (12 例), 对其临床特点、实验室检查结果、治疗方法及预后进行统计学分析。结果 单中心型组和多中心型组平均年龄、男女比例的差异无统计学意义, 单中心型患者多表现为无症状的单个淋巴结肿大, 病理类型以透明血管型为主 (83.0%), 其中 44 例接受局灶切除手术, 预后良好。多中心型患者多表现为全身多发浅表和 (或) 深部淋巴结肿大, 更易出现 B 症状、乏力、肝脾肿大、贫血、血清球蛋白升高、低蛋白血症, 以浆细胞型为主 (50.0%), 采用单纯化疗、手术联合化疗或化疗联合放疗等方案, 7 例患者治疗有效, 有效率为 58.3%。结论 单中心型 Castleman 病多表现为无症状的单个淋巴结肿大, 手术切除效果好, 预后佳; 多中心型 Castleman 病临床症状相对复杂, 预后较差, 最佳治疗方案仍需继续探索。

【关键词】 Castleman 病; 临床病理特征; 治疗; 预后

基金项目: 国家自然科学基金 (81370661、81900108)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.009

Analysis of the clinicopathologic features as well as diagnosis and treatment of 59 patients with Castleman disease

Wang Juan, Liang Lijie, Wang Yaomei, Mei Zhenyang, Liu Yuzhang, Liu Li'na, Fang Baijun, Song Yongping
Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Song Yongping, Email: Songyongping001@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathologic features, treatment, and prognosis in patients with Castleman disease (CD). **Methods** We retrospectively analyzed the clinicopathologic data of 59 patients for whom a diagnosis of Castleman disease was confirmed using pathological examination from October 2011 to October 2019 at the Henan Cancer Hospital. The patients were divided into the following two groups as per the following clinical classifications: unicentric CD (UCD, $n=47$) and multicentric CD (MCD, $n=12$). Data on clinical manifestations, laboratory findings, treatment, and prognosis were analyzed. **Results** There was no significant difference in the median age and the ratio of male to female between the UCD and MCD. UCD was characterized by asymptomatic enlargement of the single lymph node. The main pathological type was hyaline vascular histopathology (83.0%). Of these, 44 patients chose surgical resection, and their prognosis was good. Treatment. MCD was characterized by multiple enlarged superficial and/or deep lymph nodes with B symptoms, weakness, and hepatosplenomegaly. Anemia, hypoproteinemia, and globulin level were increased on laboratory examinations. Plasmacyte histopathology was the main pathological type and was present in about 50.0% of the subjects. Only chemotherapy was performed for these MCD patients, followed by chemotherapy or chemotherapy followed by radiotherapy, and the efficient was 58.3% (7/12). **Conclusions** UCD, characterized by asymptomatic enlargement of the single lymph node, shows good postoperative prognosis. MCD has relatively complex clinical manifestations and poor prognosis, and optimal treatment is yet to be established.

【Key words】 Castleman disease; Clinicopathologic features; Treatment; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81370661, 81900108)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.009

Castleman病(Castleman disease, CD)是一种原因未明的反应性淋巴组织增生性疾病,以渐进性淋巴结肿大为主要特征,其起病隐匿,发病率较低,临床表现多样且缺乏特异性^[1-2]。本研究中我们回顾性分析了河南省肿瘤医院收治的59例CD患者的临床及病理资料,对该病的临床病理特点及治疗、预后进行讨论。

病例与方法

1. 临床资料:回顾性分析2011年10月至2019年10月在我院诊断和治疗的59例CD患者的临床资料,包括临床表现、实验室检查、影像学检查、病理结果及治疗情况。所有病例均经穿刺活检或局部切除活检进行病理诊断。

2. 标本处理及免疫组化方法:手术切除的标本经4%中性甲醛溶液固定、石蜡包埋、常规制片、HE染色。免疫组化染色采用En Vision 二步法,操作按试剂盒说明书进行。

3. 临床分型:CD根据临床特点和受累部位可分为单中心型(UCD)和多中心型(MCD)^[3-5]。UCD的诊断标准为:单发的淋巴结肿大,符合典型的增生性病理学改变,排除其他可能病因,多无全身症状且无贫血、红细胞沉降率增快等,肿物切除后可长期存活。MCD的诊断标准为:多处淋巴结肿大,具有特征性增生性组织病理学改变,有多系统器官受累表现,排除其他原发病。

4. 病理分型:根据组织病理学特点^[6],CD可分为:①透明血管型:淋巴结内均匀分布着增生的大小相近的滤泡,滤泡生发中心可见大量透明变性的小血管,滤泡外增生的小淋巴细胞呈同心圆排列,形成典型的“洋葱皮样”改变(图1);②浆细胞型:淋巴结内滤泡增生,滤泡生发中心间大量成熟浆细胞浸润(图2);③混合型,兼具以上两个特点。

5. 疗效评价标准:按照实体肿瘤 mRECIST (2009)标准判断疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),治疗有效包括CR和PR。总生存(OS)期定义为从病理诊断到死亡、失访或未次随访的时间。

6. 随访:通过门诊记录、住院病历及电话进行随访,随访截止日期为2020年2月29日,中位随访33(6~98)个月。

7. 统计学处理:应用SPSS 21.0软件进行统计学分析,服从正态分布的计量资料用均数±标准差

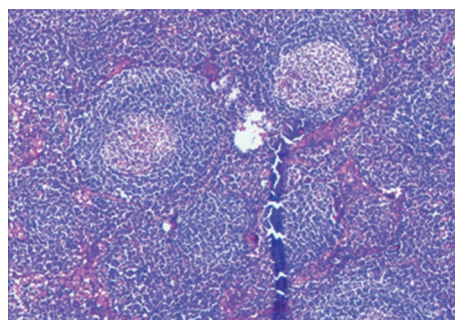


图1 透明血管型 Castleman 病患者的病理(HE 染色, ×40)

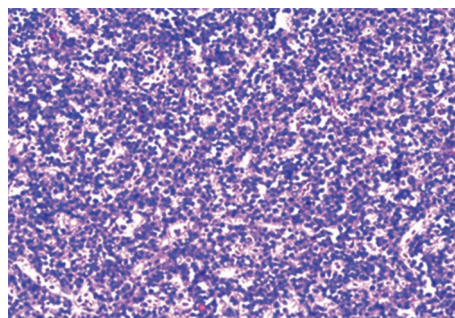


图2 浆细胞型 Castleman 病患者的病理(HE 染色, ×200)

表示,显著性分析采用 t 检验,计数资料用频数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或精确概率法,生存曲线采用Kaplan-Meier法,以Log-rank检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,应用Cox比例风险回归模型进行MCD患者的预后因素分析。

结 果

1. 临床特点及实验室检查结果:59例CD患者中男31例,女28例,中位年龄40(7~75)岁。根据临床分型分为两组,UCD组47例(79.7%),MCD组12例(20.3%)。UCD组和中位年龄分别为36岁和43岁,其具体临床特征比较见表1。UCD组发病年龄为(38±16)岁,MCD组为(41±14)岁,两组平均发病年龄的差异无统计学意义($P = 0.499$)。两组患者腹痛腹胀、咳嗽、胸闷气促发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$),而B症状(发热、盗汗、体重下降)、乏力、肝脾肿大是MCD组患者典型的临床表现。UCD组侵犯浅表淋巴结者30例:侵犯颈部及锁骨上下淋巴结17例,腋窝淋巴结9例,腹股沟淋巴结4例;侵犯深部淋巴结14例:侵犯纵隔淋巴结2例,腹部及腹膜后淋巴结10例,盆腔淋巴结2例;2例侵犯肺组织;1例侵犯背部软组织。MCD组均为多发浅表和(或)深部淋巴结侵犯。59例患者HIV均阴性,其中3例乙型肝炎病毒(HBV)阳性,1例EB病毒(EBV)阳性,1例巨细胞病毒(CMV)

阳性。

2. 治疗方案及疗效:47例UCD患者中,44例接受病灶切除手术,其中4例术后接受类固醇激素、干扰素-α等药物治疗,所有患者随访期内均维持CR状态。3例患者接受CHOP方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)化疗,至随访截止,仅1例患者达到CR,现处于无病生存状态;1例患者达到PR,现处于带病生存状态,每3个月随访1次;1例仅为SD,现处于治疗中。12例MCD患者治疗情况见表2:9例行单纯化疗,至随访截止,1例获得CR,3例获得PR,3例为SD,其中1例因治疗期间合并重症肺部感染死亡,1例为PD,目前正在治疗中,1例因PD死亡;余3例患者中2例行手术联合化疗,1例行化疗联合放疗,至随访截止,疗效评估均为PR。59例患者的3年OS率为95.8%,UCD组和MCD组的3年OS率分别为100%和77.1%,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.482, P = 0.020$)。

3. MCD的预后因素分析:47例UCD患者预后良好,因此我们仅对12例MCD患者的预后因素进行分析,根据性别、年龄、病理类型、有无肝脾肿大、有无贫血、有无球蛋白升高、有无低蛋白血症进行单因素分析,差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表3)。

讨 论

CD又被称作巨大淋巴结增生或血管滤泡性淋巴瘤组织增生,于1956年由Castleman等^[7]首先报道并命名,本研究中UCD组男女比例为1.04:1,MCD

表1 单中心型Castleman病(UCD)和多中心型Castleman病(MCD)患者的临床特征比较[例(%)]

临床特征	UCD(47例)	MCD(12例)	χ^2 值	P值
性别				
男	24(51.1)	7(58.3)	0.203	0.653
女	23(48.9)	5(41.7)		
年龄				
<40岁	25(53.2)	4(33.3)	1.508	0.219
≥40岁	22(46.8)	8(66.7)		
病理类型				
透明血管型	39(83.0)	2(16.7)	18.896	<0.001
浆细胞型	5(10.6)	6(50.0)		
混合型	3(6.4)	4(33.3)		
临床症状				
B症状	1(2.1)	5(41.7)	12.317	<0.001
乏力	0(0)	3(25.0)	12.170	<0.001
腹痛腹胀	3(6.4)	2(16.7)	0.315	0.575
咳嗽	4(8.5)	0(0.0)	1.077	0.299
胸闷气促	2(4.3)	1(8.3)	0.000	1.000
肝脾肿大	1(2.1)	3(25.0)	4.708	0.030
实验室检查				
白细胞减少	1(2.1)	0(0)	0.255	0.613
贫血	1(2.1)	3(25.0)	4.708	0.030
血小板异常	4(8.5)	2(16.7)	0.090	0.765
血清球蛋白升高	2(4.3)	5(41.7)	9.467	0.002
低蛋白血症	1(2.1)	4(33.3)	8.315	0.004

组男女比例为1.4:1,UCD组的平均发病年龄略低于MCD组,同文献报道一致^[8-10]。

UCD和MCD组患者的临床特征、实验室检查差异较大,典型的UCD临床表现为压迫症状或结节,实验室检查多正常,但部分患者会出现贫血、高

表2 12例多中心型Castleman病患者治疗情况

例号	化疗方案	病灶切除手术	放疗	治疗反应	目前状态	生存时间(月)
1	COP→CVAD	否	是	PR	带病生存	61
2	CHOP	是	否	PR	带病生存	69
3	CVAD/EPOCH	否	否	PR	带病生存	98
4	CHOP→EPOCH	否	否	SD	因感染死亡	9
5	CHOP	否	否	SD	治疗中	6
6	CHOP→CVAD	否	否	PR→PD	死亡	23
7	CHOP+VD	否	否	PR	带病生存	16
8	CHOP→CVAD	否	否	CR	无病生存	48
9	COP→EPOCH	否	否	SD	治疗中	7
10	CHOP	否	否	PR	带病生存	15
11	CHOP	是	否	PR	带病生存	32
12	CHOP→CVAD	否	否	PR→PD	治疗中	23

注:COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;CVAD:环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+地塞米松;CHOP:环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松;EPOCH:环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷+长春新碱+泼尼松;VD:硼替佐米+地塞米松;CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展

表3 影响12例多中心型Castleman病患者总生存的单因素分析

因素	HR	95% CI	P值
性别(男,女)	0.414	0.026~6.622	0.533
年龄(<40岁,≥40岁)	1.414	0.088~22.637	0.806
病理类型(透明细胞型+混合型,浆细胞型)	1.581	0.092~27.194	0.752
肝脾肿大(有,无)	3.742	0.217~64.648	0.364
贫血(有,无)	2.415	0.151~38.629	0.533
血清球蛋白升高(有,无)	1.936	0.118~31.668	0.643
低蛋白血症(有,无)	1.414	0.088~22.637	0.806

球蛋白血症、红细胞沉降率加快等。MCD临床表现复杂多样,全身症状、积液、血象异常及肝肾功能障碍等常见^[11]。本研究结果显示MCD组患者更易出现B症状、乏力、肝脾肿大等临床表现,且贫血、血清球蛋白升高、低蛋白血症的发生率也高于UCD组,差异有统计学意义。UCD和MCD的常见病理类型也存在差异,UCD的病理类型多为透明血管型^[12],而MCD的病理类型则常为浆细胞型或混合型。Talat等^[13]分析了384例HIV阴性的CD患者,透明血管型中92.4%表现为UCD,而浆细胞型中57.1%和混合型中40.8%表现为MCD。国内亦有多篇文章报道UCD以透明血管型为主,MCD多为浆细胞型或混合型^[14-16]。本研究UCD组中透明血管型占83%;MCD组中浆细胞型占50%,混合型占33%,与文献报道一致^[17]。

有文献报道,对于UCD患者,手术切除为首选治疗方法,患者的临床症状和实验室检查异常在手术切除后几乎均可逐渐恢复^[18-20]。刁德昌等^[21]回顾性分析了26例UCD患者,均予手术治疗,随访5~206个月,术后仅有2例复发。刘卫平等^[15]回顾性分析了12例UCD接受手术切除的患者,术后均达到CR。薛建锋等^[14,22-23]回顾性分析了接受手术切除治疗的25例颈部、24例胸部及42例腹盆部UCD患者,CR率分别为92%(23/25)、95.8%(23/24)、97.6%(41/42)。本研究中93.6%的UCD患者接受局灶切除手术,少数患者接受化疗,整体CR率为93.6%,同国内报道一致^[14,22-23]。

目前MCD的治疗方案尚无统一标准。有文献报道,可手术切除累及腹部的部分淋巴结或脾脏以改善全身症状^[24]。除手术治疗外,还可采用全身化疗、放疗、免疫调节治疗、抗IL-6单克隆抗体治疗等,对于复发及难治性MCD患者可选择造血干细胞移植^[25]。本研究中9例(75.0%)MCD患者行单纯

化疗,2例(16.7%)行手术联合化疗,1例(8.3%)行化疗联合放疗,共7例患者治疗有效,有效率仅为58.3%,且MCD患者的生存率明显低于UCD患者,3年OS率为77.1%,同文献报道一致^[26-28]。MCD化疗方案的选择亦无标准意见,文献报道多基于非霍奇金淋巴瘤的治疗经验选择用药,常用的化疗方案包括COP方案(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、CHOP方案、CVAD方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+地塞米松)等。2016年国家综合癌症网络非霍奇金淋巴瘤指南中推荐利妥昔单抗或基于利妥昔单抗的治疗作为HIV阴性MCD的一线疗法^[29]。本研究的化疗方案以CHOP方案为主,亦有应用COP、CVAD、EPOCH等方案化疗的病例,因经济原因未联合利妥昔单抗。由于MCD的发病率较低,目前尚无明确的MCD预后因素。有研究表明,高龄、脾肿大和低蛋白血症是MCD的独立预后因素^[30],而本研究根据性别、年龄、病理类型、有无肝脾肿大等进行MCD患者总生存的单因素分析,差异均无统计学意义,考虑与病例数少、随访时间不足有关,可继续收集病例扩大样本量后再次分析。

总之,Castleman病临床表现多样且缺乏特异性,病理检查是确诊的金标准。UCD以透明血管型为主,手术切除效果好,预后佳。MCD以浆细胞型为主,预后较差,最佳治疗方法仍需继续探索。

参考文献

- [1] 董玉君,王仁贵,陈喜雪,等. Castleman病临床及病理类型与合并症关系分析:单中心大宗病例观察[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(4):255-259. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.04.011.
- [2] Dong Y, Wang M, Nong L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor[J]. Br J Haematol, 2015, 169(6):834-842. DOI: 10.1111/bjh.13378.
- [3] Frizzera G, Banks PM, Massarelli G, et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease. Pathological findings in 15 patients. Am J Surg Pathol, 1983, 7(3):211-231. DOI:10.1097/0000478-198304000-00001.
- [4] Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, et al. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases[J]. Hum Pathol, 1985, 16(2):162-172. DOI: 10.1016/s0046-8177(85)80065-4.
- [5] 贾鸣男,张路,李剑. 特发性多中心型Castleman病的诊疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(11):541-545. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.11.499.
- [6] Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and

- plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations [J]. *Cancer*, 1972, 29 (3):670-683. DOI: 10.1002/1097-0142 (197203) 29:3<670::aid-cncr2820290321>3.0.co;2-#.
- [7] Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma [J]. *Cancer*, 1956, 9 (4):822-830. DOI: 10.1002/1097-0142 (195607/08) 9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4.
- [8] Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature [J]. *Cancer*, 1999, 85 (3):706-717. DOI: 10.1002/(sici) 1097-0142 (19990201) 85:3<706::aid-cncr21>3.0.co;2-7.
- [9] Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy [J]. *Cancer*, 2001, 92 (3):670-676. DOI: 10.1002/1097-0142 (20010801) 92:3<670::aid-cncr1369>3.0.co;2-q.
- [10] Parez N, Bader-Meunier B, Roy CC, et al. Paediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature [J]. *Eur J Pediatr*, 1999, 158 (8):631-637. DOI: 10.1007/s004310051166.
- [11] Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87 (11):997-1002. DOI: 10.1002/ajh.23291.
- [12] Menke DM, Tiemann M, Camoriano JK, et al. Diagnosis of Castleman's disease by identification of an immunophenotypically aberrant population of mantle zone B lymphocytes in paraffin-embedded lymph node biopsies [J]. *Am J Clin Pathol*, 1996, 105 (3):268-276. DOI: 10.1093/ajcp/105.3.268.
- [13] Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature [J]. *Oncologist*, 2011, 16 (9):1316-1324. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0075.
- [14] 薛建锋, 郝乔, 宋盛平, 等. 腹盆部 Castleman 病的诊治分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2019, 34 (5):393-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.04.005.
- [15] 刘卫平, 平凌燕, 郑文, 等. 21 例 Castleman 病的临床病理特点 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2014, 35 (1):139-140, 142. DOI: 10.7652/jdyxb201401032.
- [16] 张筱娟, 姜磊, 王春燕, 等. 30 例不同类型胸部受累 Castleman 病临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (2):149-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.012.
- [17] 肖峻, 陈凌武, 陈炜, 等. 局限性巨淋巴结增生的临床特征及治疗 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2012, 34 (1):61-64. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2012.01.014.
- [18] Ruggieri G, Barsotti P, Coppola G, et al. Membranous nephropathy associated with giant lymph node hyperplasia. A case report with histological and ultrastructural studies [J]. *Am J Nephrol*, 1990, 10 (4):323-328. DOI: 10.1159/000168127.
- [19] Lachmann HJ, Gilbertson JA, Gillmore JD, et al. Unicentric Castleman's disease complicated by systemic AA amyloidosis: a curable disease [J]. *QJM*, 2002, 95 (4):211-218. DOI: 10.1093/qjmed/95.4.211.
- [20] Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases [J]. *Ann Surg*, 2012, 255 (4): 677-684. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
- [21] 刁德昌, 彭俊生, 杨祖立, 等. 腹膜后局灶性 Castleman 病 8 例临床特点及治疗 [J]. *广东医学*, 2010, 31 (10):1296-1298. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2010.10.035.
- [22] 薛建锋, 郝乔, 张亚民, 等. 头颈部 Castleman 病 41 例诊治分析 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 53 (8):610-614. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.08.010.
- [23] 薛建锋, 郝乔, 夏宗江, 等. 胸部 Castleman 病 29 例诊治分析 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2019, 35 (3):180-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2019.03.013.
- [24] El-Osta HE, Kurzrock R. Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics [J]. *Oncologist*, 2011, 16 (4):497-511. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0212.
- [25] Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease [J]. *Blood*, 2020, 135 (16):1353-1364. DOI: 10.1182/blood.2019000931.
- [26] Dong Y, Wang M, Nong L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169 (6):834-842. DOI: 10.1111/bjh.13378.
- [27] Zhang L, Li Z, Cao X, et al. Clinical spectrum and survival analysis of 145 cases of HIV-negative Castleman's disease: renal function is an important prognostic factor [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23831. DOI: 10.1038/srep23831.
- [28] Shin DY, Jeon YK, Hong YS, et al. Clinical dissection of multicentric Castleman disease [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (8):1517-1522. DOI: 10.3109/10428194.2011.574759.
- [29] Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2016, 14 (9):1067-1079. DOI: 10.6004/jncn.2016.0117.
- [30] Zhang X, Rao H, Xu X, et al. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: A multicenter study of 185 Chinese patients [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109 (1):199-206. DOI: 10.1111/cas.13439.

(收稿日期:2020-03-10)

(本文编辑:律琦)