

· 综 述 ·

Castleman 病的诊断及治疗进展

铁 宁

(内蒙古医科大学附属医院 风湿免疫科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘 要: Castleman 病(CD)又称巨大淋巴结增生,淋巴结错构瘤,良性巨淋巴瘤,血管滤泡淋巴组织增生,淋巴组织肿瘤样增生,是一种原因未明的反应性淋巴结病之一,临床较为少见。1956 年 Castleman 等^[1]正式报道一种局限于纵隔的肿瘤样肿块,组织学显示淋巴滤泡及毛细血管明显增生的疾病称为血管滤泡性淋巴结增生(vascular follicular lymphnode hyperplasia),1969 年 Flendring 和 Schillings^[2]提出 CD 的另一形态学亚型,以浆细胞增生为特征,常伴全身症状。由于本病淋巴结肿大常十分明显,有时直径达 10cm 以上故又名巨大淋巴结增生(giant lymphnode hyperplasia)。由于多数 CD 病人的病理及临床表现均缺乏特异性改变,所以 CD 的诊断标准及分型十分必要。多中心 Castleman 病(MCD)与单中心 Castleman 病(UCD)存在显著差异,MCD 常出现包括发热、乏力、胸腔积液、腹水等全身系统受累症状较典型,且受累淋巴结广泛,同时可出现肝脾肿大等。MCD 主要包括两个亚类:人类疱疹病毒 8(HHV8)相关的 MCD^[3,4]和特发性多中心 Castleman 病(iMCD),目前尚未发现与 iMCD 相关的病因^[5]。确定 CD 的分型需进行淋巴结活检、形态学检查等完整的临床评估,且对诊断至关重要。本文主要介绍 CD 的诊断及治疗进展。

关键词: Castleman 病;病理分型;临床分型;治疗

中图分类号: R55

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2020)05-0542-06

ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
CASTLEMAN'S DISEASE

TIE Ning

(Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,
Hohhot 010050 China)

Abstract: Castleman Disease (CD), also known as giant lymph node hyperplasia, lymph node hamartoma, benign giant lymphoma, Tumor-like hyperplasia of lymphoid tissue, is a form of lymphadenopathy of unknown cause, which is rare in clinical. In 1956, Castleman al.^[1]In 1969, Flendring and Schillings^[2]proposed another subtype of CD featured with proliferation of plasma cells, accompanied by systematic symptoms. Multicentric Castleman disease (MCD)'s commonly reported systematic symptoms are fever, fatigue, polyserositis, hepatosplenomegaly and lymphnode diseases, which are distinct from unicentric Castleman disease (UCD). There are two kinds of MCD: human herpesvirus 8 (HHV8) associated multicentric Castleman's disease (HHV8)^[3,4]and idiopathic multicentric Castleman's disease of which any definitely causes has not been found yet^[5]. reported a disease with active hyperplasia of capillaries and lymphoid follicles named vascular follicular lymphnode hyperplasia.. Lymph node biopsy and morphological examination are crucial to classification and diagnosis. In this paper we will talk about the development of diagnosis and treatment of CD.

Key words: Castleman disease; pathological classification; clinical classification; treatment

收稿日期: 2020-04-16;修回日期: 2020-08-19

基金项目: 内蒙古自然科学基金(2018MS08097)

作者简介: 铁宁(1980-),女,回族,内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科副主任医师。

1 Castleman病的病理分型

CD(Castleman disease, CD)依据淋巴结病理表现可分为3种亚型,分别为透明血管型、浆细胞型、混合型(见表1)。Benjamin最早报道病理分型为透

明血管型的CD与UCD的特征最为一致^[6]。注:UCD病理表型通常为透明血管型,iMCD通常为浆细胞型和混合型,HHV-8相关的MCD通常病理表型为浆细胞型。

表1 CD依据淋巴结病理表现分为3种亚型

Tab.1 CD can be divided into three subtypes according to the pathological features of lymph nodes

组织损伤	UCD	HHV8相关的MCD	iMCD
透明血管型	++++	+/-	+
浆细胞型	+	+++	++
混合型	+/-	++	++

1.1 透明血管型

淋巴滤泡增多,生发中心消失及毛细血管数量增加。占80%~90%,显微镜见淋巴结内许多增大的淋巴滤泡样结构,呈散在分布,有数根小血管穿入滤泡,血管内皮明显肿胀,管壁增厚,后期呈玻璃样改变。血管周围有数量不一的嗜酸性或透明状物质分布,滤泡周围有多层环形排列的淋巴细胞,形成特殊的洋葱皮样结构或帽状带,滤泡间有较多管壁增厚的毛细血管及淋巴细胞、浆细胞、免疫母细胞,淋巴窦消失,或呈纤维化。

1.2 浆细胞型

滤泡明显增生,中心大量核分裂相和组织细胞,滤泡间大量成熟或不成熟的浆细胞。此类型占10%~20%,病人常伴有全身症状,如发热、乏力、体重减轻、贫血、血沉升高、血液丙种球蛋白升高和低白蛋白血症^[7]。淋巴结切除后症状可消失。显微镜也可见淋巴结内显示滤泡性增生但小血管穿入及滤泡周围的淋巴细胞增生远不及透明血管型明显,一般无典型的洋葱皮样结构。本型的主要特征为滤泡间各级浆细胞成片增生,可见Russell小体,同时仍有少量淋巴细胞及免疫母细胞。有报道少数浆细胞病人可并发卡波西肉瘤,以艾滋病伴发CD者多见^[8]。

1.3 混合型

少数病人病变累及多部位淋巴结,并结外多器官侵犯,病理上同时又上述两型的特点称为混合型。也有少数单一病灶者病理上兼有上述二型的特点,则为另一意义上的混合型。

2 Castleman病的临床分型

2.1 单中心 Castleman 病(UCD)

UCD是最早发现的亚型,但目前病因仍不明确。UCD主要特征是孤立性淋巴结肿大,大多数病人无系统症状,通常出现在青年及儿童,成人相对少见。接近60%的病人无症状,一般在查体时才会偶然发现^[9]。UCD的临床表现主要为肿大淋巴结造成的临近组织器官的压迫,报道的有肾梗阻、呼吸困难、咳嗽、腹痛等^[7]。病理类型主要为透明血管型,占70%,浆细胞型占10%~20%,混合型较少见^[10]。透明血管型一般症状较轻,浆细胞型症状较重,青年病人UCD最严重的并发症是寻常型天疱疮、副肿瘤天疱疮,可累及肺部进而危及生命^[11]。X线及CT可以确定病变部位并且发现钙化、血管的病变,MRI及PET可评估病变的范围并且能够通过代谢增高来发现小的病变^[12]。UCD主要与淋巴瘤、实体肿瘤、弓形虫淋巴腺炎等相鉴别。

2.2 多中心 Castleman 病(MCD)

与UCD不同,MCD存在严重的系统受累症状,并且与包括白介素-6及白介素-10在内的多种细胞因子释放有关。目前主要根据与HHV8相关性将MCD分为HHV8相关的MCD及iMCD,前者又可分为HIV阳性及HIV阴性的MCD。

HHV8阳性并HIV阳性MCD:两者同时阳性的情况在MCD中是比较常见的,随着抗逆转录病毒疗法的出现,其发病率一直在上升^[13]。超过90%的病人会有高热、乏力等症状,当然,脾大、周围淋巴结肿大、水肿、咳嗽也常出现。血清学检查可见贫血、血小板减少、低蛋白血症、CRP升高等,30%~40%的病人可出现自身免疫性溶血性贫血,噬血细胞综合征比较罕见。通常HHV8感染处于活动期,所以需要监测病毒复制情况来控制病情,但是HIV病毒复制或者CD4淋巴细胞数与MCD无关^[3]。对于这类MCD病人需注意黏膜损害情况,因其可能同时合并

或继发卡波西肉瘤及浆母细胞淋巴瘤。

HHV8 阳性及 HIV 阴性的 MCD; 其临床表现与 HIV 阳性者相似, 同样有严重的系统受累症状, 非对称性淋巴结肿大、脾大, CRP 升高、低蛋白血症、直接抗人球蛋白试验阳性等, 且 HHV8 病毒拷贝数是升高的。

2.3 特发性多中心 Castleman 病 (iMCD)

以系统症状为突出表现, 同时可有多部位的淋巴结病变, 组织病理学可见典型 CD 改变。包括关节炎、蛋白尿等自身免疫相关的症状要比前几种类型多见。与 UCD 相比, iMCD 淋巴结病理中以 CD3+ 的淋巴细胞为主, CD19+/CD5+ 较少^[5]。2017 年 Blood 杂志发表了关于 iMCD 的诊断标准^[14] (见表 2)。(诊断需满足两条主要标准和至少两条次要标准)

表 2 关于 iMCD 的诊断标准
Tab.2 Diagnostic criteria for iMCD

主要标准	
组织学	生发中心退化或萎缩, 形成“洋葱皮样”改变 卵泡树突状细胞显著 滤泡间的内皮细胞和血管渗透到生发中心, 形成“棒棒糖”外观 滤泡间存在增多的片状、多型的浆细胞
淋巴结肿大	2 个短径 > 2cm 的淋巴结
次要标准	
临床	肝或脾肿大 积液 淋巴细胞性间质性肺炎 爆发性樱桃血管瘤或紫癜样丘疹
实验室	炎症综合征表现: CRP 升高、低蛋白血症 贫血 血小板减少或增多 蛋白尿 多克隆高球蛋白血症
除外标准	
急性或不能控制的感染 (HHV8、HIV、弓形虫、EBV、CMV 等) 自身免疫或自身炎症性疾病 (系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、成人斯蒂尔病、幼年特发性关节炎、自身免疫性淋巴细胞增生综合征) 恶性疾病 (淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、滤泡树突状细胞肉瘤、POEMS 综合征)	

3 CD 的特殊临床表现以及并发症

3.1 副肿瘤天疱疮

是恶性肿瘤中常见的天疱疮 (主要是 B 细胞恶性肿瘤)^[15]。CD 病人口腔溃疡的存在高度提示天疱

疮, 需要对皮肤及肺部进行仔细评估, 因为疾病的严重程度直接与肺的受累相关。肺部表现包括呼吸困难、低氧血症、闭塞性细支气管炎和阻塞性肺通气功能障碍^[11]。没有特定的 CD 组织学与副肿瘤天疱疮发生相关, 但在 UCD 更常见, 通常会有针对桥粒蛋白的自身抗体^[16]。最佳的治疗方案仍是 CD 病变部位的切除, 但应用糖皮质激素也可有一定疗效。

3.2 POEMS 综合征

是一种与浆细胞病有关的多系统病变, 临床上以多发性周围神经病、器官肿大、内分泌障碍、M 蛋白血症和皮肤病变为特征的一组临床综合征。在多达 40% 的病例中可观察到组织学类似 CD 样改变的肿大淋巴结^[17]。M 蛋白多为 λ 轻链型, 骨穿提示巨核细胞增生。目前 POEMS 的病理生理学还不是很清楚, 但是包括白介素-6、白介素-12、血管内皮生长因子等细胞因子起重要作用^[18, 19]。

3.3 TAFRO 综合征

目前被认为是 iMCD 的特殊亚型之一, 以血小板减少、全身性水肿、发热、网状纤维化、器官肿大为特征^[20]。与经典的 iMCD 相比, 存在血小板减少, 且无高球蛋白血症时特别提示 TAFRO 综合征。淋巴结病理主要以 CD 的透明血管型及混合型多见。与其他 iMCD 相比, TAFRO 预后差, 且该病的发病机制及治疗尚未阐明^[21]。

3.4 噬血细胞性淋巴组织增生综合征

MCD, 特别是 HHV8 相关的 MCD 可以以噬血细胞性淋巴组织增生综合征作为初始或复发表现^[4, 22]。除了 MCD 经典的临床表现外, 病人还可出现低纤维蛋白原血症、低密度脂蛋白和甘油三酯升高, 血液动力学改变及潜在的多器官衰竭。所以, 早期诊断非常重要, 可尽快启动依托泊苷或长春新碱的治疗。如疗效欠佳, 尤其是 HHV8 和 HIV 阳性的 MCD, 要除外浆细胞病或淋巴瘤。

4 实验室及影像学检查

实验室检查的目的主要在于区分 UCD 和 MCD 并且进一步研究 CD 的多种临床表现。一旦淋巴结活检病理提示 CD 时, 需要进行淋巴结的放射学检查来明确病人是 UCD 还是 MCD, 且由于 PET-CT 可判断淋巴结的代谢而应作为优选。通常来说, CD 病人的 PET-CT SUV 值要低于淋巴瘤病人, 这也是 CD 与淋巴瘤的一个重要鉴别点。影像同时能帮助

我们识别肝脾肿大、胸腔积液、腹水等情况,且这些情况的出现常伴有血管内皮生长因子(vascular en-

dothelial growth factor, VEGF)的升高。对于CD需要做的实验室及PET-CT检查总结(见表3)。

表3 对于CD需要做的实验室及PET-CT检查总结
Tab.3 Summary of laboratory and PET-CT examinations for CD

需要做的检查	可能出现的结果
影像学检查:PET-CT(优选),或者颈部、胸部、腹部、盆部CT	鉴别UCD和MCD,SUV值通常介于2.5和5之间
血常规:血红蛋白及血小板计数	贫血,血小板增多(TAFRO及ITP血小板减少)
血生化:总蛋白、白蛋白、免疫球蛋白、LDH	总蛋白升高、低白蛋白血症、高球蛋白血症、LDH升高
蛋白电泳、免疫固定电泳、免疫球蛋白定量	多克隆高球蛋白血症(IgA、G、M一种或多种升高)、免疫固定电泳阴性
炎性指标	血沉、CRP、血清铁蛋白、纤维蛋白原升高
血清细胞因子:IL-6、VEGF	IL-6升高(并不是所有UCD均升高)、一部分病人VEGF升高
相关的血清学检查	
HHV8及HIV病毒	如果为阳性,需要定量并对淋巴结病理进行HHV8染色,最常出现在浆细胞型及混合型中
自身免疫性疾病的血清学检查	ANA及其他,依据受累器官及阳性结果进行排除
淋巴结病理的IgH基因重排	如果出现异常,可能为隐匿性淋巴瘤
神经传导检查	有神经系统症状的病人进行

5 治疗

对于UCD而言,均应手术切除,且绝大多数病人可长期存活,复发者少,即使病理类型为浆细胞型且伴有全身症状的UCD,切除病变的淋巴结后症状也可迅速消失。

MCD的治疗主要遵循去诱因加个体化治疗原则:(1)抗逆转录病毒治疗:所有HIV感染的MCD病人均应联合抗逆转录病毒治疗,可以阻止HIV病情进展;(2)糖皮质激素治疗:糖皮质激素虽然可抑制iMCD的炎症状态,但是通常需大剂量激素,且疗效不能长期维持。激素单一治疗不能长期控制病情及维持缓解,在减量过程中极易复发,且长期应用激素易导致感染风险增加。激素可以在治疗初期与化疗、利妥昔单抗、白介素-6受体拮抗剂等联合治疗,可快速控制病情。一些病人可在其他治疗的同时维持小剂量激素获得病情的长期缓解^[23,24];(3)化疗:目前还没有化疗方案的大规模临床研究,经典的化疗方案通常采用非霍奇金淋巴瘤的化疗方案:CHOP(环磷酰胺,阿霉素,长春新碱,激素)方案或者CVAD(环磷酰胺,长春新碱,阿霉素,依托泊苷)方案加或不加利妥昔单抗。一些研究者也报道了化疗后长期缓解的病例,其中一项研究显示,有

27%的病人得到一个长期缓解^[25]。国内报道10例iMCD病人应用CHOP或COP(环磷酰胺,长春新碱,激素)方案,有一例获得完全缓解,6例部分缓解,34月随访时,7例病人仍存活。也有一部分报道应用上述方案治疗后未取得显著疗效;(4)利妥昔单抗:一些研究中提示,应用利妥昔单抗治疗HIV及HHV8阳性的MCD病人效果显著,且可以降低转变为淋巴瘤的风险。一项研究中报道25例iMCD[9],接受利妥昔单抗作为一线治疗的完全缓解率和部分缓解率分别为20%和48%。另外一项研究中,8例接受利妥昔单抗单一治疗的病人,其中5例获得完全缓解,仅有1例治疗失败。美国国立综合癌症网络推荐利妥昔单抗应作为iMCD的一线治疗,但是目前还没有大规模的临床研究来评估利妥昔单抗治疗iMCD的有效性;(5)抗白介素-6药物:IL-6与IL-6受体结合,形成可溶性或膜性复合物,与糖蛋白130结合,形成二聚体并激活Jak激酶及下游信号转导通路促进细胞增殖。目前阻断IL-6通路有两种药物,妥珠单抗和司妥昔单抗,它们分别是全人源化抗体及人鼠嵌合体,并分别与IL-6受体结合及直接与IL-6相结合而阻断信号通路。日本的Nishimoto及其团队首次报道应用妥珠单抗治疗7例HIV及HHV8阴性的MCD病人,所有病人临床症状

均缓解,实验室检查,包括CRP、纤维蛋白原、 γ 球蛋白水平均降低,而且通过CT扫描及重复淋巴结活检证明组织病理学有改善。随后在大量的临床研究中均证实妥珠单抗治疗MCD的有效性,且妥珠单抗相对较安全,最常见的副作用主要是胆红素、胆固醇升高,轻度血小板减低。最初一项开放前瞻性研究,纳入67例病人,其中包括37例iMCD,17例非霍奇金淋巴瘤,13例多发性骨髓瘤病人,给予司妥昔单抗治疗,所有iMCD病人缓解率达到52%^[19]。司妥昔单抗经过长期的临床研究,基于前期研究结果证实其治疗iMCD的有效性,于2014年批准在欧美上市。在临床应用中,妥珠单抗和司妥昔单抗对于iMCD疗效相当,且副作用相似;(6)免疫调节剂:也有一些其他的免疫调节剂治疗iMCD,例如IL-1受体拮抗剂(阿那白滞素)、硼替佐米、沙利度胺、钙调磷酸酶抑制剂及m-TOR通路抑制剂等,但大多为个案报道。

总体而言,Castleman病较复杂,目前的药物尚不能做到对所有类型疾病均有效,虽然IL-6抑制剂是一种新的治疗手段,但也有部分病人不应答。相信未来还会有更多关于Castleman病机制的研究,从而研发更多的药物。

参考文献

- [1]Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; **9**(4):822-30
- [2]Flendrig JA, Schiillings PHM. Benign giant lymphoma: The clinical signs and symptoms and the morphological aspects. *Folia Med* 1969; **12**:119-120
- [3]Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2011; **29**(18):2481-6
- [4]Dossier A, Meignin V, Fieschi C, et al. Human herpesvirus 8-related Castleman disease in the absence of HIV infection. *Clin Infect Dis* 2013; **56**(6):833-42
- [5]Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8- negative Castleman disease. *Blood* 2017; **129**(12):1658-68
- [6]Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma- cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; **29**(3):670-83
- [7]Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg* 2012; **255**(4):677-84
- [8]Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS* 1996; **10**(1):61-7
- [9]Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8- negative Castleman disease. *Blood* 2017; **129**(12):1658-68
- [10]Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma- cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972; **29**(3):670-83
- [11]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. *Br J Haematol* 2015; **169**(6):834-42
- [12]Hill AJ, Tirumani SH, Rosenthal MH, et al. Multimodality imaging and clinical features in Castleman disease: single institute experience in 30 patients. *Br J Radiol* 2015; **88**(1049):20140670
- [13]Powles T, Stebbing J, Bazeos A, et al. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol* 2009; **20**(4):775-9
- [14]Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8- negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; **129**(12):1646-57
- [15]Kaplan I, Hodak E, Ackerman L, et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004; **40**(6):553-62
- [16]Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; **323**(25):1729-35
- [17]Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; **92**(8):814-29
- [18]Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al. Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol* 2013; **88**(3):207-12
- [19]Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Treatment response and prognosis of POEMS syndrome coexisting with Castleman disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2020; **413**:8
- [20]Nishimura Y, Hanayama Y, Fujii N, et al. Comparison of the clinical characteristics of TAFRO syndrome and idiopathic multicentric Castleman disease in general internal medicine: a 6-year retrospective study. *Internal Medicine Journal* 2019; **50**(2):184-191
- [21]Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8- negative multicentric Castleman disease. *Am J*

- Hematol 2016;**91**(2):220-6
- [22]Stebbing J, Ngan S, Ibrahim H, et al. The successful treatment of haemophagocytic syndrome in patients with human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman's disease. Clin Exp Immunol 2008;**154**(3):399-405
- [23]Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. Blood 2005;**106**(8):2627-32
- [24]袁海龙,古力巴旦木·艾则孜,曲建华,等. Castleman病的临床研究,中国临床药理学杂志 2017;**23**(36):1001-6821
- [25]Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. Ann Intern Med 1998;**128**(8):657-62

(上接第 502 页)

侵袭、转移及血管生成等方面,EGFR在BLBC中会有一定程度的表达。因此选用EGFR的抑制剂,能够发挥一定治疗作用,但目前研究认为单纯使用一种抑制剂,治疗效果是相对有限的。目前BLBC靶向治疗的热点集中在DNA修复缺陷、雄激素受体过度表达^[11-15]及酪氨酸激酶抑制剂相关的靶向治疗等方面,但临床仍没有明确有效的靶向治疗药物,探索最有效的治疗途径仍然是研究的重点,通过此次总结分析,可以更清晰的掌握BLBC的临床病理学特征,为今后诊断提供更清晰的思路。

参考文献

- [1] B Adamo, G R R Ricciardi, A Ieni, et al. The prognostic significance of combined androgen receptor, E - Cadherin, Ki67 and CK5/6 expression in patients with triple negative breast cancer[J]. Oncotarget, 2017;**8**(44):76974 - 76986
- [2] Choi YL, Oh E, Park S, et al. Triple-negative, basal-like, and quintuple-negative breast cancers: better prediction model for survival[J]. BMC Cancer, 2010;**10**:507
- [3] PK Lo, B Wolfson, Q Zhou. Cancer stem cells and early stage basal - like breast cancer[J]. World Journal of Obstetrics & Gynecology, 2016;**5**(2):150
- [4] D Bedi, K Vig, S Waduawara, et al. Gene signature for predicting worse relapse - free survival with basal - like breast cancer[J]. Research Reports, 2017;10003: e1 - 12
- [5] Xiaoting Zhao, Jie Sun, Cui Fang Wang. The medical certificate of Ki - 67 in basal - like breast cancer[J]. Chinese Journal of Histochemistry and Cytochemistry, 2016;**25**(5):426 - 430
- [6] Megan A Healey, Kelly A Hirko, Andrew H Beck, et al. Assessment of Ki67 expression for breast cancer subtype classification and prognosis in the Nurses' Health Study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017;**166**: pp613 - 622
- [7] Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. Mod Pathol, 2006;**19**(2):264-271
- [8] Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis O. Basal-like breast cancer: a critical review[J]. J Clin Oncol, 2008;**26**(15):2568-2581
- [9] 王新昭,孙菊杰,刘琪,等. 浸润性乳腺癌不同分子亚型p53与EGFR的表达及相关性分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2015;**7**(2):78-80
- [10] Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application[J]. J Clin Oncol, 2005;**23**(29):7350-7360
- [11] Samol J, Ranson M, Scott E, et al. Safety and tolerability of the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, olaparib (AZD2281) in combination with topotecan for the treatment of patient with advanced solid tumors: A phase I study[J]. Invest New Drugs, 2012;**30**(4):1493-1500
- [12] Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, et al. Multiple molecular subtypes of triple-negative breast cancer critically rely on androgen receptor and respond to enzalutamide in vivo [J]. Mol Cancer Ther, 2015;**14**(3):769-778
- [13] Safarpour D, Pakneshan S, Tavassoli FA. Androgen receptor (AR) expression in 400 breast carcinomas: is routine AR assessment justified[J]. Am J Cancer Res, 2014;**4**(4):353-368
- [14] Thike AA, Yong-Zheng Chong L, Cheok PY, et al. Loss of androgen receptor expression predicts early recurrence in triple-negative and basal-like breast cancer[J]. Mod Pathol, 2014;**27**(3):352-360
- [15] Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, et al. Expression and clinical significance of androgen receptor in triple negative breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2017;**619**(1):E4