

33. Castlemanova nemoc

Zdeněk Adam, Marta Krejčí a Luděk Pour

33.1. Úvod

Castlemanova nemoc patří mezi velmi vzácné choroby. První mezinárodní doporučení pro diagnostiku této nemoci bylo publikováno nedávno, v roce 2017 (1). Na ně pak navázalo mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci roce 2018 (2). V roce 2020 bylo zveřejněno mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu unicentrické formy této nemoci (3). Tato tři doporučení představují hlavní milníky pro diagnostiku a léčbu této nemoci, ale užitečné informace přinášejí i další publikace.

Incidence unicentrické formy Castlemanovy nemoci (UCD) v USA je 16-19 případů na 1 milion obyvatel. Incidence multicentrické formy Castlemanovy je v USA 5 případů na 1 milion obyvatel. Údaje z ČR nejsou k dispozici.

Castlemanova choroba je označení pro poměrně heterogenní skupinu nemocí. Dnes bychom měli vnímat, že jde o několik chorob řazených do skupiny se zastřešujícím názvem Castlemanova choroba (*Castleman disease – CD*), nikoliv o jednu chorobu.

Z morfologického pohledu se rozlišují dvě základní formy, hyalinně vaskulární a plazmocelulární. Hyalinně vaskulární formu lze poměrně dobře morfologicky identifikovat, má svoji charakteristickou strukturu. Oproti tomu plazmocelulární varianta je obtížněji morfologicky rozpoznatelná, neboť nemá žádné diagnostické znaky a její morfologie se velmi podobá nespefickým zánětlivým změnám. Pro patologa je vždy důležitá informace od klinika že by se mohlo jednat o tuto diagnózu.

Etiologie této choroby je nejasná, proto se mluví o idiopatické formě. Pouze v případech, kdy byl prokázán virus Kaposiho sarkomu (HHV-8), je tento virus považován za původce této nemoci. Virus Kaposiho sarkomu bývá přítomen obvykle jen u jedinců infikovaných virem HIV. Proto je vyšetření HIV a HHV-8 základním krokem po morfologickém zjištění této diagnózy (4).

Z hlediska lokalizace nemoci je definován takzvaná unicentrická forma Castlemanovy nemoci (UCD) a multicentrická forma (MCD), který je buď asociovaná s HHV-8 infekcí, anebo tato asociace není prokázána, a pak se používá termín idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (iMCD).

Unicentrická forma je tvořena pouze a jen jedním ložiskem a obvykle morfologicky odpovídá hyalinně-vaskulární variantě. Multicentrická forma obvykle odpovídá plazmocelulární variantě Castlemanovy nemoci. A mezi těmito vyhraněnými formami existuje intermediární forma, u níž je postiženo více uzlin v jedné lokalizaci, takže operační léčba není možná (1-3).

33.2. Příznaky a diagnostika

33.2.1. Příznaky unicentrické formy

Unicentrická forma obvykle nezpůsobuje systémové příznaky, ale problémy činí mechanicky svojí velikostí. Jaké jsou to problémy, to odpoví od její lokalizace. Systémové zánětlivé příznaky jsou vzácné, ale pokud jsou, mohou způsobit AA-amyloidózu.

Rozpoznání je někdy náhodné, pokud je lymfadenopatie asymptomatická a je zjištěna při zobrazovacím vyšetření, indikovaném z nějakého jiného důvodu. Při méně časté lokalizaci na povrchu těla si pacient může ložisko vyhmatat sám. Některé pacienty však přivedou k lékaři příznaky z komprese životně důležitých orgánů, jako jsou dýchací cesty, neurovaskulární svazky, uretery, střeva.

V tabulce 33.1 jsou uvedeny doporučené vyšetřovací postupy při stanovení diagnózy Castlemanovy choroby (1-3). Při histologickém průkazu jednoho ložiska je nutné zodpovězení otázky, zda šlo pouze jedno izolované ložisko, nebo zda se jedná o vícečetné postižení. Vzhledem k vysoké akumulaci FDG v ložiscích této nemoci je možno informaci o rozsahu nemoci pomocí FDG-PET/CT anebo FDG-PET/MR (5).

Tabulka 33.1. Doporučená vyšetření u dg. Castlemanova choroba (3).

Doporučená vyšetření (3)	Metody
Zobrazení	FDG-CT/PET nebo CT krku, hrudníku břicha, pánve s
Histopatologie	Rozlišení hyalinně-vaskulární, plazmocelulárního nebo smíšené
Imunohistochemické barvení	Imunohistochemické barvení na EBER, LANA-1, a lymfomové markery případně vyšetření klonality plazmocytů
Vyšetření klonality	IgH genový rearrangement, TCR klonalita
Virologické vyšetření	HIV sérologie, HHV-8 qPCR (z periferní krve)
Biochemické vyšetření zaměřené na známky systémové zánětlivé reakce	Funkce ledvin, jater CRP, FW, fibrinogen, imunoglobuliny kvantitativně, volné lehké řetězce (FLC) albumin a celková bílkovina, prokalcitonin
Autoimunity (pokud je podezření)	ANA, revmatoidní faktor

Doporučená vyšetření (3)	Metody
Monoklonální gamapatie pokud je na ni podezření	Imunofixační stanovení typu monoklonálního imunoglobulinu a denzitometrické stanovení jeho kvantity, imunoglobuliny kvantitativně, případně typizace IgG1-IgG4 pro podezření na IgG4 related disease, případně kostní dřen
Vyšetření funkcí důležitých orgánů pokud je ložisko v jejich blízkosti	ECHO, plicní funkce

33.2.2. Příznaky idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci

Castlemanova choroba má jako všechny nemoci individuální průběh, od chronicky probíhajících jen mírně agresivních, až po značně agresivní formy. Klinické příznaky lze edukačně rozdělit na příznaky pravidelně se vyskytující a příznaky vyskytující se nepravidelně. A tyto nepravidelně se vyskytující pak na příznaky imunitně mediované a příznaky nejasné patogeneze.

33.2.2.1. Pravidelně se vyskytující příznaky a laboratorní nálezy

Nadprodukce interleukinu-6 ve svém důsledku způsobí zánětlivou odpověď, zvýší produkci hepcidinu. K pravidelně vyskytujícím se příznakům patří systémová zánětlivá reakce organismu, která se projevuje:

- neinfekčními subfebriliemi či febriliemi,
- úbytkem hmotnosti,
- nočním pocením,
- patologickou únavou,

tyto příznaky provázejí následujícími laboratorní nálezy:

- zvýšené hodnoty zánětlivých markerů: CRP, sedimentace erytrocytů, ferritin,
- vzestup počtu trombocytů, které reagují také jako reaktant akutní fáze, vzestup koncentrace fibrinogenu,
- anémie s rysy anémie chronických chorob,
- klesající hodnoty albuminu,
- zvýšená hodnota celkové bílkoviny,
- hraniční zmnožení plazmocytů v kostní dřeni občas, které jsou polyklonální,
- zvýšená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, hlavně imunoglobulinů třídy IgG.

Výše uvedené příznaky a laboratorní nálezy jsou způsobeny dominantně interleukinem-6 (IL-6) a VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), byť tyto interleukiny nejsou běžně vyšetřitelné.

33.2.2.2. Nepravidelně se vyskytující příznaky imunitní etiologie

Multicentrická Castlemanova choroba je často asociována s různými autoimunitními poruchami, nejčastější jsou:

- autoimunní anémie či trombocytopenie, méně často je cytopenie způsobena hemofagocytózou,
- vaskulitidy, které mohou být příčinou cévní mozkové příhody,
- paraneoplastický pemphigus,
- Sjögrenův syndrom,
- myasthenia gravis,
- jiné formy autoimunitního poškození organismu.
-

33.2.2.3. Nepravidelně se vyskytující příznaky nejasné etiologie

Do této kategorie lze zařadit následující komplikace:

- poškození ledvin: endoteliózou v 60 %, AA-amyloidózou ve 20 %,
- souběh s POEMS syndromem, (periferní neuropatie, osteosklerotické změny skeletu).
- nekardiální dušnost a retence tekutin – ascites, plicní výpotek, plicní abnormality typu infiltrátů, restriktivní plicní poruchy, intersticiální pneumonitidy či dokonce bronchiolitis obliterans, neboli rysy TAFRO syndromu, který je zmíněn dále,
- kožní změny včetně hyperpigmentace, kožní raš, tvorba kožních hemangiomů,
- zcela výjimečně průjmy a hmotností úbytek,
- dysfunkce jater,
- osteosklerotické změny na skeletu,
- postižení plic, voštinovité plíce (1-3).

33.3. Stanovení diagnózy dle mezinárodních kritérií Castlemanovy nemoci

Zásadní význam má histomorfologické stanovení diagnózy. Morfologové stále rozlišují jen dva základní typy a další dva typy jako odvozené varianty. V souboru asi 198 HIV negativních případů multicentrické formy Castlemanovy nemoci byly stanoveny tyto histologické typy:

- hyalinně-vaskulární typ 17-49 %,
- plazmocelulární typ 46-77 %,
- smíšený typ 4–20 %,
- vzácný plazmablastický typ, který se ale vyskytuje jedině při HHV-8 infekci. Zde je možná transformace v plazmablastické lymfomy. V přehledu se morfologii věnuje Fajgenbaum a další

Unicentrická forma je ve většinou tvořena hyalinně-vaskulárním typem a rozpoznat tento typ je mnohem snazší než rozpoznat plazmocelulární typ, který je obtížně odlišitelný od nespecifických zánětlivých změn. Proto stanovení unicentrické formy je vždy založeno na chirurgickém výkonu a histologickém vyhodnocení odebraného materiálu.

Identifikace plazmocelulární varianty Castlemanovy choroby, které velmi často je multicentrická a je provázána systémovými zánětlivými změnami, je obtížnější, a proto byla v roce 2017 definována a publikována diagnostická kritéria této nemoci uvedená v tabulce 33.2. (1).

Takže diagnózu unicentrické choroby obvykle jednoznačně stanoví patolog z dodaného materiálu, zatímco diagnózu multicentrické formy Castlemanovy nemoci stanovují společně patolog a klinický lékař konfrontací morfologických, laboratorních a klinických nálezů s požadovanými kritérii.

Diagnostická kritéria idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci (*International, evidence based consensus diagnostic criteria for HHV-8 negative / idiopathic multicentric Castleman disease, Feigenbaum 2017*) (1)

Hlavní kritéria – musí být splněna obě
1) histopatologické změny lymfatické uzliny konzistentní se spektrem možných morfologických obrazů idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci, podrobně viz kritéria (1).
2) zvětšené lymfatické uzliny, průměr nejméně 1 cm v kratší ose uzliny, nejméně ve dvou uzlinových oblastech.
Malá kritéria – musí být splněna nejméně 2 z 11, z toho nejméně 1 laboratorní kritérium
Laboratorní kritéria
1) Zvýšené CRP: CRP větší než 10 mg/l nebo sedimentace erytrocytů vyšší než 15 mm/hod.
2) Anémie: hemoglobin nižší než 125 g/l u mužů a nižší než 115 g/l u žen
3) Trombocytopenie: počet nižší než $150 \times 10^9/l$, nebo trombocytóza: počet vyšší než $400 \times 10^9/l$
4) Hypoalbuminémie: albumin nižší než 35 g/l

5) Renální insuficience: glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min, nebo proteinurie: odpad bílkoviny za 24 hodin vyšší než 150 mg/24 hod, nebo vyšší než 100 mg/l.
6) Polyklonální hypergamaglobulinémie: imunoglobulin G vyšší než 17 g/l.
Klinická kritéria
7) B-symptomy neboli projevy zánětlivé reakce organismu – noční pocení, horečka vyšší než 38 st. C, úbytek hmotnosti, fatigue = patologická únava
8) Zvětšená játra či slezina
9) Retence tekutin – edém, anasarka, ascites, pleurální výpotek
10) Eruptivní hemangiomy či lividní či fialové papuly
11) Lymfocytární intersticiální pneumonitida
Vylučovací kritéria – 1) infekční příčiny
1) HHV-8 infekce – může být dokumentováno PCR vyšetřením krve
2) EBV lymfoproliferativní onemocnění ve formě infekční mononukleózy, nebo chronické aktivní EB virové proliferace
3) zánět a lymfadenopatie způsobená jinou infekcí (akutní CMV, toxoplazmóza, HIV, tuberkulóza
Vylučovací kritéria -2) autoimunitní / autoinflamatorní choroby vyžaduje se splnění všech kritérií těchto chorob, samotný průkaz protilátky není vylučovacím kritériem
1) Systémový lupus erythematoses
2) Revmatoidní artritida
3) Stillova nemoc dospělých
4) Juvenilní idiopatická artritida
5) Autoimunní lymfoproliferativní syndrom
Vylučovací kritéria – 3) maligní lymfoproliferativní choroby
1) Lymfomy
2) Mnohočetný myelom
3) Primární uzlinový plazmocytom
4) Sarkom z folikulárních dendritických buněk
5) POEMS syndrom
Další hodnoty, které podporují diagnózu, ale nejsou podmínkou pro její stanovení
Vysoká hodnota Il-6 a sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH a beta2 mikroglobulin
V případě TEFRO syndromu retikulinová fibróza v kostní dřeni
S idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou mohou být asociovány tyto nemoci: paraneoplastický pemphigus, bronchiolitis obliterans, organizující se pneumonie, autoimunitní cytopenie, polyneuropatie, glomerulární nefropatie, inflamatorní myofibroblastový tumor

V případě překrývání diagnózy *IgG4 related disease* a idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby se doporučuje uzavírat jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, a to i v případě vysoké koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4 (2).

33.4. Léčba unicentrické (UCD) a idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci (iMCD)

Zásadní pro způsob léčby UCD je zodpovězení otázky, zda je ložisko resekovatelné nebo nikoliv. A to je vždy subjektivní hodnocení operujícího chirurga. Léčebný postup, který závisí od rozhodnutí chirurga, zda lze či nelze operovat. Pokud nelze resekovat a celkové příznaky vyžadují léčbu, podává se neoadjuvantní léčba, stejného složení jako při léčba multicentrické formy s cílem dosáhnout zmenšení a tedy operability.

Intermediární forma je taková, která nesplňuje podmínky ani UCD ani iMCD. Pacienti s intermediární formou mají obvykle postiženy 2-3 sousedící lymfatické uzliny, ale obvykle nemají laboratorní abnormality. Tyto případy se popisují jako regionální či oligocentrická CD. Těchto případů je málo a ty, co byly popsány, klinicky a histopatologicky odpovídají UCD (3). Proto se v těchto případech doporučuje také operační odstranění nebo debulking operaci. Pokud operace není možná, nebo pokud jsou však systémové příznaky po debulking operaci, doporučuje se léčba dle postupů pro iMCD (6-9).

Léčba multicentrické formy Castlemanovy choroby je založena na medikentózní léčbě. A tato léčba se utvářela v čase, zpočátku byly používány kortikoidy a cytostatika. Příchod biologických léků vedl k testování těchto léčebných postupů také u této diagnózy. A tak bylo objeveno několik nových léků, které jsou pro tuto nemoc opravdu průlomem.

33.4.1. Přehled léků používaných pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci

33.4.1.1. Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou široce účinkující imunosupresivní léky, které tlumí jak akutní, tak i chronickou zánětlivou reakci. Snižují tvorbu proinflammatorních cytokinů a chemokinů a klíčových enzymů zánětlivé reakce, tedy Il-2, Il-6, TNF alfa. Pro odstranění příznaků nemoci je však třeba vysokých dávek glukokortikoidů, přičemž tyto vysoké dávky nelze dávat dlouhodobě. Příznaky nemoci se rychle obnovují po ukončení kortikoterapie, či při snížení jejich dávky. Proto jsou dnes používány jako součást kombinační léčby (1-3).

33.4.1.2. Klasická chemoterapie

V letech před příchodem biologických léků do klinické praxe (antiCD20 protilátky a thalidomidu a lenalidomidu a siltuximabu) byly testovány klasické chemoterapeutické kombinace používané pro léčbu maligních lymfomů, tedy kombinace CHOP (cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin a prednison), CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin a dexametazon), případně režimy s etoposidem, monoterapie etoposidem podaným denně či

intermitentně, aplikace kladribinu, chlorambucil v monoterapii a podobné režimy v té době považované za moderní léčbu maligních lymfomů (1-3).

V době, kdy byly tyto klasické režimy používány bez přidání nových léků, byla diagnostika této nemoci méně přesná než dnes a byly publikovány jen zkušenosti v malých skupinách pacientů. V roce 1998 Herrada popsal 27 % dlouhodobých remisí po klasické chemoterapii (10). Chronowsky (2001) popsal *progression free interval* 23-119 měsíců u 4 z 9 pacientů léčených klasickou chemoterapií.

Zhu (2013) popsal 10 pacientů léčených kombinací CHOP anebo COP. U jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní remise, u 6 parciální remise, při mediánu sledování 34 měsíce zůstávali všichni pacienti naživu. Liu v retrospektivním přehledu z roku 2016 uvádí, že cytostatická terapie navodila kompletní remisi u 19 ze 43 pacientů s mediánem intervalu do selhání léčby (*time to treatment failure*) 6 měsíců (11).

Léčba založená na kombinaci cytostatik v některých případech vedla k vymizení symptomů nemoci - tedy k léčebné odpovědi u 36 % pacientů (1-3).

Mezinárodní doporučení pro léčbu Castlemanovy nemoci z roku 2018 uvádí, že kombinované chemoterapeutické režimy je vhodné ponechat pro ty pacienty, jejichž nemoc progreduje při použití nových účinných léků, jako je rituximab, siltuximab či tocilizumab případně IMiDs (2). Tento názor je založen na mínění odborníků, kteří se touto léčbou zabývají, protože pro nízkou incidenci této nemoci nebyly prováděny srovnávací klinické studie vyjma klinické studie se siltuximabem, zmíněné níže.

33.4.1.3. Anti-CD20 protilátka (rituximab)

Rituximab je monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu CD20, který je lokalizovaný na fyziologických i transformovaných B-lymfocytech. Po navázání dochází k destrukci těchto lymfocytů. A protože polyklonální B-lymfocyty tvoří převážnou část uzlin postižených Castlemanovou chorobou, je racionální použít cílené destrukce těchto buněk pomocí anti-CD20 protilátky. Rituximab je u této choroby účinný i v monoterapii, jak vyplývá z četných citovaných popisů případů, ale je možné také účinek rituximabu potencovat kombinací s dalšími léky, které se používají při léčbě maligních lymfomů, tedy s glukokortikoidy a dále s alkylačními či antracyklinovými cytostatiky. Rituximab má potenciál navodit léta trvající kompletní remisi a podstatné je, že účinnost této léčby byla potvrzena velkým počtem publikací, dominantě sice u HHV-8 pozitivních případů, ale také u HHV-8 negativních nemocných. Takže na rituximab v této indikaci lze nahlížet na velmi účinnou léčbu.

Gerald (2007) popsal 92 % léčebných odpovědí při kombinaci rituximabu s etoposidem, přičemž léčebné odpovědi měly dlouhodobý charakter, 5leté OS bylo 92 % a PFS 82 % (12, 13).

Léčba rituximabem snižuje dle některých pozorování riziko pozdější transformace v maligní lymfom (14). Před podáním rituximabu se doporučuje vyšetřit virové hepatitidy, protože léčba rituximabem může vést k reaktivaci těchto infekcí. Přínos rituximabu pro léčbu Castlemanovy choroby byl opakovaně potvrzen (15).

Na našem pracovišti podáváme pacientů s Castlemanovou chorobou rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem a dexametazonem. Používáme tedy stejný režim, jaký podáváme pacientům s Waldenströmovou makroglobulinémií.

Rituximab je také účinný v léčbě HHV-8 pozitivní formy nemoci, protože eradikuje lymfocyty, v nichž HHV-8 virus žije a tím snižuje tvorbu IL-6.

V literatuře je pouze jedna publikace, která se snaží srovnávat siltuximab a rituximab. Pro srovnání nepoužívá klasický ukazatel OS ale používá *progression free survival -PFS*. Liu ve svém přehledu porovnal výsledky léčby rituximabem a siltuximabem a dle výsledků v tomto článku je léčba siltuximabem spojena s delším PFS než při aplikaci rituximab (11).

33.4.1.4. IMiDs - imunomodulační léky

Thalidomid byl jako první zařazen do skupiny IMiDs - *immunomodulatory drugs*. V lidském organismu má velmi pestré účinky. Mimo jiné potlačuje tvorbu některých cytokinů, mezi nimi IL-1, IL-6, IL-12 a VEGF. Stimuluje naopak T buňky cestou cereblonové inhibice.

A právě tato jeho vlastnost, potlačování tvorby prozánětlivých cytokinů, jej činí účinným při léčbě Castlemanovy nemoci, jak dokládají četné popisy případů. Podání imidů vede k poklesu tvorby IL-6, a to má za následek pokles hodnoty CRP.

V literatuře lze najít několik prací, které popisují synergický účinek podání rituximabu a thalidomidu. Thalidomid, imunomodulační, anti-inflamatorní a anti-angiogenní lék má silnou aktivitu proti této nemoci i v monoterapii. Proto je doporučována kombinovaná léčba rituximab a thalidomid (16-19). Ale z vlastních klinických zkušeností víme, že tolerance thalidomidu není ideální, způsobuje neuropatii, dělá útlum a patologickou únavu, takže léčbu delší než 6 měsíců pacienti obtížně tolerují i při dávce pouhých 100 mg denně. V případě Castlemanovy nemoci jsme používali stejné schéma jako u mnohočetného myelomu, kombinaci thalidomidu, cyklofosfamidu a dexametazonu.

Lenalidomid má podstatně lepší toleranci než thalidomid. V jednom případě jsme jej s úspěchem použili, pacient byl rok léčen lenalidomidem s následující 6 let trvající remisí a nyní znovu nemoc recidivovala a vyžaduje další léčbu (20). Naše pozitivní zkušenost s léčbou lenalidomidem byla později potvrzena i dalšími publikovanými zkušenostmi na zahraničních pracovištích (21, 22).

Pokud by bylo možné použít kterýkoliv lék ze skupiny IMiDs, tak jistě lépe tolerován než thalidomid bude lenalidomid a nejlepší toleranci z těchto léků má pomalidomid, jak vidíme u pacientů s mnohočetným myelomem.

33.4.1.5. Bortezomib

Bortezomib je selektivní inhibitor proteazomu, preferenčně působící na plazmatické buňky, v nichž mimo jiné snižuje tvorbu Il-6 a také inhibuje NFkappaB. Úspěchy bortezomibu u mnohočetného myelomu vedly k testování bortezomibu u plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci. A dle tří publikací, které popisují tuto léčbu, bylo podání bortezomibu spojeno s dosažením kompletní remise. Bortezomib je tedy po rituximabu dalším novým účinným lékem pro tyto nemocné. Na našem pracovišti jsme tuto léčbu použili jednou pro recidivu této nemoci ve stejném režimu, jaký podáváme pacientům s mnohočetným myelomem, tedy bortezomib, cyklofosfamid a v tomto případě prednison místo dexametazonu. Bortezomib byl použit v klasických kombinacích jako u mnohočetného myelomu, například v kombinaci bortezomib, cyklofosfamid a dexametazon (23-26).

33.4.1.6. Protilátka proti interleukinu-6 a jeho receptoru

V literatuře lze nalézt popisy případů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci úspěšně léčených protilátkou proti receptoru interleukinu-6, zvanou tocilizumab. Tato látka je používána hlavně v Asii a Japonsku, jak plyne z citované literatury (27).

Tocilizumab je humanizovaný antagonist receptoru interleukinu-6, je schopen zablockovat transmembránovou signalizaci, kterou by se normálně aktivoval interleukin-6. Tocilizumab snižuje zánětlivou reakci mediovanou signální kaskádou navázanou na receptor interleukinu-6. Tocilizumab je registrován pro léčbu idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci v Japonsku, v jiných zemích je registrován pro léčbu revmatoidní artritidy.

Po léčbě tocilizumabem byla také popsána regrese orgánového poškození při Castlemanově nemoci, ústup kardiomyopatie anebo zlepšení funkce ledvin (27).

V Evropské unii je od května roku 2014 registrována pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy choroby protilátka proti interleukinu-6 zvaná siltuximab (SYLVANT) (28).

Siltuximab je chimérická IgG1 protilátka, která tvoří komplexy s interleukinem-6, takže brání jeho vazbě na solubilní a membránové receptory. Siltuximab má registraci pro léčbu idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci v USA a v Evropě. Podmínkou pro jeho podání je diagnóza idiopatické formy Castlemanovy nemoci, tedy nepřítomnost infekce HHV-8 a nepřítomnosti infekce HIV. Siltuximab tvoří stabilní komplexy s bioaktivními formami interleukinu-6 a brání jeho vazbě na rozpustné i membránové vazebné receptory. Siltuximab se podává v doporučené dávce 11 mg/kg formou intravenózní infuze 1x za tři týdny až do případného selhání léčby (anebo nepřijatelné toxicity). Ošetřující lékař si musí být vědom, že přípravek siltuximab může maskovat známky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, a naopak může vést ke zvýšení hodnoty triglyceridů a cholesterolu v séru. Proto se požaduje, aby pacienti vždy před podáním siltuximabu měli počet neutrofilů vyšší než $1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů vyšší než $50 \times 10^9/l$, a při závažné infekci by se léčba siltuximabem měla vždy přerušit.

V první studii fáze I bylo léčeno 67 pacientů, z nich 29 bylo léčeno déle než 1 rok. Z 37 hodnocených mělo 32 (86 %) pacientů zlepšen alespoň jeden ze sledovaných parametrů. Celkem 12 z 36 hodnocených mělo léčebnou odpověď dokumentovanou na zobrazovacích vyšetřeních. Kompletní remise (CR) byla zaznamenána v 1 případě, parciální remise (PR) v 11 případech. Tato studie byla zaměřena na toleranci a bylo použité různé dávkování, takže počty léčebných odpovědí z této studie nejsou relevantní pro vytvoření představy o účinnosti léku. Závěry této studie fáze I lze interpretovat, že lék byl pro část pacientů účinnou léčbou a že je celkem dobře tolerován (27).

V následující fázi II klinického zkoušení bylo 79 pacientů randomizováno v poměru 2:1 do skupiny (53 pacientů) dostávající 11 mg/kg siltuximabu 1x za tři týdny, nebo do skupiny dostávající placebo (26 pacientů). Celkem 18 z 53 (34 %) pacientů dosáhlo trvalé léčebné odpovědi (1x CR a 17x PR), zatímco ve skupině s placebem nedošlo k žádné léčebné odpovědi, které by odpovídala CR nebo PR. Parciální remise (PR) byla definována nejen vymizením symptomů, ale také zmenšením lymfadenopatie nejméně o 50 %. U dalších 30 pacientů (57 %) byl pozorován ústup symptomů beze změny velikosti lymfadenopatie či hepatosplenomegalie při hodnocení nemoci pomocí zobrazovacích vyšetření (28, 29).

Do prodloužené léčby bylo pak zařazeno 19 pacientů, kteří dostávali siltuximab dlouhodobě až 7 let. Tato studie prokázala, že pokud dojde k léčebnému efektu po siltuximabu, tak tento

léčebný efekt dlouhodobě přetrvává při aplikaci siltuximabu. Intervaly mezi jedlovými aplikacemi byly v této studii při dobrém efektu prodlužovány někdy až na 6 týdnů. Nežádoucí účinky byly hodnoceny jako tolerovatelné (30). Nejčastější nežádoucí účinky byly pruritus (42 %) infekce horního dýchacího traktu (36 %), fatigue (34 %), makulopapulární raš (34 %) a periferní edémy (32 %) (29).

Randomizované srovnání léčby siltuximabu ve srovnání s placebem prokázalo u 53 hodnotitelných pacientů léčených siltuximabem celkem jen 34 % léčebných odpovědí definovaných jako CR či PR, i když ke zlepšení stavu došlo u většího počtu léčených (29). Siltuximab jako jediný z výše vyjmenovaných léků má registraci pro léčbu Castlemanovy nemoci, ale léčebnou odpověď, definovanou jako CR a PR, přinesl pouze třetině nemocných, i když ústup symptomů byl pozorován u více pacientů. Srovnání účinnosti siltuximabu a rituximabu v rámci klinické studie nebylo provedeno k dispozici je pouze srovnání publikovaných dat, které v roce 2016 zveřejnil Liu a uvedl, že PFS bylo při léčbě siltuximabem delší než při léčbě rituximabem (11). Další klinické studie prokázaly, že siltuximab u dříve léčených pacientů jinými léky anebo u nově léčených dosahuje shodný počet odpovědí (31-34). Menší studie probíhaly i v Evropě, k dispozici je hodnocení italské (9 pacientů) a polské studie (11 pacientů) léčebná odpověď byla dosažena u 33 % pacientů, tedy podobně jako v registrační studii.

Prediktivní faktory pro léčebnou odpověď po siltuximabu

Již dříve bylo známo, že vysoká hodnota CRP a nízká koncentrace hemoglobinu byly předpokladem dobré léčebné odpovědi na prednison (35). Analýza léčebných odpovědí byla provedena taktéž u pacientů léčených siltuximabem. Autoři této studie došli k závěru, že dobrou léčebnou odpověď lze očekávat u pacientů s výraznou systémovou zánětlivou reakcí, kterou lze laboratorně rozpoznat dle zvýšení následujících markerů: CRP, fibrinogenu, sedimentace erytrocytů FW, zvýšený počet trombocytů případně ferritinu, a naopak snížená koncentrace hemoglobinu a albuminu. Tyto laboratorní změny signalizují vysokou pravděpodobnost léčebné odpovědi na siltuximab (36). V jejich studii se léčebná odpověď se dostavila častěji u pacientů při zvýšení laboratorních markerů, korelujících se systémovou zánětlivou reakcí (pokles hemoglobinu, vzestup hodnoty fibrinogenu, CRP a imunoglobulinů), než u pacientů bez laboratorních známek systémové zánětlivé reakce. Byly dosaženy následující výsledky:

- Pravděpodobnost léčebné odpovědi >50 % byla zjištěna u 18 osob z nich 15 (83 %) *mělo léčebnou odpověď*

- *Pravděpodobnost léčebné odpovědi <50 % byla u 22 a z nich 19 (86 %) nemělo léčebnou odpověď.*

V této studii se podařilo dosáhnout 86 % pravděpodobnost rozlišení pacientů reagujících a nereagujících na siltuximab (36). Rozdíly v laboratorních hodnotách pacientů s léčebnou odpovědí a bez léčebné odpovědi dokumentuje tabulka 33.3. Domníváme se, že tato tabulka může pomoci v rozhodování, zda zvolit siltuximab či jinou alternativu jako léčbu první volby. Snahy o vytipování pacientů, kteří budou s vysokou pravděpodobností hraničící s jistotou mít léčebnou odpověď po siltuximabu dále pokračují. Novější studie na toto téma použila proteomické vyšetření a vytipovala skupinu pacientů s vysokou pravděpodobností léčebné odpovědi.

Tabulka 33.3. Laboratorní hodnoty u pacientů, kteří nereagovali na léčbu siltuximabem a pacientů, kteří reagovali na tuto léčbu. Uveden je medián a v závorce pak rozptyl laboratorních hodnot. Pacienti, kteří měli laboratorní hodnoty odpovídající intenzivní zánětlivé reakci, měli vysokou pravděpodobnost léčebné odpovědi na siltuximab (36).

Laboratorní markery zánětu, jejichž posun ve směru zánětlivé reakce byl pozitivním prediktivním faktorem léčebné odpovědi na siltuximab	Laboratorní hodnoty před léčbou Skupina s malou léčebnou odpovědí (N = 22)	Laboratorní hodnoty před léčbou Skupina s výraznou léčebnou odpovědí (N = 18)	P
Albumin (g/l)	38,0 [34,2 - 41,9]	30,5 [24,3 – 35,7]	0,038
C reaktivní protein (mg/l)	6,8 [2,6 – 25,9]	38,0 [25,6 – 107,8]	0,065
Fibrinogen (g/l)	4,0 [3,5 – 5,6]	7,6 [5,5 – 8,7]	0,010
Hemoglobin (g/l)	135,5 [114,3 – 141,8]	99,0 [89,6 – 112,3]	0,003
Imunoglobulin A (g/l)	2,5 [1,9 – 3,7]	4,8 [3,4 – 5,8]	0,033
Imunoglobulin G (g/l)	14,3 [11,6 – 15,7]	36,5 [26,8 – 60,2]	0,003
Sodík (mmol/l)	140,0 [138,2 – 141,7]	136,5 [135,0 – 138,0]	0,032
Triglyceridy (mmol/l)	1,5 [1,0 – 1,6]	0,7 [0,5 – 1,0]	0,004

33.4.1.7. Anakinra

Anakinra je monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-1 (*Il-1 receptor antagonist*). Její biologický poločas je ale jen 4-6 hodin. Anakinra je schválená agenturou FDA pro léčbu revmatoidní artritidy, ale v průběhu posledních let se prokázal účinek tohoto léku u četných dalších chorob včetně Stillovy nemoci, juvenilní artritidy a také u četných autoinflamatorních chorob s manifestací v dětství, a také u syndromu Schnitzlerové. Podává se obvykle v dávce 100 mg 1x denně. Jeho léčebné použití u Castlemanovy nemoci je založeno na faktu, že interleukin-1 stimuluje tvorbu interleukinu-6, který stimuluje projevy Castlemanovy nemoci. Siltuximab tlumí chorobu blokadou účinku interleukinu-6. Anakinra tlumí chorobu blokadou aktivity interleukinu-1, takže jednu úroveň níže než siltuximab. V odborné literatuře není zatím žádná randomizovaná klinická studie analyzující účinek anakinry u Castlemanovy nemoci. K dispozici jsou tři publikace, popisující zásadní zlepšení po podání anakinry u pacientů s Castlemanovou chorobou, často již značně předlěčených. První popis léčby Castlemanovy nemoci anakinrou je z roku 2008. U tohoto pacienta předcházela léčba chemoterapií a rituximabem, která však nedosáhla léčebné odpovědi. Až podání anakinry vedlo k vymizení příznaků nemoci (37).

V dalším případě byla anakinra s úspěchem použita u ještě více předlěčeného pacienta, u něhož předcházela léčba kladribinem, rituximabem, steroidy etanerceptem (protilátka proti TNF), a protilátkou proti interleukinu-6, přičemž nemoc byla na vše uvedené refrakterní. Takže klasické léčebné možnosti byly u této paní, léčené v MD Anderson Cancer, vyčerpány. Proto byla použita anakinra (100 mg denně), do týdne příznaky vymizely a na kontrolních FDG-PET/CT zobrazeních vymizela lymfadenopatie a vymizela zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni (38). Anakinru použili také francouzští autoři u případu Castlemanovy nemoci s anasarkou a trombotickou trombocytopenickou purpurou, odpovídající TAFRO syndromu (39).

Takže anakinra představuje léčebnou alternativu, ověřenou více autory, které může pomoci, když selžou jiné léčebné postupy, ale zase není účinná u všech případů (37-39). Výhodou anakinry je excelentní tolerance nemocnými (39-43).

33.4.1.8. Cyklosporin, sirolimus a takrolimus

Kalcineurinové inhibitory, cyklosporin a sirolimus působí na T-buňky. A protože u Castlemanovy nemoci dochází také k jejich aktivaci, byly tyto léky také testovány v léčbě Castlemanovy nemoci. Klinické zkušenosti v indikaci Castlemanovy nemoci jsou zatím omezené, cyklosporin navodil remisi u pacientů s TAFRO syndromem (44). V současnosti s těmito léky probíhají další studie. První zkušenosti se sirolimem, dokonce i u refrakterních

forem nemoci, dávají naději, že sirolimus bude přínosem i pro tuto diagnózu (45-48), podobně jako se nově uplatňuje při léčbě primární retroperitoneální fibrózy.

33.4.1.9. Daratumumab

Součástí ložisek plazmocelulární varianty jsou plazmocyty a ty nesou na svém povrchu CD38 antigen. A tak nepřekvapí, že u této nemoci byl testován s úspěchem preparát daratumumab. Daratumumab je v roce 2023 nejnovějším obohacením seznamu účinných léků pro iMCD (49, 50).

33.4.1.10. Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk

V literární databázi PubMed-Medline jsou k dispozici jen tři zprávy o použití vysokodávkované chemoterapie s transplantací autologních krvetvorných buněk, 2x melfalanu v dávce 200 mg/m² (51, 52) a 1x kombinace etoposid thiotepa, cytarabin cyklofosfamid a melfalanu s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (53). Všichni autoři popisují dosažení kompletní remise. Pouze jedna zpráva popisuje provedení alogenní transplantace (54). Takže i vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je alternativou, kterou možno zvážit při neúspěchu klasické léčby.

33.5. Mezinárodní doporučení pro léčbu idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci

Z pohledu roku 2023 jsou stále platná poslední mezinárodní doporučení pro léčbu iMCD a nebyla zatím nahrazena novějším vydáním.

33.5.1. Léčba méně závažné formy (flu-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci dle mezinárodního doporučení

Vzhledem k tomu, že jediná léčba testovaná v rámci klinické studie byl siltuximab, případně příbuzný tocilizumab, tak v obou případech *sepsis-like* i *flu-like* průběhu citované mezinárodní doporučení (1-3) začíná léčbu siltuximabem či tocilizumabem, při neúčinnosti této léčby pak doporučuje rituximab (375 mg/m² 4-8 dávek) v kombinaci s glukokortikoidy a případně s dalšími imunomodulačními (thalidomid, lenalidomid) a imunosupresivními léky (cyklosporin A, sirolimus, takrolimus), dále bortezomib, IL-1β receptor antagonist - anakinra, retinoidy a případně interferon-α (2), jak uvádí tabulka 4. Cyklosporin A byl používán hlavně pro iMCD-TAFRO částečně s cílem zlepšit trombocytopenii. Anakinra, blokující e IL-1β receptor a zřejmě i NF-kB signalizaci, byla s úspěchem podávána pacientům refrakterním na siltuximab.

33.5.1. Léčba závažné formy (sepsis-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Přibližně 10-20 % pacientů s idiopatickou Castlemanovou nemocí splňuje kritéria závažné formy nemoci s orgánovou dysfunkcí, špatným celkovým stavem a potřebuje velmi intenzivní léčbu. Pro tuto podskupinu pacientů se doporučuje zahájit léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů (methylprednisolon 500 mg denně) spolu se siltuximabem. V tomto případě se doporučuje podávání siltuximabu 1x týdně po dobu jednoho měsíce.

U pacientů, kteří na tuto léčbu reagují, se má po měsíci přejít na aplikaci v třítydenních intervalech a postupně snižovat glukokortikoidy.

V případě, že v prvním týdnu nedojde ke zlepšení, doporučuje se použít polychemoterapeutické režimy používané pro B-lymfomy, tedy režimy obsahující antiCD20 protilátku rituximab, nebo režimy obsahující etoposid a cyklofosfamid, které se používají pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy, tedy režimy, které mohou potlačit cytokinovou bouři (2, 3). Citované doporučení uvádí následující polychemoterapeutické režimy: R-CHOP (rituximab, cyklofosfamide, doxorubicin, vinkristin, prednison), CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), nebo CVP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison), léčebné režimy používané pro myelom, nebo etoposid/cyklofosfamid obsahující režimy ve stejném složení, v jakém je používán pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy. Chemoterapeutické kombinace jsou vhodné pro pacienty s velmi závažným průběhem nemoci a mohou dosáhnout 78 % léčených odpovědí, ale s odpovídající toxicitou. Pokud ani tyto polychemoterapeutické režimy nepřinesou očekávanou léčebnou odpověď, tak již další léčebné kroky nejsou přesně definovány. Je možné po utlumení prvotní cytokinové bouře opět použít anti-IL-6 léčbu s nadějí, že nyní po utlumení choroby již bude přínosem, nebo kterýkoliv z léků s popsanou účinností u této nemoci, pokud tuto léčbu pacient toleruje (IMiDs, imunosupresiva typu cyklosporinu A, sirolimu, nebo léky používané pro léčbu mnohočetného myelomu VTD (bortezomib, thalidomid, dexametazon).

Autologní a alogenní transplantace byla použita pouze v ojedinělých případech a představuje poslední možnost.

Závažné průběhy iMCD se často prezentují jako TAFRO subtyp. Dle analýzy 49 případů iMCD-TAFRO jsou účinné kortikosteroidy, anti-IL-6 protilátky, cytotoxická léčba a cyklosporin A. U pacientů s TAFRO syndromem je cyklosporin A považován za lék volby, může zmenšit ascites a trombocytopenii. Japonští autoři doporučují pro nemocné s TAFRO

syndromem kombinací vysokých dávek steroidů, tocilizumab a cyklosporin A. Analýza ukázala, že u těchto pacientů je často upregulována dráha mTOR. V souboru 69 pacientů po neúspěchu kortikosteroidů testovali tři způsoby léčby druhé linie, 21 pacientů dostalo tocilizumab, 14 cyklosporin a 8 rituximab ke kortikoidům. Léčbu hodnotili dle intervalu to další léčby či smrti (*time to next treatment or death – TTNT*). Medián TTNT ve skupině s tocilizumabem byl 2,8 měsíce, s cyklosporinem 9.2 měsíce a v skupině s rituximabem nebylo mediánu v době publikace dosaženo. Tato zkušenost zveřejněná v roce 2021 podtrhuje roli cyklosporinu a rituximabu u agresivní formy nemoci zvané TAFRO syndrom (55).

Tabulka 33.4. Doporučené léčebné postupy dle *International evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease 2018 (2)*.

Klinicky méně závažná forma <i>(flu-like)</i>	Kliniky závažná forma <i>(sepsis-like)</i>
Léčba první linie Siltuximab (tocilizumab) + glukokortikoidy, v případě dosažení léčebné odpovědi vysazení glukokortikoidů co nejdříve a pokračování siltuximabu v prodloužených intervalech	Léčba první linie Siltuximab (tocilizumab) první měsíc v akcelerovaném dávkování 1x týdně + vysoké dávky glukokortikoidů, v případě léčebné odpovědi siltuximab 1x za 3 týdny.
Léčba druhé linie Rituximab 375 mg/m ² 4-8 aplikací, obvykle s glukokortikoidy a s cytostatikem (cyklofosfamid) případně při malé účinnosti s rituximab s IMiDs (thalidomid nebo lenalidomid)	Léčba druhé linie Kombinace rituximabu a agresivnějších cytostatických režimů (R-CHOP) nebo R-CVAD), případně kombinace rituximabu s etoposidem a cyklofosfamidem, který se používá pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy.
Léčba třetí linie méně jasně definována Imunomodulační imunosupresivní látky, cyklosporin A, sirolimus, thalidomid, lenalidomid, bortezomib, anakinra, deriváty kyseliny retinové a interferon alfa.	Léčba třetí linie Režimy používané pro mnohočetný myelom obsahující bortezomib a thalidomid. U TAFRO cyklosporin nebo sirolimus, kortikoidy a s rituximabem.

33.6. Prognóza

Na Mayo Clinic byla popsána série 113 pacientů. Celkové pětileté přežití OS) bylo jen 65 % u pacientů s multicentrickou formou nemoci a 91 % s unicentrickou formou nemoci při mediánu sledování 5,8 roku. V průběhu sledování zemřelo 37 pacientů. Nejvíce indolentní průběh byl u pacientů, kteří měli současně i POEMS syndrom s osteosklerotickými ložisky. Tato podskupina měla 5leté OS 90 % (1, 3, 4). O prognóze informuje mezinárodní prognostický index uvedený v tabulce 33.5.

Tabulka 33.5. Mezinárodní prognostický index (IPI iMCD) vypracovaný analýzou souboru 148 pacientů a verifikovaný na souboru 197 pacientů (56, 57).

Riziko	skóre	Počet pac		Průměrné celkové přežití (měsíce)	Celkové pětileté přežití
<i>Nízké</i>	0-1	56		135,27	97,37 %
<i>Střední</i>	2-3	81		107,59	72,18 %
<i>Vysoké</i>	4-5	11		50,15	20,00 %
	Každý splněný prognostický faktor představuje 1 bod. 1) Věk > 40 let, 2) plazmocelulární varianta, 3) Hepato a/nebo splenomegalie, 4) hemoglobin <80 g/l, 5) pleurální výpotek.				

Závěry pro praxi

- 1) Vyšetření celkové bílkoviny a albuminu by mělo být součástí každého skriningového biochemického vyšetření. Zvýšená koncentrace celkové bílkoviny informuje o zvýšení koncentraci imunoglobulinů a pak se postupuje dle popsané diferenciální diagnostiky hypergamaglobulinémie a může se dojít k diagnóze Castlemanovy nemoci. Choroba má velmi divergentní průběh, a tak se budou objevovat nové a nové alternativy léčby.
- 2) PET-CT zobrazení je užitečné pro nasměrování odběru uzliny u místa nejvyšší akumulace FDG, ale také pro zjištění rozsahu nemoci i pro hodnocení léčebného efektu.

- 3) **Základními léky pro multicentrickou formu Castlemanovy choroby jsou: monoklonální protilátka proti interleukinu-6 (siltuximab), monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab), léky ze skupiny IMiDs (thalidomid, lenalidomid) a protilátka inhibující účinek interleukinu-6 (tocilizumab).**
- 4) **Ve formě popisů případu byla potvrzena účinnost protilátky proti receptoru interleukinu-1 (anakinra). Hypotetické zdůvodnění účinnosti anakinry u této nemoci je blokáda stimulace tvorby interleukinu-6 vlivem blokády interleukinu-1.**
- 5) **V případě, že nemoc nereaguje na jednu z výše uvedených alternativ, je třeba otestovat další ze jmenovaných léků, protože nemoc nereagující na jeden typ léčby může kompletně ustoupit po jiné léčbě. U některých pacientů nemoc lépe ustupuje po léčbě obsahující IMiDs zatímco u jiných po léčbě obsahující rituximab a praxe vždy ukáže, který z výše jmenovaných léků je pro konkrétního pacienta optimální.**
- 6) **Publikace z posledních let často při neúspěchu léčby první linie kombinují léky s prokázanou účinností. Které kombinace jsou nejúčinnější, nelze říci, ale v případě TAFRO příznaků jsou doporučovány kombinace obsahující cyklosporin A nebo sirolimus (1-3).**

33.7. Literatura

1. 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): 1646-1657.
2. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018;132(20):2115-2124.
3. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2020;4(23):6039-6050.
4. Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(1):37-52.
5. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z. FDG-PET/ CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra. *Klinická onkologie*. 2021, roč. 34, č. 2, s. 120-127.
6. Mohan M, Meek JC, Meek ME et al. Combinatorial treatment for unresectable unicentric Castleman disease. *Eur J Haematol*. 2021 Jul 9. doi: 10.1111/ejh.13685.
7. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. *Chest*. 2010;138(5):1239-41.
8. Abid MB, Peck R, Abid MA, et al. Is tocilizumab a potential therapeutic option for refractory unicentric Castleman disease? *Hematol Oncol*. 2018;36(1):320-323.

9. Shoji F, Takase K, Kozuma Y, et al. Induction immunotherapy followed by surgery for hilar unicentric Castleman disease. *Thorac Cancer*. 2022;13(11):1722-1725. doi: 10.1111/1759-7714.14424.
10. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease *Ann Intern Med* 1998; 128 (8): 657-662.
11. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol* 2016; 3(4): e163-175
12. Dong Y, Zhang L, Nong L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1641-1647.
13. Gérard L, Bérezné A, Galicier L, et al . Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castleman's disease: ANRS 117 Castleman B Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22): 3350-3356.
14. Gérard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood* 2012 8; 119 (10): 2228-2233.
15. Ide M, Ohnishi H, Fukumoto T, Ohno H, Yokoyama T. Re-evaluation of rituximabtherapy for idiopathic Castleman disease: Retrospective study from single-center experience. *Eur J Haematol*. 2022 Apr;108(4):354-355. doi: 10.1111/ejh.13739
16. Adam Z. Szturz P, Křen L. PET-CT dokumentovaný rychlý nástup léčebné odpovědi cyklofosfamidu, thalidomidu a dexametazonu u multicentrické formy Castlemanovy nemoci. Popis případu a přehled informací o léčbě *Vnitřní lékařství*. 2013, roč. 59, č. 4, s. 301-312
17. Ramasamy K, Gandhi S, Flowers MT. et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman Disease. *Brit J Haematol* 2012; 158 (3): 421-423.
18. Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, et al. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS*. 2008; 22 (10): 1232-1234.
19. Zhang L, Zhao AL, Duan MH, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2019;133(16):1720-1728.
20. Adam Z, Pour L, Krejčí M. Účinnost lenalidomidu u vzácných krevních chorob: u histiocytózy z Langerhansových buněk, multicentrické Castlemanovy choroby, POEMS syndromu, Erdheimovy-Chesterovy choroby a angiomatózy. Popis případů a přehled literatury *Vnitřní lékařství*. 2012, roč. 58, č. 11, s. 856-866.
21. Zhou X, Wei J, Lou Y, et al. Salvage therapy with lenalidomide containing regimen for relapsed/refractory Castleman disease: a report of three cases. *Front Med*. 2017;11(2):287-292.
22. Cai S, Zhong Z, Li X, et al. Treatment of multicentric Castleman disease through combination of tocilizumab, lenalidomide and glucocorticoids: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17681. doi:10.1097/MD.00000000000017681
23. Hess G., Wagner V Kreft A et al. Effects of bortezomib on proinflammatory cytokine levels and transfusion dependency in patient with multicentric Castleman disease. *Brit J Haematol* 2006;, 134: 602-605.
24. Sobas MA, Alonso Vence N, Diaz Arias J et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to POEMS syndrome (MCD-POEMS variant). *Ann Hematol*. 2010; 89 (2): 217-219.

25. Khan AA, Siraj F, Bhargava M, et al. Successful treatment of multicentric Castleman's disease accompanying myeloma with bortezomib. *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr2012007646.
26. Zhang L, Zhang MY, Cao XX, et al. A prospective, multicenter study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory iMCD. *Leuk Lymphoma.* 2022; 63(3):618-626. doi: 10.1080/10428194.2021.1999437.
27. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood.* 2010; 116 (18): 3627-3634.
28. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (13):3659-3670.
29. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease. A randomized double blind placebo controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (9) 966-974.
30. Van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. Phase 2 open labeled multicenter study of long term safety of Siltuximab in patients with multicentric Castleman's disease. *Oncotarget*, 2015; 6 (30): 30408-30419.
31. van Rhee F, Rossi JF, Simpson D, et al. Newly diagnosed and previously treated multicentric Castleman disease respond equally to siltuximab. *Br J Haematol.* 2021;192(1):e28-e31.
32. Lang E, Sande B, Brodtkin S, van Rhee F. Idiopathic multicentric Castleman disease treated with siltuximab for 15 years: a case report. *Ther Adv Hematol.* 2022 Mar 2;13:20406207221082552. doi: 10.1177/20406207221082552.
33. van Rhee F, Rosenthal A, Kanhai K, et al. Siltuximab is associated with improved progression-free survival in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood Adv.* 2022;6(16):4773-4781. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007112.
34. Chrysochoou S, Kreft A, Schneider E. Siltuximab-Related Favorable Clinical Outcome for a Patient Suffering from Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Case Rep Hematol.* 2022;2022:1840589. doi: 10.1155/2022/1840589.
35. Ebisawa K, Shimura A, Honda A, et al.- Hemoglobin and C-reactive protein levels as predictive factors for long-term successful glucocorticoid treatment for multicentric Castleman's disease. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(3):614-619.
36. Morra DE, Pierson SK, Shilling D, et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data. *Br J Haematol.* 2019;184(2):232-241
37. Galeotti C, Tran TA, Franchi-Abella S, et al. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal castleman disease: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (12): 920-924.
38. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman's disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther.* 2010; 9 (6): 1485-1488.
39. Jouvray M, Terriou L, Meignin V, et al. Pseudo-adult Still's disease, anasarca, thrombotic thrombocytopenic purpura and dysautonomia: An atypical presentation of multicentric Castleman's disease. Discussion of TAFRO syndrome. *Rev Med Interne* 2016; 37 (1): 53-57.
40. Ferrero S, Ragaini S. Dichotomic response to interleukin-6 blockade in idiopathic multicentric Castleman disease: two case reports. *J Med Case Rep.* 2021 Mar 7;15(1):105. doi: 10.1186/s13256-021-02726-4.

41. Lanzillotta M, Sant'Angelo M, Kaneko N, Pillai S, Ponzoni M, Della-Torre E. Treating life-threatening TAFRO syndrome with interleukin-1 inhibition. *Eur J Intern Med.* 2021;87:121-123.
42. Borocco C, Ballot-Schmit C, et al. The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):95.doi: 10.1186/s13023-020-1345-5.
43. Soudet S, Fajgenbaum D, Delattre C, et al. Schnitzler syndrome co-occurring with idiopathic multicentric Castleman disease that responds to anti-IL-1 therapy: A case report and clue to pathophysiology. *Curr Res Transl Med.* 2018;66(3):83-86.
44. Yamaga Y, Tokuyama K, Kato T, et al. Successful treatment with cyclosporin A in tocilizumab-resistant TAFRO syndrome. *Intern Med* 2016; 55 (2): 185-190.
45. Fajgenbaum DC. Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2018;132(22):2323-2330.
46. Koga T, Hagimori N, Takemori S, Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial of sirolimus for tocilizumab-resistant idiopathic multicentric Castleman disease: Study protocol for clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(30):e20710. doi:10.1097/MD.00000000000020710.
47. Stern RM, Berliner N. Targeting the mTOR pathway in idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4086-4088.
48. Bayram E, Pehlivan UA, Fajgenbaum DC, Paydas S. Refractory idiopathic multicentric Castleman disease responsive to sirolimus therapy. *Am J Hematol.* 2023 Feb;98(2):361-364. doi: 10.1002/ajh.26783.
49. Shi Y, Li J, Zhang L. Daratumumab for the treatment of refractory idiopathic multicentric Castleman disease: a case report. *Ann Hematol.* 2022;101(11):2529-2531. doi: 10.1007/s00277-022-04926-4.
50. Sevindik OG, Mutlu YG, Aydin BB, et al. First-line Usage of Daratumumab, Lenalidomide, Dexamethasone (DRd) Combination in a Case of Castleman Disease Variant of Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome (CD-POEMS). *Hemasphere.* 2022 Jun 17;6(7):e728. doi:10.1097/HS9.0000000000000728
51. Repetto L, Jaiprakash MP, Selby PJ, et al. Aggressive angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) treated with high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation. *Hematol Oncol* 1986; 4 (3): 213-217.
52. Ganti AK, Pipinos I, Culcea E, et al. Successful hematopoietic stem-cell transplantation in multicentric Castleman disease complicated by POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2005; 79 (3): 206-210.
53. Tal Y, Haber G, Cohen MJ, et al. Autologous stem cell transplantation in a rare multicentric Castleman disease of the plasma cell variant. 1. *Int J Hematol* 2011; 93 (5): 677-680.
54. Wang Z, Yang S, Zhu Z, Lei P, Yang J, Zhang P, Sun K. A Case of Successful Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for HHV8-Positive Castleman's Disease with a Review of the Literature. *Cell Transplant.* 2020;29:963689720943571. doi: 10.1177/0963689720943571.
55. Fujimoto S, Kawabata H, Sakai T, et al. Optimal treatments for TAFRO syndrome: a retrospective surveillance study in Japan. *Int J Hematol.* 2021 Jan;113(1):73-80.
56. Yu L, Shi M, Cai Q, et al. A Novel Predictive Model for Idiopathic Multicentric Castleman Disease: The International Castleman Disease Consortium Study. *Oncologist.* 2020 Nov;25(11):963-973. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0986.

57. Fang X, Sun Z, Xu-Monette ZY, et al. Predictive Model for Idiopathic Multicentric Castleman Disease Supporting Treatment Decisions. *Oncologist*. 2021;26(1):4-6. doi: 10.1002/onco.13605.