

Léčebné možnosti u multicentrické Castlemanovy choroby

Petr Szturz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Východiska: Castlemanova choroba je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění se 2 klinickými (unicentrická a multicentrická) a 4 histomorfologickými (hyalinně-vaskulární, plazmocelulární, smíšená a plazmablastická) typy. Multicentrická Castlemanova choroba je typicky agresivní, relabující onemocnění s generalizovanou lymfadenopatií a systémovými příznaky. Z důvodu absence randomizovaných srovnávacích studií nejsou léčebná doporučení pro tuto formu dosud jednotná a v praxi se lékaři orientují zejména podle retrospektivních popisů jednotlivých případů a malých souborů pacientů.

Cíl: Tato práce shrnuje dostupné poznatky o léčebných modalitách pro multicentrickou Castlemanovu chorobu a na základě analýzy literárních zdrojů uvádí aktuální doporučení pro terapii tohoto onemocnění.

Závěr: Pilíře léčby multicentrické Castlemanovy choroby by měly sestávat z preparátů skupiny monoklonálních protilátek (tocilizumab, rituximab) a imunomodulačních léků (thalidomid, lenalidomid). Ve prospěch thalidomidu hovoří výhodná cenová kalkulace léčby, možnost dlouhodobého podávání s přetrvávajícím léčebným efektem i po přerušení medikace a popisovaný účinek v rituximab-rezistentních případech.

Klíčová slova: Castlemanova choroba, tocilizumab, rituximab, imunomodulační léky, thalidomid, lenalidomid.

Treatment options for multicentric Castleman disease

Backgrounds: Castleman disease is a rare nonclonal lymphoproliferative disorder with 2 clinical (unicentric and multicentric) and 4 histomorphologic (hyaline-vascular, plasma-cell, mixed and plasmablastic) types. Typically, multicentric plasma-cell Castleman disease is an aggressive, relapsing disorder with generalized lymphadenopathy and systemic symptoms. Due to absence of randomised comparison studies, treatment recommendations for this disease form are not united and mostly, the practicing physicians take guidance from retrospective reports of single cases and small groups of patients.

Aim: This paper summarizes the available treatment modalities for multicentric Castleman disease and based on an analysis of literature sources it provides current recommendations for treating the disease.

Conclusions: The pillars for treating multicentric Castleman disease should comprise preparates from the groups of monoclonal antibodies (tocilizumab, rituximab) and immunomodulatory drugs (thalidomide, lenalidomide). Positive aspects of thalidomide include favourable financial calculation, the possibility of long-term administration with lasting therapy effects and reported efficacy in rituximab-resistant cases.

Key words: Castleman disease, tocilizumab, rituximab, immunomodulatory drugs, thalidomide, lenalidomide.

Onkologie 2013; 7(3): 144–147

1 Úvodem

Castlemanova choroba je vzácné neklonální lymfoproliferativní onemocnění s neznámou patogenezí a několika klinickými a histomorfologickými variantami. Přesná prevalence ani incidence této jednotky známa není, odhadovaný počet případů ve Spojených státech amerických se pohybuje mezi 30 000 až 100 000 postižených s vypočtenou roční incidencí dosahující 2,1/100 000 osob (1–3). Multicentrická Castlemanova choroba (MCD) bývá nalézána asi u 10% pacientů a na škále heterogenity projevů Castlemanovy choroby leží na straně agresivního, relabujícího onemocnění s generalizovanou lymfadenopatií a systémovými příznaky (horečka, hubnutí, noční poty) (1, 4, 5). MCD často doprovázejí imunodeficiency, sekundární amyloidóza, neuropatie, kožní léze a neoplastické projevy (Kaposiho sarkom, ne-Hodgkinovy lymfomy, hemangiomy, plazmocytomy a další). Ačkoliv se jedná o nenádorové onemocnění, jeho prognóza je bez léčby špatná

(6). Většina pacientů s MCD zemře na fulminantní infekce, renální selhání, progresi nemoci nebo na výše zmíněné příbuzné malignity. Ve čtyřech největších souborech pacientů s MCD byl medián přežití 14 – 30 měsíců (7–10).

Na rozdíl od unicentrické formy Castlemanovy choroby, vyléčitelné excízi či iradiací postižených lymfatických uzlin, je MCD často refrakterní k léčbě, a to i přes použití kortikoidů nebo chemoterapie (11). S ohledem na velmi nízkou prevalenci MCD je odborná literatura dominantně tvořena popisy jednotlivých případů a malých souborů pacientů a až na výjimky nejsou k dispozici výsledky randomizovaných studií. Tento článek je koncipován jako přehled publikovaných zkušeností s léčbou pacientů diagnostikovaných MCD. V rozhodování o léčebném postupu má u pacienta význam, jak je v textu dále uvedeno, znalost statusu případné positivity lidského herpesvirusu 8 (human herpes virus type 8, HHV-8, někdy označovaný jako herpesvirus Kaposiho sarkomu)

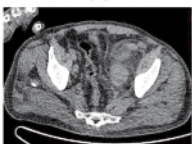
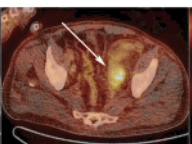
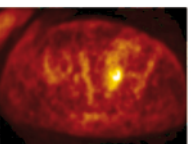
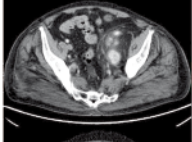
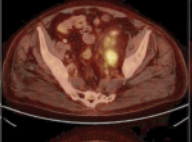
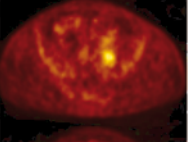
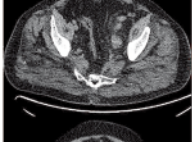
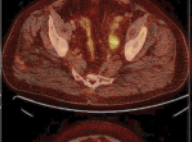
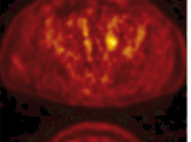
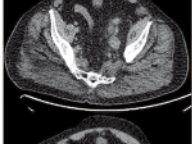
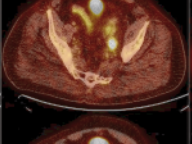
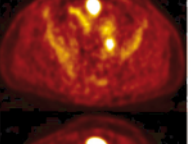
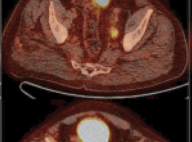
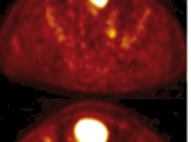
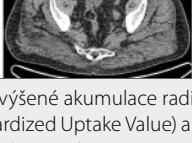
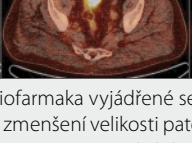
a především pak viru lidského imunodeficitu (human immunodeficiency virus, HIV). Za účelem literární rešerše jsme zvolili biomedicínskou databázi MEDLINE s použitím následujících klíčových slov: „Castleman disease“, „Castleman's disease“, „review“ a označení jednotlivých níže uvedených preparátů a léčebných metod.

2 Přehled léčebných možností

2.1 Modality s nekonstantními léčebnými odpověďmi

Výsledky **chirurgického debulkingu** u MCD nedosáhly dle dostupné literatury významnějších léčebných odpovědí (7). Jeden pacient s hyalinně-vaskulární formou MCD však přežil dlouhodobě (sledování 82 měsíců) po cervikální a axilární disekci lymfatických uzlin (2). V několika případech bylo dosaženo léčebné odpovědi **radioterapií** (12). U dvou pacientů vedlo ozáření největší skupiny lymfatických uzlin dokonce k regresi i ve vzdálenějších lokalizacích (13, 14).

Obrázek 1. CT, fúzní PET/CT a PET axiální řezy nad úrovní stropu levého acetabula ukazující léčebný efekt režimu s thalidomidem a monoterapií lenalidomidem. Převzato se souhlasem autorů z (45)

Termín	CT	PET/CT	PET	SUVmax	Průměr
vstupní vyšetření (09/2008)				4,21	48 mm
po 3 cyklech režimu s thalidomidem (06/2009)				4,16	35 mm
po 9 cyklech režimu s thalidomidem (01/2010)				3,76	30 mm
před zahájením léčby s lenalidomidem (09/2010)				6,15	29 mm
po 7 cyklech monoterapie lenalidomidem (05/2011)				4,74	23 mm
po 15 cyklech monoterapie lenalidomidem (01/2012)				2,70	19 mm

Patrný je pokles zvýšené akumulace radiofarmaka vyjádřené semikvantitativně pomocí hodnoty SUVmax (Maximum Standardized Uptake Value) a zmenšení velikosti patologické uzliny dorzálně od společných ilických cév vlevo (šipka). Nárůst SUVmax z 3,76 na 6,15 v období mezi léčebnými liniemi odpovídá progresi onemocnění, ke kterému zřejmě došlo jednak při málo účinné terapii tocilizumabem (01/2010 – 03/2010) a dále pak v době před zahájením léčby s lenalidomidem, kdy byl pacient přechodně ponechán bez aktivní terapie (08/2010 – 09/2010). Naopak v poslední studii (01/2012) již sledovaná uzlina nevykazuje hypermetabolismus fluorodeoxyglukózy a na PET vyšetření se tedy nezobrazuje.

Alkylační cytostatika jako součást intenzivní **chemoterapie** bývají často používána v rámci léčby první linie. Vzorem pro cytoredukční léčbu se staly režimy určené pro terapii ne-Hodgkinových lymfomů (11). Mezi nejčastěji používané režimy se řadí CHOP (cyklofosamid, vinkristin, doxorubicin, prednison) a CVAD (cyklofosamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), oba využívané se smíšenými úspěchy. Publikované malé studie udávají počet léčebných odpovědí 50 % u CHOP a 67 % u CVAD (5, 7).

Dle publikovaných popisů případů mají **kortikosteroidy** potenciál navodit u některých nemocných remisi onemocnění (15). Frizzera et al. popisuje šest pacientů, kteří byli léčeni glukokortikoidy, z nich u dvou se nemoc dostala pod kontrolu při dlouhodobém podávání kortikoidů, u 4 nebylo dosaženo žádné trvalé odpovědi (8). Dlouhodobé užívání kortikosteroidů však může být spojeno s vysokým rizikem bakteriální infekce u pacientů s multicentrickou formou, kdy bylo popsáno mnoho případů úmrtí na sepsi při terapii (8, 16).

2.2 Biologická léčba monoklonálními protilátkami

Cílená biologická léčba MCD monoklonálními protilátkami proti receptoru pro interleukin-6, klíčový cytokin v patogenezi onemocnění, nebo proti samotnému cytokinu dosahuje u HIV negativních pacientů excelentních terapeutických výsledků (17). Tyto látky výrazně zmírňují příznaky a upravují biochemické abnormality MCD, ačkoliv se projevy většinou po vysazení léčby vrátí (6, 18, 19, 20). Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6. První prospektivní studie popisuje zkušenosti s 60týdenní léčbou u 28 pacientů, u nichž došlo ke zmenšení lymfadenomegalie a úpravě abnormálních laboratorních parametrů (18). Intravenózně aplikovaný tocilizumab v dávce 8 mg/kg každé 2 týdny je schválený pro terapii MCD v Japonsku (6).

Rituximab, monoklonální protilátka proti antigenu CD20, byl s úspěchem zvolen po selhání předchozí léčby pomocí kortikosteroidů (21), chemoterapie (22), ale např. i u HIV a HHV-8

negativního muže s MCD asociovanou s autoimunitní hemolytickou anémií a Raynaudovým fenoménem (23). Pozornost však zasluhuje především největší dosud publikovaná studie s rituximabem zahrnující 21 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů, z nichž u 20 bylo dosaženo remise onemocnění a u 14 měla tato remise i radiologický korelát. Celkové dvouleté přežití bylo 95 %. Po léčbě rituximabem poklesla i HHV-8 virusová nálož v plazmě. Hlavním nežádoucím efektem byla reaktivace Kaposiho sarkomu (24). V souvislosti s rituximabem se však popisují i léčebná selhání jak u HIV negativních (25), tak u HIV pozitivních pacientů (26, 27).

2.3 Imunomodulační léky

Léčebné úspěchy byly zaznamenány u malých skupin pacientů při použití imunomodulačních látek. V literatuře lze nalézt sporadické popisy případů, u nichž měla léčba interferonem alfa nebo all-trans retinovou kyselinou výborný terapeutický efekt (15). Tato část textu se dále soustřeďuje na dvě příbuzné látky, thalidomid a lenalidomid, které u MCD opakovaně prokázaly vysokou účinnost při akceptovatelných nežádoucích účincích.

2.3.1 Thalidomid

Thalidomid snižuje produkci interleukinu-6 a má rovněž antiangiogenní vlastnosti. Výhoda podávání thalidomidu spočívá v dobrém bezpečnostním profilu léku, absenci významné myelotoxicity, a to i při několikaletém podávání, jak dokládá případ pacienta s Crohnovou chorobou, který toleroval tento lék po dobu 5 let při zachování dobré terapeutické účinnosti (28). Limitující však může být rozvoj periferní neuropatie (15). Vynikající účinky thalidomidu jsou doloženy několika kazuistikami. U jedné pacientky došlo ke kompletní remisi cytopenie, ascitu a perikardiálního výpotku po dobu 40 měsíců na monoterapii thalidomidem, přetrvávala pouze lymfadenopatie (iniciální dávka 300 mg byla redukována na 200 mg pro rozvoj mírné periferní neuropatie). Po tuto dobu byla pacientka asymptomatická, začala opět pracovat, aniž by ji neuropatie omezovala (29, 30). Ke zlepšení klinického i laboratorního statusu s regresí lymfadenomegalie a hepatosplenomegalie došlo dále u pacientky s POEMS syndromem (polyneuropatie, organomegalie, endokrinopatie, monoklonální gamapatie, kožní léze – skin) asociovaným s hyalinně-vaskulární MCD, u které byla popsána 20měsíční léčba 200 mg thalidomidu denně doplněná v prvních 8 měsících o dexametazon (31). Podobně zareagoval na kombináční podání

bortezomibu s thalidomidem (100 mg denně, celkem 24 týdnů) muž, u něhož byl POEMS syndrom sdružen se smíšenou variantou MCD. Důležité bylo zjištění, že 2 roky po ukončení léčby zůstává stav pacienta stabilní (32).

Thalidomidem bylo dosaženo remise nefrotického syndromu v jednom případě MCD (33) a úspěch byl zaznamenán i u pacientky s MCD asociovanou s paraneoplastickým pemfigem (34). Přesvědčivé výsledky byly dále dokladovány u třech pacientek s MCD asociovanými s difúzními hyperpigmentovanými kožními plaky. Léčba u první ženy sestávala z kombinace prednisonu a thalidomidu (150 mg denně, později udržovací dávka 50 mg), druhá pacientka užívala thalidomid ve stejném dávkování bez konkomitantní kortikoterapie a třetí ženě byla zpočátku podána indukční fáze s kortikoidy a cyklofosfamidem a následně se snížením dávek prednisonu se léčba rozšířila o thalidomid opět ve výše zmíněném dávkovacím režimu (35).

Effekt thalidomidu byl zdokumentován také u HIV pozitivních pacientů. Sary et al. dosáhli kombinovaným režimem s thalidomidem (200 mg denně, později přechod na 100 mg) a rituximabem kompletní klinické a radiologické remise plazmocelulární MCD u HIV a HHV-8 pozitivního muže (36). U jednoho HIV a HHV-8 pozitivního muže s Kaposiho sarkomem došlo ke zlepšení celkového stavu, zvýšení počtu destiček a negativnímu restagingovému vyšetření z kostní dřeně po 38 týdnech léčby s 200 mg thalidomidu denně, která byla na začátku doplněna o etoposid (37). V dosud největší retrospektivní analýze 11 dominantně HIV a HHV-8 pozitivních pacientů s MCD bylo dosaženo kombinací rituximabu s thalidomidem (100 mg denně) 91% kompletních remisí s dvouletou dobou bez progresu choroby u 60% sledovaných (38).

2.3.2 Lenalidomid

Lenalidomid je funkční a strukturální analog thalidomidu s protizánětlivými, antiangiogenními a imunomodulačními účinky. Stejně jako thalidomid snižuje produkci interleukinu-6. Je schválen pro léčbu mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu, navíc byly popsány jeho pozitivní účinky u pacientů s rezistentní chronickou lymfatickou leukémií, folikulárním lymfomem, lymfomem z plášťových buněk, difúzním velkobuněčným B-lymfomem, ale i u solidních tumorů. Na rozdíl od thalidomidu je hlavním nežádoucím účinkem lenalidomidu jeho myelotoxická (39). Dle medicínské databáze MEDLINE popisuje dosud ojedinělá kazuistika úspěšnou monoterapii plazmocelu-

lární MCD lenalidomidem (25 mg denně, 21 dnů poté týden pauza), která byla velmi dobře tolerována a obešla se bez jakýchkoliv závažných myelotoxických či tromboembolických příhod. Tento popis případu rovněž poukázal na skutečnost, že terapie imunomodulačními léky (thalidomid následovaný lenalidomidem) může účinně potlačovat MCD rezistentní na kombinaci léčby rituximabem a cytostatiky (25). Jiný popis série pacientů s POEMS syndromem postihujícím měkké pleny mozkové upozorňuje na jeden případ s konkomitantní, avšak blíže nespecifikovanou Castlemanovou chorobou, jež signifikantně regredovala po 5 cyklech režimu s lenalidomidem (25 mg), který byl posílen o dexametazon (40).

2.4 Léčba HIV pozitivních pacientů

S ohledem na preexistující těžkou imunosupresi u těchto pacientů, je další medikamentózní potlačení imunity rizikové. Zřejmě nejlepší léčebné odpovědi souvisejí s použitím protokolů obsahujících rituximab a thalidomid, jak je sebráno v příslušných podkapitolách. Podání vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) k regresi MCD většinou nevede, na rozdíl od vynikajících výsledků této modality u Kaposiho sarkomu. Některá antivirotika (foscarnet, ganciklovir, cidofovir) mají sice in vitro potenciál přerušit replikaci viru HHV-8, jehož přítomnost je u HIV pozitivních pacientů konstantně potvrzována, úspěchy v klinické praxi byly ale smíšené (12). U 3 HIV a HHV-8 pozitivních pacientů s MCD bylo dosaženo ganciklovirem (nebo derivátem pro orální aplikaci, valganciklovirem) klinické remise a poklesu HHV-8 virémie (41). Formou kazuistik a sporadických popisů malých souborů se dále u HIV pozitivních pacientů můžeme seznámit s pozitivními účinky chemoterapie (42) a interferonu alfa (43).

3 Shrnutí

Castlemanova choroba je bezesporu poddiagnostikovaným onemocněním, a to nejen díky své nízké prevalenci a širokému spektru klinických manifestací, ale i pro nezářka nejednoznačný histopatologický nálezy, který si může vynutit i opakované biotické odběry. V České republice dosud neexistuje žádný registr, který by sdružoval pacienty s touto diagnózou na národní úrovni a stal se tak základem pro efektivní farmakoekonomický odhad. Retrospektivní analýza zdravotnické dokumentace z našeho pracoviště za posledních 15 let identifikovala celkem 14 pacientů s prokázanou Castlemanovou chorobou. V tomto souboru, který je zřejmě

nejrozsáhlejší v České republice (osobní sdělení), dosáhla celková mortalita 21 %, přičemž u zbylých 11 pacientů (79%) pokračuje aktivní dispenzarizace.

Jak již bylo naznačeno v úvodní kapitole tohoto článku, ve světové literatuře zatím nebyla publikována ucelená doporučení pro léčbu MCD, zformována totiž ani není příslušná odborná společnost, která by je zaštiťovala. Van Rhee et al. (17) ve své nedávno zveřejněné analýze upřednostňují použití monoklonálních protilátek proti interleukinu-6 nebo jeho receptoru u indikaci HIV-negativní MCD, naopak u HIV-pozitivní formy vyzdvihuje Bower (44) použití režimů založených na rituximabu. Jedná se však o názory expertů, které se opírají většinou o retrospektivní studie s malým počtem pacientů. Žádné dostatečně velké prospektivní srovnávací studie dosud nebyly provedeny. Pro farmaceutické firmy navíc není ani finančně výhodné investovat do registračních studií léků u takto vzácných diagnóz, což posunuje téměř jakoukoliv moderní léčbu (monoklonální protilátky, některá imunomodulancia) mimo dosah běžné lékařské praxe.

Východiskem pro situaci, v níž postrádáme standardní doporučovanou léčbu registrovanými preparáty, je použití léku registrovaného pro jiné nemoci v tzv. off-label indikaci. Tato alternativa je regulována zákonem o léčivech (§ 8 odst. 3 a 4 zákona č. 378/2007 Sb), který ji přísně vymezuje na případy, kdy není distribuován jiný léčivý přípravek obdobných terapeutických vlastností. O schválení úhrady pak žádá předepisující lékař zdravotní pojišťovnu s předložením relevantních údajů dokládajících optimální nákladovou efektivnost zvolené terapeutické modality. Niže uvedená doporučení se snaží respektovat soudobé determinanty zdravotní péče u nás. V posledních letech zájem odborníků o Castlemanovu chorobu narůstá, což souvisí nejen s prohlubováním znalostí o její patofyziologii, ale především s úspěšnou aplikací nových léčebných schémat. Je tedy pravděpodobné, že platnost zde prezentovaných doporučení je omezená a během několika let si vynutí aktualizaci, která již bude, pevně věřím, obohacena o zkušenosti z multicentrické spolupráce v rámci České republiky.

4 Závěrečná doporučení pro léčbu

Na základě předložené analýzy dostupných literárních dat spočívají největší naděje úspěšné terapie MCD v podání monoklonálních protilátek a imunomodulačních léků. Ekonomická nákladnost, nezářka omezená dostupnost a popisovaná recidiva nemoci po přerušení biologické

ké léčby posouvá imunomodulancia do skupiny preferovaných léčivých přípravků. I přes absenci prospektivních randomizovaných studií hovoří ve prospěch thalidomidu především narůstající počet publikovaných pozitivních zkušeností, možnost dlouhodobého podávání s pružnou individualizovanou úpravou dávkování, přetrvávající terapeutický efekt i několik let po přerušení medikace a neméně významná je i nízká cenová kalkulace léčby a účinek u rituximab-rezistentní MCD. Neurotoxicita thalidomidu, která se u některých pacientů může po několika cyklech objevit, sice jistou nevýhodu představuje, řešení se však nabízí v podobě jeho derivátu lenalidomidu s minimem nežádoucích účinků a vynikající účinností.

Léčba první linie MCD by tedy měla obsahovat imunomodulační lék (thalidomid 100 mg denně, dle tolerance možné navýšení na 200 až 300 mg) doplněný o glukokortikoid (dexametazon 20 až 40 mg dle komorbidit) a alkylační cytostatikum (500 mg/m²). Alternativa u CD20 pozitivních pacientů sestává z kombinace thalidomidu s rituximabem (375 mg/m²). Při dostupnosti lenalidomidu lze tuto variantu doporučit i v monoterapii (25 mg denně 21 dnů s týdenní pauzou), a to za předpokladu pečlivých kontrol krevního obrazu a, obdobně jako u thalidomidu, profylaxe tromboembolické nemoci nízkomolekulárními hepariny. Počet cyklů terapeutického schématu odvisí od tolerance a dosaženého léčebného efektu, pro jehož zhodnocení má zásadní postavení vyšetřování pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií (PET/CT), které je s to zobrazit nejen velikostní regresi, ale i pokles metabolické aktivity sledovaného ložiska (obrázek 1).

Tato publikace byla připravena v rámci projektu MUNI/A/0723/2012 a za podpory MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

- Szturz P, Moulis M, Adam Z, et al. Castlemanova choroba. *Klin Onkol.* 2011; 24: 424–434.
- Ye B, Gao SG, Li W, et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol.* 2010; 27: 1171–1178.
- Mehra M, Cossrow N, Stellhorn RA, Vermeulen J, Desai A, Munshi NC. Use of a Claims Database to Characterize and Estimate the Incidence of Castleman's Disease (abstract 4253). Available from: <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper51578.html>.
- Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol.* 2009; 16: 236–246.
- Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer.* 2001; 92: 670–676.
- Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med.* 2007; 46: 771–774.
- Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 657–662.
- Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 1202–1216.
- Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol.* 1985; 16: 162–172.
- 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: 61–67.
- Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol.* 2005; 129: 3–17.
- Dispenzieri A. Castleman disease. In: Ansell SM. *Rare Hematological Malignancies*. Boston: Springer Science+Business Media 2008: 293–330.
- Marti S, Pahissa A, Guardia J, Moragas A, Bacardi R. Multicentric giant follicular lymph node hyperplasia. Favorable response to radiotherapy. *Cancer.* 1983; 51: 808–810.
- Sethi T, Joshi K, Sharma SC, Gupta BD. Radiation therapy in the management of giant lymph node hyperplasia. *Br J Radiol.* 1990; 63: 648–650.
- Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J. *Hematologie: přehled maligních hematologických nemocí*. Praha: Grada Publishing 2008.
- 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. *Cancer.* 1999; 85: 706–717.
- van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010; 8: 486–498.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood.* 2005; 106: 2627–2632.
- Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood.* 2000; 95: 56–61.
- Beck JT, Hsu SM, Wijdenes J, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med.* 1994; 330: 602–605.
- Ide M, Ogawa E, Kasagi K, Kawachi Y, Ogino T. Successful treatment of multicentric Castleman's disease with bilateral orbital tumour using rituximab. *Br J Haematol.* 2003; 121: 818–819.
- Gholam D, Vantelon JM, Al-Jijakli A, Bourhis JH. A case of multicentric Castleman's disease associated with advanced systemic amyloidosis treated with chemotherapy and anti-CD20 monoclonal antibody. *Ann Hematol.* 2003; 82: 766–768.
- Ocio EM, Sanchez-Guio FM, Diez-Campelo M, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol.* 2005; 78: 302–305.
- Bower M, Powles T, Williams S, et al. Brief communication: rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 836–839.
- Szturz P, Adam Z, Chovancová J, et al. Lenalidomide: a new treatment option for Castleman disease. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53: 2089–2091.
- Neuville S, Agbalika F, Rabian C, Brière J, Molina JM. Failure of rituximab in human immunodeficiency virus-associated multicentric Castleman disease. *Am J Hematol.* 2005; 79: 337–339.
- Buchler T, Dubash S, Lee V, et al. Rituximab failure in fulminant multicentric HIV/human herpesvirus 8-associated Castleman's disease with multiorgan failure: report of two cases. *AIDS.* 2008; 22: 1685–1687.
- Fishman SJ, Feins NR, D'Amato RJ, Folkman J. Long-term remission of Crohn's disease treated with thalidomide: a seminal case report. *Angiogenesis.* 1999; 3: 201–204.
- Lee FC, Merchant SH. Alleviation of systemic manifestations of multicentric Castleman's disease by thalidomide. *Am J Hematol.* 2003; 73: 48–53.
- Starkey CR, Joste NE, Lee FC. Near-total resolution of multicentric Castleman disease by prolonged treatment with thalidomide. *Am J Hematol.* 2006; 81: 303–304.
- Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee KH, Hyun MS, Bae SH. Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2006; 85: 545–546.
- Wang X, Ye S, Xiong C, Gao J, Xiao C, Xing X. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome associated with multicentric mixed-type Castleman's disease. *Jpn J Clin Oncol.* 2011; 41: 1221–1224.
- Menegato MA, Canelles MF, Tonutti E, Pizzolitto S. Remission of nephrotic syndrome after thalidomide therapy in a patient with Castleman's disease. *Clin Nephrol.* 2004; 61: 352–356.
- Miltenyi Z, Toth J, Gonda A, Tar I, Remenyik E, Illes A. Successful immunomodulatory therapy in castleman disease with paraneoplastic pemphigus vulgaris. *Pathol Oncol Res.* 2009; 15: 375–381.
- Zhao X, Shi R, Jin X, Zheng J. Diffuse hyperpigmented plaques as cutaneous manifestation of multicentric Castleman disease and treatment with thalidomide: report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 430–432.
- Stary G, Kohrgruber N, Herneth AM, Gaiger A, Stingl G, Rieger A. Complete regression of HIV-associated multicentric Castleman disease treated with rituximab and thalidomide. *AIDS.* 2008; 22: 1232–1234.
- Jung CP, Emmerich B, Goebel FD, Bogner JR. Successful treatment of a patient with HIV-associated multicentric Castleman disease (MCD) with thalidomide. *Am J Hematol.* 2004; 75: 176–177.
- Ramasamy K, Gandhi S, Tenant-Flowers M, et al. Rituximab and thalidomide combination therapy for Castleman disease. *Br J Haematol.* 2012; 158: 421–423.
- Vallet S, Palumbo A, Raje N, Boccadoro M, Anderson KC. Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49: 1238–1245.
- Briani C, Manara R, Lessi F, Citton V, Zambello R, Adami F. Pachymeningeal involvement in POEMS syndrome: dramatic cerebral MRI improvement after lenalidomide therapy. *Am J Hematol.* 2012; 87: 539–541.
- Casper C, Nichols WG, Huang ML, Corey L, Wald A. Remission of HHV-8 and HIV-associated multicentric Castleman disease with ganciclovir treatment. *Blood.* 2004; 103: 1632–1634.
- 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: 61–67.
- Kumari P, Schechter GP, Saini N, Benator DA. Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 602–604.
- Bower M. How I treat HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2010; 116 (22): 4415–4421.
- Szturz P, Adam Z, Moulis M, et al. Naše zkušenosti s léčbou multicentrické plazmocelulární Castlemanovy choroby s projevy vaskulitidy: popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lek.* 2012; 58: 679–690.

Článek přijat redakcí: 25. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 15. 6. 2013

MUDr. Petr Szturz, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
petr.szturz@fnbrno.cz

