# Léčba unicentrické Castlemanovy choroby rituximabem, bendamustinem a dexametazonem zmenšila objem neoperabilního expanzivního ložiska v horním mediastinu a umožnila jeho radikální odstranění

## Treatment of unicentric Castleman disease with rituximab, bendamustine and dexamethasone reduced the volume of the inoperable expansive lesion in the upper mediastinum and enabled its radical removal

Horváth T.[1], Frola L.[2], Adam Z.[3], Fabian P.[4], Řehák Z.[5], Koukalová R.[5], Opletal P.[6], Ostřížek T.[7], Hudáček K.[8], Žuffa P.[9], Krejčí M.[3], Král Z.[3], Pour L.[3]

[1] Chirurgická klinika LF MU a FN Brno
[2] Ústav patologie, LF MU a FN Brno
[3] Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[4] Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno
[5] Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno
[6] Oddělení radiologie, MOÚ Brno
[7] Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno
[8] Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF MU a FN Brno
[9] Chirurgické oddělení, KN Tomáše Bati, Zlín

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: adam.zdenek@fnbrno,
zdenek.adam@post.cz

doc. MUDr. Teodor Horváth, CSc.
Chirurgická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: horvath.teodor@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 2. 2025
Přijato/Accepted: 27. 2. 2025

## Souhrn

***Východiska:*** Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) nese název po autorovi prvního popisu. Používá se pro ložisko či ložiska charakteru nemaligní lymfoproliferace. Dle rozsahu postižení organizmu se dělí na dvě základní formy, unicentrickou formu (unicentric Castleman disease – UCD) a multicentrickou formu, přičemž UCD je tvořena hyalinně vaskulárním typem CD. ***Pozorování:*** Prvním symptomem v popsaném případě UCD byly bolesti vyzařující do levé horní končetiny, obzvláště při pohybu. Vyšetření krční páteře pomocí MR odhalilo jako příčinu patologickou expanzi na pomezí krku a horního mediastina, více vlevo. Cílená biopsie prokázala CD, hyalinně vaskulární typ. Dle PET/CT zobrazení s využitím fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT) se jednalo o jediné patologické ložisko v těle. Velikost tumorózní rezistence neumožnovala bezpečnou resekci, a tak jediným řešením bylo podávání adjuvantní léčby. Pacientka zahájila léčbu ve složení rituximab 850 mg v den 1 28denního cyklu, cyklofosfamid 600 mg v dny 1 a 15 a dexametazon 20 mg také v dny 1 a 15 28denního cyklu. Pro individuální intoleranci cyklofosfamidu v prvním cyklu bylo podávání tohoto léku přerušeno a od třetího cyklu dostávala místo cyklofosfamidu bendamustin v celkové dávce 100 mg v dny 1 a 15. ***Výsledky:*** Zobrazení pomocí FDG-PET/CT po devíti cyklech léčby prokázalo výrazné zmenšení velikosti infiltrátu a zmenšení míry akumulace FDG. To umožnilo týmu hrudního chirurga a kardiochirurga kompletní odstranění až do zdravé tkáně. ***Závěr:*** Léčbou volby pro UCD je operační odstranění. V případě, že uložení či velikost ložiska neumožnuje radikální operaci, je možné dosáhnout zmenšení uvedenou medikamentózní léčbou. V popsaném případě kombinace rituximabu, bendamustinu a dexametazonu zmenšila velikost ložiska, což umožnilo jeho kompletní resekci.

## Klíčová slova

unicentrická Castlemanova choroba – rituximab – bendamustin – dexametazon

doi: 10.48095/ccko2025132

## Summary

***Background:*** Castleman disease (CD) is a historical name derived from the name of the surgeon who first described it. It is used for lesions or foci of the character of non-malignant lymphoproliferative activity. According to the extent of the affliction, it is divided into two basic forms, the unicentric form (UCD) and the multicentric form of Castleman disease, where UCD is formed by the hyaline vascular type of CD. ***Observation:*** The first symptom in the described case of UCD was pain radiating to the left upper limb, especially when moving. MRI of the cervical spine revealed pathological expansion on the border between the neck and the upper mediastinum, more on the left. Targeted biopsy showed Castleman disease, hyaline vascular type. According to PET/CT imaging with fluorodeoxyglucose (FDG-PET/CT), it was the only pathological lesion in the body. The size of the tumour resistance did not allow safe resection, so the only solution was to administer adjuvant treatment. The patient started treatment with rituximab 850 mg on day 1 of a 28-day cycle, cyclophosphamide 600 mg on days 1 and 15 and dexamethasone 20 mg, also on days 1 and 15 of a 28-day cycle. Due to individual intolerance of cyclophosphamide in the first cycle, the administration of this drug was discontinued, and from the third cycle onwards, instead of cyclophosphamide, she received bendamustine at a total dose of 100 mg on days 1 and 15. ***Results:*** FDG-PET/CT imaging after 9 cycles of treatment showed a marked reduction in the infiltrate size and a decrease in the rate of FDG accumulation. This allowed the team of thoracic and cardiac surgeons to completely remove it down to healthy tissue. ***Conclusion:*** The treatment of choice for UCD is surgical removal. If the location or size of the lesion does not allow radical surgery, it is possible to achieve reduction by the mentioned drug treatment. In the case described, the combination of rituximab, bendamustine and dexamethasone reduced the size of the lesion, which allowed its complete resection.



## Key words

unicentric Castleman disease – rituximab – bendamustine – dexamethasone


## Úvod

Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je souhrnné označení heterogenní skupiny velmi vzácných nemocí. Společným projevem této skupiny je vznik tumorózního ložiska (obvykle formy lymfadenopatie), které neobsahuje klonální maligní proliferaci. Dalšími projevy a morfologickými obrazy se od sebe jednotlivé formy liší. Úvodem zrekapitulujeme historii poznání této nemoci. V popisu případu a diskuzi se budeme věnovat výhradně unicentrické formě CD (UCD).

- 1954 – Benjamin Castleman popsal poprvé pacienta s velkou, ale nemaligní lymfatickou uzlinou v hrudníku [1]. Brzy nato Castleman se spoluautory popsal soubor 12 pacientů s lokalizovanou formou této nemoci [2];
- 1972 – první histologické rozlišení hyalinně vaskulárního a plazmocelulárního typu [3];
- 1978 – poprvé popsáno mnohočetné postižení lymfatických uzlin angiofolikulární hyperplazií, dle dnešní terminologie multicentrickou formou (multicentric Castleman disease – MCD) [4];
- 1995 – Soulier popsal souvislosti MCD plazmablastického typu s humánním herpetickým virem typu 8 (virus Kaposiho sarkomu – HHV-8). Téměř všichni HIV pozitivní pacienti s Castlemanovou chorobou měli přítomný HHV-8, ale i u části pacientů s Castlemanovou chorobou, kteří nebyli infikováni virem HIV, byl virus HHV-8 přítomný [5,6].
- 2000 – popsána souvislost některých případů CD s POEMS syndromem (kombinace myelomu s nervovými poruchami, organomegalií, endokrinopatií a kožními změnami), etiopatogeneticky související s nadprodukcí cytokinů [7];
- 2013 – první popisy další varianty CD nazvané TAFRO syndrom (trombocytopenie, ascites, fibrotické změny v kostní dřeni s mikrocytární anemií, renální insuficience, organomegalie a histologický nález Castlemanovy choroby) [8–11].

UCD postihuje pouze jednu uzlinu či tvoří jedno, obvykle větší, ložisko. MCD postihuje generalizovaně lymfatické uzliny různých lokalizací a je spojena se systémovými zánětlivými příznaky. Je členěna na:

- MCD související s virem Kaposiho sarkomu (HHV-8 pozitivní MCD);
- MCD související s POEMS syndromem (POEMS-MCD);
- MCD s příznaky TAFRO syndromu (TAFRO-MCD);
- idiopatická forma MCD (iMCD), když není odhalena žádná z výše uvedených souvislostí.

Typická UCD se vyvíjí indolentně a postižená lymfatická uzlina se zvětšuje zvolna. Diagnostikována bývá tato choroba v jakémkoliv věku (2–84 let) s mediánem věku stanovení diagnózy 34 let a mírnou převahou u žen [12]. Incidence UCD je v USA stanovena na 16–19 případů na 1 milion obyvatel. Pokud by tomu bylo podobně i u nás, tak by v ČR ročně mělo být diagnostikováno 160–190 případů [13]. UCD je v naprosté většině případů HHV-8 negativní, ale vzácně byly popsány i HHV-8 pozitivní případy [14].

Pro UCD stále platí pravidlo: pokud lze, provést totální odstranění ložiska do zdravé tkáně. Pokud pro velikost ložiska či jeho umístnění není ihned operace možná, pak je více alternativ řešení.

V popsaném případě upozorňujme na možnost neoadjuvantní léčby trojkombinací rituximabu, dexametazonu a bendamustinu, jako alternativu pak na trojkombinaci rituximab, dexametazon a cyklofosfamid. Předkládaný případ také poukazuje na význam mezioborové a vnitrooborové intrainstitucionální i interinstitucionální koheze. Zároveň je nevtíravým pozváním k nim. Vede totiž těmi nejsubtilnějšími individuálně-partikulárními stezkami k plné jednotě v její profesní mnohosti.

Pacientka podepsala standardní informovaný souhlas v souladu s poslední Helsinskou deklarací, který byl vytvořen pro registr České myelomové skupiny. Posléze podepsala rovněž standardní chirurgický informovaný souhlas.

Primární a instinktivní odhodlání nemocné k radikální chirurgické intervenci citlivě podporoval její manžel, který ji

**Tab. 1. Popisy FDG-PET/CT.**

| | |
|---|---|
| 31. 10. 2023 | Solidní ostře ohraničená masa v levé polovině krku přesahující do horního mediastina velikosti 49 × 39 mm a kraniokaudálně 90 mm, bez invaze do sousedních struktur. V této tumorózní formaci propagující se do horního mediastina až k oblouku aorty byla zvýšená akumulace FDG s hodnotou $SUV_{max}$ 6,41; poměr k akumulaci jaterní 2,02. |
| 18. 03. 2024 | Mírná regrese popsané rezistence na 42 × 32 mm, v kraniokaudální ose 50 mm a pokles akumulace FDG s hodnotou $SUV_{max}$ 4,11; poměr k akumulaci jaterní 1,23. |
| 12. 09. 2024 | Další parciální regrese velikosti tumoru na velikost 28 × 24 mm a v kraniokaudální ose stále 50 mm. Další, již jen minimální pokles akumulace FDG s hodnotou $SUV_{max}$ 3,49; poměr k akumulaci jaterní 1,22. |

FDG – fluorodeoxyglukóza, $SUV_{max}$ – maximální standardizovaná hodnota vychytávání

pravidelně doprovázel u předoperačních konzultací a stejně tak u pooperačních kontrol. Z chirurgické empirie i z literatury plyne, že takové dojemné souznění se nepochybně podílí jak na adekvátním pochopení a střízlivém přijetí rizik výkonu, tak na jeho doléčovacím úspěchu, v němž jsou chirurgická rizika laikem šťastně smazána a zapomenuta. Databáze PubMed obsahuje přes 300 analýz na téma „marital status and cancer survival" a téměř všechny se shodují v závěru, že osoby s podporou životního partnera mají delší přežití než osoby žijící single. Citujeme jednu metaanalýzu a práci hodnotící vliv partnerského vztahu na přežití po operaci tumoru štítné žlázy [15,16]. Podrobně se vlivu psychiky a stresu na přežití osob s maligními chorobami věnuje kniha Maligní onemocnění, psychika a stres [17].

## Popis případu

Žena, narozená 1974, byla do roku 2022 bez závažnějších chorob. V roce 2022 si začala stěžovat na brnění v horních, ale i dolních končetinách. Protože otec nemocné trpěl roztroušenou sklerózou, tak pacientka ihned pojala podezření na stejnou chorobu. První neurolog jí bez podrobnějšího vyšetřování oznámil, že za vše mohou deformace v její páteři. Nevěřila mu, a tak vyhledala dalšího neurologa, který byl ochoten její problémy vyšetřovat a věnovat jim pozornost. Objednal zobrazení mozku a krční páteře pomocí MR a naplánoval vyšetření mozkomíšního moku. Jako první se uskutečnilo MR krční páteře. Toto vyšetření neodhalilo na míše a strukturách páteře nic zásadně patologického, ale odhalilo nádorovou expanzi v dolní části krku přesahující do horního mediastina. MR zobrazení v Kroměřížské nemocnici stanovilo rozměry expanze na 52 × 62 × 77 mm. Následně byla pacientka cestou Hrudní komise MOÚ Brno indikována k biopsii, která proběhla na Oddělení radiologie MOÚ. Po lokální anestezii z hypoechogenního, nepravidelně ovoidního infiltrátu v levém mediálním nadklíčku propagujícího se do horního mediastina byly 16G core-cut jehlou odebrány pod UZ kontrolou dva reprezentativní vzorky tkáně. Výkon byl komplikován pouze menším hematomem periferně kolem ložiska.

Ještě v průběhu vyšetřování na MOÚ bylo provedeno první PET/CT zobrazení s využitím fluorodeoxyglukózy (FDG-PET/CT), které, vyjma popsaného útvaru, neodhalilo další ložiska odpovídající CD.

Pacientka byla s diagnózou UCD hyalinně vaskulárního typu předána k léčbě do FN Brno.

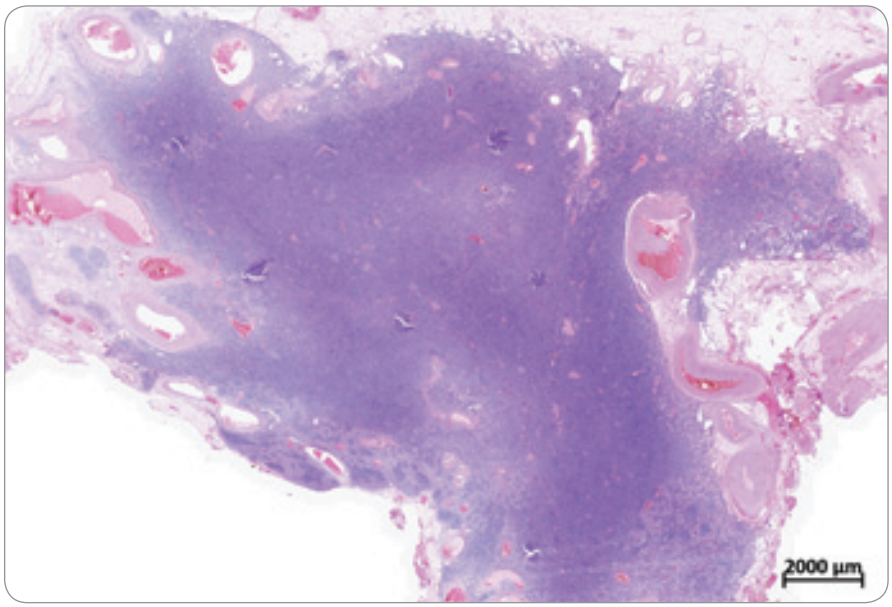
Současně probíhalo neurologické vyšetření parestezií v horních a dolních končetinách. MR mozku zobrazila četná demyelinizační ložiska a diagnózu roztroušené sklerózy potvrdilo vyšetření mozkomíšního moku.

Ve FN Brno byla provedena četná další laboratorní vyšetření. Pacientka měla normální hodnoty krevního obrazu a její koagulační parametry byly taktéž v normě, fibrinogen nebyl zvýšen, jak je obvyklé u maligních chorob. Biochemické vyšetření neprokázalo taktéž žádné odchylky od normy. Všechny ukazatele zánětu byly v normě, stejně jako koncentrace imunoglobulinů. Sérologické vyšetření neprokázalo žádnou infekční nemoc. Takže u pacientky se jednalo o UCD, jejíž symptomy byly způsobeny lokální expanzí a kompresí okolních struktur. Ložisko na rozhraní hlavy a krku, více na levé straně, způsobovalo bolesti při pohybu levou horní končetinou. Žádné další systémové příznaky pacientka neměla.

U lokalizovaných forem, jejichž symptomy jsou způsobeny útlakem okolních tkání, je léčbou volby operativní odstranění. Proto byl konzultován hrudní chirurg. Ložisko bylo v kontaktu s velkými cévami a tracheou, a proto hrudní chirurg navrhl pokusit se zmenšit ložisko medikamentózní léčbu a pak znovu posoudit možnosti radikálního odstranění.

Léčba byla zahájena 21. 12. 2024 kombinací rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu. Rituximab byl podán v dávce 850 mg v den 1 28denního cyklu, cyklofosfamid v celkové dávce 600 mg v dny 1 a 15 a dexametazon 20 mg také v dny 1 a 15 28denního cyklu. Po aplikaci této nízké dávky cyklofosfamidu pacientka překvapivě měla několik dní trvající nevolnost a zvracení, i když před podáním dostala účinná antiemetika ze skupiny setronů a měla je v perorální formě i s sebou domů. Použitá dávka cyklofosfamidu (600 mg) je u téměř všech pacientů tolerována bez závažnějších nežádoucích účinků.

Situaci jsme zhodnotili jako individuální intoleranci cyklofosfamidu. Druhý cyklus tedy proběhl bez cyklofosfamidu a od třetího cyklu po schválení revizními lékaři jsme cyklofosfamid nahradili bendamustinem, který jsme podávali v dny 1 a 15 v celkové dávce 100 mg. Benda-




**Obr. 1. Celkový pohled na lymfatickou uzlinu s unicentrickou Castlemanovou chorobou po terapii nukleotidovými analogy.**

mustin pacientka snášela bez problémů. V průběhu čtvrtého cyklu bylo v březnu 2024 provedeno první kontrolní FDG-PET/CT vyšetření, které popsalo mírné zmenšení ložiska (tab. 1). Proto jsme pokračovali v léčbě. Vzhledem k tomu, že druhý cyklus sestával pouze z rituximabu a dexametazonu, byl bez cytostatika, tak dostala pacientka celkem devět cyklů léčby. Poslední cyklus byl podán na přelomu srpna a září a léčba byla ukončena před třetím FDG-PET/CT zobrazením, které proběhlo v září 2024. Toto FDG-PET/CT bylo také podkladem pro další konzultaci možného operačního odstranění.

Z chirurgicko-technického pohledu připadaly v úvahu jak postupy miniinvazivní i v jejich potenciální kombinaci (videomediastinoskopie s videoasistovanou torakochirurgií), tak otevřená klasická chirurgie v jedné z jejích sofistikovaných recentních modifikací – ministernotomii. Po plamenné diskusi byla zvolena posledně jmenovaná metoda. Vyžadovala 105 minut soustředěného úsilí spojeného týmu kardiochirurga, hrudního onkochirurga a dozrávajícího adepta torakochirurgie v harmonické souhře s neokázale mistrnou anestezií. Byť toto propojení odhodlání a zkušenosti v extrémních terénech má svá nebezpečí, která je nutné v rámci edukační rozpravy s pacientem před společným rozhodnutím k chirurgické intervenci poctivě prodiskutovat, výsledek byl optimální – kurativní operace.

Odstraněné ložisko popsal patolog jako dobře ohraničenou lymfatickou uzlinu s úsekovitě zesíleným pouzdrem a expandovanou interfolikulární smíšenou populací buněk. V odebraném vzorku byly popsány tyto postterapeutické změny: v první řadě celková výrazná atrofie B-buněčné lymfoidní populace. Lymfatické folikuly tedy byly povšechně silně atrofické, s redukcí jejich počtu. Reziduální folikuly vykazovaly kromě snížení průměru také absenci koncentrického vrstvení lymfocytů plášťové zóny (onion skin). Analogicky bylo poměrně obtížné detekovat sklerotizované penetrující kapiláry v silně atretických germinálních centrech (lollipop sign). Takové struktury byly nalezeny pouze zcela ojediněle. Interfolikulární zóna naopak nebyla zasažena terapií nukleotidobými analogy, a výrazně tedy převažovala nad atrofickou B-buněčnou zónou. Další, již spíše druhotné změny se daly pozorovat v periferní oblasti uzliny na úrovni subkapsulárních splavů, které byly na rozdíl od standardního obrazu výrazně ektatické a zastiženy byly také větší krevní cévy v rámci zesíleného pouzdra. Na úrovni imunohistochemické byla potvrzena předpokládaná kompletní absence antigenu CD20, proti kterému byla mj. mířena podaná NA terapie (rituximab). Podstatné je, že okraje vzorku byly tvořené přilehlými měkkými tkáněmi, neboli ložisko bylo odstraněno do zdravé tkáně. Index proliferace dle Ki-67 byl do 10 % (obr. 1–6).

Pacientka je po operaci bez jakékoliv další léčby a v plánu jsou pouze pravidelné kontroly, jak se u pacientů po radikálním odstranění UCD choroby doporučuje.

Popisy velikostí ložiska jsou uvedeny v tab. 1. Totální odstranění ložiska Castlemanovy nemoci ilustruje obr 7.

## Diskuze

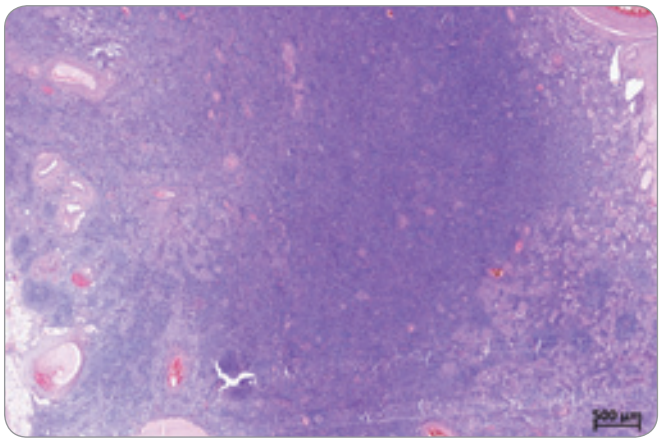
CD se řadí do skupiny nemaligních lymfoproliferací. Za klíčový etiologický faktor pro rozvoj nemoci se považuje porucha imunity. Tuto hypotézu podporuje skutečnost, že anti-CD20 protilátka destruující B-lymfocyty vede k ústupu UCD, ale i MCD a blokáda interleukinu-6 vede k remisi MCD.

Nicméně u UCD byl alespoň u některých případů prokázán etiopatogenetický vliv klonální proliferace stromálních buněk. První informace o klíčovém významu klonální proliferace stromálních buněk je z roku 2000 [18] a od té doby se v literatuře objevují sporadické zprávy o průkazu klonální proliferace stromálních buněk v ložiscích UCD a v některých případech průkaz klonálních mutací v nich [19–25]. Je možné, že podíl stromálních buněk na etiopatogenezi bude souviset se sporadickými pozdními komplikacemi těchto pacientů, které jsou vyjmenovány dále. Akceptovaná imunitní etiopatogeneze UCD může tedy časem doznat změn.

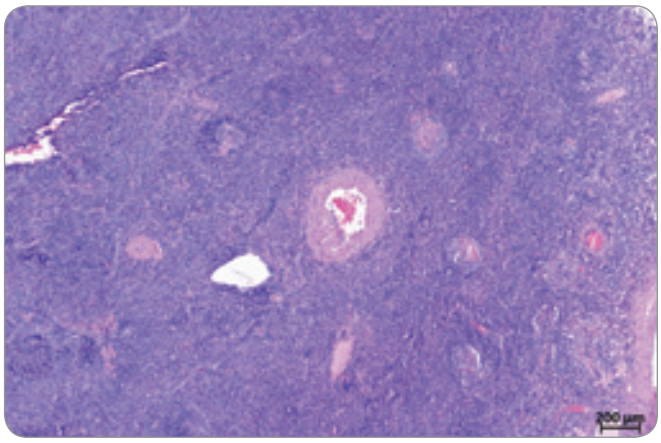
První mezinárodní doporučení pro diagnostiku této nemoci bylo publikováno nedávno, v roce 2017 [26]. Na ně pak navázalo mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu MCD v roce 2018 [27]. V roce 2020 bylo zveřejněno mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu UCD [28]. Tato tři doporučení představují hlavní milníky pro diagnostiku a léčbu této nemoci.

### Příznaky UCD

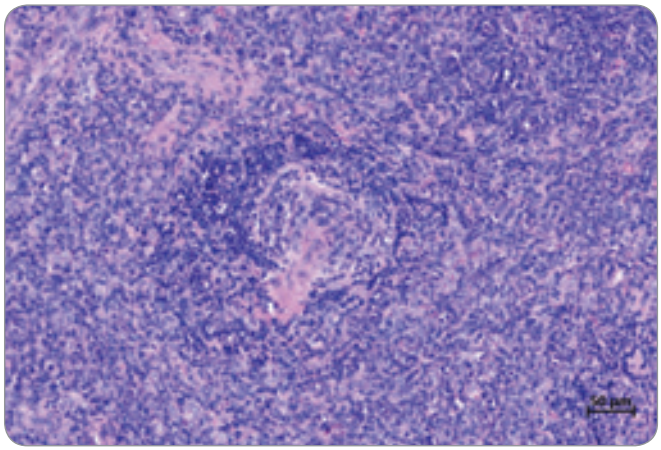
Rozpoznání je někdy náhodné, pokud je lymfadenopatie asymptomatická a je



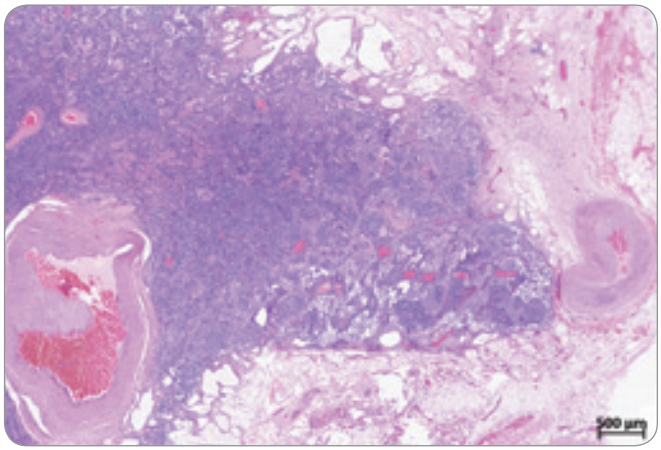
**Obr. 2. Detail zachycující relativně expandovanou interfolikulární zónu za současné těžké atrofie B-lymfoidní zóny.**



**Obr. 3. Bližší pohled na několik reziduálních zmenšených jednotlivých lymfatických folikulů.**



**Obr. 4. Vzácný záchyt tzv. lollipop sign v rámci jednoho ze zbývajících germinálních center.**



**Obr. 5. Okraj lymfatické uzliny s dilatovanými splavy, inkorporovanými krevními cévami a mírně zesíleným pouzdrem.**

zjištěna při zobrazovacím vyšetření indikovaném z nějakého jiného důvodu. Při méně časté lokalizaci na povrchu těla si pacient může ložisko nahmatat sám. Některé pacienty však přivedou k lékaři příznaky komprese životně důležitých orgánů, jako jsou dýchací cesty, neurovaskulární svazky, uretery, střeva. V našem případě to byly bolesti vyzařující do levé horní končetiny při jejím pohybu. Podobné to bylo i u dalších pacientů s touto chorobou popsaných v české a slovenské literatuře [29–37]. Pouze u malé části pacientů s UCD se choroba projeví zánětlivou reakcí, podobně jako iMCD.

Ve velkém souboru 404 pacientů s UCD byly popsány následující nejčastější lokalizace: mediastinum 29 %, krk 23 %, břicho 21 %, retroperitoneum 17 % [38]. UCD se ale také může vyskytnout v axile, inguině, orbitě, nazofaryngu či ve střevě, prostě kdekoliv. V námi popsaném případě se tedy jednalo o nejčastější lokalizaci UCD.

Histopatologické vyšetření postiženého ložiska (lymfatické uzliny) nejčastěji popíše hyalinně vaskulární typ, méně často pak typ smíšený nebo typ plazmocelulární.

Hyalinně vaskulární forma v případě UCD dominuje a tito pacienti obvykle nemají systémové příznaky způsobené nadprodukcí cytokinů. Podobně to bylo u naší pacientky, která vyjma bolesti v levém ramenním pletenci při pohybu rukou neměla jiné potíže.

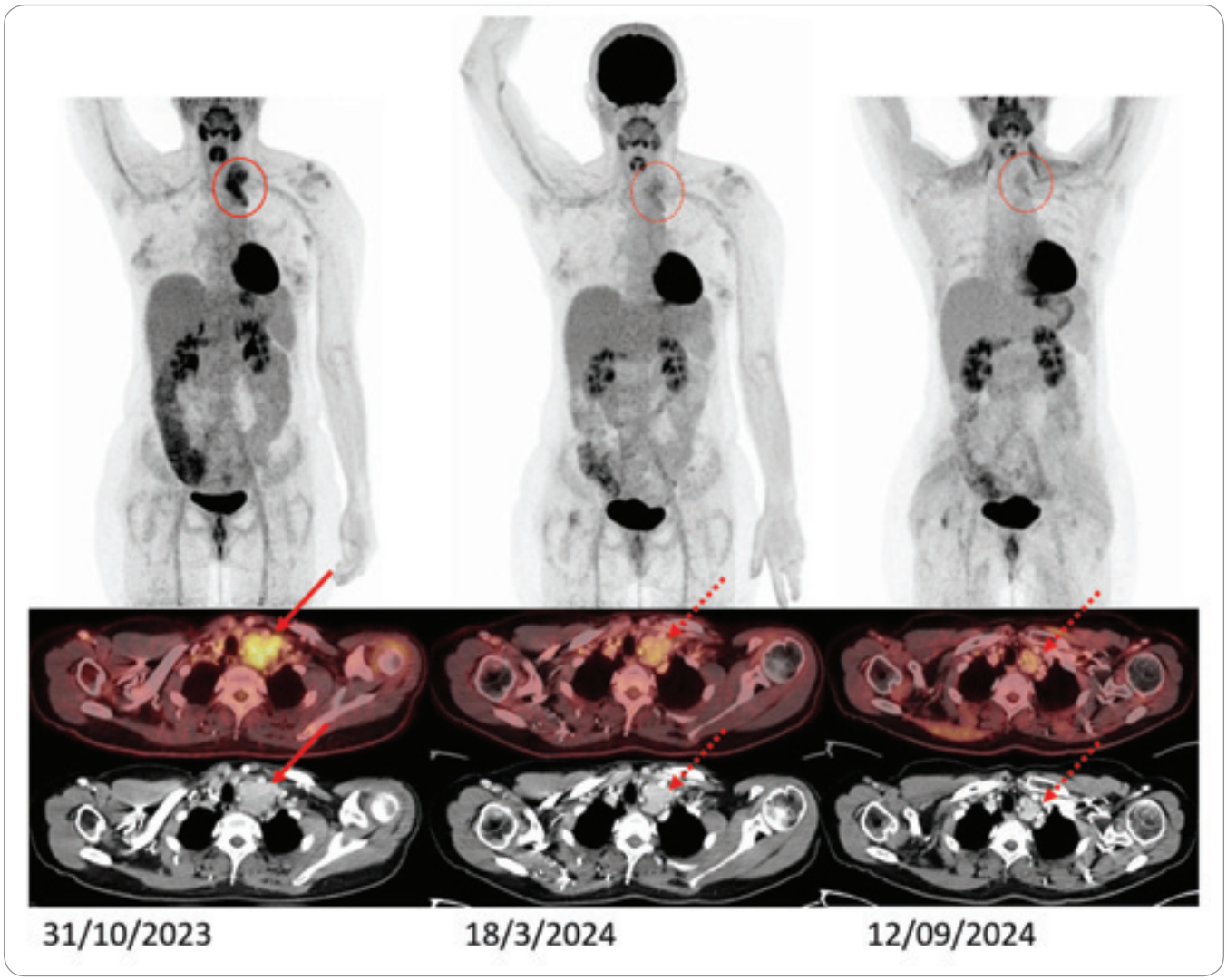
Četnost plazmocelulární formy UCD se odhaduje na 10–20 % případů [28,38].

Pacienti s plazmocelulární variantou UCD nebo smíšenou formou UCD mohou občas mít příznaky systémové zánětlivé reakce (noční pocení, subfebrilie až febrilie, nechuť k jídlu, úbytek hmotnosti) a mohou mít laboratorní známky zánětu. A pokud je UCD provázena známkami zánětu, může dojít k poškození ledvin depozity AA-amyloidu nebo k jinému typu poškození ledvin [39].

## Stanovení diagnózy

K diagnóze CD se lze dostat v rámci diferenciální diagnostiky lymfadenopatie. Pro stanovení etiopatogeneze lymfadenopatie je optimální vynětí celé lymfatické uzliny. Pokud je k dispozici FDG-PET/CT zobrazení, pak jsou preferovány uzliny s nejvyšší akumulací FDG, protože jejich vyšetření vede velmi často ke stanovení správné diagnózy [26].

Lymfomy jsou diagnostikovány na základě změn architektonické stavby celé lymfatické uzliny a její buněčnatosti. Proto patologové potřebují pro diferenciální diagnostiku lymfadenopatie vyšetřit celou




**Obr. 6. FDG-PET/CT vyšetření trupu s označením sledovaného ložiska. MIP projekce v černobílé barevné škále – nahoře, fúzované a CT řezy v axiální rovině – dole. Vlevo v říjnu 2023 první vyšetření před léčbou, další dvě vyšetření při terapii prokázala jak zmenšení rozměrů ložiska, tak pokles akumulace FDG. V září 2024 FDG-PET/CT zobrazení již ukazuje výrazné zmenšení ložiska, které umožnilo radikální operační výkon.**
FDG – fluorodeoxyglukóza, MIP – projekce maximální intenzity

odebranou uzlinu, punkci uzlin nepovažují za vhodný způsob odběru tkáně pro diferenciální diagnózu lymfadenopatie, zvláště pokud je podezření na lymfom.

Pouze když vynětí celé uzliny není možné, jak tomu bylo v našem případě, je nutno spokojit se s punkční biopsií.

Stanovení diagnózy hyalinně vaskulárního typu CD je podstatně schůdnější než stanovení diagnózy plazmocytární varianty. V druhém případě by mělo stanovení diagnózy vzejít sice od patologa, kterému ale jeho klinický kolega dodá dostatek informací o projevech nemoci a případně i vysloví klinické podezření na tuto nemoc.

Pro hyalinně vaskulární formu je typická morfologická charakteristika. Klasický obraz hyalinně vaskulární UCD je charakterizován řadou morfologicky ocenitelných histopatologických změn detekovatelných v postižené lymfatické uzlině. Základním principem je modifikace normální architektoniky lymfatické uzliny, tedy změny na úrovni folikulární i interfolikulární/stromální. V rámci lymfatických folikulů je popisována atrezie germinálních center, z nichž v některých lze detekovat typický lollipop sign nebo také lollipop follicles. Jedná se o sklerotizaci/hyalinizaci penetrujících cév vstupujících do zmenšených germinálních center. Plášťová zóna folikulů je naopak rozšířená s charakteristickým koncentrickým řazením lymfocytů, které dostalo výstižný anglický název onion skin. Tyto hyperplastické plášťové zóny mohou dokonce splývat a obsahovat více než jedno germinální centrum, tzv. twinning. Dále v některých případech může docházet k hyperplazii folikulárních dendritických buněk, či dokonce k jejich dysplastickým změnám. Další důležité změny probíhají také v interfolikulárním prostoru. Jedná se o extenzivní proliferaci kapilár, někdy vč. perivaskulární hyalinizace. Buněčná populace těchto oblastí je smíšená se zastoupe-

**Tab. 2. Vyšetření prováděná v rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky unicentrické Castlemanovy choroby mezinárodního doporučení pro diagnostiku a léčbu z roku 2020 [17].**

| Doporučená vyšetření [3] | Metody |
|---|---|
| zobrazení | FDG-CT/PET nebo CT krku, hrudníku břicha, pánve |
| histopatologie | rozlišení na hyalinně-vaskulární, plazmocelulární nebo smíšené onemocnění |
| imunohistochemické barvení | imunohistochemické barvení na EBER, LANA-1, lymfomové markery, příp. 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, sedimentace erytrocytů, fibrinogen, imunoglobuliny kvantitativně, volné lehké řetězce, albumin a celková bílkovina, prokalcitonin |
| autoimunity (pokud je podezření | ANA, revmatoidní faktor |
| monoklonální gamapatie, pokud je na ni podezření | imunofixační stanovení typu monoklonálního imunoglobulin a denzitometrické stanovení jeho kvantity, imunoglobuliny kvantitativně, příp. typizace IgG1–4 pro podezření na nemoc asociovanou s IgG4, příp. kostní dřeň |
| vyšetření funkcí důležitých orgánů, pokud je ložisko v jejich blízkosti | echokardiografie, funkční vyšetření plic |

ANA – protilátky proti antigenům buněčného jádra, CRP – C-reaktivní protein, EBER – malé RNA kódované virem Epsteina-Barrové, HHV-8 – humánní herpesvirus typu 8, LANA-1 – latent antigen of nuclear antigen 1, qPCR – kvantitativní polymerázová řetězová reakce, TCR – T cell receptor

ním T-lymfocytů, plazmocytů, imunoblastů a eozinofilů. Esenciálním znakem odlišujícím hyalinně vaskulární typ CD od plazmocelulárního typu UCD či MCD je nepřítomnost větších ploch plazmocytů. Lymfatické splavy/sinusy jsou při této jednotce spíše nenápadné či obliterované, pouzdro lymfatické uzliny je vazivově zesílené.

Podrobně se o histologických formách lze dočíst v publikacích od Fajgenbauma [26] a dalších [30,40] věnujících se diagnostice této nemoci.

Přehled doporučených vyšetření po zjištění diagnózy lokalizované CD či MCD je uveden v tab. 2. Vždy se doporučuje provést imunohistochemické vyšetření přítomnosti infekce HHV-8, která může být výjimečně i u lokalizované formy. V histologickém vyšetření se detekuje latency-associated nuclear antigen-1 (LANA-1) jako průkaz infekce a paralelně s tím probíhá detekce HHV-8, HIV a EB viremie metodou PCR. Klinické vyšetření se musí zaměřit na přítomnost příznaků systémové zánětlivé reakce a dále na retenci tekutiny (otoky dolních končetin), pleurální výpotky, ascites. Ve většině případů však jsou tato vyšetření negativní, protože onemocnění je laboratorně asymptomatické, jak tomu bylo i v popsaném případě [28].

## Diferenciální diagnostika

Histologicky je nutno vyloučit podobně se chovající afekce: thymom, folikulární lymfom, angioimunoblastický T lymfom. Také některé infekce (HIV) a autoimunitní nemoci mohou vytvořit lymfadenopatie podobné morfologické struktury, ale v těchto případech tyto struktury nejsou unicentrické [28]. Choroby, které mohou morfologicky připomínat UCD a které je třeba diferenciálně odlišit, jsou uvedeny v tab. 3.

Barvení cílené na podtřídu imunoglobulinu IgG4 popisuje někdy hraniční počet IgG4 pozitivních plazmocytů a v důsledku toho je diagnóza uzavírána jako CD / nemoc asociovaná s IgG4. Od roku 2010 postupně narůstá v databázi PubMed počet publikací o případech, kdy byly u jednoho pacienta prokázány jak známky nemoci asociované s IgG4, tak i CD. V obou případech se jedná o choroby lymfatického systému a v jejich etiopatogenezi hraje klíčovou roli porucha imunity.

V době, kdy obě nemoci byly léčeny anti-CD20 protilátkou, to nepředstavovalo problém. Ale v době, kdy se nemoc asociovaná s IgG4 léčí kombinacemi založenými na anti-CD20 protilátce a MCD zase anti-IL6 protilátkou, začalo odlišení těchto dvou nemocí získávat na důležitosti. V literatuře lze najít popis klinických, laboratorních a morfologických znaků, které by měly pomoci odlišit tyto jednotky [41–46]. Ale ne vždy je to možné a diagnóza bývá uzavřena jako CD / nemoc asociovaná s IgG4.

Po vyloučení jiných chorob a po potvrzení CD by měla následovat zobrazovací vyšetření s cílem určit, zda jde o solitární, či o mnohočetný proces, tedy vyšetření podobné jako u lymfomů: CT krku, hrudníku, břicha a pánve anebo provedení FDG-PET/CT. Cílem je rozlišení UCD od MCD a případná detekce jiných chorob. Podezření na UCD se zvyšuje v případě značného zvětšení jen jedné lymfatické uzliny nebo zvětšení více uzlin v jedné oblasti s mírným až intenzivním postkontrastním enhancementem při CT zobrazení. Podrobnou charakteristiku zobrazovacích znaků CD popsali Koukalová et al. [47] a Koa et al. [48].

**Tab. 3. Diferenciální diagnostika unicentrické Castlemanovy choroby.**

| **Nemoci, které morfologicky které mohou připomínat UCD, převzato z mezinárodního doporučení pro diagnostiku a léčbu UCD [17].** |
|---|
| **Infekční nemoci** |
| HIV-asociovaná lymfadenopatie |
| syfilis |
| infekce EBV |
| inflamatorní pseudotumor |
| **Neoplazie** |
| Hodgkinův lymfogranulom |
| nehodgkinské lymfomy |
| folikulární dendritický sarkom |
| plazmocytom |
| **Autoimunitní a další choroby** |
| systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, Feltyho syndrom |
| folikulární hyperplazie |
| autoimunitní lymfoproliferativní syndrom |
| HHV-8 asociovaná MCD nebo iMCD |

EBV – virus Epsteina-Barrové, HHV-8 – humánní herpesvirus typu 8, iMCD – idiopatická multicentrická Castlemanova choroba, UCD – unicentrická Castlemanova choroba

## Léčba UCD

Zásadní pro způsob léčby je zodpovězení otázky, zda je ložisko resekovatelné, nebo nikoliv. To je vždy subjektivní hodnocení operujícího chirurga. Jde o léčebný postup, který závisí na rozhodnutí chirurga, zda lze, či nelze operovat.

### *Resekovatelná UCD*

Již Castleman popsal kurativní operační léčbu a na tomto způsobu léčby se od dob prvních případů popsaných Castlemanem nic nezměnilo. Pokud se podaří kompletní resekce izolovaného ložiska, tak by měly vymizet veškeré patologické laboratorní abnormality, pokud vůbec byly přítomny, a případné symptomy. Dispenzieri et al. publikovali 91% 5leté přežití v sérii 53 operovaných pacientů [49].

Talat et al. popsali podobné výsledky operační léčby, dlouhodobé celkové přežití bylo > 90 % u skupiny 278 operovaných pacientů. V této práci již rozlišovali, zda předmětem resekce byla periferně, nebo centrálně lokalizovaná lymfadenopatie.

Ze skupiny s periferně lokalizovanou lymfadenopatií zemřel pouze jeden pacient z 68 (1,5 %) v návaznosti na výkon, důvod nebyl udán. Ze skupiny s centrálně lokalizovanou lymfadenopatií, u nichž byla provedena resekce ložiska UCD, zemřelo devět (6,1 %) ze 148 pacientů.

Pokud nebyly přítomny další symptomy, tak reziduální malé lymfatické uzliny v okolí resekovaného ložiska v průběhu sledování vymizely [38].

### *Neresekovatelná UCD*

Neresekovatelná ložiska jsou obvykle umístěna v mediastinu v blízkosti bronchů a velkých cév. Rozhodnutí, jak dále postupovat, závisí na tom, zda nelze operovat pro velký objem komprimující důležité struktury nebo pro systémovou zánětlivou odpověď [28,50].

#### Neresekovatelná UCD bez systémových zánětlivých projevů a bez příznaků komprese

Lymfadenopatie, které je nepříznaková, a přitom není resekovatelná, může zůstat dlouho stabilní či růst jen pozvolna. Zde je možné přistoupit ke sledování za předpokladu, že laboratorní parametry jsou v normě, pacient je bez příznaků a není pravděpodobné, že v dohledné době vzniknou příznaky z komprese důležitých orgánů a struktur těla. A samozřejmě rozhodnutí závisí na očekávané délce života konkrétního pacienta. V případě, že je pravděpodobné, že se brzy objeví příznaky z komprese, je nutno postupovat agresivněji, jako kdyby již komprese byla přítomna. Kontroly se zobrazovacími a laboratorními vyšetřeními se doporučuje provádět v ročních intervalech, stejně jako další vyšetření [28].

#### Neresekovatelná UCD s příznaky komprese

Parciální resekce je jistě jednou z možností. Ale pak musí následovat pečlivé sledování. Na základě popisů případů, kdy došlo ke zmenšení ložiska po podání rituximabu či rituximabu a kortikosteroidů a dalších léků (cyklofosfamidu), se doporučuje vyzkoušet tuto neoadjuvantní systémovou léčbu. Vyplývá to z předchozích případů i z poslední studie s 21 pacienty s neresekovatelnou UCD. Tito nemocní dostali steroidy, chemoterapii, rituximab nebo tocilizumab. U sedmi z nich se podařila kurativní resekce [43]. Ale i z dalších publikací vyplývá přínos této předoperační medikamentózní léčby [51–53].

Dle mínění citovaného doporučení se považuje za léčbu volby v této adjuvantní indikaci rituximab s kortikoidy v monoterapii nebo s přidáním cytostatika, obvykle cyklofosfamidu, anebo kombinovanou chemoterapií. Při nedostatečném efektu je možné vyzkoušet další alternativní léky s popsanou účinností u MCD. Předoperační léčba by měla zmenšit velikost UCD ložiska a to by pak mělo být totálně resekováno.

Naši předchozí pacienti s UCD byli řešeni vždy radikální operací. Pouze v jednom předchozím případě se jednalo o lokalizovanou formu, jejíž odstranění by vyžadovalo resekci duodena, tedy mutilující operaci. V tomto případě jsme použili léčbu rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem, tedy stejný režim, jaký jsme dříve používali pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie, než bendamustin nahradil cyklofosfamid. Infiltrace po ukončení této léčby totálně vymizela. Pacient ale přestal dojíždět na kontroly, takže jeho osud dále neznáme. Stejnou kombinaci jsme použili u této mladé ženy. Ta však měla pro nás nevysvětlenou nesnášenlivost cyklofosfamidu, a proto jsme jej nahradili bendamustinem, který naopak tolerovala bez jakýchkoliv nežádoucích účinků.

#### Neresekovatelná UCD s příznaky systémové zánětlivé reakce bez příznaků komprese

Případy, kdy UCD způsobuje systémové zánětlivé příznaky, jsou velmi vzácné, ale jsou v literatuře popsány. Tato systémová zánětlivá reakce je způsobena lokálně produkovaným Il-6 dle předchozích studií. Tento závěr vyplynul z případů, u nichž po totálním odstranění patologického ložiska UCD zcela

**Tab. 4. Radioterapie lokalizované unicentrické Castlemanovy choroby, počet pacientů, dávka a výsledky radioterapie.**

| Autor | Věk / muž, žena | Lokalizace | Rozměr (cm) | Dávka (Gy) | Léčebná odpověď | Sledování (měsíce) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Fitzpatrick et Brown [55] | 54 / muž | pánev | neuveden | 45 | PR | 24 |
| Nordstrom et al. [56] | 50 / žena | mezenterická | 7 × 7 | 27 | CR | 8 |
| Stokes et al. [57] | 45 / muž | paraspinální | neuveden | 39,6 | SD | 60 |
| Weisenburger et al. [58] | 51 / žena | mezenterická | 7 | 27 | PR | 15 |
| Massey et al. [59] | 15 / žena | mediastinum | neuveden | 30.4 | PR | 26 |
| Veldhuis et al. [60] | 62 / muž | pravá axila | neuveden | 40 | CR | 24 |
| Bowne et al. [61] | 30 / muž | pánev | 20 × 15 | 45 | MR | 24 |
| Chronowski et al. [62] | 38 / žena | retroperitoneum | 10 | 40 | CR | 17 |
| | 24 / žena | mediastinum | 9 | 39,6 | PR | 12 |
| | 37 / muž | mediastinum | 6 | 40 | CR | 20 |
| | 51 / žena | pravá axila | 4,4 | 39,6 | CR | 35 |
| Neuhof et Debus [63] | 24 / žena | mediastinum | 13 | 45 | SD | 12 |
| | 71 / muž | mediastinum | 10 | 45 | PD | 5 |
| | 38 / žena | krk | 3,9 | 40 | CR | 175 |
| Li et al. [64] | 55 / žena | mediastinum | 4,3 | 60 | PR | 8 |
| Matthiesen et al. [65] | 47 / žena | mediastinum | 5,5 × 4,6 | 43,2 | PR | 10 |
| Miranda et al. [66] | 33 / muž | levá plíce | 7,2 × 5,5 | 40 | PR | 36 |

CR – kompletní odpověď, MR – minimální odpověď, PD – progrese nemoci, PR – částečná odpověď, SD – stabilizace nemoci

vymizely zánětlivé příznaky. A protože léčba blokující účinek IL-6 má efekt u iMCD, tak se doporučuje i u pacientů s UCD se systémovou zánětlivou reakcí před provedením chirurgické i radioterapeutické léčby. Existují dva preparáty blokující účinek Il-6, tocilizumab a siltuximab. Pro léčbu Castlemanovy choroby však je v ČR, v Evropě a v USA registrován pouze siltuximab [54]. Pokud léčba blokující Il-6 je efektní a pacient je bez symptomů, je možno přistoupit k operaci. A pokud by operace nebyla z nějakého důvodu možná, tak jej lze ponechat na léčbě blokující účinky Il-6. Pokud při medikamentózní léčbě přetrvávají problémy způsobené UCD, je na zvážení radioterapie, pokud jsou stále kontraindikace operace [28].

**Neresekovatelná UCD i po medikamentózní léčbě**

Pacienti, u nichž nepomohla žádná z výše uvedených modalit, jsou kandidáti na radioterapii.

V tab. 4 uvádíme přehled publikací, jejichž autoři popisují vlastní zkušenost s léčbou UCD choroby radioterapií a použité dávky záření [55–66]. Recentní přehled zkušeností s radioterapií uvádějí Rodrigues et al. se závěrem, že místo radioterapie při léčbě UCD je tam, kde problém nelze vyřešit operací [67]. V případě použití radioterapie je nutno myslet na pozdní následky, a proto zvláště u mladých lidí je nutno její indikaci pečlivě uvážit anebo vyzkoušet jiné alternativy, u kterých byl popsán efekt v případě iMCD: kortikosteroidy, cyklosporin A, sirolimus, chemoterapie. Možnosti radiační léčby rozvádí knižní publikace Radiační onkologie [68].

## Intermediární forma CD

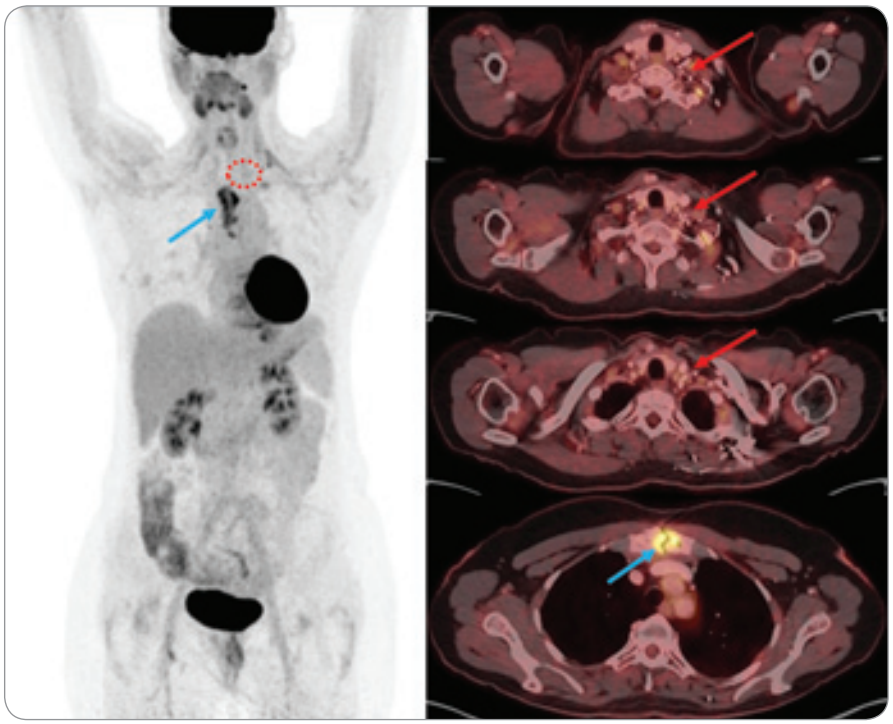
Intermediární forma je taková, která nesplňuje podmínky ani UCD, ani iMCD. Pacienti s intermediární formou mají obvykle postiženy dvě až tři sousedící lymfatické uzliny, ale obvykle nemají laboratorní abnormality. Tyto případy se popisují jako regionální či oligocentrická CD. Je jich málo a ty, co byly popsány, klinicky a histopatologicky odpovídají UCD [69]. Proto se v těchto případech doporučuje také operační odstranění nebo debulking operace. Pokud jsou však po debulking operaci systémové příznaky, doporučuje se léčba dle postupů pro iMCD.

## Průběh, prognóza a choroby, které jsou asociovány s UCD

Délku života UCD obvykle neovlivňuje, pokud se nevyskytne navazující závažná choroba. Pacienti s UCD mají ovšem vyšší riziko rozvoje paraneoplastického pemphigu, bronchiolitis obliterans, cévních neoplazií (angiosarkomů), sarkomů z folikulárních dendritických buněk a zřejmě i lymfomů [70–75].

## Sledování po léčbě

Po ukončení léčby UCD se doporučuje první kontrolní vyšetření po 3 měsících a následujících 5 let by se mělo



**Obr. 7. FDG-PET/CT kontrola potvrzující totální odstranění původního ložiska Castlemanovy choroby. 16. 10. 2024 proběhlo radikální odstranění ložiska Castlemanovy choroby z ministernotomie. Kontrolní FDG-PET/CT trupu bylo provedeno po 19. 3. 2025. Vlevo MIP projekce v černobílé barevné škále. Vpravo fúzované PET/CT řezy v axiální rovině 3× v místech původního nálezu (označení červeně) a s metabolicky aktivní jizvou po sternotomii (označení modře). Jizva po sternotomii může být aktivní i rok, poraněné svaly a měkké tkáně několik měsíců po operačním výkonu.**

provádět 1× ročně zobrazovací vyšetření k vyloučení recidivy nemoci a zároveň s tím laboratorní a klinické vyšetření. V následujících letech pak jen klinické a laboratorní vyšetření, pokud nevznikne podezření na recidivu, a tedy další indikace k zobrazovacímu vyšetření. Výše uvedené riziko pozdějšího výskytu dalších chorob, uvedených v přechozím odstavci, je důvodem pro nabídnutí dlouhodobé dispenzarizace pacientovi [28].

## Závěr

Diferenciální diagnostika lymfadenopatie je velmi obsáhlá a obtížná. Základem je vždy odebrání dostatečného materiálu pro histologickou diagnostiku. Obvykle patologové požadují celou exstirpovanou uzlinu, zde se však podařilo stanovit diagnózu z punkční biopsie. Léčba UCD je většinou úkol pro operatéra. Pokud je však ložisko příliš velké na bezpečné odstranění, je možnost jej zmenšit medikamentózní léčbou, což v našem případě umožnilo radikální operaci. Ale i po radikálním odstranění by tito pacienti měli být sledováni v centru, jehož lékaři jsou obeznámeni s riziky, které těmto osobám hrozí.

**Dedikace:** Článek vznik v souvislosti s institucionální podporou MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

**Podíl autorů:** MUDr. P. Opletal excelentním odběrem vzorku punkční biopsií umožnil MUDr. P. Fabianovi stanovit diagnózu UCD. Výše popsaná léčba umožnila doc. Horváthovi a jeho týmu kurativní operaci, jejíž výsledek potvrdil patolog MUDr. L. Frola. O velikosti tumoru jsme se orientovali dle hodnocení PET/CT zobrazení provedeném doc. Z. Řehákem a MUDr. R. Koukalovou. Všichni uvedení autoři se podíleli na tvorbě textu.

## Literatura


1. Castleman B, Towe VW. Case report of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises; Case No. 40351. N Engl J Med 1954; 251(10): 396–400. doi: 10.1056/NEJM195409022511008.
2. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956; 9(4): 822–830. doi: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822::aid-cncr2820090430>3.0.co;2-4.
3. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other localization. Cancer 1972; 29(3): 670–683. doi: 10.1002/1097-0142(197203)29:3<670::aid-cncr2820290321>3.0.co;2-#.
4. Gaba AR, Stein RS, Sweet DJ et al. Multicentric giant node hyperplasia. Amer J Clin Pathol 1978; 69(1): 86–90. doi: 10.1093/ajcp/69.1.86.
5. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. Blood 1995; 86(4): 1276–1280.
6. Chadbum A, Cesarman E, Nador RG et al. Kaposi's sarcoma – associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferations not associated with human immunodeficiency virus. Cancer 1997; 80(4): 788–797.
7. Riu P, Noël LH, Droz D et al. Glomerular involvement in lymphoproliferative disorders with hyperproduction of cytokines (Castleman, POEMS). Adv Nephrol Necke Hosp 2000; 30: 305–331.
8. Masaki Y, Nakajima A, Iwao H et al. Japanese variant of multicentric castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia – a report of two cases: is TAFRO syndrome (Castleman- Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? J Clin Exp Hematop 2013; 53(1): 79–85. doi: 10.3960/jslrt.53.79.
9. Kawabata H, Takai K, Kojima M et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome): a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly. J Clin Exp Hematop 2013; 53(1): 57–61. doi: 10.3960/jslrt.53.57.
10. Inoue M, Ankou M, Hua J et al. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A: a case report. J Clin Exp Hematop 2013; 53(1): 95–99. doi: 10.3960/jslrt.53.95.
11. Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L et al. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman's disease with TAFRO syndrome with pathophysiology targeted therapy – a case report. Exp Hematol Oncol 2015; 4(1): 3. doi: 10.1186/2162-3619-4-3.
12. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. Oncologist 2011; 16(9): 1316–1324. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0075.
13. Munshi N, Mehra M, van de Velde H et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. Leuk Lymphoma 2015; 56(5): 1252–1260. doi: 10.3109/10428194.2014.953145.
14. Caselli E, Padovani D, Di Carlo R et al. Parotid localized Castleman's disease and HHV-8 infection: a case report. Head Neck Surg 2008; 265(3): 377–380. doi: 10.1007/s00405-007-0453-3.
15. Krajc K, Miroševič Š, Sajovic J et al. Marital status and survival in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med 2023; 12(2): 1685–1708. doi: 10.1002/cam4.5003.
16. Ai L, Li N, Tan HL et al. Effects of marital status on survival of medullary thyroid cancer stratified by age. Cancer Med 2021; 10(24): 8829–8837. doi: 10.1002/cam4.4388.
17. Adam Z, Klimeš J, Pour L et al. Maligní onemocnění, psychika a stres. Praha: Grada Publishing 2019.
18. Pauwels P, Dal Cin P, Vlasveld LT et al. A chromosomal abnormality in hyaline vascular Castleman's disease: evidence for clonal proliferation of dysplastic stromal cells. Am J Surg Pathol 2000; 24(6): 882–888. doi: 10.1097/00000478-200006000-00016.

**19.** Smith D, Eichinger A, Rech A et al. Spatial and single cell mapping of Castleman disease reveals key stromal cell types and cytokine pathways. bioRxiv 2024; 9: 2024.09.09.609717. doi: 10.1101/2024.09.09.609717.
**20.** Shi X, Liao M, Yin X et al. Case report: the stroma-rich variant of Castleman's disease of hyaline-vascular type with atypical stromal cell proliferation and malignant potential: an exceptional rare case occurred in mediastinal lymph node. Front Oncol 2023; 13: 1008587. doi: 10.3389/fonc.2023.1008587.
**21.** Singh KI, Gollapudi S, Kumar J et al. Castleman disease with an associated stromal spindle cell proliferation, PDGFRB mutation and p53 expression: clonal origins of a rare disease. Front Oncol 2022; 12: 857606. doi: 10.3389/fonc.2022.857606.
**22.** Chang KC, Wang YC, Hung LY et al. Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. Mod Pathol 2014; 27(6): 823–831. doi: 10.1038/modpathol.2013.202.
**23.** Lyapichev KA, Sukswai N, Strati P et al. Unicentric Castleman disease, hyaline vascular variant, stromal rich, with increased plasma cells and a high level of serum IL-6: raising the diagnostic and therapeutic issues. Ann Diagn Pathol 2019; 43: 151398. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2019.08.002.
**24.** Li Z, Lan X, Li C et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. Leukemia 2019; 33(4): 1035–1038. doi: 10.1038/s41375-018-0323-6.
**25.** Cokelaere K, Debiec-Rychter M, De Wolf-Peeters C et al. Hyaline vascular Castleman's disease with HMGIC rearrangement in follicular dendritic cells: molecular evidence of mesenchymal tumorigenesis. Am J Surg Pathol 2002; 26(5): 662–669. doi: 10.1097/00000478-200205000-00013.
**26.** 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. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
**27.** 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. doi: 10.1182/blood-2018-07-862334.
**28.** 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003334.
**29.** Tóthová E, Fričová M, Sokol L. Castlemanova choroba. Hematol Transfuz 1993; 3(1): 19–26.
**30.** Fichtle J, Treška V, Šulc R et al. Castleman disease – unusual finding after operation of retroperitoneal tumor of young patient. Rozhl Chir 2016; 95(2): 91–94.
**31.** Škach J, Vytiska J, Gaalová R et al. Castlemanova choroba imitující tumor perikardu. Kaz Alergol Pneumol ORL 2014; 11(1): 3–7.
**32.** Zaválová Š, Jirák P, Syrůček M et al. Castlemanova choroba – mimicking a malignant lymphoma. Otorinolaryngol Foniatr 2014; 63(4): 246–250.
**33.** Szturz P, Plank L, Křístek J et al. Castlemanova choroba v obrazech. Postgrad Med 2014; 16(1): 81–88.
**34.** Rovenský J, Lee B, Kozák I. Castlemanova choroba – multicentrická angiofolikulární lymfoidní hyperplazie. Oftalmorevmatologie. Praha: Galén 2017: 221–226.
**35.** Penka I, Kala Z, Zetelová A et al. Castleman's disease – surgical treatment, case reports. Rozhl Chir 2016; 95(12): 457–461.
**36.** Jakubec P, Kolek V, Jakubcová T et al. Castlemanova nemoc – asymptomatický tumor mediastina. Studia Pneumol Phtiseol 2005; 65(4): 166–171.
**37.** Smolár M, Šutiak L, Mikolajčík A et al. Gastric lymphoma as a cause of massive bleeding in a patient with Castleman's disease. Rozhl Chir 2010; 89(5): 320–324.
**38.** Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. Ann Surg 2012; 255(4): 677–684. doi: 10.1097/SLA.0b013e318249dcdc.
**39.** Fayand A, Boutboul D, Galicier L et al. Epidemiology of Castleman disease associated with AA amyloidosis: description of 2 new cases and literature review. Amyloid 2019; 26(4): 197–202. doi: 10.1080/13506129.2019.1641078.
**40.** El Hussein S, Evans AG, Fang H et al. Unicentric Castleman disease: illustration of its morphologic spectrum and review of the differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2024; 148(1): 99–106. doi: 10.5858/arpa.2022-0404-RA.
**41.** Zhang X, Zhang P, Peng L et al. Clinical characteristics of a concurrent condition of IgG4-RD and Castleman's disease. Clin Rheumatol 2018; 37(12): 3387–3395. doi: 10.1007/s10067-018-4165-4.
**42.** Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y et al. Immunoglobulin G4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. Rheumatology 2022; 61(2): 490–501. doi: 10.1093/rheumatology/keab634.
**43.** Kinugawa Y, Uehara T, Iwaya M et al. IL-6 expression helps distinguish Castleman's disease from IgG4-related disease in the lung. BMC Pulm Med 2021; 21(1): 219. doi: 10.1186/s12890-021-01603-6.
**44.** Yoshimi R, Nakajima H. Idiopathic multicentric Castleman's disease as a mimicker of IgG4-related disease. Intern Med 2024. doi: 10.2169/internalmedicine.4793-24.
**45.** Kawano M, Hara S, Yachie A et al. HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease. Rheumatology 2021; 60(1): e3–e4. doi: 10.1093/rheumatology/keaa362.
**46.** Miglio M, Montanelli GA, Rossi FG et al. Connecting the dots in a case of multiple lymphadenopathies: IgG4--related disease or Castleman disease? Intern Emerg Med 2025; 20(1): 207–211. doi: 10.1007/s11739-024-03734-0.
**47.** Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z et al. FDG--PET/ CT for initial staging and response assessment in Castleman disease – retrospective single-center study of 29 cases. Klin Onkol 2021; 34(2): 120–127. doi: 10.48095/ccko2021120.
**48.** Koa B, Borja AJ, Fajgenbaum DC et al. Emerging role of 18F-FDG PET/CT in Castleman disease: a review. Insights Imaging 2021; 12(1): 35. doi: 10.1186/s13244-021-00963-1.
**49.** Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. Am J Hematol 2012; 87(11): 997–1002. doi: 10.1002/ajh.23291.
**50.** Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases. Br J Haematol 2019; 186(2): 269–273. doi: 10.1111/bjh.15921.
**51.** Mohan M, Meek JC, Meek ME et al. Combinatorial treatment for unresectable unicentric Castleman disease. Eur J Haematol 2021; 107(4): 484–488. doi: 10.1111/ejh.13685.
**52.** Bandera B, Ainsworth C, Shikle J et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. Chest 2010; 138(5): 1239–1241. doi: 10.1378/chest.09-2084.
**53.** Baek HJ, Kook H, Han DK et al. Unicentric Castleman disease relapsed after rituximab-CHOP chemotherapy or radiation therapy in an adolescent. J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34(5): e206–e208. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182352dc7.
**54.** 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. doi: 10.1002/hon.2420.
**55.** Fitzpatrick PJ, Brown TC. Angiofollicular lymph node hyperplasia. Can Med Assoc J 1968; 99(25): 1259–1262.
**56.** Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Plasma cell giant lymph node hyperplasia responding to radiation therapy. AJR Am J Roentgenol 1978; 130(1): 169–171. doi: 10.2214/ajr.130.1.169.
**57.** Stokes SH, Griffith RC, Thomas PR. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) associated with vertebral destruction. Cancer 1985; 56(4): 876–879. doi: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<876::aid-cncr2820560429>3.0.co;2-c.
**58.** Weisenburger DD, DeGowin RL, Gibson P et al. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after radiotherapy. Cancer 1979; 44(2): 457–462. doi: 10.1002/1097-0142(197908)44:2<457::aid-cncr2820440 212>3.0.co;2-4.
**59.** Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in an adolescent female. Clinical immunologic findings. Cancer 1991; 68(6): 1365–1372. doi: 10.1002/1097-0142(19910915)68:6<1365::aid-cncr2820680630>3.0.co;2-q.
**60.** Veldhuis GJ, van der Leest AH, de Wolf JT et al. A case of localized Castleman's disease with systemic involvement: treatment and pathogenetic aspects. Ann Hematol 1996; 73(1): 47–50. doi: 10.1007/s002770050201.
**61.** 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(3): 706–717. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<706::aid-cncr21>3.0.co;2-7.
**62.** Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. Cancer 2001; 92(3): 670–676. doi: 10.1002/1097-0142(20010801)92:3<670::aid-cncr1369>3.0.co;2-q.
**63.** Neuhof D, Debus J. Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease. Acta Oncol 2006; 45(8): 1126–1131. doi: 10.1080/02841860600812701.
**64.** Li YM, Liu PH, Zhang YH et al. Radiotherapy of unicentric mediastinal Castleman's disease. Chin J Cancer 2011; 30(5): 351–356. doi: 10.5732/cjc.010.10402.
**65.** Matthiesen C, Ramgopol R, Seavey J et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of unicentric Castlemans disease: a case report and review of the use of radiotherapy in the literature. Radiol Oncol 2012; 46(3): 265–270. doi: 10.2478/v10019-012-0008-0.
**66.** Miranda FA, Faria VH, Arruda GV et al. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. J Bras Pneumol 2013; 39(1): 116–118. doi: 10.1590/s1806-37132013000100019.
**67.** Rodriguez C, Rivera Rubi L, Menjivar O et al. The role of radiation therapy in unicentric Castleman disease: a case report. Cureus 2023; 15(11): e49687. doi: 10.7759/cureus.49687.
**68.** Šlampa P. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf 2021.
**69.** Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. Br J Haematol 2018; 180(2): 206–216. doi: 10.1111/bjh.15019.
**70.** Raza HA, Nokes BT, Rosenthal AC et al. Unicentric Castleman disease complicated by paraneoplastic bronchiolitis obliterans and pemphigus. Respir Med

Case Rep 2018; 25: 129–132. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.08.002.
**71.** Ohzono A, Sogame R, Li X et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. Br J Dermatol 2015; 173(6): 1447–1452. doi: 10.1111/bjd.14162.
**72.** Gerald W, Kostianovsky M, Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castleman's disease. Report of seven cases. Am J Surg Pathol 1990; 14(7): 603–614. doi: 10.1097/00000478-199007000-00001.
**73.** Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases. Br J Haematol 2019; 186(2): 269–273. doi: 10.1111/bjh.15921.
**74.** 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): 834–842. doi: 10.1111/bjh.13378.
**75.** Jain P, Milgrom SA, Patel KP et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. Br J Haematol 2017; 178(3): 403–412. doi: 10.1111/bjh.13378.