

• 罕见病专栏 •

特发性多中心型 Castleman 病的分型和治疗研究进展*

张路¹ 李剑¹



专家简介:李剑,现任北京协和医院血液内科科室主任,主任医师,博士生导师。中华医学会血液学分会委员,北京医师协会血液科医师分会副会长,《中华血液学杂志》编委,中国 Castleman 病协作组组长,中国少见浆细胞病协作组组长。科研方向主要集中在浆细胞疾病及血液罕见病的临床和基础研究。相关研究成果作为通讯作者(含共同)在 *Circulation*、*Blood* (2011,2019)、*Leukemia* (2017,2019,2021,2022) 等国际主流血液学期刊上发表 SCI 论文 80 余篇。

[摘要] 特发性多中心型 Castleman 病(idiopathic multicentric Castleman disease,iMCD)是一种罕见血液疾病。2017 年,国际 Castleman 病协作组(Castleman disease collaborative network,CDCN)在 *Blood* 杂志上发表了国际首个 iMCD 诊断共识,首次将该病分为 iMCD-NOS 和 iMCD-TAFRO 两个亚型,奠定了该病诊断和分型的基础。2018 年,CDCN 同样在 *Blood* 杂志上发表了全球首个 iMCD 治疗指南,奠定了白细胞介素-6 靶向治疗在该病中的重要地位。前述共识/指南发布以来,通过国内外研究者的持续努力,对该病的分型和治疗(尤其是非白细胞介素-6 为靶点的治疗)进行了新的探索。文章旨在回顾和介绍 iMCD 分型和治疗领域的研究进展。

[关键词] 特发性多中心型 Castleman 病;分型;治疗;研究进展

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2025.01.006

[中图分类号] R551.2 **[文献标志码]** A

Research progress in the classification and treatment of idiopathic multicentric Castleman disease

ZHANG Lu LI Jian

(Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: LI Jian, E-mail: lijian@pumch.cn

Abstract Idiopathic multicentric Castleman disease(iMCD) is a rare hematological disease. In 2017, Castleman disease collaborative network(CDCN) published the first international consensus on diagnostic criteria for iMCD which further classified this disease into iMCD-NOS and iMCD-TAFRO. In 2018, CDCN published the first international evidence-based treatment guidelines for iMCD which emphasized the role of interleukin-6(IL-6) targeted therapy. Since publication of these two excellent works in *Blood*, researchers worldwide have been contributing in the classification and treatment(especially therapy directed against targets other than IL-6-signaling pathway) of this rare disease. This review aims to give a brief delineation of progress in the classification and treatment of iMCD since 2018.

Key words idiopathic multicentric Castleman disease; classification; treatment; research progress

2017 年,国际 Castleman 病协作组(Castleman disease collaborative network,CDCN)在 *Blood* 杂

志上发布了国际首个特发性多中心型 Castleman 病(idiopathic multicentric Castleman disease,iMCD)的诊断共识^[1],首次将 iMCD 分为 iMCD-非特指(iMCD-not otherwise specified,iMCD-NOS)和 iMCD-TAFRO(T = thrombocytopenia, A = anasarca/ascites, F = reticulin fibrosis in bone mar-

*基金项目:中国医学科学院临床与转化医学研究专项(No:2023-I2M-C&T-B-045)

¹中国医学科学院北京协和医院血液内科(北京,100730)
通信作者:李剑,E-mail:lijian@pumch.cn

row, R = renal dysfunction, O = organomegaly)。2018 年, CDCN 又在该诊断共识的基础上, 发布了全球首个 iMCD 的治疗指南, 确立了白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 靶向治疗在 iMCD 的重要地位, 同时也首次引入了“重型”和“非重型”iMCD 的概念^[2]。根据该指南, iMCD 患者如果符合下述 5 条标准中 2 条及以上则考虑“重型”iMCD, 否则为“非重型”iMCD: ①美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 ≥ 2 分; ②eGFR < 30 mL/min/1.73 m²; ③重度水肿和 (或) 腹水、胸水、心包积液; ④血红蛋白 (Hb) ≤ 80 g/L; ⑤肺部受累或伴气促的间质性肺炎。患者的治疗路径也根据是否“重型”进一步展开: “非重型”患者一线考虑 IL-6 靶向治疗或利妥昔单抗治疗 (联合或不联合糖皮质激素); 而“重型”患者的一线治疗初始阶段需要在高频率的 IL-6 靶向治疗基础上联合大剂量糖皮质激素冲击治疗。对于复发/难治 iMCD 患者, 推荐包括利妥昔联合免疫调节治疗 (沙利度胺、环孢素、西罗莫司等) 或联合化疗。

距离前述的共识和指南的发布已有约 7 年。期间, 包括中国学者在内的世界各国研究者, 在 iMCD 的分型和治疗研究方面, 做出了新的探索。本文拟对国际诊断和治疗共识/指南发布后, iMCD 分型和治疗研究的进展进行梳理和总结。

1 iMCD 分型方面的进展

2021 年, 中国 Castleman 病协作组 (China Castleman disease network, CCDN) 推出了国内首个 Castleman 病诊断和治疗共识^[3], 参与共识讨论的专家指出有一类不符合国际共识 iMCD 定义的人类疱疹病毒-8 (human herpesvirus-8, HHV-8) 阴性多中心型 Castleman 病 (multicentric Castleman disease, MCD) 患者 (存在 ≥ 2 个淋巴结区域受累, 但没有全身症状和高炎症表现), 并将其定义为无症状性 MCD (asymptomatic MCD, aMCD)。2023 年, CCDN 发起的国内最大规模回顾性研究, 发现 aMCD 患者占有 HHV-8 阴性 MCD 的 19.3%, 是一批不容忽视的群体^[4]。2024 年, 中国学者描绘了 aMCD 患者的转归, 中位随访 46.5 个月, 仅有 5.3% 的 aMCD 患者转化为存在症状和实验室指标异常的 iMCD^[5], 提示该类患者可能不同于 iMCD, 需要单独视为一个 MCD 类型。由于对 aMCD 患者进行包括化疗在内的全身治疗, 并不能降低患者转化为 iMCD 的概率, 也并不降低死亡风险。因此识别出 aMCD 患者, 避免不必要的化疗, 具有较大的临床实践意义。

除了提出 aMCD 的概念, 中国学者还在 2023 年提出: 有必要在 CDCN 定义的 iMCD-NOS 患者群中, 额外定义一类具有特殊表现的 iMCD 患者 (病理类型为浆细胞型或混合型, 免疫球蛋白 G 水平升高, 血小板计数升高)^[6], 并将其定义为 iM-

CD-IPL (idiopathic plasmacytic lymphadenopathy)。研究发现, 此类患者并不少见, 占有 CCDN 定义 NOS 类型中的 45.2%。相比于不满足 IPL 标准的 NOS 患者, IPL 亚型的患者预后显著更好, 估计 5 年生存率可以高达 97% (而不满足 IPL 标准的 NOS 患者, 仅 85.5%)。研究还发现, CDCN 的“重型”“非重型”分类可能并不适合 iMCD-IPL 患者: 尽管根据 CDCN 标准, 31.1% 的 iMCD-IPL 患者被归为“重型”, 但此类患者在整体生存方面的数据并不劣于“非重型”的 iMCD-IPL 患者。前述证据支持将 IPL 亚型视为独立于 TA-FRO 和 NOS 亚型之外的一种新的 iMCD 亚型。

需要指出的是, 上述进展均在 iMCD 临床分型领域取得。自 2017 年 CDCN 诊断共识^[1] 发布至今, 病理分型方面暂无更新, 目前仍然根据淋巴结病理特点, 分为透明血管型、浆细胞型和混合型。国内 2021 年发布的 Castleman 病诊断与治疗共识^[3], 也仍沿用该病理分型体系。

2 iMCD 治疗领域的进展

2018 年 CDCN 治疗指南发布以来, 国内外学者在 iMCD 的治疗领域做出了许多有创新性的工作。研究探索工作主要集中在非 IL-6 靶向治疗领域, 也有新型 IL-6 靶向治疗相关探索。

2.1 mTOR 通路抑制剂

2019 年, 国外学者报道了 mTOR 通路在 iMCD 中的潜在价值, 以及西罗莫司 (mTOR 抑制剂) 在复发/难治 iMCD 中的作用^[7]。在这项探索性研究中, 3 例对 IL-6 靶向治疗无效的患者, 使用西罗莫司后, 均达到了持续缓解 (66 个月、19 个月、19 个月)。2024 年, 我们回顾性报道了 26 例接受包含西罗莫司方案治疗的复发/难治 iMCD 患者, 18 例患者 (69.2%) 获得了症状和生化缓解, 至下一线治疗的中位时间为 46.2 个月^[8]。以上研究均提示了西罗莫司在 iMCD 中的价值。国际上一项前瞻性单臂研究 (NCT03933904) 正在进行中, 有望更好地揭示西罗莫司对 iMCD 的治疗作用。

2.2 沙利度胺-环磷酰胺-泼尼松方案

2019 年, 一项纳入 25 例初治 iMCD 患者的前瞻性研究, 提示经沙利度胺-环磷酰胺-泼尼松 (TCP) 方案治疗后, 48% 的患者获得了缓解^[9]。该研究也是非 IL-6 靶向治疗 iMCD 领域的首个前瞻性研究。TCP 方案目前也是美国国立综合癌症网络 (national comprehensive cancer network, NCCN) 推荐的一线用药方案之一。

2.3 硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松方案

2021 年, 我们探索了硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松 (BCD) 方案在复发/难治 iMCD 患者中的应用价值^[10]。该研究纳入 24 例复发/难治 iMCD 患者, 采用 BCD 方案治疗后, 62.5% 的患者在 6 个月时获得了缓解, 展现出该方案对于 iMCD 的潜在价

值。2023 年,BCD 方案用于初治 iMCD 的前瞻性研究发表,这项纳入 30 例初治 iMCD 患者的研究中,24 周时的整体缓解率可达 70%^[11]。尤其值得指出的是,这项研究还纳入了 7 例 iMCD-TAFRO 患者,尽管此类患者往往被认为预后较差,但采用 BCD 方案后仍然有 86% 的患者获得了缓解。而且采用 BCD 方案治疗后,TAFRO 患者的生存曲线并不劣于 iMCD-NOS 患者。以上研究证实了 BCD 方案对于复发/难治 iMCD 和初治 iMCD 的有效性。

2.4 利妥昔单抗-硼替佐米-地塞米松方案

2023 年,国内学者报道了一项纳入 5 例患者的回顾性研究,所有患者使用利妥昔单抗-硼替佐米-地塞米松(RVD)方案后均获得了缓解^[12]。获得缓解的患者,停药后,经过中位 11 个月的随访,仍然能够获得持续缓解,提示了该方案在 iMCD 中的潜在价值。

2.5 布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

2023 年,我们报道了一项采用泽布替尼治疗复发/难治 iMCD 的前瞻性研究,虽然研究由于缺乏疗效在纳入 5 例患者后提前终止^[13]。但在第 12 周时,有 80% 的患者仍然保持疾病稳定状态,仍然给此类药物治疗该病留下了一定的后续研究空间。2024 年,我们报道了 1 例采用奥布替尼成功治疗 iMCD-IPL 亚型患者的案例,该患者在用药 3 个月时也是疾病稳定状态(未达到缓解标准),但持续用药 20 个月时达到了完全缓解,并持续至文章发表时(近 3 年)^[14]。2024 年,我们回顾了 10 例接受包含奥布替尼方案治疗的复发/难治 iMCD 患者(其中有 7 例 iMCD-IPL),整体有效率可达 70%,不过起效相对较慢:中位缓解时间为 9.8(5.9~20.5)个月^[15]。以上研究提示了布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂在 iMCD 中存在一定价值,可能尤其适合疾病进展相对缓慢/预后较好的 IPL 亚型。

2.6 其他治疗方案

国内外研究者也报道了一些 CD38 单抗、JAK 抑制剂成功治疗 iMCD 的个案。提示未来开展针对新靶点、新通路的药物临床研究的前景。例如,2022 年,我们报道了 1 例既往接受过多线治疗后疾病进展,但使用达雷妥尤单抗(CD38 单抗)联合地塞米松治疗方案后,再次达到持续缓解的个案^[16];2021 年,美国学者报道了芦可替尼(JAK 抑制剂)在 1 例既往接受过 IL-6 靶向治疗和化疗的儿童 iMCD 患者中,成功控制病情的案例^[17];2024 年,我们也报道了芦可替尼在 1 例成人 iMCD 患者中成功应用的案例^[18]。

2.7 新型 IL-6 靶向治疗相关探索

2023 年,我们在欧洲血液学年会上介绍了一种新的 IL-6 受体抗体的初步疗效和安全性数据^[19]。该研究前瞻性纳入了 9 例患者,第 8 周和

第 20 周时的有效率分别为 55.6% 和 100.0%,且没有发现 3 级以上的不良反应,再次夯实了 IL-6 靶向治疗在 iMCD 中的重要作用。

综上所述,CDCN 关于 iMCD 诊断和治疗的共识/指南^[1-2]对推动该病的规范化诊疗,起到了举足轻重的作用。近年来 iMCD 分类和治疗领域有了较大的进展,中国学者,尤其是 CCDN 参与成员单位的研究者,做出了非常重要的贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *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 [J]. *Blood*, 2018, 132(20):2115-2124.
- [3] 中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中国 Castleman 病协作组. 中国 Castleman 病诊断与治疗专家共识(2021 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(7):529-534.
- [4] Zhang L, Dong YJ, Peng HL, et al. A national, multicenter, retrospective study of Castleman disease in China implementing CDCN criteria [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 34:100720.
- [5] Zhang L, Liu QH, Zhou H, et al. Asymptomatic multicentric Castleman disease: a potential early stage of idiopathic MCD [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(21):5598-5602.
- [6] Gao YH, Liu YT, Zhang MY, et al. Idiopathic multicentric Castleman disease (iMCD)-idiopathic plasmacytic lymphadenopathy: A distinct subtype of iMCD-not otherwise specified with different clinical features and better survival[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(5):1830-1837.
- [7] Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(10):4451-4463.
- [8] Liu YT, Gao YH, Zhao H, et al. Sirolimus is effective for refractory/relapsed idiopathic multicentric Castleman disease: A single-center, retrospective study[J]. *Ann Hematol*, 2024, 103(10):4223-4230.
- [9] Zhang L, Zhao AL, Duan MH, et al. Phase 2 study using oral thalidomide-cyclophosphamide-prednisone for idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2019, 133(16):1720-1728.
- [10] Zhang L, Zhang MY, Cao XX, et al. A prospective, multicenter study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory iMCD[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(3):618-626.

(下转第 50 页)

情,改善了患者预后。该病例证实了司妥昔单抗在临床实际应用中的有效性及安全性。但在诊治 iMCD 过程中需注意识别重型 iMCD,该类患者预后差,且司妥昔单抗可能疗效不佳,需密切评估,必要时尽快更换治疗方案。但对 R/R iMCD,目前仍无标准二线方案,值得我们进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chan JY, Loh JW, Lim JQ, et al. Single-cell landscape of idiopathic multicentric Castleman disease in identical twins[J]. *Blood*, 2024, 143(18):1837-1844.
- [2] Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease[J]. *Blood*, 2020, 135(16):1353-1364.
- [3] Haap M, Wiefels J, Horger M, et al. Clinical, laboratory and imaging findings in Castleman's disease-The subtype decides[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3):225-234.
- [4] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2017, 129(12):1646-1657.
- [5] González García A, Fernández-Martin J, Robles Marhuenda Á. Idiopathic multicentric castleman disease and associated autoimmune and autoinflammatory conditions: practical guidance for diagnosis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2023, 62(4):1426-1435.
- [6] Pelliccia S, Rogges E, Cardoni A, et al. The application of a multidisciplinary approach in the diagnosis of Castleman disease and Castleman-like lymphadenopathies; A 20-year retrospective analysis of clinical and pathological features[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(2):534-547.
- [7] van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Blood*, 2018, 132(20):2115-2124.
- [8] Min GJ, Jeon YW, Park SS, et al. The clinical, laboratory, and radiologic improvement due to siltuximab treatment in idiopathic multicentric Castleman's disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(2):424-432.
- [9] Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients With Multicentric Castleman Disease[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(19):4294-4304.
- [10] van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9):966-974.
- [11] Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(2):220-226.
- [12] Zhang L, Zhang MY, Cao XX, et al. A prospective, multicenter study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory iMCD[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(3):618-626.
- (收稿日期:2024-11-27)
- (上接第 33 页)
- [11] Zhao H, Zhang MY, Shen KN, et al. A phase 2 prospective study of bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed iMCD[J]. *Blood*, 2023, 141(21):2654-2657.
- [12] Yin X, Liu Y, Zhong C, et al. Rituximab-bortezomib-dexamethasone induce high response rates in iMCD in clinical practice[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203(5):803-806.
- [13] Zhang L, Gao YH, Li SY, et al. A prospective study of zanubrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory idiopathic multicentric Castleman disease[J]. *Int J Hematol*, 2024, 119(6):631-637.
- [14] Gao YH, Duan MH, Li J, et al. Successful treatment of relapsed idiopathic multicentric Castleman disease-idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with orelabrutinib monotherapy; A case report[J]. *Br J Haematol*, 2024, 205(3):1208-1211.
- [15] Gao YH, Li SY, Dang Y, et al. Efficacy and safety of orelabrutinib in relapsed/refractory idiopathic multicentric Castleman disease: A single-centre, retrospective study[J]. *Br J Haematol*, 2024.
- [16] Shi Y, Li J, Zhang L. Daratumumab for the treatment of refractory idiopathic multicentric Castleman disease: a case report[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(11):2529-2531.
- [17] Lust H, Gong S, Remiker A, et al. Idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO clinical subtype responsive to IL-6/JAK inhibition; A pediatric case series [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68(10):e29261.
- [18] Gao YH, Duan MH, Li J, et al. Ruxolitinib for the Treatment of Refractory Idiopathic Multicentric Castleman Disease: A Case Report[J]. *Turk J Haematol*, 2024, 41(1):61-63.
- [19] Zhang L, Dong YJ, Gong XM, et al. A prospective trial of a novel recombinant humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody injection (VDJ001) in idiopathic multicentric Castleman disease: the preliminary results[J]. *HemaSphere*, 2023, 7(S3):e415148a.
- (收稿日期:2024-10-21)