

Castleman病的诊疗进展

刘海玲 范磊 李建勇

南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院血液科 210029

通信作者:范磊,Email:fanlei3014@126.com

基金项目:江苏省优秀青年基金(BK20160099);江苏省六大高峰人才(2015-WSN-050)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.017

Progress in the diagnosis and treatment of Castleman disease

Liu Hailing, Fan Lei, Li Jianyong

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Fan Lei, Email: fanlei3014@126.com

Castleman病(Castleman disease,CD)又称巨大淋巴结增生症或血管滤泡性淋巴瘤组织增生,是一组罕见的、性质未定的慢性淋巴结增生性疾病,发病率约为1/50 000^[1],2018年5月被收录于中国《第一批罕见病目录》。CD具有高度异质性,根据病灶分布情况分为单中心型CD(unicentric Castleman disease,UCD)和多中心型CD(multicentric Castleman disease,MCD),后者基于人类疱疹病毒-8(HHV-8)及人类免疫缺陷病毒(HIV)的感染状态再细分为HHV-8相关性MCD和特发性MCD(idiopathic multicentric Castleman disease,iMCD)。TAFRO综合征^[2]于2010年由日本学者Takai首次发现并报道,目前被认为是iMCD的一个特殊亚型。本文主要就该病近年基础研究和临床进展进行综述。

一、病因和发病机制

CD确切病因和发病机制尚未完全明确,目前认为细胞因子IL-6与该病关系最为密切。研究发现CD患者体内存在IL-6受体的多态性,血清中可溶性IL-6受体表达上调,且大约34%的患者抗IL-6治疗有效,治疗后IL-6水平也较前有所改善^[3-4]。但CD是一组异质性很大的疾病,每一种分类的具体机制都需单独讨论。研究认为UCD是一种来源于淋巴结间质细胞的单克隆增殖性疾病,Li等^[5]在非造血基质细胞中发现了PDGFR β 的重现性基因突变也提示其可能来源于间质细胞或滤泡树突状细胞。HHV-8又称卡波西肉瘤(KS)相关疱疹病毒(KSHV),是HHV-8相关性MCD的直接病因,最常见于HIV或其他原因导致的免疫缺陷患者,其机体环境使HHV-8能够逃避宿主免疫。结合目前研究,其可能机制是病毒编码IL-6类似物(vIL-6)刺激B细胞增殖,促进患者自身IL-6(hIL-6)的过度分泌和激活核因子 κ B(NF- κ B)的活性增高,从而诱导内皮细胞和炎性细胞分泌hIL-6形成正反馈循环^[6]。Chen等^[7]通过激活NF- κ B和转录激活因子3(STAT3)确定KSHV miRNA K12-1(miR-K12-1)是一种新型病毒癌基因,miR-K12-1/NF- κ B/IL-6/STAT 3是KSHV

肿瘤发生发展的致癌通路。但我国HHV-8感染率较低,约占9%^[8],国内尚无流行病学证据支持HHV-8与CD的相关性。EB病毒(EBV)也属于疱疹病毒家族,曾有学者认为其与CD的发病有关,Nabel等^[9]在CD患者标本中也观察到EBV感染,但其病毒载量并无临床意义,该研究认为EBV不是CD的致病驱动因素,两者之间无明显相关性。iMCD是一种排他性诊断,与HHV-8、HIV感染无关,占我国CD患者的绝大部分。Castleman病国际工作组(CDCN)对344例iMCD患者进行分层和评估后提出了4种病因学假说:自身免疫性疾病、自身炎症性疾病、恶性肿瘤和感染性疾病^[10]。大约有2/3的iMCD患者对抗IL-6治疗无效,为确定这部分患者发病机制中的潜在因素,Pierson等^[11]报道了6例iMCD患者的1129种血浆蛋白,结果显示趋化因子CXCL 13在细胞因子中所占比例最大,此外,IL-1、IL-2、IL-10、TNF- α 和VEGF等均被发现在CD患者体内有异常表达,提示该疾病可能涉及多种细胞因子驱动。TAFRO综合征是iMCD的独特亚型,与细胞因子风暴相关,患者多合并免疫功能异常,感染可能是其诱因^[2]。关于细胞类型方面,有研究发现部分iMCD患者对B细胞去除治疗有反应,但是无反应者及IL-2受体的发现提示了其他细胞类型尤其是T细胞的可能作用^[12]。在2018年美国血液学会年会(ASH)上,Shilling和Langan的报道也支持了T细胞和B细胞在iMCD疾病中的激活作用,且为了进一步探索iMCD中细胞因子的来源,Wing等结合了组织细胞形态学和细胞因子原位杂交技术,发现滤泡树突状细胞、内皮细胞和浆细胞是潜在的高细胞因子来源细胞。

二、临床表现

CD临床表现多样,无痛性淋巴结肿大最常见。UCD为单一淋巴结区域受累,多见于20~30岁年轻患者,生物学行为呈惰性,预后较好。MCD常发生于40~60岁中老年患者,表现为多个区域淋巴结肿大,具有转化为浆细胞瘤或淋

巴瘤的倾向,部分患者甚至产生细胞因子风暴,伴发热、乏力、盗汗、消瘦等显著的全身症状,最终导致多器官功能衰竭。TAFRO综合征临床症状更为严重,以血小板减少、全身水肿、骨髓纤维化、肾功能不全、肝脾肿大为特征性表现^[2]。

CD可有多种合并症,以MCD多见。董玉君等^[13]对53例CD患者进行回顾性分析发现32例有合并症,占60.4%,受累器官包括皮肤、内脏、血液和其他系统等,临床表现为多浆膜腔积液、肾功能不全、甲状腺功能减退、干燥综合征、闭塞性毛细支气管炎(BO)、副肿瘤性天疱疮(PNP)、缩窄性心包炎、自身免疫性溶血性贫血、血小板减少等。少数患者还伴有肝脾肿大、内分泌疾病、皮肤变化等类似POEMS综合征表现,但无浆细胞克隆和周围神经病变^[14],与典型的POEMS综合征相比,这些患者IL-6升高显著,病程呈高度侵袭性,易合并感染及淋巴瘤转化,预后更差^[9]。以往将此型患者诊断为CD伴有POEMS综合征,但目前认为POEMS综合征中单克隆浆细胞产生的细胞因子可能与CD发生有关,故将此型患者称为POEMS综合征相关的CD^[10]。CD合并PNP更为罕见,常累及呼吸系统,可进展为BO导致呼吸衰竭而死亡。PNP和肾功能损害是影响CD患者生存的独立预后不良因素^[15]。

三、诊断和鉴别诊断

病理组织学是诊断CD的关键,通常分为透明血管型(HV型)、浆细胞型(PC型)和混合型(Mix型)三类^[16]。HV型多见于UCD患者,镜下主要表现为滤泡发育不良、生发中心退变、外套区增宽、淋巴窦消失或纤维化等,呈“洋葱皮样”结构,另一特征是滤泡间区内高内皮血管增生伴透明样变,可穿入生发中心,呈“棒棒糖样”外观。PC型多见于MCD患者,病理以滤泡增生和浆细胞浸润为主要特征,滤泡间区的透明血管及洋葱皮样排列较少,淋巴窦保留。混合型较少,兼具上述二者特征。Dispenzieri等^[17]对113例CD患者的临床资料统计得出,UCD-HV型占38%,UCD-PC型占7%,UCD-Mix型占2%,MCD-PC型占41%,MCD-HV型占10%,MCD-Mix型占2%。有研究表明病理分型和临床合并症之间也有一定的联系,合并PNP及BO的CD患者以HV型及Mix型为主,而合并其他脏器损伤的患者以PC型及Mix型多见,具体机制仍有待阐明^[13]。CD的临床及病理表现具有多样性,需与其他可导致淋巴结肿大的疾病相鉴别,主要包括感染性疾病(HHV-8、HIV、弓形虫病、EBV、结核菌等)、自身免疫性或自身炎症性疾病(系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、成人Still病、幼年特发性关节炎、自身免疫性淋巴细胞增生综合征等)以及肿瘤性疾病(淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、滤泡树突状细胞肉瘤、POEMS综合征等)。基于此,2017年CDCN工作组提出了iMCD的诊断标准^[18]:2项主要标准、2项及以上次要标准(至少包括一项异常的实验室指标)、排除其他与CD相似且易混淆的疾病等(表1)。值得注意的是,病理诊断为CD但伴有明确的感染、肿瘤、自身免疫性疾病的病例应诊断为CD样疾病,而非CD。

四、治疗及预后

1. UCD:UCD一般通过手术完整切除病灶可达到长期

表1 特发性多中心型Castleman病的诊断标准^[18]

主要标准	
病理组织学	萎缩或退化的生发中心(>2级)伴套区增宽,呈同心圆样表现(“洋葱皮样”外观) 滤泡树突状细胞明显增生 滤泡间区高内皮血管增生伴血管长入生发中心(“棒棒糖样”外观) 滤泡间区各级浆细胞呈片状增生(>2级) 生发中心增多
淋巴结肿大	多部位淋巴结肿大(短径>2 cm)
次要标准	
临床表现	B症状 肝脏或脾脏肿大 积液或水肿 淋巴细胞性间质性肺炎 多发性樱桃红血管瘤或紫红色丘疹
实验室指标	C反应蛋白升高和低白蛋白血症 贫血 血小板减少或血小板增多症 肾功能不全或蛋白尿 多克隆性高γ球蛋白血症
排除标准	
	感染性疾病(HHV-8、HIV、弓形虫病、EBV、CMV) 自身免疫性或自身炎症性疾病(系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、成人Still病、幼年特发性关节炎、自身免疫性淋巴细胞增生综合征) 肿瘤(淋巴瘤、多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、滤泡树突状细胞肉瘤、POEMS综合征)

生存,在不能全切的情况下,部分切除可以降低复发率。有学者利用该病淋巴结高度血管化的特性采取栓塞治疗取得较好疗效。若存在手术禁忌证,可考虑单纯或联合放疗。一项针对71例UCD患者治疗方案的回顾性研究显示^[19]:中位随访22个月,5年总生存(OS)率为98.4%,虽然手术被认为是标准治疗,但该研究中只有38例(54%)患者接受了一线手术切除,其中95%治愈。21例患者采用非手术方案,包括放疗、化疗、血管栓塞、靶向药物治疗等,有效率达55%。由于相关不良反应,放射治疗仅用于8例,4例完全缓解(CR),4例部分缓解(PR)。对13例无症状患者进行长期的观察随访,11例患者疾病稳定长达17年。

2. iMCD:西妥昔单抗(Siltuximab)是抗人IL-6受体的人源化单克隆抗体,能有效阻断IL-6信号通路。一项临床试验将79例iMCD患者随机分配给西妥昔单抗组和安慰剂组,结果显示有34%(1例CR,17例PR)的西妥昔单抗组患者获得持久的临床疗效,安慰剂组患者均无反应,且两组不良事件的发生率相似,提示西妥昔单抗具有良好的安全性和有效性^[3]。基于此项研究,西妥昔单抗获得FDA批准用于治疗iMCD患者。2019年ASH也报道了56例iMCD患者,其使用西妥昔单抗治疗的反应率高达63%,优于前文数据。但仍有部分iMCD患者抗IL-6治疗无效,为建立一个疗效预测模型,Morra等^[20]对iMCD患者的38个基线实验室参数进行分析后发现,与西妥昔单抗反应性有关的参数(纤维蛋白原、

免疫球蛋白G、血红蛋白、C反应蛋白)都与IL-6和急性炎症有关,提示具有炎症反应的iMCD患者可优先考虑西妥昔单抗治疗。托珠单抗(Tocilizumab)是重组的人源化抗IL-6单克隆抗体,一项多中心前瞻性II期研究共纳入了28例MCD患者,经托珠单抗治疗16周后,23例患者(基线淋巴结直径 ≥ 10 mm)中有10例淋巴结直径缩至10 mm以下,同时18例(64.3%)和20例(71.4%)患者C反应蛋白和纤维蛋白原完全恢复正常,生化指标、抗核抗体、肝脾肿大、营养状况等均有改善^[21]。故有学者提出,针对IL-6信号通路的西妥昔单抗或托珠单抗,无论是否合并使用类固醇激素,均为iMCD首选一线治疗方案。

利妥昔单抗(Rituximab)是一种人鼠嵌合抗CD20单克隆抗体。研究显示,利妥昔单抗单药或联合用药作为一线方案治疗iMCD患者的CR率和PR率分别为20%和48%,虽然西妥昔单抗组较利妥昔单抗组有更好的生存趋势,但两者无进展生存(PFS)率的差异无统计学意义^[22]。Dong等^[23]对27例iMCD患者进行回顾性分析发现利妥昔单抗和环磷酰胺方案总有效率为55.5%(CR率33.3%,PR率22.2%),5年OS率为81%,5年PFS率为43%,14例复发难治型iMCD的总有效率为42.9%(CR率14.3%,PR率28.6%),提示在西妥昔单抗无效的iMCD病例中,可考虑以利妥昔单抗为基础的治疗方案。

西罗莫司通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的激酶活性发挥抗肿瘤作用。Fajgenbaum等^[24]对3例抗IL-6治疗无效的TAFRO综合征患者进行研究发现其PI3K/Akt/mTOR通路活性增高,予西罗莫司治疗后3例患者均有应答,病情持续缓解时间分别为66个月、19个月和19个月,该研究提示PI3K/Akt/mTOR信号通路可能是难治性iMCD的药物靶点。Zhang等^[25]纳入了25例初诊iMCD患者,使用TCP(沙利度胺+环磷酰胺+泼尼松)方案口服治疗,其中48%的患者达到了持续的肿瘤和症状学缓解,12%疾病稳定,40%治疗失败,1年OS率为88%,1年PFS率为60%,所有患者治疗后症状评分、IL-6、血红蛋白、红细胞沉降率、白蛋白等均有显著改善($P < 0.05$),TCP方案为iMCD的治疗提供了新的化疗选择。

免疫调节剂或免疫抑制剂等多为非重症iMCD患者的三线用药,包括环孢素A、沙利度胺、来那度胺、硼替佐米、IL-1受体拮抗剂、维甲酸衍生物和 α -干扰素等,部分病例报告提示这些药物不良反应较化疗药物小,有相似的疗效^[26]。非重症iMCD患者应避免使用细胞毒性药物,对西妥昔单抗联合大剂量类固醇激素治疗1周后仍无改善的重症iMCD患者,应尽早考虑多药化疗以避免过度激活的免疫系统引起细胞因子风暴,其化疗方案的选择多基于恶性淋巴瘤的治疗经验,最常用的方案包括COP(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、CVAD(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+地塞米松)、BCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)等。

3. HHV-8相关性MCD:HHV-8感染淋巴结套区B细胞

是HHV-8相关性MCD主要致病因素,这些被感染的细胞均不同程度地表达CD20。Bower等^[27]对21例新诊断的HIV(+)/HHV-8(+)/MCD患者采用了基于利妥昔单抗的治疗方案,2年和5年OS率分别为94%和90%,优于未接受利妥昔单抗治疗的患者(2年和5年OS率分别为42%和33%)。此外,利妥昔单抗可降低HIV(+)/HHV-8(+)/MCD患者患淋巴瘤风险,一项单中心前瞻性队列研究共纳入了113例初诊HIV(+)/HHV-8(+)/MCD患者,中位随访4.2年,无利妥昔单抗组(65例)发生淋巴瘤17例(6.96%),利妥昔单抗组(48例)发生淋巴瘤1例(0.42%),后者淋巴瘤发病风险显著降低^[28]。但使用利妥昔单抗可能诱发或加重KS,具体机制尚不明确。Uldrick等^[29]对17例有症状的HHV-8相关性MCD患者进行R-Dox(利妥昔单抗+脂质体阿霉素)方案治疗,其中1例出现皮肤KS,3年PFS率和OS率分别为69%和81%,患者的HHV-8病毒载量、病毒IL-6、人IL-6等随着治疗时间的延长而降低,提示R-Dox方案对有症状的HHV-8相关性MCD有效,对并发KS的患者也可能有效。Pria等^[30]对84例患者进行疾病危险分层,52例低风险患者予利妥昔单抗单药治疗,32例高风险患者予利妥昔单抗联合依托泊苷治疗,2年和5年OS率为91%和88%,2年和5年无复发生存率为89%和82%,提示利妥昔单抗联合依托泊苷治疗可用于高风险HHV-8相关性MCD患者。抑制HHV-8复制是治疗HHV-8相关性MCD的另一种方法,Uldrick等^[31]纳入了14例有症状的HIV(+)/HHV-8(+)/MCD患者,予口服大剂量齐多夫定及伐昔洛韦治疗,中位PFS期为6个月,1年OS率为86%,且患者的炎症指标、白介素和KSHV病毒载量等均有明显改善。

五、小结

CD临床属于罕见病范畴,病因和发病机制尚未完全明确,IL-6和HHV-8被认为与疾病发生发展关系密切,由其衍生的抗IL-6靶向治疗和抗HHV-8病毒治疗在临床上取得较好疗效。综合目前研究CD是一组高度异质性疾病,不同CD亚型存在不同的病因和发病机制,依据疾病类型和严重程度进行分层治疗显得尤为重要,如手术切除是UCD患者的标准方案,不能完全切除时可辅以放疗等手段;抗IL-6治疗在iMCD患者中处于一线地位,难治的非重症患者可考虑利妥昔单抗、西罗莫司、TCP方案化疗等替代方案,重症患者应尽早考虑联合化疗防止细胞因子风暴;HHV-8相关性MCD的治疗方案主要包括CD20靶向治疗和抗病毒复制治疗。由于发病率低,该病的诊疗模式尚不成熟,应加强对CD机制的进一步研究,从而为指导临床治疗提供有效依据。

参考文献

- [1] 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 [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (5):1252-1260. DOI:10.3109/10428194.2014.953145.
- [2] Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, et al. Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease?[J]. *Am J*

- Hematol, 2019. DOI:10.1002/ajh.25554.
- [3] van Rhee F, Wong R S, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.
- [4] 赖玉梅, 李敏, 刘翠琴, 等. IL-6在Castleman病中的表达及其临床病理学意义分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5):404-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.010.
- [5] Li Z, Lan X, Li C, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease [J]. *Leukemia*, 2019, 33 (4):1035-1038. DOI:10.1038/s41375-018-0323-6.
- [6] Suda T, Katano H, Delsol G, et al. HHV-8 infection status of AIDS-unrelated and AIDS-associated multicentric Castleman's disease [J]. *Pathol Int*, 2001, 51 (9):671- 679. DOI:10.1046/j.1440-1827.2001.01266.x.
- [7] Chen M, Sun F, Han L, et al. Kaposi's sarcoma herpesvirus (KSHV) microRNA K12-1 functions as an oncogene by activating NF-kappaB/IL-6/STAT3 signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (22):33363-33373. DOI:10.18632/oncotarget.9221.
- [8] 付荣, 余谨, 余琴, 等. 中国普通人群中HHV-8阳性率Meta分析[J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(2):334-338.
- [9] Nabel CS, Sameroff S, Shilling D, et al. Virome capture sequencing does not identify active viral infection in unicentric and idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (6):e218660. DOI:10.1371/journal.pone.0218660.
- [10] 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. DOI:10.1182/blood-2018-07-862334.
- [11] Pierson SK, Stonestrom AJ, Shilling D, et al. Plasma proteomics identifies a 'chemokine storm' in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (7):902-912. DOI: 10.1002/ajh.25123.
- [12] Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3 (4):e163- e175. DOI:10.1016/S2352- 3026 (16)00006-5.
- [13] 董玉君, 王仁贵, 陈喜雪, 等. Castleman病临床及病理类型与合并症关系分析:单中心大宗病例观察[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30 (4): 255- 259. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.04.011.
- [14] 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. DOI:10.1182/blood-2016-10-746933.
- [15] 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 [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169 (6):834-842. DOI: 10.1111/bjh.13378.
- [16] Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32 (1):37- 52. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.004.
- [17] Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(11): 997-1002. DOI:10.1002/ajh.23291.
- [18] 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. DOI:10.1182/blood-2016-10-746933.
- [19] Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S, et al. Treatment and outcome of Unicentric Castleman Disease: a retrospective analysis of 71 cases [J]. *Br J Haematol*, 2019, 186 (2):269- 273. DOI: 10.1111/bjh.15921.
- [20] Morra DE, Pierson SK, Shilling D, et al. Predictors of response to anti-IL6 monoclonal antibody therapy (siltuximab) in idiopathic multicentric Castleman disease: secondary analyses of phase II clinical trial data [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(2):232-241. DOI:10.1111/bjh.15588.
- [21] Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin- 6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2005, 106 (8):2627- 2632. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4602.
- [22] Yu L, Tu M, Cortes J, et al. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease [J]. *Blood*, 2017, 129(12):1658-1668. DOI:10.1182/blood-2016-11-748855.
- [23] Dong Y, Zhang L, Nong L, et al. Effectiveness of rituximab-containing treatment regimens in idiopathic multicentric Castleman disease [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (9):1641- 1647. DOI:10.1007/s00277-018-3347-0.
- [24] 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, 130:4451-4463. DOI:10.1172/JCI126091.
- [25] 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. DOI:10.1182/blood-2018-11-884577.
- [26] 薛玉娟, 张乐萍, 程翼飞. 儿童多中心型混合型Castleman病一例[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10):869. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.010.
- [27] Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical Features and Outcome in HIV- Associated Multicentric Castleman's Disease [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (18):2481- 2486. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1909.
- [28] Gerard L, Michot JM, Burcheri S, et al. Rituximab decreases the risk of lymphoma in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2012, 119(10):2228-2233. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376012.
- [29] Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV- infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease [J]. *Blood*, 2014, 124 (24):3544-3552. DOI:10.1182/blood-2014-07-586800.
- [30] Pria AD, Pinato D, Roe J, et al. Relapse of HHV8-positive multicentric Castleman disease following rituximab-based therapy in HIV- positive patients [J]. *Blood*, 2017, 129 (15):2143- 2147. DOI:10.1182/blood-2016-10-747477.
- [31] Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K, et al. High-dose zidovudine plus valganciclovir for Kaposi sarcoma herpesvirus-associated multicentric Castleman disease: a pilot study of virus-activated cytotoxic therapy [J]. *Blood*, 2011, 117(26): 6977-6986. DOI:10.1182/blood-2010-11-317610.

(收稿日期:2019-11-19)

(本文编辑:律琦)