



UNIKLINIK
KÖLN



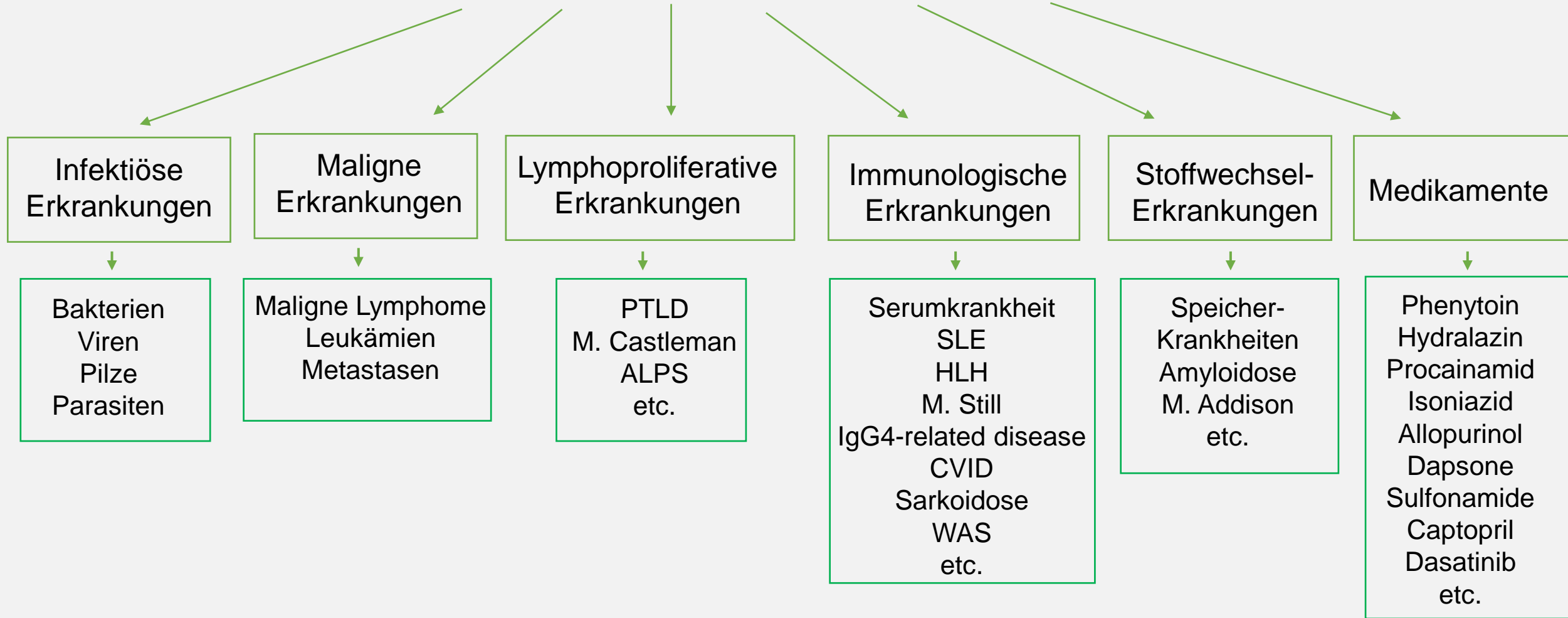
Morbus Castleman

„Eine sehr seltene Lymphomerkrankung“

Prof. Dr. Kai Hübel

13. Juli 2021

Der vergrößerte Lymphknoten



ALPS: autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom

CVID: variables Immundefektsyndrom

HLH: hämophagozytische Lymphohistiozytose

PTLD: Posttransplant lymphoproliferative Erkrankung

SLE: systemischer Lupus erythematoses

WAS: Wiskott-Aldrich-Syndrom



1954: Erstbeschreibung durch Benjamin Castleman



Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231
B CASTLEMAN, V W TOWNE

„Eine eigenartige Form der Lymphknotenvergrößerung“



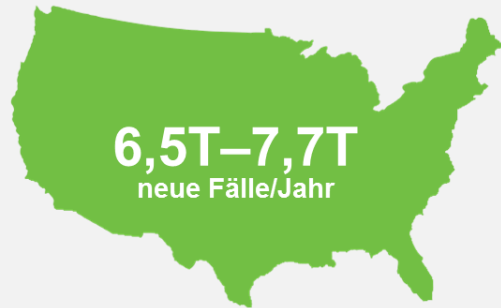
Bildquelle: Massachusetts General Hospital

Morbus Castleman (Castleman-Krankheit) ist eine heterogene Gruppe von Tumoren der Lymphknoten, die auch als angiofollikuläre Lymphknoten-Hyperplasie oder Riesenlymphknoten-Hyperplasie bezeichnet werden.



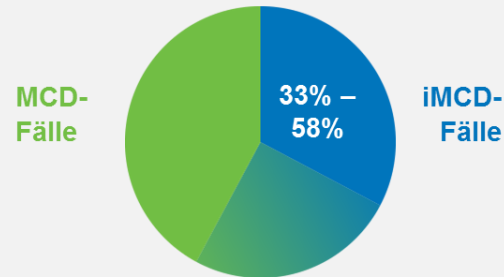
Häufigkeit des M. Castleman

US-Inzidenz



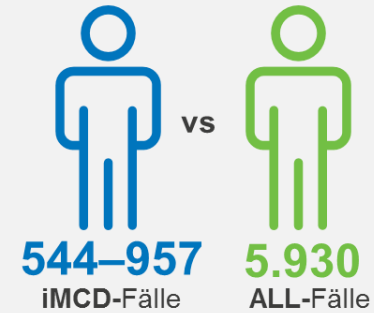
~ **1.650** der ~ **7.700** in den USA jährlich diagnostizierten neuen CD-Fälle sind **MCD**.¹

Anteil von iMCD-Fällen



iMCD repräsentiert **33%–58%** aller MCD-Fälle.²

Vergleich mit anderer seltener Erkrankung



544–957 neue iMCD-Fälle/Jahr^{1,2}
vs. **5.930** neue ALL-Fälle/Jahr³
in den USA

ALL= akute lymphatische Leukämie; iMCD=idiopathischer multizentrischer Morbus Castleman; MCD=multizentrischer Morbus Castleman
1. Liu AY, et al. *Lancet Haematol.* 2016;3(4):e163-e175. 2. van Rhee F, et al. *Blood.* 2018;132(20):2115-2124. 3. American Cancer Society. About Acute Lymphocytic Leukemia. Letzter Zugriff Oktober 2019.

Vermutlich wird ein beträchtlicher Teil der Castleman-Erkrankungen nie korrekt diagnostiziert!

CDCN

Castleman Disease Collaborative Network

Physician & Researcher Sign-Up Patient & Loved One Sign-Up Get Involved

About Us Castleman Disease Patients & Loved Ones Physicians & Researchers Join the Fight Donate

For us, it's personal.

Co-founded by a patient (who is also a doctor) trying to save his life and others, CDCN works across multiple fronts to fight Castleman disease – a complex, deadly affliction that's frequently misdiagnosed and difficult to treat.

[Learn More](#)

[Donate](#)
[Registry](#)
[Samples](#)
[Join](#)

The Castleman Disease Collaborative Network (CDCN) is dedicated to accelerating research and treatment for Castleman disease, a disease



Formen des M. Castleman

LYMPHKNOTEN MIT CASTLEMAN-TYPISCHER HISTOLOGIE

Klinisch multizentrischer M. Castleman
(≥ 2 LK-Stationen)

Klinisch unizentrischer
M. Castleman (uCD)
(1 LK-Station)

POEMS-assoziiertes
multizentrisches
M. Castleman

Idiopathisches
multizentrisches
M. Castleman (iMCD*)

HHV8-assoziiertes
M. Castleman
($>90\%$ HIV-pos.)

Hypervaskulärer Typ

Plasmazellulärer Typ

Mischtyp

*inkl. TAFRO-Syndrom
(Syn.: Castleman-Kojima-
Erkrankung):

Thrombozytopenie

Anasarka

Fieber

Retikuläre Fibrose

Organomegalie



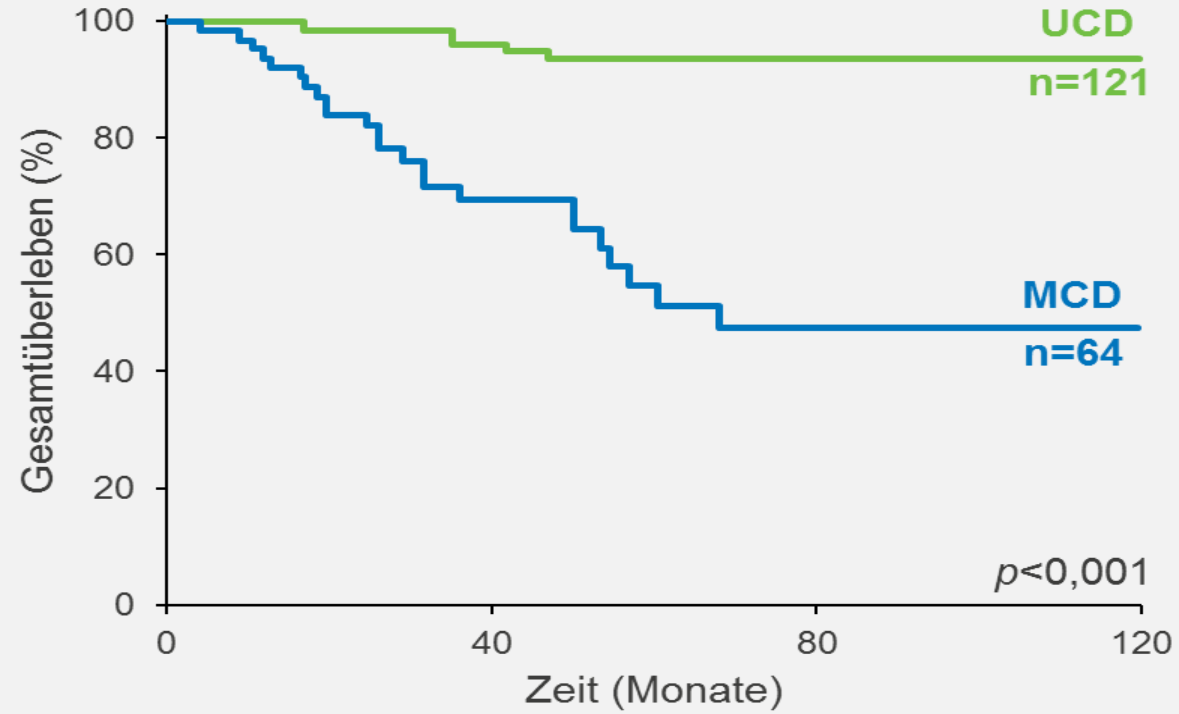
Unterschiede zwischen unizentrischem und multizentrischem MCD

Characteristics	UCD	MCD
Localization	One site (usually the mediastinum) but can also occur in the neck or abdomen	Multifocal
Peak age	Fourth decade	Sixth decade
Symptoms	May have symptoms due to compression of vital structures; rare systemic symptoms	Frequent systemic symptoms such as fever, night sweats, weight loss
Extent of lymphadenopathy	Central	Disseminated
Organomegaly	Rare	Frequent (particularly hepatomegaly)
Laboratory abnormalities	Occasional	Common
Histopathology	Mainly Hyaline vascular variant	Mainly Plasmacytic variant
HHV-8 association	No	Yes/No There is both HHV-8 associated MCD and non-viral (idiopathic) MCD
Therapy required	Surgery ; possibly radiation if inoperable	Various systemic therapies (chemotherapy, rituximab, and anti-IL-6 therapies such as siltuximab and tocilizumab)
Progression to lymphoma	Rare	More likely
Clinical course	Benign/indolent	Aggressive
IL-6 Upregulation	Some. B-cell germinal centers of single lymph node	Significant. Multiple lymph nodes B-cell germinal centers overexpressing IL-6 causing systemic and acute symptoms

1. Saeed-Abdul-Rahman *et al. Korean J Hematol* 2012; 47(3): 163–177. 2. van Rhee *et al. Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 486–487. 3. Fajgenbaum *et al. Hematol Oncol Clin N Am* 2018; 32: 11–21. 4. Chan *et al. J Blood Med* 2016; 7: 145–158. 5. Haap *et al. Blood Rev* 2018; 32: 225–234. 6. Wang *et al. Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 294–306. 7. Zhang *et al. Cancer Sci.* 2018;109(1):199-206. 8. Nishimoto *et al. Ann Rheum Dis* 2000;59: i21–i27 9. Yoshizaki *et al. Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(1): 23-36



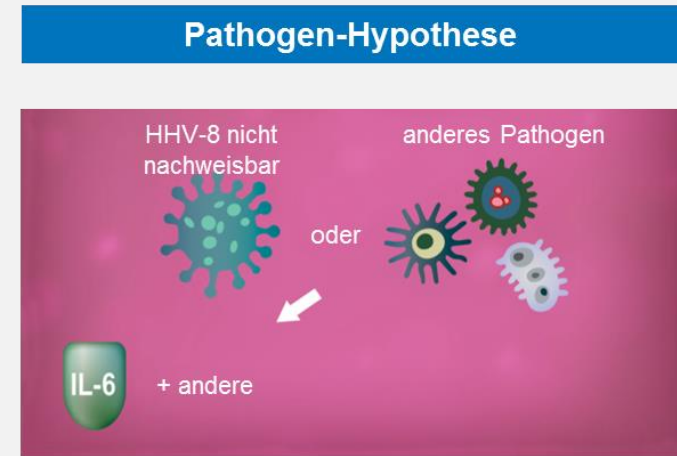
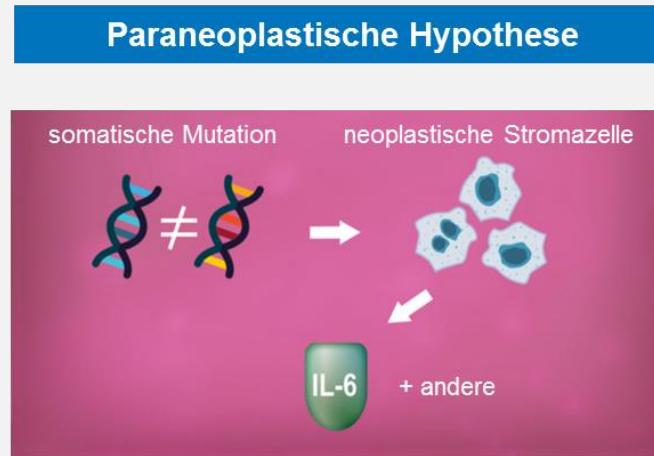
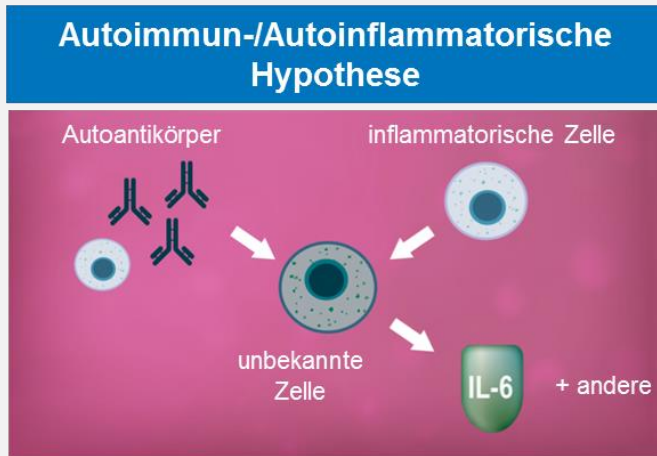
Prognose



MCD=multizentrischer Morbus Casteman; UCD=unizentrischer Morbus Castleman.
Zhang X, et al. *Cancer Sci.* 2018;109(1):199-206

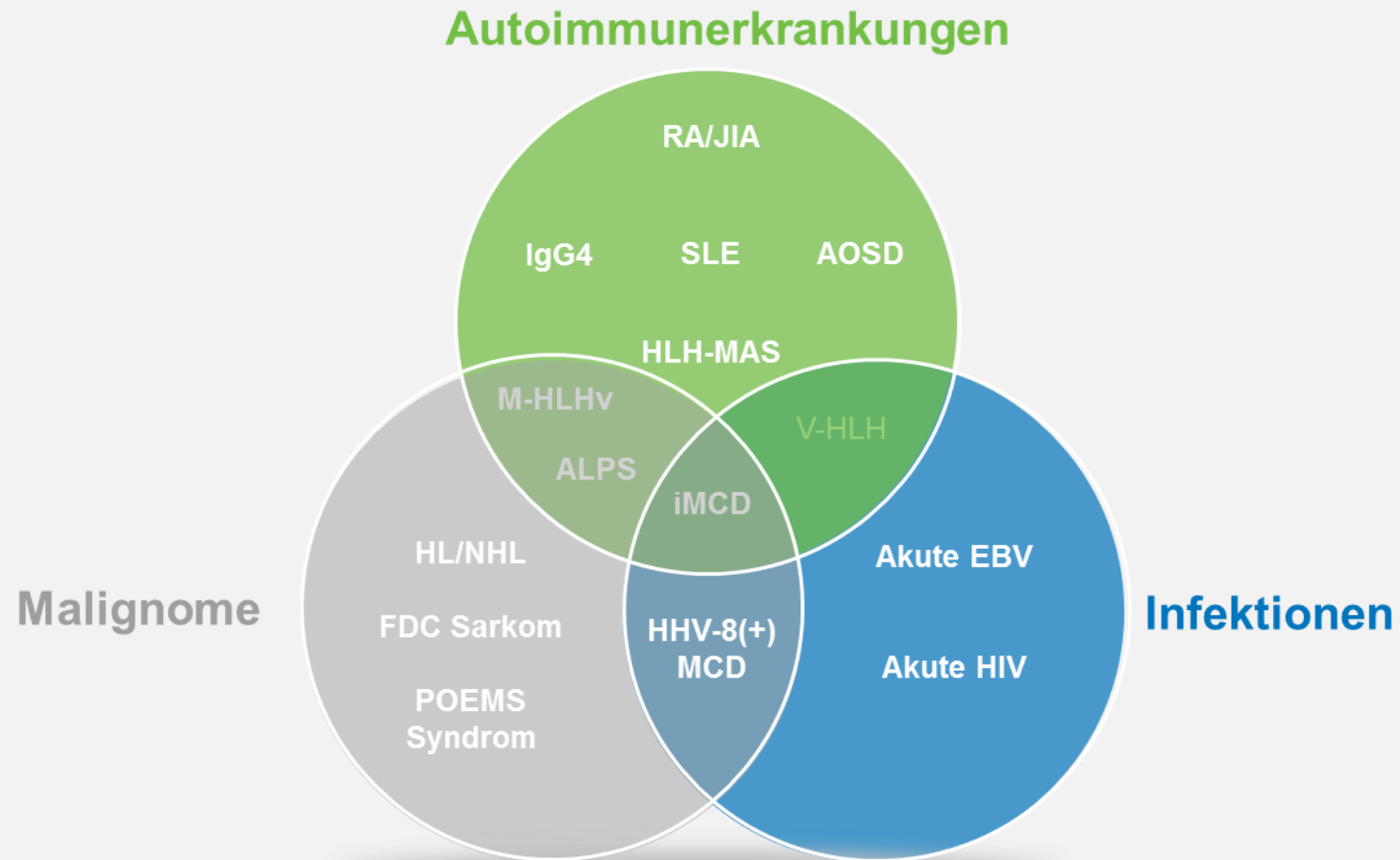


Pathogenese des multizentrischen M. Castleman: Interleukin 6!



CXCL13=C-X-C-Motiv-Ligand 13; HHV-8=humanes Herpesvirus 8; IL-1 β =Interleukin-1 beta; IL-6=Interleukin-6; iMCD=idiopathischer multizentrischer Morbus Castleman.
1. Fajgenbaum DC. *Blood*. 2018;132(22):2323-2330. 2. Liu AY, et al. *Lancet Haematol*. 2016;3(4):e163-e175.

Differentialdiagnosen des M. Castleman



1. Fajgenbaum DC, et al. Blood. 2017;129(12):1646-1657.



Differentialdiagnosen des M. Castleman

Infektionen

- Aktive HIV-Infektion
- EBV-bedingte lymphoproliferative Erkrankungen, z. B. infektiöse Mononukleose oder chronisch aktive EBV-Infektion
- Entzündung und Adenopathie bedingt durch unkontrollierte Infektionen

Autoimmun-/autoinflammatorische Erkrankungen

- Systemischer Lupus erythematoses
- Rheumatoide Arthritis
- Morbus Still des Erwachsenen (AOSD)
- Juvenile idiopathische Arthritis
- Autoimmun bedingte lymphoproliferative Syndrome
- Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom

Maligne Erkrankungen

- Lymphome (Hodgkin und Non-Hodgkin)
- Multiples Myelom
- Follikuläres dendritisches Retikulumzellsarkom
- POEMS-Syndrom



Für die Diagnose des M. Castleman ist die aktive Zusammenarbeit zwischen Hämato-Onkologen und Pathologen essentiell!

Generalisierte Lymphadenopathie:

Vergrößerung mehrerer Lymphknotenregionen

Organomegalie:

Vergrößerte Leber und/oder Milz

Symptome:

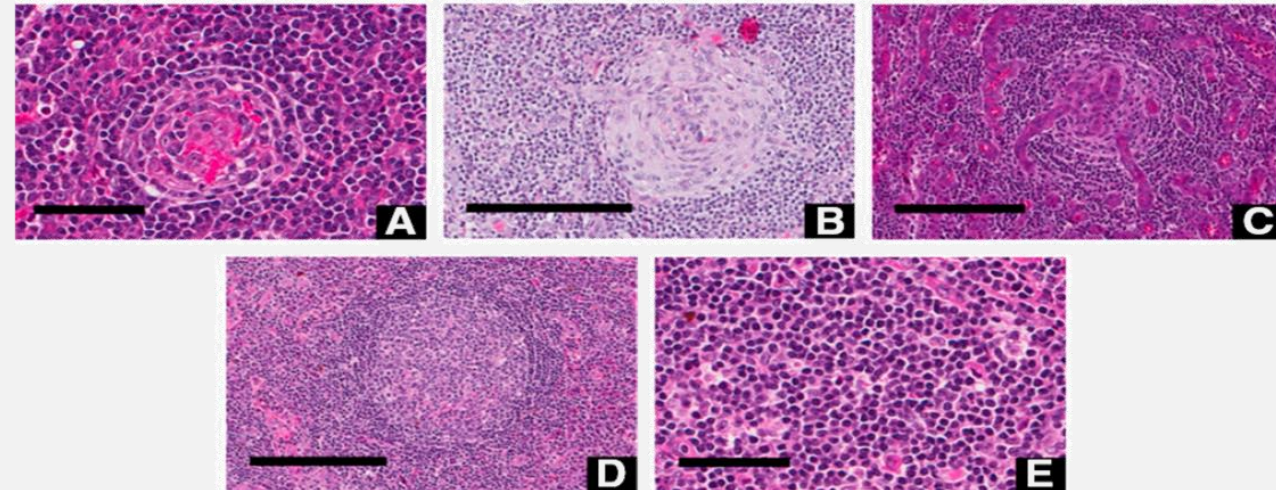
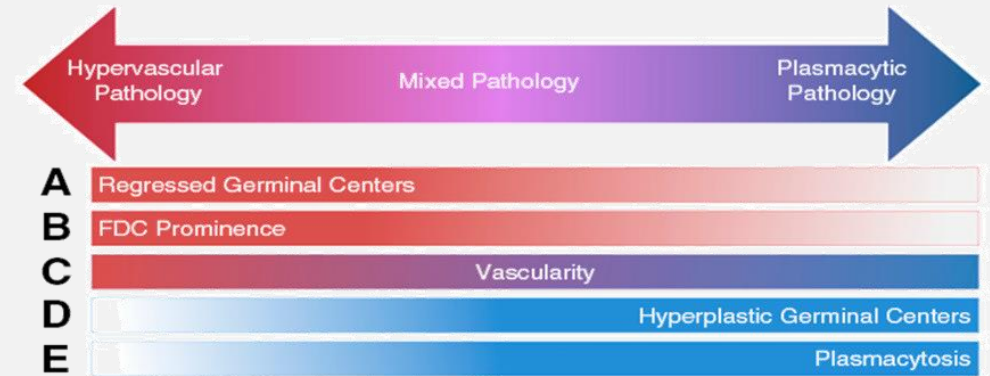
Fieber, Nachtschweiß, Fatigue, Gewichtsverlust

Flüssigkeitsansammlung:

Ödeme, Aszites

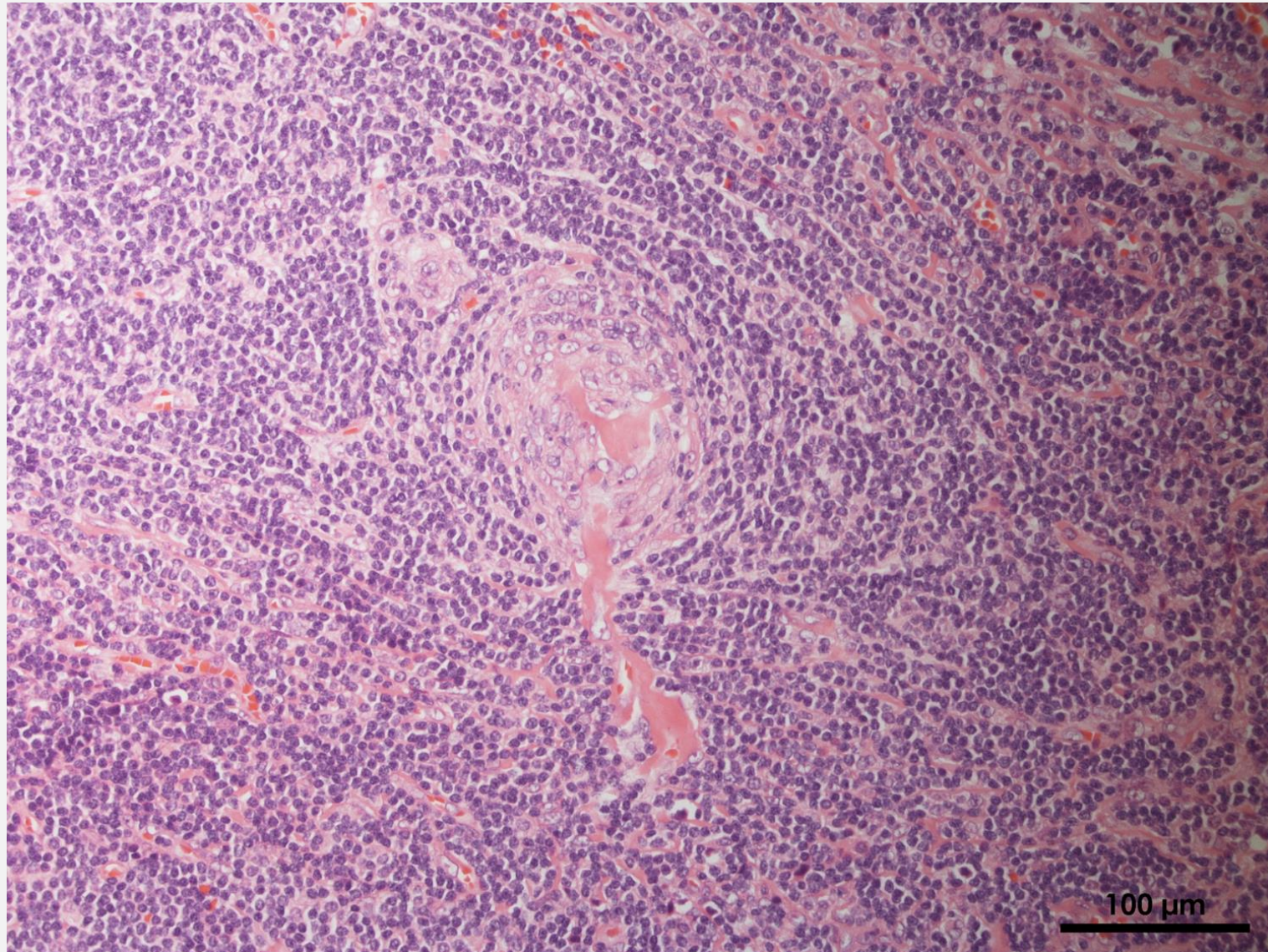
Laborveränderungen:

Anämie, Hypalbuminämie, CRP↑

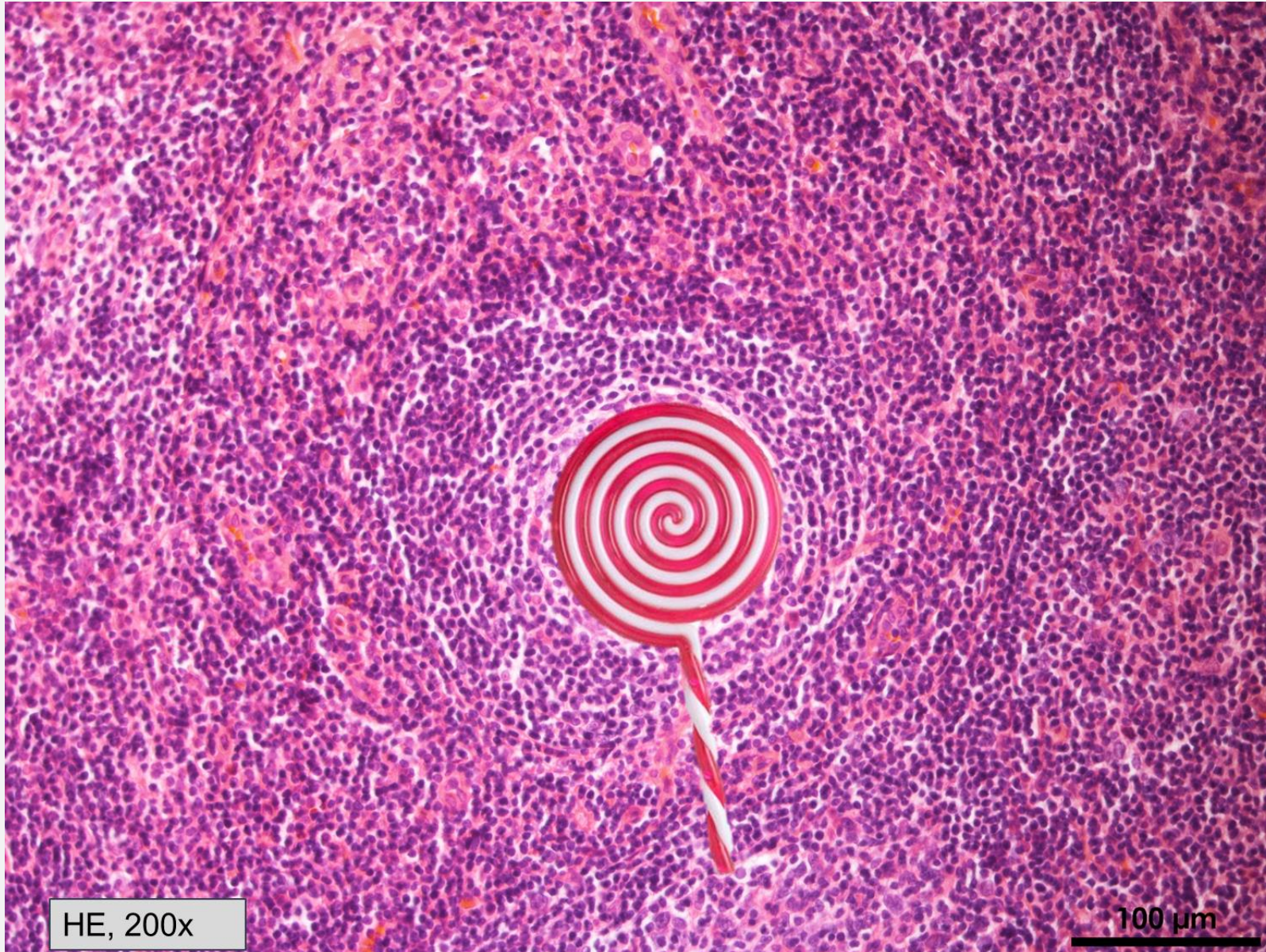


Diagnose!

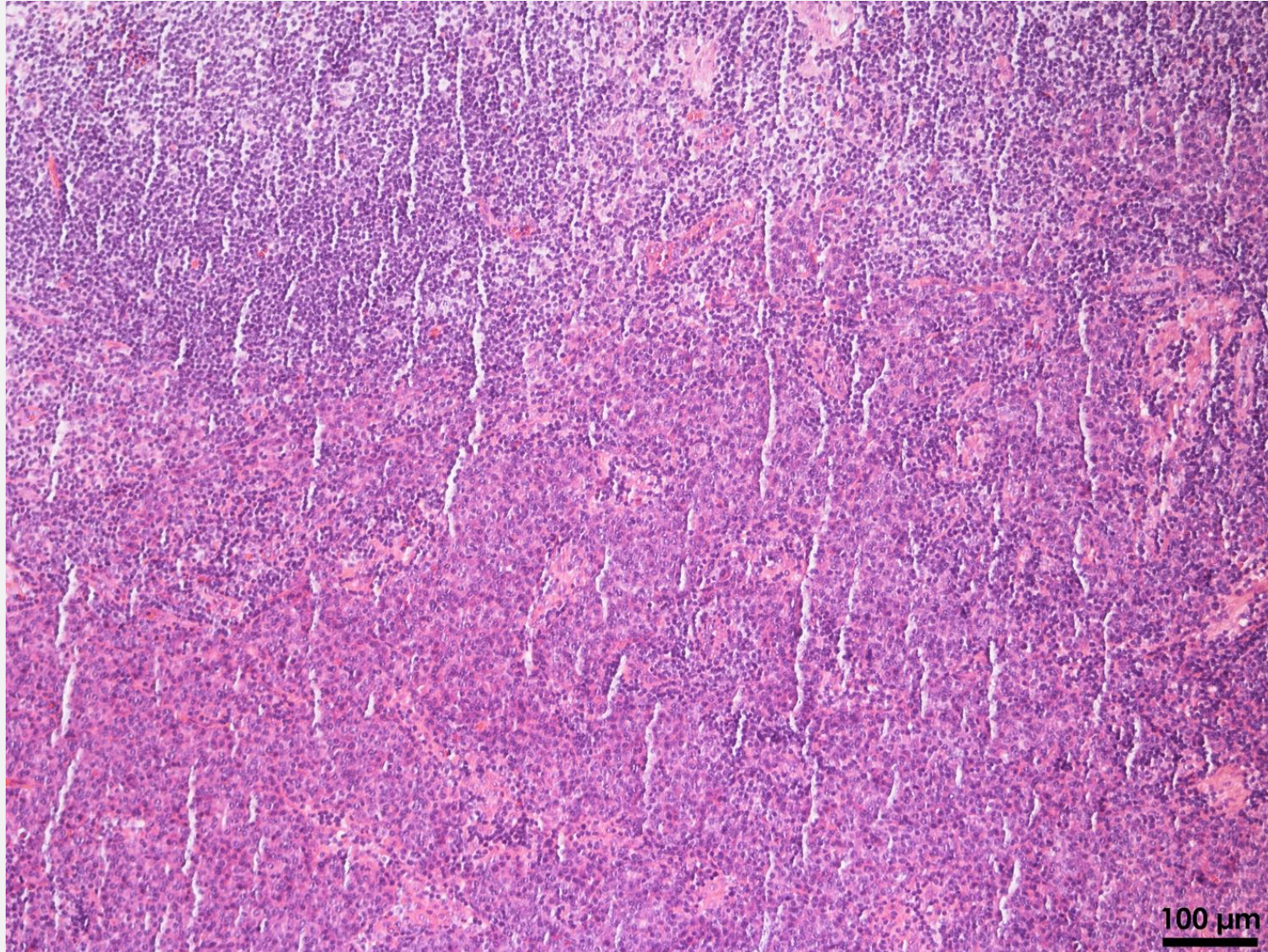
Hypervaskuläre Morphologie



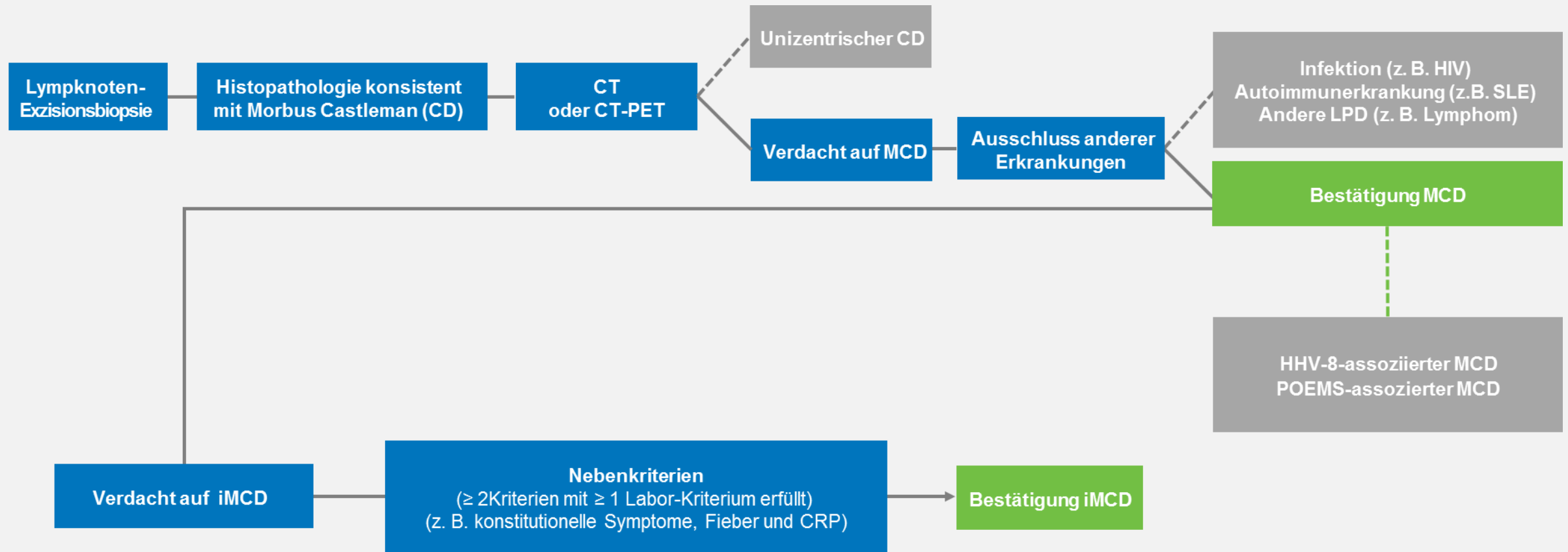
Hypervaskuläre Morphologie mit „Lollipops“



Plasmazelluläre Morphologie



Vorgehen bei V.a. M. Castleman



International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease

Fajgenbaum DC, et al. Blood. 2017;129(12):1646-1657

I. Hauptkriterien (beide Kriterien müssen erfüllt sein)

1. Histopathologische Merkmale einer Lymphknoten-Exzisionsbiopsie vereinbar mit iMCD umfassen (mind. Grad 2-3 für entweder regressive Keimzentren oder Plasmozytose):
2. Vergrößerte Lymphknoten (≥ 1 cm Kurzachsendurchmesser) in ≥ 2 Lymphknotenregionen

II. Nebenkriterien (mind. 2 von 11 Kriterien und mind. 1 Labor-Kriterium erfüllt)

Klinische Kriterien

1. Konstitutionelle Symptome: Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Fatigue
2. Splenomegalie und/oder Hepatomegalie
3. Flüssigkeitsansammlung: Ödeme, Anasarka, Aszites oder Pleuraerguss
4. Hautveränderungen wie z. B. eruptive Kirschkämangiome oder violette Papeln
5. Lymphozytäre interstitielle Pneumonitis

Labor-Kriterien

1. Erhöhtes C-reaktives Protein (CRP)*
2. Anämie
3. Thrombozytopenie
4. Hypoalbuminämie
5. Niereninsuffizienz oder Proteinurie
6. Polyklonale Hypergammaglobulinämie

Beurteilung des Schweregrades des iMCD

CDCN-Klassifikation zur Bewertung des Schweregrads

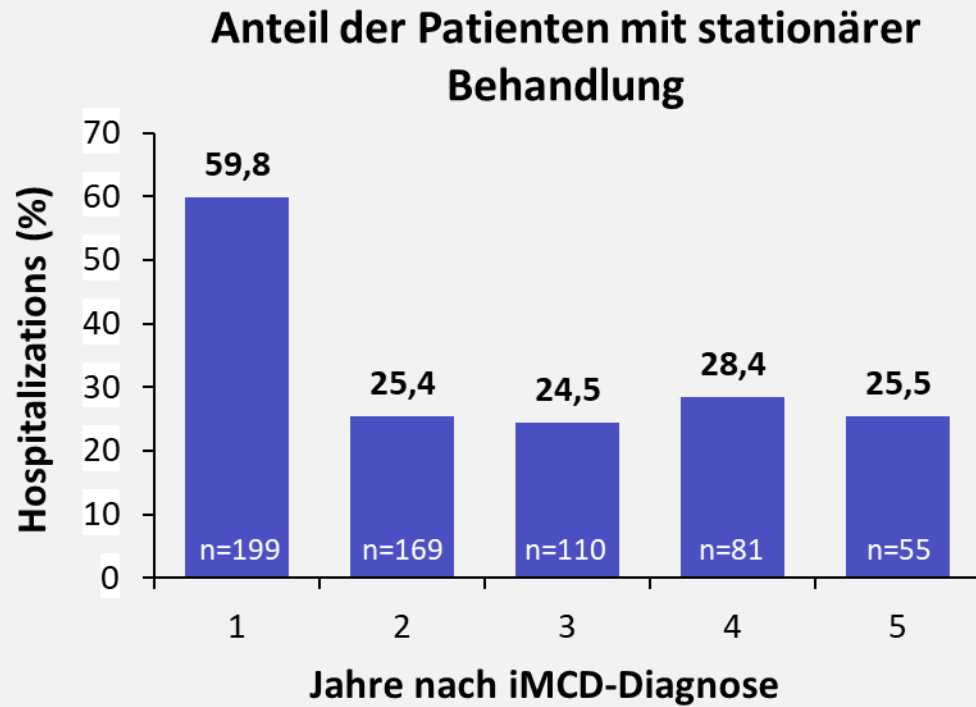
Schwerer iMCD

1. ECOG \geq 2
2. Niereninsuffizienz im Stadium IV (eGFR $<$ 30; Kreatinin $>$ 3,0)
3. Anasarka und/oder Aszites und/oder Pleuraerguss/Perikarderguss (Effekte einer Hyperzytokinämie/eines erniedrigten Albumin)
4. Hämoglobin \leq 8,0g/dl
5. Pulmonale Involvierung/interstitielle Pneumonitis mit Dyspnoe

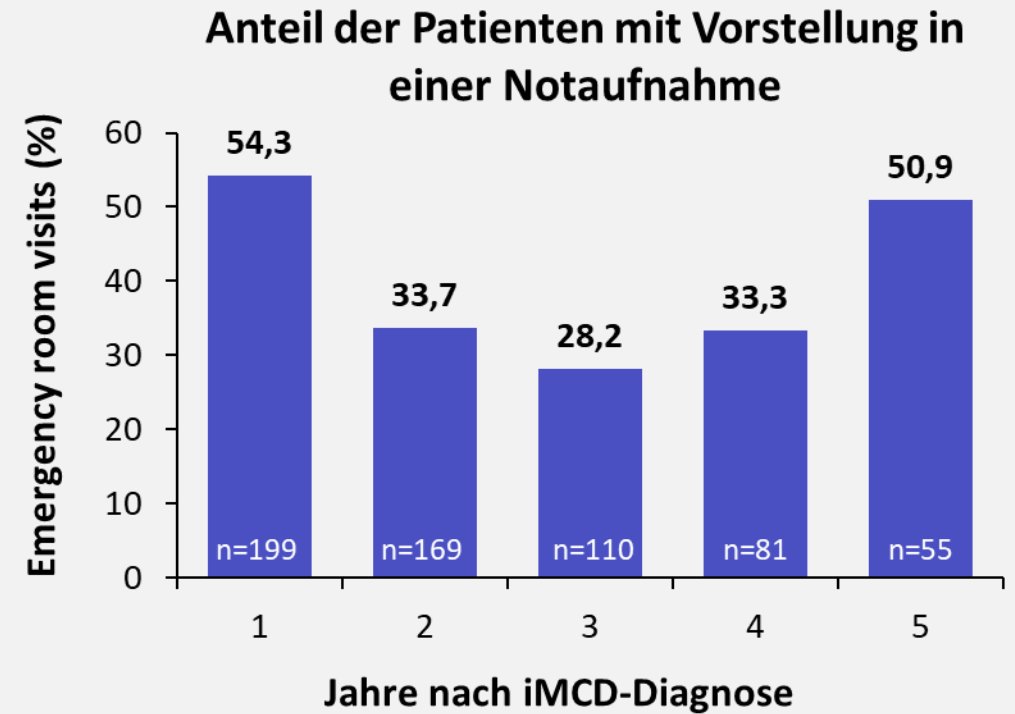


- Der iMCD wird als „schwer“ klassifiziert, wenn mind. 2 der 5 genannten Kriterien erfüllt sind.
- Bei Nichterfüllung dieser Kriterien wird der iMCD als “mild” klassifiziert.

Notwendigkeit einer stationären Behandlung des iMCD



Adapted from Mukherjee *et al.* 2020.

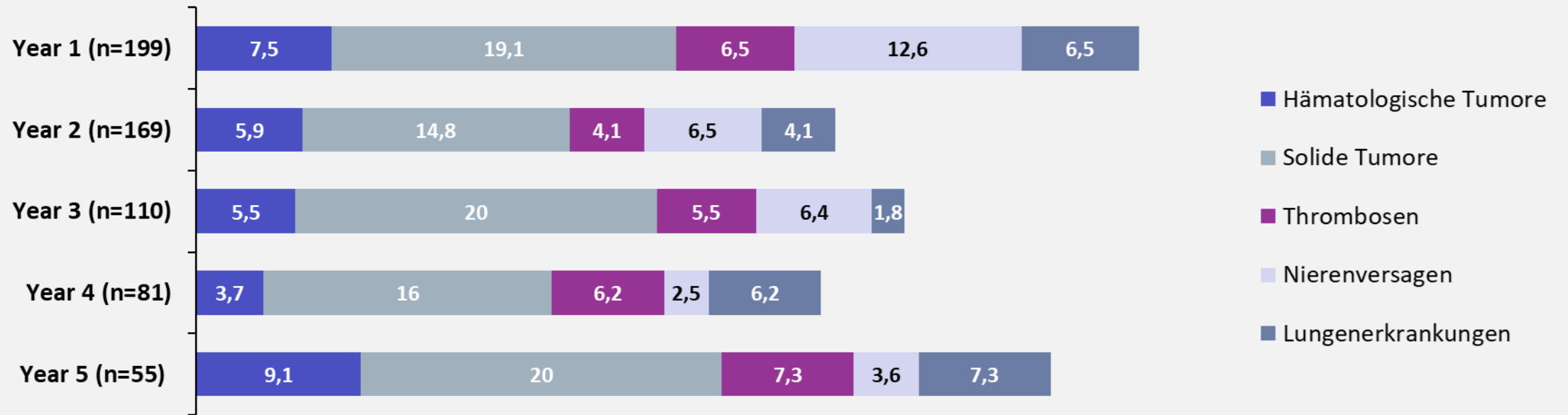


Adapted from Mukherjee *et al.* 2020.



Zusammenhang zwischen iMCD und weiteren Erkrankungen

Häufigkeit von Begleiterkrankungen (%)

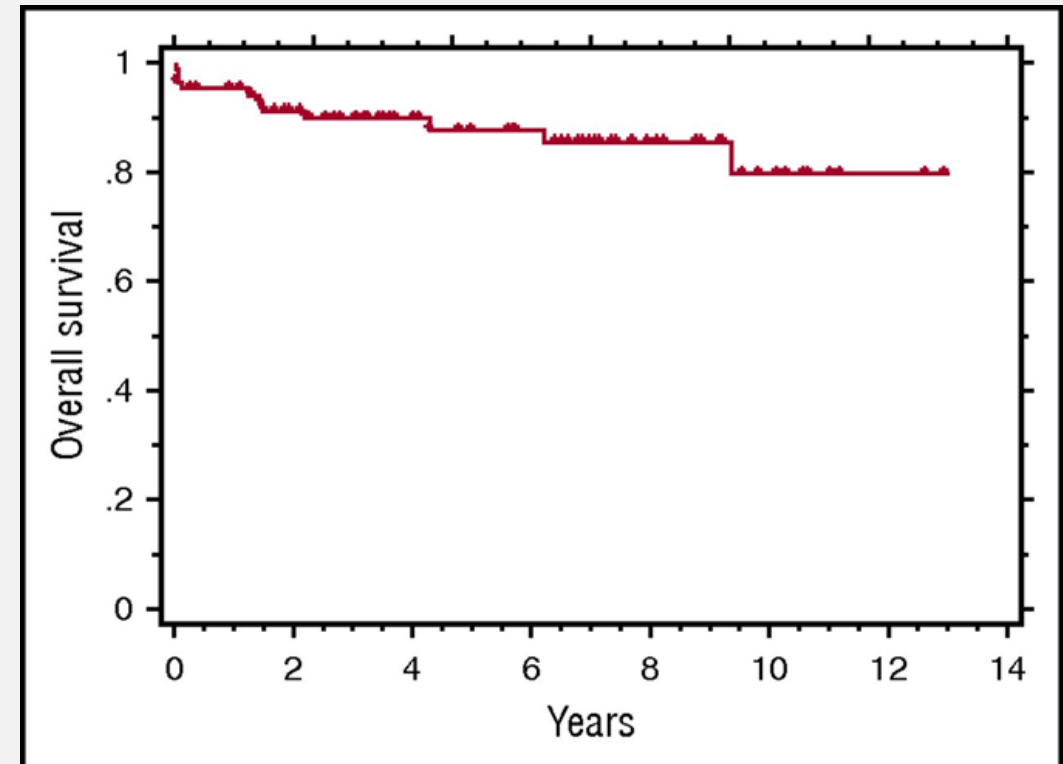
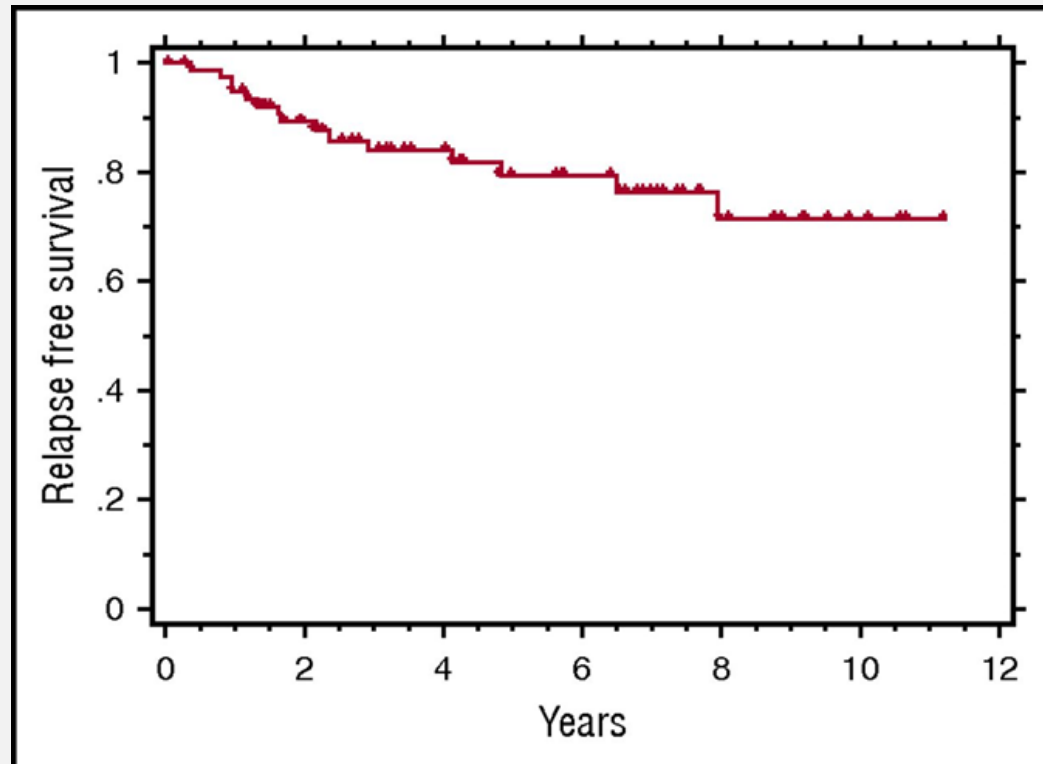


Adapted from Mukherjee *et al.* 2020.



Therapie des HIV-assoziierten MCD

Therapie: 4 x Rituximab 375mg/m²/Woche
bei ECOG > 2 oder Endorganschäden: zusätzlich Etoposid 100mg/m²/Woche

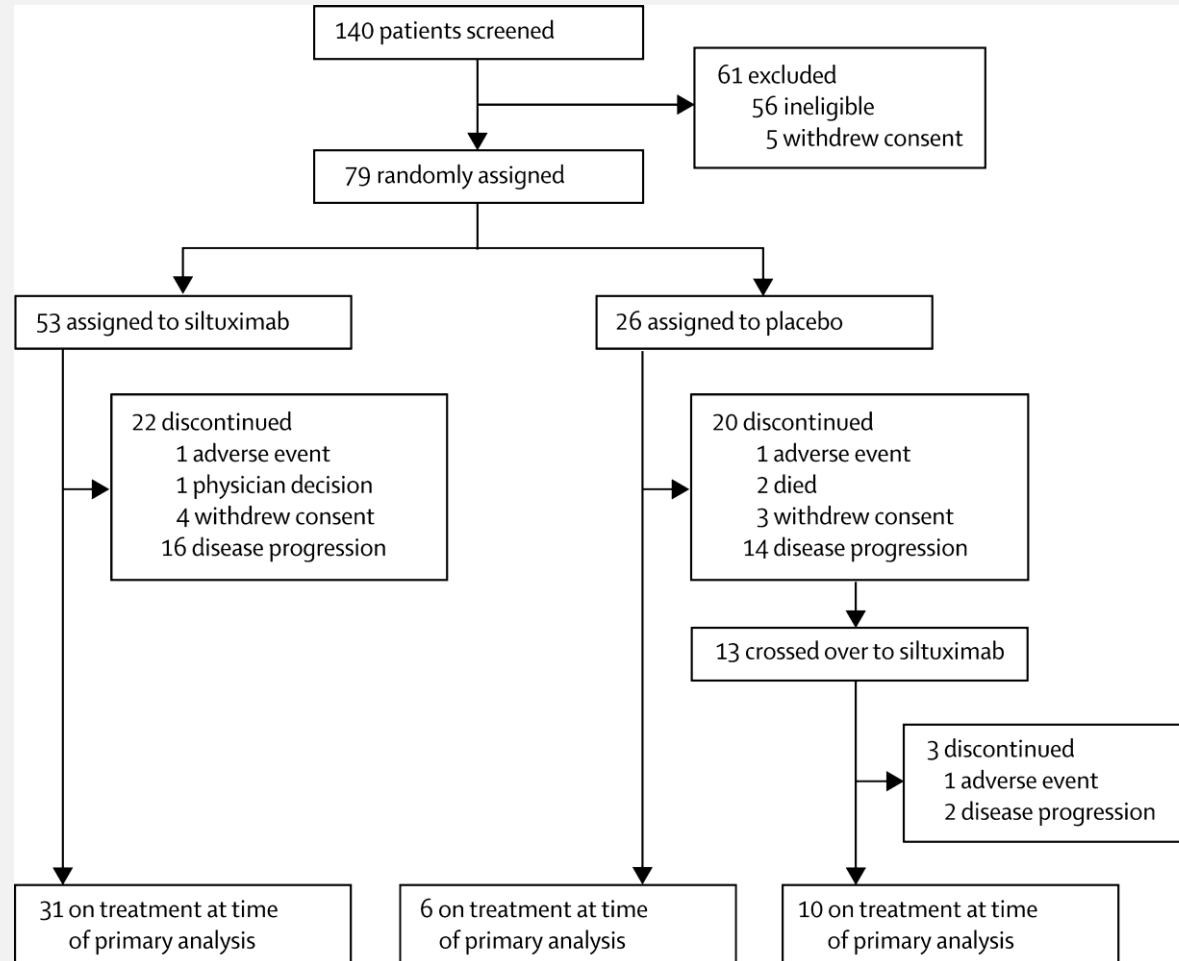


Therapie des idiopathischen MCD

THE LANCET
Oncology

Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Van Rhee et al, Lancet Oncol 2014

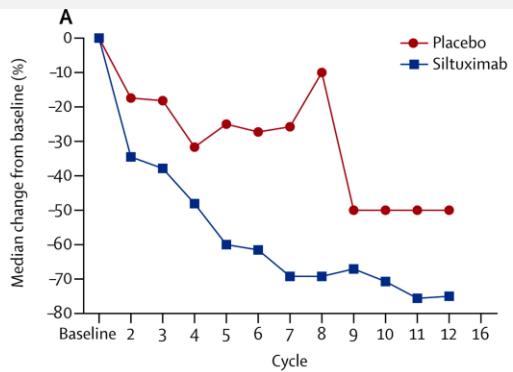


Siltuximab 11mg/kg i.v. alle drei Wochen
oder
Placebo alle drei Wochen

Therapieansprechen (CR oder PR):
Siltuximab: 34%
Placebo: 0%

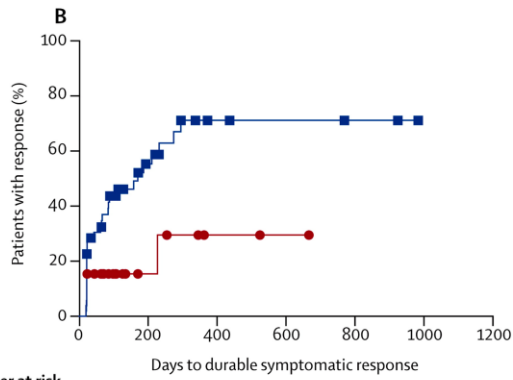
Patienten, die ansprechen, waren im
median 5,5 Jahre unter Therapie und
erhielten im Median 86 (61-112)
Applikationen.





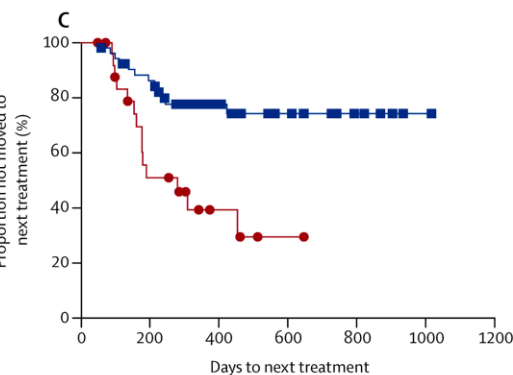
Number at risk

Placebo	26	26	25	24	19	17	16	15	12	12	12	12
Siltuximab	53	52	52	52	49	47	45	43	42	42	38	36



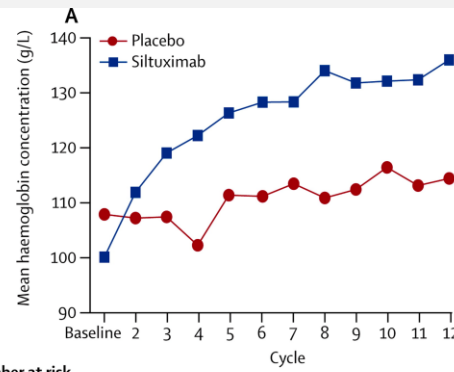
Number at risk

Placebo	26	12	6	4	2	2	1	0	0	0	0
Siltuximab	53	24	13	6	4	3	3	3	2	2	0



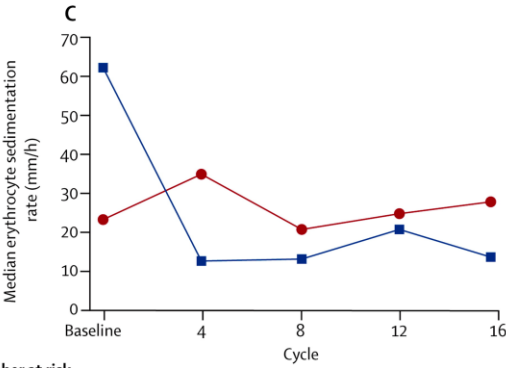
Number at risk

Placebo	26	11	4	1	0	0	0
Siltuximab	53	42	24	13	5	1	0



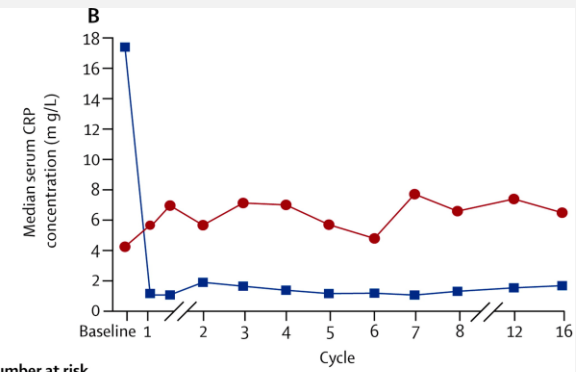
Number at risk

Placebo	11	11	10	10	7	7	7	7	6	6	6	6
Siltuximab	31	30	30	30	28	27	26	25	25	25	25	25



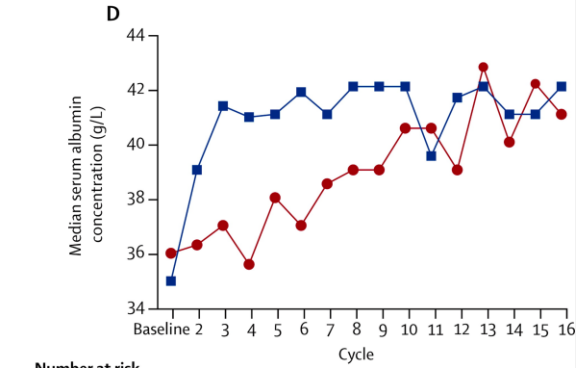
Number at risk

Placebo	16	17	10	9	4
Siltuximab	37	35	26	24	25



Number at risk

Placebo	26	25	25	25	24	20	17	14	14	12	7
Siltuximab	53	52	50	52	51	52	50	48	44	44	36



Number at risk

Placebo	26	24	25	24	18	17	16	14	11	12	11	11	9	8	8
Siltuximab	53	52	52	52	48	48	45	43	42	42	38	36	35	35	35

Siltuximab-Toxizitäten Grad III/IV $\geq 5\%$:
 Fatigue (9%), Nachtschweiß (8%)

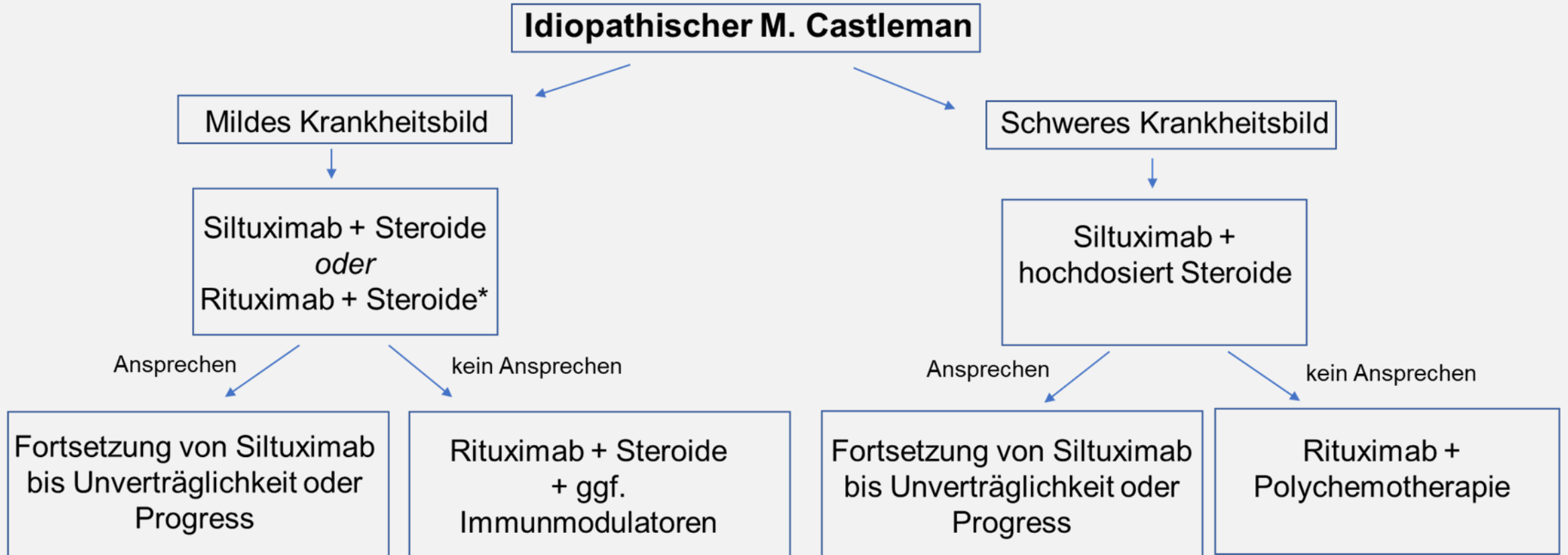
EMA-Zulassung von Siltuximab (Sylvant®) 2014 erfolgt!

Langzeitdaten zu Siltuximab

n=60	
Pts. with disease control after 6 years	42 (70%)
Pts. who discontinued before 6 years	18 (30%)
Pursued local siltuximab	8 (13%)
Withdrawal of consent	4 (7%)
Adverse events	2 (3%)
Progressive disease	2 (3%)
Pregnancy	1 (2%)
Physician's decision	1 (2%)



Therapiemanagement des idiopathischen MCD



*Kann bei sehr milder Symptomatik zunächst versucht werden.



Therapieoptionen des MCD

iMCD-NOS and iMCD-TAFRO	POEMS-associated MCD	HHV8-MCD
First-line therapy		
<ul style="list-style-type: none"> • Siltuximab + steroids 	<ul style="list-style-type: none"> • If no bone lesions, iMCD-like therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • If HIV-positive, combination antiretroviral therapy
<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab + steroids 	<ul style="list-style-type: none"> • If bone lesions, myeloma type therapy including ASCT 	<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab
Second line and beyond options		
<ul style="list-style-type: none"> • Rituximab 	As above	<ul style="list-style-type: none"> • Etoposide
<ul style="list-style-type: none"> • Cyclosporine 		<ul style="list-style-type: none"> • Liposomal doxorubicin
<ul style="list-style-type: none"> • Sirolimus 		<ul style="list-style-type: none"> • Interferon
<ul style="list-style-type: none"> • Immunglobuline 		
<ul style="list-style-type: none"> • Thalidomide 		
<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide 		
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib 		
<ul style="list-style-type: none"> • R-CVP, R-CHOP 		
<ul style="list-style-type: none"> • High dose therapy 		

ACCELERATE: Ein internationales Castleman-Register

Primäres Ziel: Sammlung und Auswertung von „real-world“-Daten zum M. Castleman, insbesondere zu den Patienten-Charakteristika, der Klinik, zu Laborveränderungen, zur Behandlung und zum Verlauf.

Sekundäre Ziele: Überprüfung der Diagnosekriterien, Identifikation von Subgruppen, Analyse der Effektivität und Sicherheit verschiedener Therapieregime, Erfassung von Daten zum Überleben und zur Lebensqualität, Aufbau einer M. Castleman-Infrastruktur

