

Sofoklis Mitsos¹, Alexandros Stamatopoulos², Davide Patrini¹, Robert S. George¹, David R. Lawrence¹, Nikolaos Panagiotopoulos¹¹Department of Thoracic Surgery, University College London Hospitals (UCLH), London, Wielka Brytania²Academic Orthopedic Department, "Papageorgiou" General Hospital, Thessaloniki, Greece; CORE-Center for Orthopedic Research at CIRI-AUTH, Aristotle University Medical School, Thessaloniki, Grecja

Rola resekcji chirurgicznej w leczeniu zlokalizowanej postaci choroby Castlemana — przegląd systematyczny

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie, należy cytować wersję oryginalną: Mitsos S, Stamatopoulos A, Patrini D, George RS, Lawrence DR, Panagiotopoulos N. The role of surgical resection in Unicentric Castleman's disease: a systematic review. *Adv Respir Med.* 2018; 86: 36–43. doi: 10.5603/ARM.2018.0008

Streszczenie

Wstęp: Choroba Castlemana jest rzadką, łagodną chorobą limfoproliferacyjną o nieznannej etiologii. Schorzenie występuje w dwóch postaciach klinicznych o różnym rokowaniu, sposobie leczenia i objawach: postaci zlokalizowanej (UCD) oraz wieloogniskowej, charakteryzującej się powiększeniem węzłów chłonnych oraz objawami ogólnymi. Celem pracy był przegląd piśmiennictwa, a także analiza dowodów na skuteczność resekcji chirurgicznej w zlokalizowanej postaci choroby.

Materiał i metody: Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa angielskojęzycznego oraz baz danych (Medline, Pubmed, Cochrane i źródeł dodatkowych) w poszukiwaniu artykułów dotyczących leczenia zlokalizowanej postaci choroby Castlemana. Każdy artykuł oceniony był przez dwóch autorów przy użyciu ustrukturyzowanego narzędzia oceny, a następnie skategoryzowany zgodnie z siłą dowodu.

Wyniki: Zgodnie z kryteriami włączenia, do badania zakwalifikowano 14 badań. Nie znaleziono prospektywnych, randomizowanych badań z grupą kontrolną. W jednej metaanalizie, obejmującej 278 chorych na UCD, stwierdzono, że resekcja chirurgiczna jest bezpieczna i powinna być traktowana jako „złoty standard” w leczeniu. Wnioski zawarte w siedmiu badaniach retrospektywnych potwierdzały ten punkt widzenia. Radioterapia (RT) była stosowana w sześciu badaniach, z różnym efektem.

Wnioski: W leczeniu choroby Castlemana zlokalizowanej w klatce piersiowej resekcja chirurgiczna wydaje się metodą o najwyższej skuteczności. Ponadto, pozytywną odpowiedź kliniczną można w niektórych przypadkach osiągnąć przy zastosowaniu radioterapii.

Słowa kluczowe: choroba Castlemana, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, śródpiersie, wyniki leczenia

Wstęp

Choroba Castlemana (CD, *Castleman's disease*) jest rzadką, nieklonalną chorobą limfoproliferacyjną o nieznannej etiologii. Po raz pierwszy zdefiniowano ją jako samodzielną jednostkę patologiczną w 1954 roku, a w 1956 roku dokładnie opisał ją doktor Benjamin Castleman [1, 2].

Polega na łagodnym rozroście nowotworowym linii limfocytów, których namnażanie prowadzi do znacznego powiększenia węzłów chłonnych. Schorzenie jest także określane różnymi synonimami, jak na przykład olbrzymi przerost węzłów chłonnych, hamartoma węzłów chłonnych, chłoniak łagodny olbrzymi czy dobrotliwy rozrost węzłów chłonnych śródpiersia. Opisano trzy

Adres do korespondencji: Sofoklis Mitsos MD, PhD, Department of Thoracic Surgery University College London Hospitals (UCLH) 16–18 Westmoreland St. W1G 8PH, London, UK, e-mail: sophocmit@yahoo.gr, tel. +44(0)7523198960

Wpłynęło do Redakcji: 13.11.2017 r.

Copyright © 2018 PTChP

podstawowe podtypy histopatologiczne choroby: naczyńniowo-szklisty (HV, *hyaline vascular*) (ok. 70–90% przypadków), plazmatyczno-komórkowy (PC, *plasma cell*) i mieszany (MV, *mixed variant*) [3, 4]. Klinicznie, wszystkie postaci patologiczne przyjmują formę powiększonych węzłów chłonnych z możliwymi objawami uogólnionymi. Istnieją dwie różne jednostki kliniczne: typ zlokalizowany (UCD, *unicentric CD*), który dotyczy jednego węzła chłonnego, oraz typ wieloogniskowy (MCD, *multicentric CD*), charakteryzujący się uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, objawami ogólnymi, powiększeniem narządów wewnętrznych oraz bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym, z możliwością przejścia w postać złośliwą [5–7]. Rozróżnienie między tymi dwiema postaciami jest istotne zarówno ze względu na rokowanie, jak i wybór leczenia. Postać zlokalizowana CD najczęściej występuje w śródpiersiu, rzadziej pojawia się w innych lokalizacjach niż klatka piersiowa, takich jak na przykład szyja, dół pachowy, jama brzuszna czy miednica. Postać zlokalizowana jest często bezobjawowa, ale sporadycznie występują objawy związane z miejscowym naciskiem wywołanym przez guz, na przykład kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność. Mimo że przyczyna CD nie jest znana, sformułowano kilka teorii przedstawiających cechy patologiczne oraz kliniczne. Zasugerowano także kilka związanych z nią procesów immunopatologicznych [8–10]. Choroba Castlemana powinna być rozpoznana tylko wtedy, gdy inne, bardziej powszechne przyczyny powiększenia węzłów chłonnych, zostały uwzględnione i wykluczone. Nie jest znane leczenie swoiste dla choroby Castlemana. Istnieją jednak doniesienia o grupie pacjentów, u których sam zabieg chirurgiczny doprowadził do całkowitego wyleczenia. Leczenie chirurgiczne może obejmować zarówno standardową torakotomię, jak i operację wideotorakoskopową (VATS, *video-assisted thoracoscopic surgery*). Głównym celem pracy jest przedstawienie krytycznej analizy piśmiennictwa w odpowiedzi na pytanie, czy w chorobie Castlemana zlokalizowanej w klatce piersiowej resekcja chirurgiczna jest zabiegiem wystarczającym do wyleczenia i uzyskania długotrwałego pozytywnego wyniku terapii.

Material i metody

Przegląd systematyczny został zgodnie przeprowadzony z zaleceniami *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Obejmuje artykuły w języku angielskim

odnoszące się do pacjentów w każdym wieku, każdej płci i rasy, u których wystąpiła zlokalizowana postać choroby Castlemana. Wykluczono badania dotyczące wieloogniskowej postaci choroby, opisy przypadków, listy do wydawcy i opinie ekspertów, niezawierające oceny krytycznej. Przy wyborze prac nie zastosowano ograniczenia odnośnie do wielkości badanej grupy.

Ostatnie przeszukiwanie bibliografii miało miejsce 16 stycznia 2018 roku i obejmowało następujące elektroniczne bazy danych: Medline (PubMed), bazę danych przeglądów systematycznych Cochrane oraz bazy danych literatury „szarej”. Zastosowano następujące hasła (w języku angielskim), wraz z operatorami logicznymi (*AND*, *OR*, *NOT*): olbrzymi przerost węzłów chłonnych, choroba Castlemana, jednoośrodkowa (*unicentric*), zlokalizowana (*localized*), jednoogniskowa (*unifocal*), leczenie (*treatment, management*), wieloogniskowa.

Medline/PubMed

Użyto frazy „olbrzymi przerost węzłów chłonnych” oraz „choroba Castlemana” z listy *Medical Subject Headings* (MeSH) i połączono je operatorem logicznym „*OR*” z wyrazem „Castleman”. Hasło „Castleman” zostało zastosowane do przeglądu ostatnio opublikowanych artykułów, które nie znalazły się jeszcze na liście MeSH. Powyższa fraza została połączona operatorem logicznym „*AND*” z wyrażeniem „jednoośrodkowy *OR* jednoośrodkowy *OR* zlokalizowany”. Aby zawęzić wyszukiwanie, połączono ją z operatorem logicznym „*AND*” i terminem MeSH „lecznictwo”.

Ostatecznie uzyskano następującą frazę do wyszukania:

(jednoośrodkowy OR jednoogniskowy OR zlokalizowany) AND [(„choroba Castlemana” [MeSH]) OR Castleman]) AND („lecznictwo” [MeSH]).

Baza danych Cochrane

Wyszukiwanie prowadzono przy użyciu fraz „choroba Castlemana” oraz „olbrzymi przerost węzłów chłonnych”, co dało wynik w postaci jednego opisu przypadku.

Literatura „szara”

Dodatkowo, przeszukaliśmy bazy danych dotyczące literatury „szarej”: bazy danych *Healthcare Management Information Consortium* (HMIC), *OpenSIGLE*, *National Technical Information Service* (NTIS). Użyto hasła „choroba Castlemana”, nie stosując ograniczeń co do typu badania.

Dwóch niezależnych autorów (AS, SM) zastosowało protokół wyszukiwania, a wszystkie róż-

nice zdań zostały rozwiązane poprzez akceptację opinii trzeciego autora (NP). Po zidentyfikowaniu wszystkich badań podczas początkowego wyszukiwania, zarówno bibliografie prac, jak i treść artykułów zostały ocenione zgodnie z zasadami łańcuchowego doboru próby (*snowball procedure*). W żadnym z etapów projektu nie występował bezpośredni kontakt z pacjentami. Kontaktowano się natomiast z autorami poszczególnych artykułów, gdy brakowało danych na temat zastosowanego leczenia. Analizowane dane z każdego włączonego do badania artykułu zostały zapisane w arkuszu kalkulacyjnym Excel, aby ułatwić ich porównanie.

Wyniki i omówienie

Początkowy przegląd piśmiennictwa dostarczył 359 artykułów, które potencjalnie były związane z tematem badania. Po usunięciu prac powtarzających się, zastosowaniu kryteriów włączenia/wykluczenia oraz przejrzeniu tytułów i streszczeń artykułów, do oceny pełnotekstowej zakwalifikowano 23 artykuły. W sumie wybrano 14 badań, które spełniały ustalone kryteria, a także przedstawiały optymalną jakość dowodu. Każda publikacja była recenzowana przez co najmniej dwóch autorów. Wyniki oceny zostały przedstawione w tabeli 1. Nie zidentyfikowano prospektywnych, randomizowanych badań z grupą kontrolną. Jedna metaanaliza dotycząca 278 chorych na UCD zawierała konkluzję, że resekcja chirurgiczna jest bezpieczna i powinna zostać uznana za „złoty standard” leczenia. Wnioski zawarte w siedmiu badaniach retrospektywnych popierały ten punkt widzenia. Radioterapia (RT, *radiotherapy*) była stosowana w sześciu badaniach, przynosząc różne wyniki. Na rycinie 1 przedstawiono przebieg procesu doboru artykułów.

W latach 1954–2009 Talat i wsp. [11] dokonali przeglądu systematycznego oraz metaanalizy 239 artykułów, obejmujących w sumie 404 chorych na chorobę Castlemana. Spośród 278 pacjentów chorujących na UCD, u 249 osób wykonano zabieg chirurgiczny, u 13 pacjentów resekcję chirurgiczną z leczeniem immunosupresyjnym, zaś 16 chorych otrzymało jedynie leczenie immunosupresyjne. W ciągu 10-letniego okresu obserwacji odnotowano 13 przypadków zgonu z powodu choroby. Autorzy stwierdzili, że zastosowanie resekcji chirurgicznej jest bezpieczne i powinno być uznane za „złoty standard” w leczeniu chorych na UCD.

W latach 1999–2008 Ye i wsp. [12] przeprowadzili badanie retrospektywne obejmujące

52 pacjentów z chorobą Castlemana. U 48 osób występowała postać UCD, a w 22 przypadkach zmiana znajdowała się w śródpiersiu. U wszystkich 48 chorych przeprowadzono totalną resekcję chirurgiczną zmiany, co prowadziło do ustąpienia objawów choroby, bez nawrotu w okresie obserwacji (22–115 miesięcy). Autorzy uznali, że terapią standardową w UCD jest resekcja chirurgiczna, która przynosiła zamierzony skutek po całkowitym usunięciu zmiany.

Luo i wsp. [13] w analizie retrospektywnej, dotyczącej 48 chorych na chorobę Castlemana, hospitalizowanych między 1992 a 2012 rokiem, przeanalizowali 16 przypadków UCD. W tym badaniu, u wszystkich pacjentów wynik TK był nieprawidłowy: u 100% badanych uwidoczniło powiększone węzły chłonne wnękowe lub śródpiersiowe, zmiany śródmiąższowe płuc (43,75%), płyn w jamie opłucnowej (40,6%), guz śródpiersia (6,25%) lub wnęki płuca (3,12%), a także zarostowe zapalenie oskrzelików (3,12%). U wszystkich chorych na UCD przeprowadzono torakotomię (w jednym przypadku najpierw wykonano zabieg VATS, z następową konwersją do torakotomii), uzyskując doskonały wskaźnik przeżycia. Żaden z pacjentów nie był poddany chemoterapii. Resekcja chirurgiczna stanowiła preferowaną metodę leczenia w przypadku guzów związanych z UCD w obrębie klatki piersiowej.

Także w przypadku innych pięciu niewielkich badań retrospektywnych chirurgiczna resekcja guza wydawała się idealnym podejściem terapeutycznym w leczeniu UCD [14–18]. W sumie przeanalizowano 55 pacjentów z UCD, z których wszyscy byli leczeni chirurgicznie (torakotomia lub VATS). Ko i wsp. [15] zauważyli, że całkowite wycięcie zmiany podczas torakotomii lub VATS może przynieść równie satysfakcjonujący wynik bez nawrotu choroby podczas okresu obserwacyjnego (zakres: 1–16 lat, średnia: 6,5 roku). Zarówno Zhou i wsp. [17], jak i Kim i wsp. [18] udokumentowali dwa przypadki nawrotu choroby po zabiegu chirurgicznym. Dlatego autorzy obu badań zalecają uważną obserwację po przeprowadzonym leczeniu.

W pięciu badaniach retrospektywnych [19–23] i jednej serii przypadków zawierającej przegląd piśmiennictwa [24] oceniono skuteczność radioterapii w leczeniu UCD. W trzech artykułach [19–21] wykazano, że radioterapia może być metodą leczenia chorych, u których resekcja chirurgiczna jest niemożliwa. W wyniku leczenia wielkość guza znacznie się zmniejszyła. Keller i wsp. [22] przeprowadzili badanie retrospektywne obejmujące 81 osób chorych na chorobę Castlemana

Tabela 1. Charakterystyka wszystkich analizowanych badań

Autor, data i kraj, charakter badania (poziom jakości dowodów)	Grupa pacjentów	Przedmiot oceny	Kluczowe wyniki	Komentarz
Talat i wsp. (2012) <i>Annals of Surgery</i> , W. Brytania [11] Przegląd i meta-analiza kohortowych badań retrospektywnych	Przegląd systematyczny 239 artykułów nt. choroby Castlemana z okresu 1954 do 2009 roku n = 404 (UCD, n = 278; MCD, n = 126)	Sposób leczenia i wyniki	U 262 z 278 chorych z UCD (94,2%) przeprowadzono leczniczą resekcję chirurgiczną, u pozostałych diagnostyczną biopsję chirurgiczną Techniki endoskopowe stosowano u 5 z 68 pacjentów (7,3%) z chorobą ograniczoną do klatki piersiowej i u 3 z 93 pacjentów (3,2%) z chorobą zlokalizowaną w jamie brzusznej Leczenie chorych z UCD: <ul style="list-style-type: none"> • resekcja chirurgiczna/diagnostyczna 262/16 (94,2%) • resekcja radykalna (tak/nie 249/29) • resekcja chirurgiczna + immunosupresja (tak/nie 13/265) • tylko immunosupresja (tak/nie 16/262) • Zgon z powodu choroby w okresie do 10 lat (tak/nie 13/265) 	U chorych z UCD resekcja chirurgiczna może być uznana za metodę bezpieczną, I powinna być uważana za „złoty standard” terapeutyczny Resekcja klinowa może być pierwszym etapem leczenia, ale gdy rozpoznanie UCD zostanie ustalone, należy wykonać całkowitą resekcję zmiany i sąsiadujących węzłów chłonnych
Ye i wsp. (2009), <i>Med Oncol</i> , Chiny [12] Kohortowe badanie retrospektywne	Okres: 1999–2008 w jednej instytucji n = 52 chorych (48 z UCD) i 4 z MCD)	Skuteczność kliniczna leczenia i końcowe wyniki	22 z 48 pacjentów ze zmianami UCD (46%) zlokalizowanymi w śródpiersiu Wszyscy pacjenci (48) z cechami UCD byli poddani całkowitej resekcji chirurgicznej Żaden chory nie był leczony chemioterapią lub radioterapią po resekcji chirurgicznej Nie odnotowano nawrotów po całkowitej resekcji w okresie 22–115 miesięcy obserwacji	Standardową terapią UCD jest resekcja chirurgiczna, która zapewnia całkowite wyleczenie w przypadku, gdy jest całkowita i <i>en-bloc</i> U wszystkich 48 chorych wykonano całkowitą resekcję, wszyscy chorzy przeżyli, z doskonałym rokowaniem odległym
Luo i wsp. (2015) <i>BMC Pulmonary Medicine</i> , Chiny [13] Retrospektywne badanie kohortowe	Okres badania: 1992–2012 n = 48 (16 UCD, 32 MCD)	Cechy kliniczne i leczenie choroby Castlemana zlokalizowanej w klatce piersiowej	U wszystkich chorych stwierdzono nieprawidłowości w badaniu TK, w tym limfadenopatię węzkową lub śródpiersia (100%), zmiany śródmiąższowe (43,75%), wysięk opłucnowy (40,6%), masę patologiczną w śródpiersiu (6,25%) lub węzły (3,12%) i zarostowe zapalenie oskrzelików (3,12%) U wszystkich chorych z UCD wykonano diagnostyczną lub leczniczą resekcję chirurgiczną Otwarta torakoskopia 16/100%, VATS 1/16,67% (u 1 pacjenta z UCD wykonano najpierw VATS, następnie otwartą torakoskopię) Żaden z chorych nie był leczony chemioterapią, wszyscy chorzy przeżyli	Standardowym leczeniem UCD jest resekcja chirurgiczna
Chen i wsp. (2007) <i>ANZ Journal of Surgery</i> , Tajwan [14] Jednośrodkowe badanie retrospektywne	Okres obserwacji: 1994–2003 n = 20 (19–UCD, 1–MCD)	Przeżycie i nawroty po resekcji chirurgicznej u chorych z powierzchowną i głęboką chorobą Castlemana	11 chorych z powierzchowną chorobą Castlemana i 9 ze zmianami głębokimi 5 z 9 zmian głębokich zlokalizowanych w śródpiersiu Wyniki leczenia chirurgicznego były doskonałe Nie odnotowano nawrotów (bez cech choroby w okresie 56 miesięcy po leczeniu)	Całkowita resekcja UCD okazała się skuteczna u wszystkich pacjentów
Ko i wsp. (2003), <i>Ann Thorac Surg</i> , Tajwan [15] Badanie retrospektywne, 3 ośrodki	Okres obserwacji: 1980–2002 n: 8 (wszyscy z UCD)	Wyniki leczenia chirurgicznego (otwarta torakotomia, VATS)	Otwarta torakotomia u 6 chorych VATS u 2 chorych Bez nawrotów w okresie obserwacji (1–16 lat; średnio, 6,5 roku)	Radykalne wycięcie zmiany w wyniku otwartej torakotomii lub VATS daje podobne, dobre wyniki odległe

cd. →

Tabela 1 cd. Charakterystyka wszystkich analizowanych badań

Autor, data i kraj, charakter badania (poziom jakości dowodów)	Grupa pacjentów	Przedmiot oceny	Kluczowe wyniki	Komentarz
Mohanna i wsp. (2006), <i>European Journal of Internal Medicine</i> , Peru [16] Badanie retrospektywne, dwa szpitale	Okres obserwacji: 1985–2003 i 1985–2001 n = 10 (9 z UCD i 1 z MCD)	Charakterystyka choroby Castlemana i wyniki leczenia	Całkowita resekcja chirurgiczna Bez nawrotu	Zalecanym leczeniem miejscowej postaci jest całkowita resekcja chirurgiczna
Zhou i wsp. (2012), <i>The Journal of International Medical Research</i> , Chiny [17] Jednoośrodkowe badanie retrospektywne	Okres obserwacji: 2003–2008 n = 10 (8 z UCD i 2 z MCD)	Ocena cech klinicznych, diagnostyki i wyników leczenia chirurgicznego	Pierwotnym leczeniem postaci UCD była całkowita resekcja W czasie publikacji (czerwiec 2011), wszyscy pacjenci (n = 10) żyli: u 9 bez nawrotu lub zaostrzenia, u jednego objawy choroby Castlemana	UCD występuje najczęściej w postaci hyalinowej, całkowita resekcja chirurgiczna guza pozwala na uzyskanie całkowitego wyleczenia u większości chorych
Kim i wsp. (1995), <i>Ann Thorac Surg</i> , Korea Południowa [18] Jednoośrodkowe badanie retrospektywne	Okres obserwacji: 1981–1992 n = 7	Ocena cech klinicznych, rozpoznanie i wyniki leczenia chirurgicznego	Zmiany o różnej lokalizacji: wnęka (4 przypadki), tylne śródpiersie (1 przypadek), szczelina międzypłatowa (1 przypadek) i przestrzeń międzyżebrowa (1 przypadek) Resekcja chirurgiczna drogą konwencjonalnej torakotomii U 1 pacjenta stwierdzono nawrót choroby 9 lat po resekcji	Zaleca się resekcję chirurgiczną i ściśle monitorowanie po zabiegu
Bowne i wsp. (1999) <i>Cancer</i> , USA [19] Jednoośrodkowe badanie retrospektywne	Okres obserwacji: 1986–1997 n = 16 (13 UCD, 3 MCD)	Analiza charakterystyki klinicznej, leczenia i efektów odległych	10 chorych (77%) z UCD leczonych chirurgicznie — całkowita resekcja 3 chorych (23%) z nieresekcyjną postacią UCD leczono częściową resekcją, radioterapią, lub nie leczono (tylko obserwacja) Z 10 chorych leczonych chirurgicznie (definitywna resekcja), wszyscy byli wolni od objawów i bez nawrotu w odległej ocenie Dwóch chorych poddanych częściowej resekcji i obserwowanych bez leczenia było bez objawów, bez cech progresji w ocenie odpowiednio po 12 i 76 miesiącach U chorych, u których stosowano radioterapię obserwowano minimalne zmniejszenie rozmiarów guza i nie obserwowano objawów	Rekomenduje się resekcję chirurgiczną u chorych z UCD Chirurgiczna resekcja ograniczonej zmiany zbudowanej z mas hyalinowo-naczyniowych oraz z mas hyalinowo-naczyniowych z domieszką komórek plazmatycznych prowadzi do wyleczenia Częściowa resekcja, radioterapia lub sama obserwacja może pozwolić na uniknięcie nadmiernie agresywnego postępowania
Chronowski i wsp. (2001) <i>Cancer</i> , USA [20] Jednoośrodkowe badanie retrospektywne	Okres obserwacji: 1988–1999 n = 21 (12 z UCD i 9 z MCD)	Analiza efektów leczenia chirurgicznego i radioterapii	Czterech chorych z postacią ograniczoną leczonych tylko radioterapią: 2 pozostało przy życiu bez objawów, 2 zmarło z przyczyn niezwiązanych z chorobą Castlemana i nie wykazywali cech aktywnej choroby w ostatniej ocenie klinicznej Ośmiu chorych z chorobą ograniczoną leczonych chirurgicznie (częściowa lub całkowita resekcja), wszyscy żyli i nie zgłaszali objawów w ocenie prospektywnej Średni czas obserwacji: 51 miesięcy (mediana, 40 miesięcy)	Leczenie chirurgiczne prowadziło do doskonałych wyników u chorych z chorobą ograniczoną; radioterapia może być skuteczną metodą u chorych nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub u tych, u których wykonano częściową resekcję
Uysal i wsp. (2015), <i>Journal of Cancer Research and Therapeutics</i> , Turcja [21] Retrospektywne badanie jednoośrodkowe	Okres obserwacji: 1980–2012 n = 11 (7 z UCD i 4 z MCD)	Analiza efektów leczenia chirurgicznego i radioterapii	6 chorych z postacią ograniczoną poddanych całkowitej resekcji 1 pacjent z postacią ograniczoną poddany resekcji diagnostycznej	Radioterapia jest skuteczną opcją leczenia u chorych z nawrotami i jako jedyna metoda w nieresekcyjnych postaciach choroby Castlemana

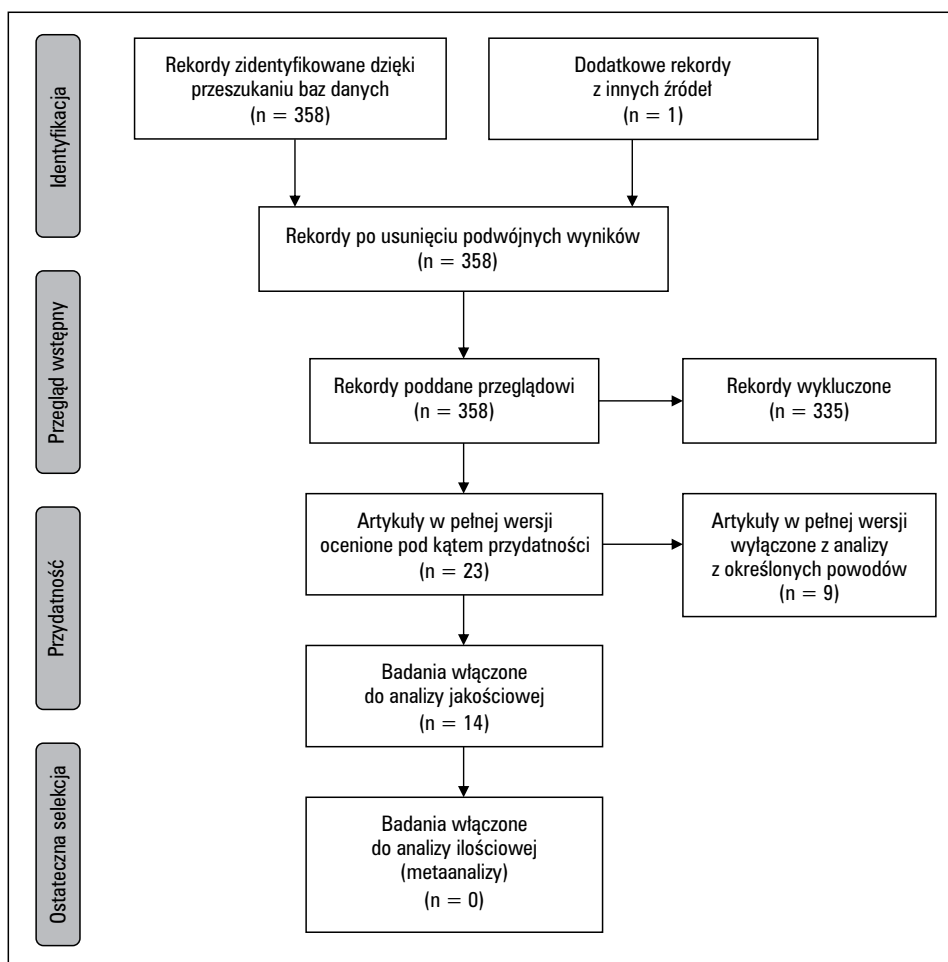
Tabela 1 cd. Charakterystyka wszystkich analizowanych badań

Autor, data i kraj, charakter badania (poziom jakości dowodów)	Grupa pacjentów	Przedmiot oceny	Kluczowe wyniki	Komentarz
Keller i wsp. (1972), <i>Cancer</i> , USA [22] Badanie retrospektywne	n = 81 (u 74 zmiany hyalinowo-naczyniowe i u 7 zmiany plazmatyczno-komórkowe)	Charakterystyka kliniczna i leczenie postaci hyalinowo-naczyniowej i plazmatyczno-komórkowej z olbrzymim przerostem węzłów chłonnych	Typ hyalinowo-naczyniowy: <ul style="list-style-type: none"> całkowita resekcja chirurgiczna prowadziła do całkowitego wyleczenia u wszystkich pacjentów radioterapię zastosowano u 4 chorych (u wszystkich nie uzyskano całkowitej remisji i przetrwały guz leczony był resekcją chirurgiczną) Typ plazmatyczno-komórkowy: <ul style="list-style-type: none"> całkowita resekcja chirurgiczna prowadziła do wyleczenia u wszystkich pacjentów 	Całkowita resekcja jest le- czeniem z wyboru u chorych z olbrzymim przerostem węzłów chłonnych. Jeżeli całkowita resekcja nie jest możliwa, można wykonać częściową resekcję, ponieważ wznowy po takim leczeniu nie występują. Radioterapia prowadzi do niewielkiego zmniejszenia masy
Neuhof i wsp. (2006), <i>Acta Oncologica</i> , Niemcy [23] Jednośrodkowe badanie retrospektywne	Okres badania: 1991–2005 n = 5 (wszyscy z UCD)	Analiza odpowiedzi na leczenie i końcowych efektów leczenia chorych z UCD leczonych radioterapią (samą lub uzupełniająca leczenie chirurgiczne)	Dwóch chorych leczonych chirurgicznie (częściowa resekcja) i radioterapią pooperacyjną nie wykazało progresji w okresie oceny po leczeniu: 1 chory z całkowitą remisją, 1 chory z częściową remisją Spośród 3 chorych leczonych tylko radioterapią, 2 bez progresji choroby i 1 z ciężkimi ostrymi i późnymi objawami toksycznymi (zapalenie skóry, paraneoplastyczna pęcherzyca zwykła, zwężenie przełyku, lewego oskrzela i tchawicy).	Wynik badania wykazał, że ograniczona choroba Castlemana może być skutecznie leczona za pomocą radioterapii W celu wykrycia możliwych powikłań, jak pęcherzyca zwykła lub zwężenie przełyku lub tchawicy konieczna jest jednak uważna dalsza obserwacja
Parez i wsp. (1999), <i>Eur J Pediatr</i> , Kanada [24] Przegląd piśmiennictwa i seria przypadków	Okres obserwacji: 1954–1998 n: 83 (72 z UCD i 11 z MCD)	Ocena cech klinicznych i efektów leczenia pacjentów pediatrycznych	33% przypadków zlokalizowanych w klatce piersiowej (śródpierście: 16, wnęki: 7, płuca: 1) Całkowite wycięcie masy guza we wszystkich przypadkach zmiany o charakterze miejscowym, z wyjątkiem 2 przypadków z użyciem radioterapii U 2 dodatkowych pacjentów obserwowano spontaniczną regresję Całkowite i trwałe wyzdrowienie nastąpiło w przypadkach całkowitej resekcji. Leczenie 2 przypadków radioterapią również doprowadziło do całkowitego wyzdrowienia	Całkowite wyzdrowienie obserwowano w przypadkach całkowitej resekcji zmiany miejscowej lub zastosowania miejscowej radioterapii

UCD (*unicentric Castleman's disease*) — postać ograniczona; MCD (*multifocal Castleman's disease*) — postać wielogniskowa

(74 badanych z postacią naczyniowo-szklistą i 7 z plazmatyczno-komórkową). U czterech pacjentów z postacią naczyniowo-szklistą początkowo zastosowano radioterapię, nie uzyskując wyleczenia, a ostatecznie guz został wycięty. Całkowite usunięcie chirurgiczne zmiany było skuteczne w przypadku pozostałych badanych z postacią naczyniowo-szklistą, a także u osób ze zmianami plazmatyczno-komórkowymi. Autorzy wnioskowali, że u pacjentów, u których resekcja chirurgiczna jest niemożliwa, radioterapia skutkuje zmniejszeniem guza i ustąpieniem objawów. Neuhof i wsp. [23] przedstawili wyniki leczenia grupy 5 chorych na UCD, u których zastosowano albo resekcję (częściowe wycięcie), a następnie radioterapię albo samą RT. U pacjentów, u których zastosowano dwa rodzaje terapii, podczas okresu

obserwacyjnego nie odnotowano nawrotu choroby. Spośród 3 osób leczonych tylko radioterapią, u dwóch nie zaobserwowano postępu choroby po RT, u jednej natomiast wystąpiły poważne ostre powikłania (zapalenie skóry, pęcherzyca paraneoplastyczna zwykła, zwężenie przełyku, lewego oskrzela i tchawicy). Z tego powodu autorzy doszli do wniosku, że RT może być skuteczna w leczeniu UCD, lecz ze względu na możliwość wystąpienia powikłań, konieczna jest wówczas uważna obserwacja. Parez i wsp. [24] opisali 83 dzieci chorych na chorobę Castlemana (72 na UCD i 11 na MCD), prezentując ich objawy kliniczne i wyniki leczenia. Zmiana została całkowicie usunięta u 70 osób chorych na UCD. Dwoje dzieci chorych na UCD przeszło radioterapię. Autorzy doszli do wniosku, że całkowite wyle-



Rycina 1. Schemat obrazujący proces selekcji artykułów

czenie jest albo skutkiem resekcji chirurgicznej albo miejscowej radioterapii.

Oceniany przegląd systematyczny/metaanaliza sugeruje, że resekcja chirurgiczna bez dalszego multimodalnego podejścia jest „złotym standardem” w leczeniu zlokalizowanej postaci choroby Castlemana. Istnieją jednak ograniczenia dotyczące umiejscowienia zmiany (np. okolice otrzewnej). W takich przypadkach decyzja o operacji i kwestie techniczne należą do operatora. Zabieg chirurgiczny przynosi lepsze wyniki, gdy zmiana znajduje się w innych miejscach niż otrzewna. Zgodnie z przeprowadzoną przez autorów analizą wyników, jedynym istotnym predyktorem zgonu jest sytuacja, gdy nie usunięto węzła chłonnego, który został zajęty przez chorobę jako pierwszy. Ponadto autorzy podkreślają, że resekcja z marginesem tkanki niezajętej przez chorobę zmniejsza wskaźnik nawrotu schorzenia.

U chorych na UCD, którzy przeszli zabieg chirurgiczny, obserwowano zarówno znacznie wyższy ogólny wskaźnik przeżycia (95,3%), 3-let-

ni okres przeżycia bez nawrotu choroby (89,7%), jak i 5-letni okres przeżycia bez nawrotu choroby (81,2%). Z kolei u pacjentów nieleczonych chirurgicznie, odnotowano wskaźnik śmiertelności na poziomie 17,6% [11]. Wśród alternatywnych metod leczenia UCD, jedynie radioterapia uzyskała pozytywną ocenę. Może ona skutkować pozytywną odpowiedzią kliniczną oraz wyleczeniem u pacjentów, u których zabieg chirurgiczny jest niemożliwy lub u których wykonano niepełną resekcję zmiany. Odnotowano jednak możliwe powikłania i wysoki wskaźnik nawrotu choroby [19–24].

Autorzy pracy starali się zminimalizować wpływ czynników związanych z rodzajem publikacji, sposobem cytowania, pochodzeniem grupy badanej, sposobem raportowania wyników poprzez zastosowanie niezależnego przeglądu systematycznego opartego na głównych bazach naukowych według tego samego określonego protokołu. Jednak głównym ograniczeniem niniejszego przeglądu jest retrospektywny charakter

analizowanych badań. Zaledwie w kilku opisach przypadków i niewielkich badaniach retrospektywnych opisano charakterystykę pacjentów i strategię terapeutyczne zastosowane u chorych na UCD. Biorąc pod uwagę rzadkie występowanie tej choroby, zaprojektowanie badania prospektywnego jest problematyczne. Zauważoną przez nas lukę w badaniach z udokumentowanymi dowodami mógłby wypełnić internetowy rejestr zawierający przypadki odnotowane w innych instytucjach. Kolejnym ograniczeniem przeglądu jest to, że zostały do niego włączone tylko prace anglojęzyczne, co także mogło mieć wpływ na ostateczny wynik.

Wnioski

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące leczenia zlokalizowanej postaci choroby Castlemana, resekcja chirurgiczna wydaje się najskuteczniejszą metodą leczenia zlokalizowanych zmian narządowych. W przypadku gdy zabieg chirurgiczny jest niemożliwy, można zastosować radioterapię, zaleca się jednak wówczas ostrożną ocenę okołozabiegową, gdyż istnieje możliwość powikłań i nawrotu choroby. Przyszłe badania powinny się skupić na działaniach mniej inwazyjnych, włączając terapię molekularną z zastosowaniem metod celowanych, które mogłyby wybiórczo leczyć zmiany spowodowane chorobą Castlemana.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case No. 40231. *N Engl J Med.* 1954; 250(23): 1001–1005, doi: [10.1056/NEJM195406102502308](https://doi.org/10.1056/NEJM195406102502308), indexed in Pubmed: [13165944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13165944/).
- Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer.* 1956; 9(4): 822–830, indexed in Pubmed: [13356266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13356266/).
- Flendrig JA. Benign giant lymphoma: clinicopathologic correlation study. In: Clark RL, ed. *The year book of cancer.* Year Book Medical Publishers, Chicago 1970: 296–299.
- Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer.* 1972; 29(3): 670–683, indexed in Pubmed: [4551306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4551306/).
- McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, et al. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer Treat Rev.* 1995; 21(4): 291–310, indexed in Pubmed: [7585657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7585657/).
- Bartoli E, Massarelli G, Soggia G, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A hyperimmune syndrome with a rapidly progressive course. *Am J Clin Pathol.* 1980; 73(3): 423–426, indexed in Pubmed: [7361724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7361724/).
- Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, et al. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 1978; 69(1): 86–90, indexed in Pubmed: [619617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/619617/).
- Frizzera G. Castleman's disease: more questions than answers. *Hum Pathol.* 1985; 16(3): 202–205, indexed in Pubmed: [3871724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3871724/).
- Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70(10): 969–977, doi: [10.1016/S0025-6196\(11\)64376-0](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)64376-0), indexed in Pubmed: [7564550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7564550/).
- Katano H, Sata T. An attractive relation of human herpesvirus-8 with multicentric Castleman's disease. *Intern Med.* 1999; 38(3): 221–222, indexed in Pubmed: [10337928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10337928/).
- 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](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318249dcdc), indexed in Pubmed: [22367441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367441/).
- Ye Bo, Gao SG, Li W, et al. A retrospective study of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 52 patients. *Med Oncol.* 2010; 27(4): 1171–1178, doi: [10.1007/s12032-009-9355-0](https://doi.org/10.1007/s12032-009-9355-0), indexed in Pubmed: [19937164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19937164/).
- Luo JM, Li S, Huang H, et al. Clinical spectrum of intrathoracic Castleman disease: a retrospective analysis of 48 cases in a single Chinese hospital. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 34, doi: [10.1186/s12890-015-0019-x](https://doi.org/10.1186/s12890-015-0019-x), indexed in Pubmed: [25886851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25886851/).
- Chen CH, Liu HC, Tung KY, et al. Surgical outcome of superficial and deep Castleman disease. *ANZ J Surg.* 2007; 77(5): 339–343, doi: [10.1111/j.1445-2197.2007.04055.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04055.x), indexed in Pubmed: [17497971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17497971/).
- Ko SF, Ng SH, Hsieh MJ, et al. Castleman disease of the pleura: experience with eight surgically proven cases. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(1): 219–224, indexed in Pubmed: [12842545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12842545/).
- Mohanna S, Sanchez J, Ferrufino JC, et al. Characteristics of Castleman's disease in Peru. *Eur J Intern Med.* 2006; 17(3): 170–174, doi: [10.1016/j.ejim.2005.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2005.11.012), indexed in Pubmed: [16618448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618448/).
- Zhou N, Huang CW, Huang C, et al. The characterization and management of Castleman's disease. *J Int Med Res.* 2012; 40(4): 1580–1588, doi: [10.1177/147323001204000438](https://doi.org/10.1177/147323001204000438), indexed in Pubmed: [22971511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22971511/).
- Kim JH, Jun TG, Sung SW, et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in the chest. *Ann Thorac Surg.* 1995; 59(5): 1162–1165, indexed in Pubmed: [7733713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7733713/).
- 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, indexed in Pubmed: [10091744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10091744/).
- 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, indexed in Pubmed: [11505414](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11505414/).
- Uysal B, Demiral S, Gamsiz H, et al. Castleman's disease and radiotherapy: a single center experience. *J Cancer Res Ther.* 2015; 11(1): 170–173, doi: [10.4103/0973-1482.140766](https://doi.org/10.4103/0973-1482.140766), indexed in Pubmed: [25879357](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25879357/).
- Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer.* 1972; 29(3): 670–683, indexed in Pubmed: [4551306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4551306/).
- 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](https://doi.org/10.1080/02841860600812701), indexed in Pubmed: [17118850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118850/).
- Parez N, Bader-Meunier B, Roy CC, et al. Paediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1999; 158(8): 631–637, indexed in Pubmed: [10445341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10445341/).