

Siltuximab

▼Sylvant® (Janssen Cilag)

en enfermedad de Castleman multicéntrica

RESUMEN

El siltuximab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente con la forma soluble bioactiva de la interleucina 6 (IL-6), impidiendo la unión de ésta con sus receptores (IL-6R), tanto de membrana como solubles, y con ello su activación. Ha sido autorizado como medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8). Es importante tener en cuenta que no hay ningún otro medicamento oficialmente autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica no viral y que los tratamientos actualmente disponibles (corticosteroideos y antineoplásicos) no producen resultados antitumorales relevantes. Es cierto que, por el momento, se ignora en qué medida – si es que lo hace – el siltuximab puede incrementar la supervivencia global de los pacientes, y que la eficacia de su tratamiento está fundamentalmente confinada a la respuesta sintomática sistémica, con resultados antitumorales muy modestos en solo la tercera parte de los pacientes tratados; sin embargo, debe considerarse a este nuevo fármaco como una nueva aportación de interés, dada la penuria terapéutica existente en este campo.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La enfermedad de Castleman fue descrita por vez primera en 1954, en un pequeño grupo de pacientes que mostraban linfadenopatía mediastínica, definiéndose como una hipertrofia de los ganglios linfáticos con hiperplasia linfoide angiofolícular (Sarrot, 2006). Las localizaciones afectadas más comunes son los tejidos linfoideos del tórax (70% de todos los casos), abdomen y pelvis (15%) y cuello (15%). También puede haber implicaciones extralinfáticas, entre ellas las glándulas lacrimales, pulmones, páncreas, laringe, meninge y músculos (Cervantes, 2015).

Existen dos formas clínicas básicas; en la localizada o **unicéntrica** solo un ganglio linfático

está afectado, mientras que en la forma **multicéntrica** los ganglios afectados son varios y con localizaciones diversas. Los síntomas sistémicos de la enfermedad se deben mayoritariamente a la presencia de células plasmáticas, aunque también pueden encontrarse algunas formas vasculares hialinas. La enfermedad puede ir acompañada de otras patologías, lo que complica notablemente su diagnóstico clínico; entre ellas, pueden citarse neoplasias linfoideas, el síndrome POEMS¹, amiloidosis y mieloma osteoesclerótico.

La etiología es desconocida por el momento, aunque en algunos casos se ha asociado a una infección por herpesvirus humanos de

¹ Acrónimo de *Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein – gammopathy – and Skin changes*.

tipo 8 (HVH-8), especialmente – aunque no exclusivamente – en pacientes VIH-positivos.

Se trata, sin duda, de una enfermedad rara, cuya incidencia ha sido estimada entre 21 y 25 casos por millón de personas-año y aproximadamente una cuarta parte de todos los casos de enfermedad de Castleman son multicéntricos. Su incidencia es mayor en las personas asiáticas, especialmente de Japón.

El tipo hialino vascular usualmente es la más común de la forma unicéntrica (75-90%) y afecta a solo un nódulo linfático o a un grupo localizado de nódulos; afecta igualmente a varones y mujeres, produciéndose su diagnóstico habitualmente hacia la cuarta década de la vida. La variante de células plasmáticas es habitualmente multicéntrica, aunque también ocurre en el 10-25% de las formas localizadas de la enfermedad; la mayoría de las variantes de células plasmáticas en la forma multicéntrica se manifiesta más habitualmente hacia la sexta década de la vida, salvo en aquellos VIH-positivos, en los que la enfermedad multicéntrica se manifiesta preferentemente en la cuarta década y afecta más a los varones.

La enfermedad de Castleman es fundamentalmente de tipo inflamatorio, lo que refleja los altos niveles detectados de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Factor de Transcripción dependiente de *c-Myc* y, especialmente, interleucina 6 (IL-6); esta última actúa de forma dual como factor de diferenciación para macrófagos y como factor estimulante de hepatocitos (en este caso, induciendo la producción de Proteína C Reactiva, PCR; tam-

bien incrementa los niveles de la hormona hepcidina, que juega un papel fundamental en la anemia asociada a la enfermedad de Castleman) y de linfocitos B; asimismo, tiene un cierto papel en la modulación inmunológica, neurológica y del metabolismo óseo. Adicionalmente, existe una variante viral de la IL-6, análoga de la IL-6 humana, que está codificada en el material genético el HVH-8 y que es capaz de activar la vía de señalización de las cinasas Janus, implicada en la estimulación de numerosos tipos celulares y que, además, potencia a la propia IL-6 humana.

Por su parte, los autoanticuerpos producidos por las células plasmáticas podrían ser los responsables principales de la endocrinopatía, aunque no siempre son detectables. Aparentemente, el VEGF afecta al eje endocrino mediante la inducción de factores angiogénicos que regulan la secreción hormonal.

El remodelado óseo que se aprecia en la enfermedad de Castleman depende de la estimulación de la resorción y aposición estimuladas por las citocinas, donde el RANKL (ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa [D] B) es el principal agente efector. No obstante, la IL-6 también tiene una importante función en esta actividad, a medida que sus niveles van aumentando; en este sentido, los receptores de IL-6 son expresados en los osteoblastos, cuya activación potencia su diferenciación e osteocitos e impide la apoptosis de estos. Además, la IL-6 produce un efecto inhibitorio indirecto sobre los osteoclastos, reduciendo de esta manera la resorción ósea.

Se considera que las variantes multicéntrica y HVH-8 positiva son factores de riesgo para el desarrollo de importantes complicaciones, especialmente linfomas (tanto Hodgkin como no-Hodgkin) y sarcoma de Kaposi.

La forma unicéntrica (mayoritariamente bajo la forma de la variante vascular hialina) suele ser asintomática o presentar síntomas

fundamentalmente relacionados con la comprensión asociada al crecimiento del nódulo afectado, aunque hay documentados también muchos casos sintomáticos. Por el contrario, la forma multicéntrica presenta una amplia panoplia de síntomas, especialmente relacionados con la presencia de células plasmáticas, que van desde la fatiga hasta síntomas de proliferación de linfocitos B a efusiones pleurales, organomegalia e incluso neoplasias hematológicas.

Las dos variedades de la enfermedad multicéntrica son la relacionada con el HVH-8 y la no relacionada con estos; la primera es casi exclusiva en pacientes infectados por el VIH (aunque hay casos aislados no infectados) y es la que peor pronóstico tiene, con tendencia a progresar a linfoma de linfocitos B (linfoma plasmablastico HVH-8 positivo). En general, las manifestaciones clínicas más comunes de las formas multicéntricas son pérdida de peso, fiebre, fatiga, dolor torácico o abdominal, diversas citopenias, linfadenopatía periférica, hepatomegalia y esplenomegalia, además de las manifestaciones del síndrome POEMS.

La polineuropatía que forma parte del síndrome POEMS suele comenzar como una pérdida paullatina de la sensibilidad distal, que posteriormente evoluciona también a trastornos motrices. Los nervios experimentan una desmielinización segmentaria y degeneración axonal, asociadas a la existencia de anticuerpos anti-mielina. Por su parte, la endocrinopatía presenta un amplio rango de manifestaciones, relacionadas tanto con la afección de la hipófisis como de los propios órganos diana; en general, el hipogonadismo es la disfunción endocrina más común (70% de los casos), seguido del hipotiroidismo (60%) y reducción de la tolerancia a la glucosa o incluso diabetes (50%).

Más de la mitad de los pacientes (50-90%) con la forma multicéntrica de la enfermedad de Castleman muestran alteraciones cutáneas, especialmente hiperpigmentación,

aunque no son raros los cuadros de acrocanosis, uñas blancas e hirsutismo, entre otros signos. Finalmente, son características las lesiones óseas escleróticas.

El **tratamiento** de elección de la forma unicéntrica es la cirugía, tal la cual, el pronóstico es excelente (la recuperación completa sin secuelas se alcanza en 90% de los casos); recurriendo a la radioterapia localizada cuando la anterior no es posible. Obviamente, debido a las diversas implicaciones sistémicas de la forma multicéntrica, la cirugía no es considerada como una opción para la mayoría de los pacientes, dadas las múltiples implicaciones sistémicas de la enfermedad. Por este motivo, se suele recurrir a fármacos con actividad immunosupresora y antiangiogénica, con el fin de reducir la carga neoplásica. Los corticosteroides son empleados como terapia adyuvante para mejorar la sintomatología general (dados el carácter básicamente inflamatorio de la enfermedad de Castleman).

Actualmente, el tratamiento más utilizado consiste en regímenes quimioterápicos CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o CVAD (ciclofosfamida, vincristina, daunorubicina y dexametasona), con tasa de remisión del 50 y 67%, respectivamente (*Cervantes, 2015*). Asimismo, se han utilizado anticuerpos monocionales, como el rituximab (anti-CD20) y el tocilizumab (anti-receptor de IL-6), y aunque su utilidad en la enfermedad multicéntrica de Castleman ha sido puesta de manifiesto (*Galeotti, 2012*), tiene un escaso respaldo sistemático; de hecho, ninguno de ellos tiene autorizada esta indicación en la Unión Europea; no así en Japón, en el caso del tocilizumab (*AEMPS, 2016*).

En general, a pesar de los tratamientos actualmente disponibles, el pronóstico de la forma multicéntrica es malo, con una mortalidad del 40-50% a los 10 años (*Dispenzieri, 2010*), aunque depende de su ritmo de progresión, las infecciones y las comorbilida-

des presentes en los pacientes. En última instancia, la muerte sobreviene por sepsis, fallo multiorgánico (debido al estado generalizado de inflamación) o neoplasia (linfomas, especialmente).

ACCIÓN Y MECANISMO

El siltuximab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente con la forma soluble bioactiva de la interleucina 6 (IL-6), impidiendo la unión de ésta con sus receptores (IL-6R), tanto de membrana como solubles, y con ello su activación. Ha sido autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

La excesiva producción de interleucina 6 parece estar implicada en la patogénesis de enfermedades con elevado componente inflamatorio. En el caso de la enfermedad de Castleman multicéntrica, la IL-6 actúa de forma dual como factor de diferenciación para macrófagos y como factor estimulante de hepatocitos (en este caso, induciendo la producción de Proteína C Reactiva, PCR; también incrementa los niveles de la hormona hepcidina, que juega un papel fundamental en la anemia asociada a la enfermedad de Castleman) y de linfocitos B; asimismo, tiene un cierto papel en la modulación inmunológica, neurológica y del metabolismo óseo.

La interleucina 6 (IL-6) actúa conjuntamente con la interleucina 1 (IL-1) en la inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda. Además, promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas y aumenta la producción de IL-2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3. Su acción bioquímica está mediada por dos tipos de

receptores, uno de membrana (IL-6Rm) y otro soluble (IL-6Rs). El receptor de membrana está presente solo en algunos tipos celulares, principalmente neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B, hepatocitos, osteoblastos y keratinocitos. Adicionalmente, la interleucina 6 es capaz de unirse a receptores solubles libre (IL-6Rs) en lo que denomina un proceso de *trans-señalización*, dando lugar a un complejo IL-6/IL-6Rs que se une a una molécula común transductora de señales, la *glucoproteína 130* (gp130) presente en la superficie de muchos tipos celulares, lo que permite ampliar el espectro de actividades de la IL-6.

La unión de siltuximab a la forma soluble de IL-6 impide la unión de ésta a los receptores, tanto solubles como de membrana, lo que impide a su vez la formación del complejo hexamérico con la gp130 en la membrana. En ausencia de este proceso, la señal bioquímica de la IL-6 queda bloqueada.

ASPECTOS MOLECULARES

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal recombinante químérico humano/murino, de la subclase de las inmunoglobulinas G₁ kappa (IgG₁K), dirigido frente a la interleucina 6 (IL-6). La estructura está formada por dos cadenas peptídicas ligera (cada una de 24 kD y 213 aminoácidos) y dos pesadas (cada una de 50 kD y 449 aminoácidos), conteniendo 6 puentes disulfuro, tanto intercatenarios como intracatenarios. Ambas cadenas pesadas están glucosiladas en el resto de Asn-299.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del siltuximab han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada mediante un en-

sayo clínico de fase 2 (eficacia y seguridad), aleatorizado, multicéntricos (38 hospitales de 19 países), doblemente ciego y controlado con placebo (*von Rhee, 2014*).

Se incluyó a 79 pacientes adultos con enfermedad de Castleman multicéntrica sintomática y mensurable, confirmada mediante biopsia, aleatoriamente asignados al grupo de tratamiento con siltuximab (11 mg/kg infusión IV de 1 hora) o placebo, cada tres semanas, hasta el fracaso del tratamiento; todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento de soporte. Las características fisiopatológicas de los pacientes fueron: mediana de edad de 48 años (95% con menos de 65 años), 39% de raza blanca, mediana de peso de 69,3 kg y de altura de 169 cm. En cuanto al tipo histológico, un 44% presentaban tipo mixto, un 33% hialino y el restante 23% plasmacítico. Un 58% había recibido tratamiento previo (un 25% dos o más terapias), consistentes fundamentalmente en corticosteroides (94%) y antineoplásicos (63%).

La variable primaria de eficacia utilizada en este estudio fue la tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera (al menos 18 semanas), definida como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (desaparición completa de las lesiones linfáticas y de la sintomatología asociada) o parcial (reducción ≥50% de la suma de los diámetros de las lesiones y estabilización de la sintomatología), determinadas por un comité de expertos independiente. Como variables secundarias se determinaron la tasa y la duración de la respuesta tumoral, la tasa y duración de la respuesta sintomática completa y duradera, la mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento, el porcentaje de pacientes con incrementos hasta ≥15 y 20 g/L. de hemoglobina a la 13^a semana, el porcentaje de pacientes que descontinuaron el tratamiento con corticosteroides y la supervivencia global.

La tasa de respuesta tumoral y sintomática duradera fue del 34% con siltuximab (1,9% completa y 32,1% parcial) vs. 0% con placebo, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0012$). La tasa de la respuesta tumoral fue del 37,7% (1,9% completa y 35,8% parcial) vs. 3,8% ($p=0,0022$) y la mediana de la duración fue de 356 vs. 70 días, la tasa de la respuesta sintomática duradera y completa fue del 57 vs. 19% ($p=0,0018$) y su duración de 397 vs. 324 días (diferencia no significativa), la mediana de tiempo hasta el fallo del tratamiento no fue alcanzado con siltuximab vs. 134 días con placebo ($p=0,0084$) y los respectivos porcentajes de pacientes con incrementos hasta ≥ 15 y 20 g/L de hemoglobina a la 13^a semana fueron de 61,3 vs. 0% ($p=0,0002$) y 41,9 vs. 0% (0,0195). El porcentaje de pacientes que descontinuaron el tratamiento con corticosteroides no fue estadísticamente diferente con siltuximab (31%) del placebo (11%), mientras que la supervivencia global fue de 100 vs. 92% durante el primer año, pero los datos carecen de madurez suficiente.

Considerando específicamente los pacientes con la variante hialina de la enfermedad las diferencias encontradas entre los grupos de tratamiento no fueron significativas estadísticamente en cuanto a la variable principal, aunque con relación a las variables secundarias se apreció una tendencia favorable al siltuximab, particularmente en lo referente a la respuesta tumoral (22,2 vs. 0%), respuesta sintomática duradera (33 vs. 13%) e incremento de los niveles de hemoglobina hasta 15 g/L (43 vs. 0%).

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el siltuximab presenta un perfil toxicológico importante benigno, con una amplia diversidad y frecuencia de eventos adversos. Los más comunes que aparecieron durante el tratamiento fueron prurito (42 vs. 12%), infección respiratoria superior (36 vs. 15%), erupciones exantemáticas (34

vs. 12%), edema periférico (32 vs. 23%), malestar (28 vs. 19%), neuropatía periférica (25 vs. 19%), aumento de peso (21 vs. 0%), sudoración nocturna (17 vs. 12%), dolor abdominal (15 vs. 4%), nasofaringitis (14 vs. 4%), trombocitopenia (15 vs. 4%), neutropenia (13 vs. 8%), hiperuricemia (13 vs. 0%), mareos (11 vs. 8%), cefalea (11 vs. 4%), pirexia (11 vs. 8%), estreñimiento (11 vs. 4%), vómitos (11 vs. 8%), hipertrigliceridemia (11 vs. 0%), hipopotasemia (11 vs. 0%) e hiperpigmentación cutánea (9 vs. 0%).

La frecuencia de eventos adversos intensos (severos, grado ≥ 3) emergentes durante el tratamiento fueron menos frecuentes con siltuximab (47%) que con placebo (54%), mientras que las de eventos adversos graves (serios) fueron más comunes con siltuximab (23 vs. 19%), siendo la reacción anafiláctica (5%) el efecto secundario más grave asociado al tratamiento con siltuximab. Solo un paciente de cada grupo suspendieron el tratamiento por motivos de seguridad.

las variables secundarias han mostrado valores coherentes con la anterior, con una duración de la respuesta tumoral y sintomática de 340 días y una mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento que no llegó a alcanzarse con el siltuximab, frente a 134 días con placebo; la tasa global de respuesta tumoral fue del 38 vs. 4%. Igualmente, el siltuximab también contribuyó al control de la sintomatología de los pacientes y a la normalización de sus niveles de hemoglobina, alcanzado valores ≥ 15 g/L. en 61% con siltuximab vs. 0% con placebo; considerando el valor de ≥ 20 g/L, estos porcentajes fueron del 42 vs. 0%.

Es importante tener en cuenta que las diferencias observadas en la variable principal (tasa de respuesta sintomática y tumoral duradera) en los pacientes con el tipo hialino de la enfermedad no fue estadísticamente diferente de la obtenida con placebo, aunque sí se apreció una clara tendencia a la superioridad en el resto de variables secundarias. Todo ello parece sugerir una menor eficacia del siltuximab en este tipo de la enfermedad multicéntrica de Castleman.

En cuanto a la toxicidad, el medicamento presenta un importante perfil toxicológico, siendo especialmente frecuentes el prurito, las infecciones del tracto respiratorio superior, las erupciones exantemáticas y el edema periférico. Un 5% de los pacientes tratados con siltuximab experimentaron reacciones anafilácticas, lo cual parece estar en relación con el hecho de que sea un anticuerpo químérico humano/murino, y no completamente humano, como sería de desechar. En cualquier caso, la toxicidad del medicamento es aceptable en relación al beneficio susceptible de producir y manejable en términos clínicos.

Es importante tener en cuenta que no hay ningún otro medicamento oficialmente autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la enfermedad de

ASPECTOS INNOVADORES

El siltuximab es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente con la forma soluble bioactiva de la interleucina 6 (IL-6), impidiendo la unión de ésta con sus receptores (IL-6R), tanto de membrana como solubles, y con ello su activación. Ha sido autorizado como **medicamento huérfano** para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

Los resultados del estudio clínico principal (van Rhee, 2014) han mostrado una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la respuesta tumoral y sintomática durable (de al menos 18 semanas), con tasas de respuesta del 34 vs. 0%. Asimismo,

Castleman multicéntrica no viral y que los tratamientos actualmente disponibles (corticosteroides y antineoplásicos) no producen resultados antitumorales relevantes. Es cierto que, por el momento, se ignora en qué medida

– si es que lo hace – el siltuximab puede incrementar la supervivencia global de los pacientes, y que la eficacia de su tratamiento está fundamentalmente confinada a la respuesta sintomática sistémica, con resultados antitumorales muy

modestos en solo la tercera parte de los pacientes tratados; sin embargo, debe considerarse a este nuevo fármaco como una nueva aportación de interés, dada la penuria terapéutica existente en este campo (Davis, 2015).

VALORACIÓN

SILTUXIMAB
▼ SYLVANT® (Janssen Cilag)
Grupo Terapéutico (ATC): L04AC. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Inmunosupresores: inhibidores de interleucinas.
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el herpesvirus humano-8 (HVH-8).
INNOVACIÓN IMPORTANTE. Aportación sustancial a la terapéutica estándar
Novedad clínica: Mejora la eficacia clínica con relación al tratamiento estándar y supone la incorporación de una nueva vía terapéutica en ausencia de alternativas terapéuticas específicas.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Basiliximab	Simulect	Novartis	1999
Anakinra	Kineret	Swedish Orphan	2002
Canakinumab	Ilaris	Novartis	2010
Daclizumab	Zenepax*	Roche	2000
Tocilizumab	RoActemra	Roche	2009
Ustekinumab	Stelara	Janssen Cilag	2009
Secukinumab	Cosentyx	Novartis	2015
Siltuximab	Sylvant	Janssen Cilag	2016

* Retirado del mercado español.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de siltuximab (Sylvant®) en la enfermedad de Castleman multicéntrica. <http://www.agemed.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-siltuximab-Sylvant.pdf> (21 de enero de 2016)
- **Cervantes CE, Correa R.** Castleman Disease: A Rare Condition with Endocrine Manifestations. *Cureus*. 2015; 7(11): e380. doi: 10.7759/cureus.380.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **Davis CC, Shah KS, Lechowicz MJ.** Clinical development of siltuximab. *Curr Oncol Rep*. 2015; 17(7): 29. doi: 10.1007/s11912-015-0453-1.
- **Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK, et al.** The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol*. 2012; 87(11): 997-1002. doi: 10.1002/ajh.23291.
- **European Medicines Agency (EMA).** Sylvant®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/179733/2014*; EMEA/H/C/003708. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003708/WC500169012.pdf
- **Sarrot-Reynauld F.** Enfermedad de Castleman. *Orphanet*. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ingr=ES&data_id=3618&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=castleman&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Castleman&title=Enfermedad-de-Castleman&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ingr=ES&data_id=3618&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=castleman&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Enfermedad-de-Castleman&title=Enfermedad-de-Castleman&search=Disease_Search_Simple) (actualizado: noviembre de 2006)
- **Galeotti C, Boucheron A, Guillaume S, Koné-Paut I.** Sustained remission of multicentric Castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Mol Cancer Ther*. 2012; 11(8): 1623-6.
- **van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fossà A, et al.** Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(9): 966-74. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70319-5.