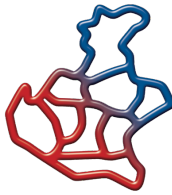
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

## Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA)

### *MALATTIA DI CASTLEMAN*

Il presente PDTA, promosso dalla Commissione Linfomi, è stato inoltrato al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV dal **Prof. Fabrizio Vianello** il: *13/12/2021*

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: ...../...../.....
	Data di approvazione da parte della regione e formalizzazione con nota regionale del: ...../...../.....
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione


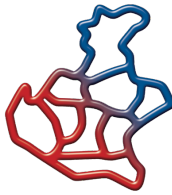
## **TESTO NON ANCORA UFFICIALE**

**(in attesa di ratifica da parte degli organi regionali preposti)**

Come tutti i PDTA della REV, l'elaborato ha seguito questo iter:


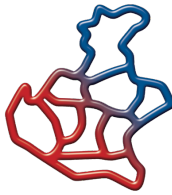
- E' stato redatto dalla Commissione REV per i linfomi
- E' stato revisionato una prima volta alla luce dei commenti/richieste di modifiche del Prof. Semenzato, Coordinatore Tecnico Scientifico della REV
- Ha subito una seconda revisione sulla base delle osservazioni formulate da un opinion leader nazionale (Reviewer esterno)
- Ha passato il vaglio e seguito i suggerimenti del Coordinamento REV
- E' stato infine inviato in Regione Veneto per approvazione

Ogni suggerimento è ben accetto: si prega di comunicarlo a [fabrizio.vianello@unipd.it](mailto:fabrizio.vianello@unipd.it) oppure a [g.semenzato@unipd.it](mailto:g.semenzato@unipd.it)


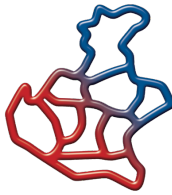
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

## CONTENUTI

<b>1. Glossario</b>	<b>pag. 4</b>
<b>2. Gruppo di lavoro</b>	<b>pag. 4</b>
<b>3. Scopo e Destinatari</b>	<b>pag. 5</b>
<b>4. Razionale</b>	<b>pag. 6</b>
<b>5. Riferimenti</b>	<b>pag. 12</b>
<b>6. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso</b>	<b>pag. 12</b>
<b>6.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale</b>	<b>pag. 12</b>
<b>6.2 Informazione del paziente</b>	<b>pag. 14</b>
<b>6.3 Valutazione diagnostica</b>	<b>pag. 15</b>
<b>6.3.1. Esame obiettivo</b>	<b>pag. 15</b>
<b>6.3.2. Esami ematochimici</b>	<b>pag. 16</b>
<b>6.3.3 Diagnostica per immagini ed indagini di stadiazione</b>	<b>pag. 16</b>
<b>6.3.4. Diagnosi citologica ed istologica</b>	<b>pag. 17</b>
<b>6.3.5. Diagnosi istopatologica di Malattia di Castleman</b>	<b>pag. 18</b>
<b>6.3.5.1. Caratteristiche istologiche generali</b>	<b>pag. 18</b>
<b>6.3.5.2. Approccio alla diagnosi istologica</b>	<b>pag. 19</b>
<b>6.3.6 Screening microbiologico</b>	<b>pag. 21</b>
<b>6.4. Definizione piano terapeutico</b>	<b>pag. 21</b>
<b>6.5. Vaccinazioni e profilassi antiinfettiva</b>	<b>pag. 24</b>
<b>6.6. Approccio terapeutico della forma unicentrica</b>	<b>pag. 26</b>
<b>6.7. Approccio terapeutico della forma multicentrica</b>	<b>pag. 27</b>

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

<b>6.7.1. MCM HHV-8 correlata</b>	<b>pag. 28</b>
<b>6.7.2. MCM non associata ad HHV-8 (forma idiopatica)</b>	<b>pag. 29</b>
<b>6.8. Valutazione della risposta</b>	<b>pag. 33</b>
<b>7. Follow up</b>	<b>pag. 34</b>
<b>8. Bibliografia</b>	<b>pag. 35</b>
<b>9. Modalità di diffusione</b>	<b>pag. 37</b>
<b>10. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori</b>	<b>pag. 37</b>
<b>11. Verifiche, revisioni e raccolta dati</b>	<b>pag. 37</b>

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

## 1. Glossario

CHOP: (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone)

CVAD: (ciclofosfamide, vincristina, adriamicina, etoposide) associati o meno al rituximab

EBER: Epstein-Barr Encoded RNA

VTDPACE: (bortezomib, desametasone, talidomide, cisplatino, adriamicina, ciclofosfamide, etoposide).

LANA-1: latency-associated nuclear antigen-1

MCU: Malattia di Castleman Unicentrica

MCM: Malattia di Castleman Multicentrica

MMG: Medico di Medicina Generale

POEMS: polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteine monoclonali, e alterazioni cutanee

SUV: standardized uptake value


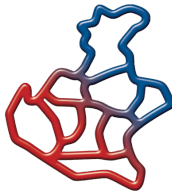
TAFRO: Trombocitopenia, Anasarca, Febbre, fibrosi Reticolinica, Organomegalia

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

HAART: highly active antiretroviral therapy

## 2. Gruppo di lavoro

<i>Componente</i>	<i>Struttura di riferimento</i>	<i>Qualifica</i>	<i>Contatto mail</i>
Fabrizio Vianello	UOC Ematologia, AOU PADOVA	Professore Associato  <b>Coordinatore</b>	fabrizio.vianello@unipd.it
Monica Bettio	UOC Farmacia AOU PADOVA	Dirigente medico di 1^ livello	monica.bettio@aopd.veneto.it
Emanuele D'Amore	UOC Anatomia Patologica, AULSS 8 VICENZA	Dirigente Medico di 2^ livello	emanuele.damore@gmail.com
Fabio D'Amore	UOC Ematologia, AOU PADOVA	Dirigente medico di 1^ livello	fdam08@libero.it


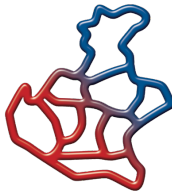
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Isacco Ferrarini	Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, AOUI VERONA	Assegnista di ricerca	isacco.ferrarini@univr.it
Anna Furlan	UOC Ematologia, AULSS 2 TREVISO	Dirigente medico di 1^ livello	anna.furlan@aulss2.veneto.it
Rossella Paolini	UOC Ematologia, AULSS 5 ROVIGO	Dirigente Medico di 1^ livello	rossella.paolini@aulss5.veneto.it
Alice Parisi	UOC Anatomia Patologica, AOUI VERONA	Dirigente medico di 1^ livello	alice.paris@aovr.veneto.it
Elisa Piva	UOC Medicina di Laboratorio, AOU PADOVA	Dirigente medico di 1^ livello	elisa.piva@aopd.veneto.it
Marco Pizzi	UOC Anatomia Patologica, AOU PADOVA	Ricercatore	marco.pizzi.1@unipd.it
Piero Maria Stefani	UOC Ematologia, AULSS 2 TREVISO	Dirigente medico di 1^ livello	pieromaria.stefani@aulss2.veneto.it
Carlo Visco	Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, AOUI VERONA	Professore Associato	carlo.visco@univr.it

### 3. Scopo e destinatari

La Malattia di Castleman (MC), nota anche come iperplasia linfonodale angiofollicolare, comprende un gruppo eterogeneo di disordini linfoproliferativi che presentano aspetti istopatologici comuni. Ne vengono identificate due principali forme che tengono conto del numero di stazioni linfonodali coinvolte, con una ulteriore distinzione basata sulla presenza/assenza di infezione dal virus HHV-8.

- a. Malattia di Castleman unicentrica (MCU) in cui il coinvolgimento è limitato a una singola stazione linfonodale;
- b. Malattia di Castleman multicentrica (MCM), contraddistinta da un coinvolgimento di multiple stazioni linfonodali. Questo gruppo comprende diverse forme:
  - La forma associata ad HHV8 (MCM HHV8+)

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

- La forma HHV8 negativa o idiopatica (MCM HHV8-)
- La forma associata a POEMS (HHV8-)


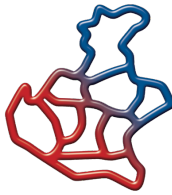
La redazione di un PDTA ad-hoc per la Malattia di Castleman si è resa necessaria per la peculiarità della patologia la quale presenta spesso quadri clinici simulanti patologie linfoproliferative, infettive e reumatologiche. Scopo di questo PDTA è pertanto quello di proporre un percorso diagnostico e terapeutico molto specifico in un contesto di una malattia rara. I destinatari sono medici specialisti in ematologia, infermieri che afferiscono ai Reparti di Ematologia, come pure professionali afferenti a Servizi di Ematologia integrati nelle UO di Oncologia Medica e/o di Medicina Generale della Regione Veneto.

Il gruppo di lavoro è formato da ematologi e anatomo-patologi, farmacisti e patologi clinici di provata esperienza, coinvolti nella diagnostica e nel trattamento dei disordini linfoproliferativi, rappresentanti Unità Operative Complesse riconosciute come centri HUB per la disciplina Ematologia clinica della Regione Veneto. Questo gruppo di lavoro ha redatto il Percorso Diagnostico Terapeutico regionale per definire e rendere omogeneo, all'interno della regione, l'iter di diagnosi, terapia ed il successivo periodo di osservazione di un paziente affetto da MC.

#### **4. Razionale**

La reale incidenza della MC è ancora poco chiara a causa della rarità ed eterogeneità della patologia e della solo recente definizione di criteri diagnostici utili per identificare le diverse forme. Negli Stati Uniti si stima vi siano circa 7.000 nuovi casi di Malattia di Castleman all'anno, dei quali il 75% in forma unicentrica, con il restante 25% suddiviso tra forma multicentrica HHV-8-associata e forma idiopatica. Per quanto riguarda quest'ultima forma, si stima un'incidenza pari a 5 casi per milione l'anno.

L'introduzione del codice identificativo (ICD-10-CM D47.Z2) entrato in vigore il 1° ottobre 2016, e la recente pubblicazione dei criteri diagnostici, potranno consentire di avere dati più precisi riguardo l'epidemiologia di questa particolare patologia.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

### *Malattia di Castleman unicentrica (MCU)*

Dai dati finora disponibili in letteratura sulla *MCU*, emerge la prevalenza di questa forma nella terza o quarta decade di vita (età mediana alla diagnosi: 34 anni), con una lieve predilezione per il sesso femminile. Sono stati riportati casi di *MCU* anche in bambini di età inferiore ai 10 anni e ai 2 anni. Non sono emerse ad oggi evidenze di associazione con infezioni virali mentre stanno emergendo dati a supporto dell'ipotesi che si tratti di un disordine clonale.

### *Malattia di Castleman multicentrica (MCM)*


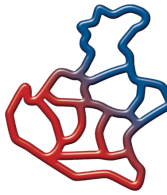
La *forma multicentrica* colpisce principalmente in età adulta. In soggetti di età più giovane, spesso si riscontra associazione con infezione da HIV. Quest'ultima rappresenta un fattore di rischio importante; l'incidenza di MCM nei pazienti HIV positivi è aumentata dopo l'introduzione della HAART, sebbene il motivo di questa aumentata incidenza sia ad oggi sconosciuto; è stato ipotizzato che il miglioramento della sopravvivenza dovuto all'introduzione delle nuove terapie antiretrovirali determini la prolungata esposizione al virus con conseguente e protratta disregolazione immunitaria. Nel 50% dei pazienti con MCM associata ad HIV è presente una co-infezione da HHV-8. La *forma multicentrica* associata ad infezione da HHV8 nei pazienti non HIV positivi e la sua incidenza varia in funzione delle diverse aree geografiche. Le infezioni da HHV8 sono principalmente riscontrate nella popolazione dell'Africa centrale e sub-sahariana, nella quale il virus è endemico (40% della popolazione risulta sieropositivo per il virus) e nelle popolazioni del bacino del Mediterraneo (HHV8 riscontrato in circa il 10% della popolazione).

La variante idiopatica della *forma multicentrica (iMCM)* può colpire soggetti di ogni età ma è più frequente nell'età adulta; vi è una prevalenza del sesso maschile rispetto a quello femminile.

## **Classificazione e caratteristiche cliniche**

### *Malattia di Castleman unicentrica*

I pazienti con la *MCU* sono spesso asintomatici. Caratteristicamente, sono presenti linfadenopatie non dolenti, in distretti linfonodali superficiali e profondi. Le sedi più comunemente coinvolte sono le stazioni linfonodali mediastiniche (30%), laterocervicali (23%), addominali (20%), retroperitoneali (17%); meno frequente è l'interessamento dei linfonodi ascellari (5%), inguinali (3%) e pelvici (2%). Il coinvolgimento dei linfonodi mediastinici si può manifestare con segni e sintomi tipici della

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

sindrome mediastinica (dispnea, tosse, ostruzione delle strutture venose) e la diagnosi differenziale va fatta con altre patologie che possono interessare il mediastino. In questa forma, si riscontrano raramente alterazioni degli esami ematochimici, tranne che in alcuni casi della variante *plasmacellulare*, in cui oltre alle linfadenopatie sono presenti sintomi sistemici infiammatori (febbre, sudorazioni profuse, astenia e dimagrimento) e alterazioni degli esami ematochimici.

### Malattia di Castleman multicentrica

I pazienti con la MCM presentano linfadenopatie coinvolgenti sedi multiple, importante organomegalia (epato e/o splenomegalia) e la presenza di segni e sintomi sistemici, di cui i più frequenti sono gli edemi, la citopenia e un'alterazione della funzionalità epatica e renale.

Altre manifestazioni cliniche che possono essere presenti e complicare l'andamento della malattia sono il riscontro di un'amiloidosi renale, una glomerulonefrite membrano-proliferativa, una neuropatia periferica, una compromissione polmonare, rash e/o iperpigmentazione cutanea. La storia naturale di questa forma può essere variabile. In alcuni casi il decorso è indolente mentre in altri può avere un andamento molto aggressivo con elevato rischio di morte.

La *forma multicentrica* può essere, inoltre, associata a quadri clinici più complessi, quali la sindrome TAFRO e la sindrome POEMS.

La sindrome TAFRO, descritta per la prima volta in pazienti giapponesi nel 2010, è un disturbo infiammatorio sistemico acuto o subacuto caratterizzato da sintomi sistemici e compromissione d'organo. La tabella 1 elenca le caratteristiche cliniche e i criteri diagnostici. Si tratta di una severa disfunzione multiorgano, che spesso richiede il ricovero in terapia intensiva. La causa è ad oggi sconosciuta. È caratterizzata da una situazione "iperinfiammatoria" (tempesta citochinica), caratterizzata da elevati livelli di IL-6, VEGF e altre citochine.

Fino a tempi recenti, la maggior parte di questi casi con caratteristiche di *sindrome di TAFRO* veniva inclusi nel sottotipo idiopatico della *MCM*. Successivamente, sono stati perfezionati i criteri diagnostici e, considerate le caratteristiche cliniche diverse da quelle della *forma classica e MCM-NOS* questa entità è stata considerata separatamente.



Tabella 1. Criteri diagnostici di TAFRO

**1. Criteri maggiori (tutti devono essere presenti)**

- a. Anasarca
- b. Piastrinopenia ( $\leq 100 \times 10^9/L$ )
- c. Infiammazione sistemica  
(Febbre  $\geq 37.5^\circ C$  e/o PCR  $\geq 20$  mg/L)

**2. Criteri minori (almeno uno presente)**

- a. Fibrosi midollare e/o incremento del numero di megacariociti midollari
- b. Lieve organomegalia (epatomegalia, splenomegalia, linfadenomegalia)
- c. Insufficienza renale progressiva

La sindrome POEMS è una sindrome paraneoplastica caratterizzata, oltre che da polineuropatia, epatosplenomegalia, endocrinopatia, picco monoclonale e alterazioni cutanee, anche da papilledema, ritenzione extravascolare, lesioni ossee sclerotiche, trombocitosi, alterata funzionalità polmonare ed elevati livelli di VEGF. Per definizione, è associata ad una discrasia plasmacellulare con presenza di una paraproteina monoclonale, nella maggior parte dei casi ristretta per le catene leggere di tipo lambda. La tabella 2 riporta i criteri diagnostici di POEMS.

E' importante sottolineare che la gestione del paziente con MCM associata alla sindrome POEMS deve concentrarsi sul trattamento specifico di quest'ultima. Infatti la MCM associata è considerata un quadro secondario di accompagnamento alla POEMS, la quale peraltro si dimostra tipicamente insensibile alle terapie proposte per la forma idiopatica.


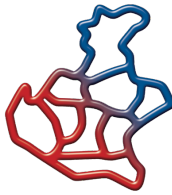
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Tabella 2. Criteri diagnostici di POEMS

**1. Criteri maggiori (entrambi richiesti)**

- a. Polineuropatia
- b. Disordine plasmacellulare monoclonale (quasi sempre lambda)

**2. Altri criteri maggiori (uno richiesto)**

- a. Lesioni osteosclerotiche
- b. Malattia di Castleman
- c. Livelli elevati di VEGF <sup>^</sup>

**3. Criteri minori (uno richiesto)**

- a. Organomegalia (splenomegalia, epatomegalia, linfadenomegalia)
- b. Sovraccarico di volume extravascolare (edemi, versamento pleurico, ascite)
- c. Endocrinopatia (surrene, tiroide, ipofisi, gonadi, paratiroidi, pancreas)\*
- d. Alterazioni cutanee (iperpigmentazione, ipertricosi, emangioma glomeruloide, pletora, acrocianosi, flushing, discolorazione ungueale)
- e. Papilledema
- f. Piastrinosi, eritrocitosi

<sup>^</sup> almeno 3 volte il limite normale


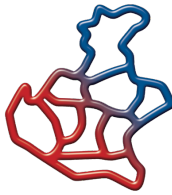
\* Una endocrinopatia esclusi ipotiroidismo e diabete

La tabella 3 riporta i criteri diagnostici per la malattia di Castleman idiopatica. Per la diagnosi sono necessari entrambi i criteri maggiori ed almeno 2 degli undici criteri minori, dei quali uno deve essere un criterio laboratoristico.

Tabella 3. Criteri diagnostici di MCM idiopatica

<b>I. Major Criteria (need both):</b>
1. Histopathologic lymph node features consistent with the iMCD spectrum (Figure 5). Features along the iMCD spectrum include (need grade 2-3 for either regressive GCs or plasmacytosis at minimum):
Regressed/atrophic/atretic germinal centers, often with expanded mantle zones composed of concentric rings of lymphocytes in an “onion skinning” appearance
FDC prominence
Vascularity, often with prominent endothelium in the interfollicular space and vessels penetrating into the GCs with a “lollipop” appearance
Sheetlike, polytypic plasmacytosis in the interfollicular space
Hyperplastic GCs
2. Enlarged lymph nodes ( $\geq 1$ cm in short-axis diameter) in $\geq 2$ lymph node stations
<b>II. Minor Criteria (need at least 2 of 11 criteria with at least 1 laboratory criterion)</b>
Laboratory*
1. Elevated CRP ( $>10$ mg/L) or ESR ( $>15$ mm/h)†
2. Anemia (hemoglobin $<12.5$ g/dL for males, hemoglobin $<11.5$ g/dL for females)
3. Thrombocytopenia (platelet count $<150$ k/ $\mu$ L) or thrombocytosis (platelet count $>400$ k/ $\mu$ L)
4. Hypoalbuminemia (albumin $<3.5$ g/dL)
5. Renal dysfunction (eGFR $<60$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) or proteinuria (total protein 150 mg/24 h or 10 mg/100 ml)
6. Polyclonal hypergammaglobulinemia (total $\gamma$ globulin or immunoglobulin G $>1700$ mg/dL)
Clinical
1. Constitutional symptoms: night sweats, fever ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), weight loss, or fatigue ( $\geq 2$ CTCAE lymphoma score for B-symptoms)
2. Large spleen and/or liver
3. Fluid accumulation: edema, anasarca, ascites, or pleural effusion
4. Eruptive cherry hemangiomas or violaceous papules
5. Lymphocytic interstitial pneumonitis
<b>III. Exclusion Criteria (must rule out each of these diseases that can mimic iMCD)</b>
Infection-related disorders
1. HHV-8 (infection can be documented by blood PCR, diagnosis of HHV-8–associated MCD requires positive LANA-1 staining by IHC, which excludes iMCD)
2. Clinical EBV-lymphoproliferative disorders such as infectious mononucleosis or chronic active EBV (detectable EBV viral load not necessarily exclusionary)
3. Inflammation and adenopathy caused by other uncontrolled infections (eg, acute or uncontrolled CMV, toxoplasmosis, HIV, active tuberculosis)
Autoimmune/autoinflammatory diseases (requires full clinical criteria, detection of autoimmune antibodies alone is not exclusionary)
1. Systemic lupus erythematosus
2. Rheumatoid arthritis
3. Adult-onset Still disease
4. Juvenile idiopathic arthritis
5. Autoimmune lymphoproliferative syndrome
Malignant/lymphoproliferative disorders (these disorders must be diagnosed before or at the same time as iMCD to be exclusionary):
1. Lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin)
2. Multiple myeloma
3. Primary lymph node plasmacytoma
4. FDC sarcoma
5. POEMS syndrome‡
Select additional features supportive of, but not required for diagnosis
Elevated IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH, and/or B2M
Reticulin fibrosis of bone marrow (particularly in patients with TAFRO syndrome)
Diagnosis of disorders that have been associated with iMCD: paraneoplastic pemphigus, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, autoimmune cytopenias, polyneuropathy (without diagnosing POEMS‡), glomerular nephropathy, inflammatory myofibroblastic tumor

Tra i criteri utili ma non necessari alla diagnosi di MCM idiopatica c'è l'aumento di parametri laboratoristici di infiammazione come l'IL-6 e il VEGF, inteso come aumento sopra il range di normalità, senza un preciso cut-off.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Un aspetto importante nella diagnosi è rappresentato dalla necessità di escludere altre patologie. Infatti, caratteristiche cliniche e istopatologiche simili alla malattia di Castleman possono ritrovarsi in patologie autoimmuni tra cui il LES, l'artrite reumatoide, la malattia di Still dell'adulto, l'artrite idiopatica giovanile e la sindrome linfoproliferativa autoimmune. E' necessario inoltre escludere neoplasie ematologiche tra cui linfomi Hodgkin/non-Hodgkin, il plasmocitoma solitario, il mieloma multiplo e il sarcoma a cellule follicolari dendritiche. Nella forma idiopatica di malattia di Castleman è dunque raccomandato procedere all'esecuzione di una biopsia osteomidollare proprio per escludere tali patologie.

E' necessario inoltre escludere malattie virali attive responsabili di linfoproliferazione come l'infezione da EBV, e l'esclusione della presenza di HHV-8 attraverso la ricerca dell'antigene-1 nucleare associato a latenza (LANA-1).


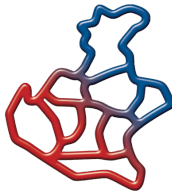
## 5. Riferimenti

- Fajgenbaum DC et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129: 1646–1657.
- Van Rhee F et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018; 132: 2115–2124.
- Lomas OC et al. The management of Castleman disease. *Br. J. Haematol.* 2021, 195: 328–337.

## 6. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

### 6.1. Accesso del paziente

Nei pazienti con Malattia di Castleman, particolarmente quelli con forma multicentrica, la sintomatologia può precedere la diagnosi anche di mesi. Questo ritardo diagnostico può determinare delle gravi conseguenze per progressione del danno d'organo. Per le caratteristiche aspecifiche della sintomatologia, le modalità per le quali il paziente si rivolge al medico in un contesto di malattia di Castleman sono piuttosto eterogenee. Nel caso di malattia di Castleman unicentrica, il paziente si rivolge generalmente al medico di medicina generale (MMG) o all'ematologo per il riscontro di

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

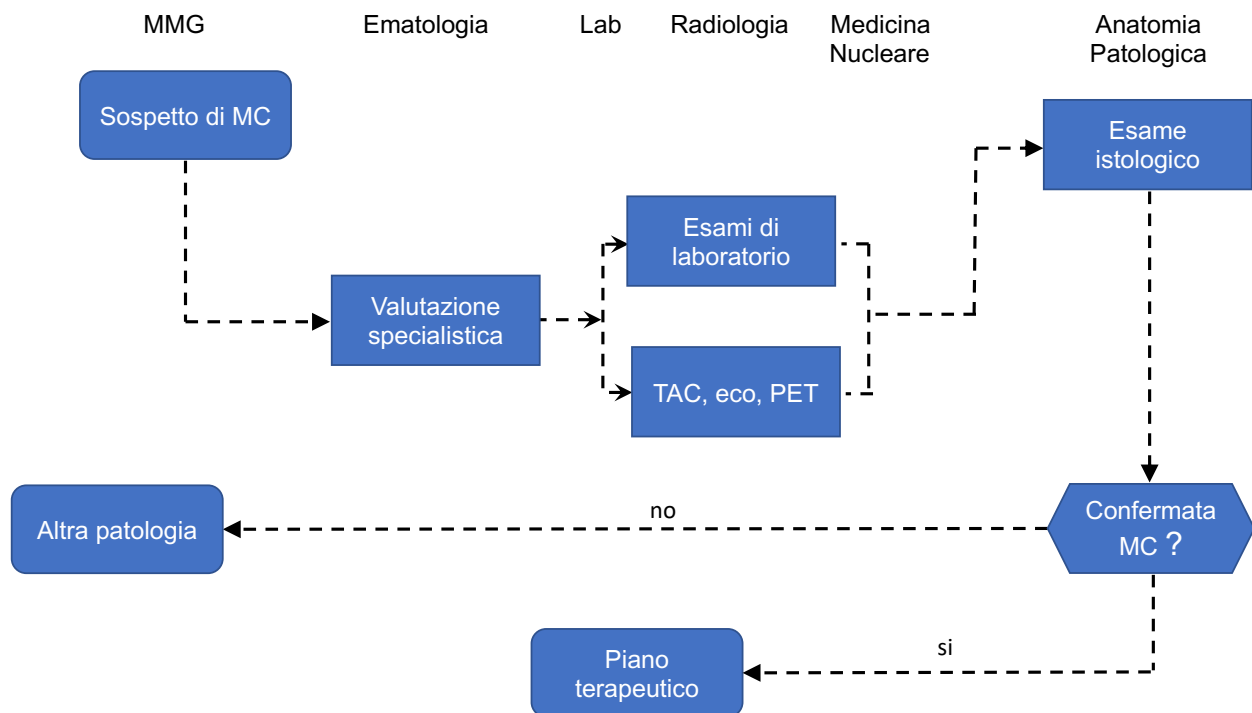
linfadenomegalia. Nella forma multicentrica è presente linfadenopatia generalizzata e, spesso, febbre. A ciò si associa molto spesso epatomegalia e splenomegalia. Talora, il quadro clinico porta il soggetto al ricovero ospedaliero, particolarmente in quei casi di malattia di Castleman associati a danno d'organo tra cui epatite, insufficienza renale, dispnea e/o insufficienza respiratoria.

Tipicamente la presa in carico avviene da parte dell'ematologo o per la valutazione di linfadenopatia isolata oppure per il riscontro di linfadenopatia generalizzata associata ad un quadro infiammatorio sistemico. Più raramente l'ematologo viene chiamato a valutare il paziente già in possesso di un referto istologico compatibile con malattia di Castleman. La diagnosi di malattia di Castleman richiede l'esclusione di altre patologie di natura infettiva, autoimmune o neoplastica (tabella 3 e tabella 8). La diagnosi richiede una biopsia escissionale (vedi paragrafo 6.3.5) La tempistica con cui dovranno essere impostati gli esami di stadiazione dipende prevalentemente dalla presenza di condizioni che mettano a rischio a sopravvivenza del paziente. Di seguito sono riportate alcune delle più importanti condizioni che impongono una valutazione accelerata del paziente:

- Insufficienza renale avanzata (eGFR <30 mL/min)
- Presenza di ascite o stato anasarcatico
- Anemia severa (Hb <8 g/dL)
- Coinvolgimento polmonare sintomatico

Nella figura 1 è riportato il diagramma di flusso per l'individuazione ed inquadramento diagnostico del paziente con sospetta diagnosi di malattia di Castleman.


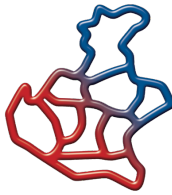
Figura 1. Flow chart dell'approccio al paziente con sospetta diagnosi di MC



## 6.2 Informazione del paziente

L'informazione del paziente e dei famigliari è un aspetto critico del percorso diagnostico-terapeutico e deve essere garantita per ogni fase dello stesso. È importante che il paziente venga informato in maniera a lui comprensibile e che dimostri di aver inteso quanto spiegato dallo specialista. Il paziente è tenuto a firmare un modulo di consenso informato da compilarsi singolarmente per ognuna delle singole fasi del percorso.

L'infermiere svolge sin dall'inizio un ruolo fondamentale nel rispondere alle esigenze legate all'assunzione dei farmaci e all'esecuzione dei prelievi, particolarmente nei casi nei quali sia indicata una terapia parenterale a lungo termine, ad esempio nella malattia di Castleman idiopatica multicentrica, trattata cronicamente con infusioni di anti-IL-6; oppure nella gestione della malattia di Castleman che necessita di ospedalizzazione e di trattamenti più aggressivi quali quelli chemioterapici. In queste situazioni, il personale infermieristico può svolgere un ruolo fondamentale nella gestione degli accessi venosi periferici e dei cateteri venosi centrali, nella gestione degli effetti collaterali della terapia.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Il ruolo dell'infermiere assume inoltre rilevanza dal punto di vista psicologico; a riguardo le Strutture sono invitate a promuovere nel proprio Presidio Ospedaliero l'attivazione di percorsi di supporto psicologico specialistico per pazienti e famigliari.

### 6.3 Valutazione diagnostica

L'approccio diagnostico alla Malattia di Castleman spesso inizia dopo un riscontro istologico eseguito su una biopsia linfonodale. Il tempo che intercorre tra l'insorgenza del quadro clinico e la valutazione diagnostica rappresenta l'elemento critico del processo, per le peculiarità che incontra ogni malattia rara con quadri clinici aspecifici. Una volta in possesso della diagnosi istologica, tutti i pazienti devono essere sottoposti a valutazione specialistica ematologica. Ai fini dell'inquadramento e della stadiazione clinica, sono raccomandati:

**6.3.1. Esame obiettivo** (ricerca di epato- e/o splenomegalia, valutazione dei linfonodi in termini di sede, numero, consistenza e mobilità sui piani superficiali e profondi, sintomi/segni correlati all'eventuale interessamento di stazioni extranodali), presenza di versamenti in cavità pleurica o peritoneale, presenza di edemi improntabili

- Valutazione del performance status (ECOG) e di comorbilità
- Valutazione della presenza di sintomi B: febbre, calo ponderale (perdita di più del 10% in 6 mesi), sudorazioni notturne; sintomi respiratori (tosse, dispnea).

### 6.3.2. Esami ematochimici

La tabella 4 riporta l'elenco degli esami ematochimici e il relativo livello di raccomandazione da eseguirsi alla diagnosi di Malattia di Castleman.


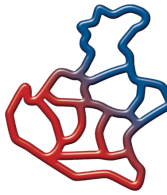
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	


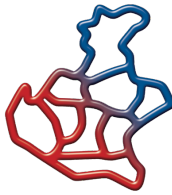
Tabella 4: Accertamenti ematochimici alla diagnosi nella Malattia di Castleman

<b>Tipo di Indagine</b>	<b>Significato clinico</b>	<b>Livello di raccomandazione</b>
Esame emocromocitometrico	<i>Valutazione di eventuali citopenie o di leucocitosi</i>	<i>Indispensabile</i>
Creatinina	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	<i>Indispensabile</i>
Clearance della creatinina	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	<i>Indispensabile</i>
Azotemia	<i>Valutazione funzionalità renale</i>	<i>Indispensabile</i>
GOT/GPT/fosfatasi alcalina/bilirubina	<i>Valutazione funzionalità epatica</i>	<i>Indispensabile</i>
Profilo proteico	<i>Valutazione presenza CM</i>	<i>Indispensabile</i>
Immunofissazione siero	<i>Caratterizzazione CM (se presente)</i>	<i>Indispensabile</i>
Dosaggio IgG, IgA, IgM	<i>Valutazione immunità umorale</i>	<i>Raccomandato</i>
FLC kappa e lambda	<i>Valutazione CM</i>	<i>Indispensabile</i>
FLC ratio	<i>Valutazione CM</i>	<i>Indispensabile</i>
PCR	<i>Stato infiammatorio</i>	<i>Indispensabile</i>
VES	<i>Stato infiammatorio</i>	<i>Indispensabile</i>
Fibrinogeno		<i>Indispensabile</i>
HIV - sierologia	<i>Valutazione causa acquisita di immunodeficienza</i>	<i>Indispensabile</i>
HBV - sierologia	<i>Valutazione infezione occulta in previsione di trattamento immunosoppressivo</i>	<i>Raccomandato</i>
HCV - sierologia	<i>Valutazione infezione occulta in previsione di trattamento immunosoppressivo</i>	<i>Raccomandato</i>
HHV8-DNA	<i>Valutazione attività replicativa</i>	<i>Indispensabile</i>
EBV - sierologia	<i>Valutazione di infezione primaria o passata</i>	<i>Raccomandato</i>
EBV – DNA	<i>Valutazione attività replicativa</i>	<i>Raccomandato</i>
ANA	<i>Valutazione di autoimmunità</i>	<i>Indispensabile</i>
Fattore reumatoide	<i>Valutazione di autoimmunità</i>	<i>Indispensabile</i>
IL-6	<i>Stato infiammatorio</i>	<i>Raccomandato</i>
VEGF	<i>Stato infiammatorio</i>	<i>Raccomandato</i>

### 6.3.3. Diagnostica per immagini e indagini di stadiazione

La tabella 5 riporta le indagini strumentali raccomandate in un paziente con diagnosi di Malattia di Castleman. In particolare, è utile eseguire una TAC torace e addome per valutare l'entità dimensionale e distrettuale delle linfadenopatie oltre a definire l'eventuale interessamento polmonare. Una PET è indicata per valutare l'estensione e l'intensità metabolica linfonodale. Più



 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

spesso l'ipermetabolismo nella MC presenta bassi SUV (tra 2.5 e 8). Valori più elevate di SUV sono poco frequenti e dovrebbero far sospettare altre patologie tra cui i linfomi. In previsione di trattamento sono indicati anche:

- ECG in tutti i pazienti in previsione di trattamento;
- Ecocardiografia con valutazione della frazione di eiezione ventricolare in tutti pazienti in previsione di possibile trattamento intensivo e per valutare la presenza di versamento pericardico
- Prove di funzionalità respiratoria con DLCO per valutare l'interessamento polmonare

Tabella 5: Indagini strumentali nella Malattia di Castleman

<b>Tipo di indagine</b>	<b>Significato clinico</b>	<b>Livello di raccomandazione</b>
TAC total-body con MDC	<i>Valuta la sede e le dimensioni di linfadenopatia, epatomegalia e splenomegalia</i>	<i>Indispensabile</i>
PET/TAC	<i>Valuta l'attività metabolica delle linfadenopatie</i>	<i>Raccomandato</i>
Ecocardiografia	<i>Valutazione della funzione cardiaca</i>	<i>Raccomandato Da valutare nel caso di indicazione a schemi di chemioterapia</i>
Spirometria	<i>Valutazione della funzione polmonare</i>	<i>Raccomandato Da valutare nel caso di interessamento polmonare</i>

#### **6.3.4. Diagnostica citologica e istologica**

La tabella 6 riporta gli accertamenti citologici ed istologici raccomandabili in un paziente con diagnosi di Malattia di Castleman. La biopsia osteo-midollare con studio dell'immunofenotipo linfocitario sono indicati per escludere l'associazione con neoplasie linfoproliferative. E' necessario inoltre escludere malattie virali attive responsabili di linfoproliferazione come l'infezione da EBV, come pure è raccomandato eseguire la ricerca dell'antigene-1 nucleare associato a latenza (LANA-1) su linfonodo per definire la presenza o meno di infezione da HHV-8.


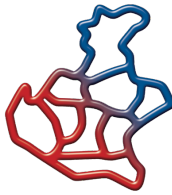
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Tabella 6: Accertamenti citologici e istologici nella Malattia di Castleman

<b>Tipo di indagine</b>	<b>Significato clinico</b>	<b>Livello di raccomandazione</b>
Biopsia osteomidollare	<i>Valuta la presenza di infiltrazione clonale di plasmacellule o linfociti</i>	<i>Raccomandata</i>
Citometria a flusso	<i>Immunofenotipo su sangue midollare</i>	<i>Raccomandato</i>
EBER (su linfonodo)	<i>Valutazione infezione da EBV</i>	<i>Raccomandato</i>
LANA-1 (su linfonodo)	<i>Valutazione infezione da HHV-8</i>	<i>Indispensabile</i>

### 6.3.5. Diagnosi istopatologica della Malattia di Castleman


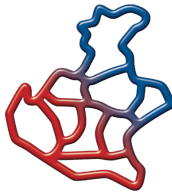
#### 6.3.5.1. Caratteristiche istologiche generali

La valutazione istologica di adenopatie sospette è fondamentale per la diagnosi di malattia di Castleman. A tal fine, i campioni biotici dovrebbero essere ottenuti con prelievo chirurgico (biopsia escissionale o incisionale); agobiopsie linfonodali e procedure affini non sono invece raccomandate, data la scarsa quantità di tessuto esaminabile e il conseguente rischio di errori diagnostici.

Istologicamente, la malattia di Castleman può presentare (i) pattern ialino-vascolare, (ii) pattern plasmacellulare, e (iii) pattern misto ialino-vascolare/plasmacellulare.

Il pattern ialino-vascolare si caratterizza per follicoli linfoidi con centri germinativi depleti e cellule follicolari dendritiche prominenti (talora displastiche). Le zone mantellari sono espanse e organizzate in anelli concentrici (aspetto *onion skin*). In alcuni follicoli è possibile osservare multipli centri germinativi (“*twinning*” o “*budding*” dei centri germinativi). Le zone inter-follicolari presentano iperplasia e ialinosi delle venule a endotelio alto e di vasi di piccolo calibro. Tali vasi possono penetrare i centri germinativi, dando il tipico aspetto a “*lollipop*”.

Il pattern plasmacellulare è caratterizzato da follicoli linfoidi iperplastici o (più raramente) depleti. Le zone inter-follicolari presentano aggregati confluenti di plasmacellule, generalmente (ma non invariabilmente) politipiche per le catene leggere delle immunoglobuline. Come nel pattern ialino-vascolare, è presente iperplasia di vasi para-corticali di piccolo calibro.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

La malattia di Castleman unicentrica (MCU) presenta nella maggior parte dei casi pattern ialino-vascolare. Nel 10-20% delle MCU si possono tuttavia avere pattern plasmacellulari o misti. La malattia di Castleman multi-centrica (MCM) presenta, invece, maggior variabilità istologica. Le forme associate a sindrome POEMS sono più spesso plasmacellulari. Le forme associate a infezione da HHV8 sono tipicamente miste/plasmacellulari e si caratterizzano per la presenza di plasmoblasti perifollicolari HHV8-positivi, ristretti per le IgM e montanti catene leggere lambda. La MCM idiopatica (iMCM), infine, presenta pattern plasmacellulare o misto nel 60% dei casi. Le forme associate a sindrome TAFRO hanno, invece, pattern più frequentemente di tipo ialino-vascolare (per evitare sovrapposizioni di nomenclatura, nel caso di iMCM tale pattern viene chiamato “iper-vascolare”).

#### **6.3.5.2. Approccio alla diagnosi istologica**

La diagnosi istologica di MCU si basa sull’identificazione dei tipici reperti morfologici e sull’esclusione di possibili diagnosi differenziali (Tabella 7). A tal fine, è consigliabile integrare la valutazione morfologica con pannelli immunoistochimici adeguati alle specifiche problematiche diagnostiche (marcatori potenzialmente utili e variamente utilizzabili: CD20, CD3, BCL2, BCL6, CD10, CD21, CD23, CD30, catene leggere kappa e lambda). Per una corretta diagnosi, è inoltre fondamentale integrare i reperti istologici con il quadro clinico-anamnestico, radiologico e laboratoristico.


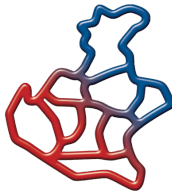
La diagnosi di MCM associata a HHV8 è suggerita da specifici reperti morfologici (e.g. pattern misto/plasmacellulare con plasmoblasti peri-follicolari; prominente iperplasia di vasi di piccolo calibro) e dalla positività immunoistochimica per antigeni di HHV8 nei plasmoblasti interfollicolari [2]. La diagnosi istologica di adenopatia con aspetti di MCM HHV8-positiva deve essere integrata da un *work-up* clinico volto all’identificazione di possibili stati di immunodeficienza. Le medesime considerazioni valgono per la diagnosi di MCM associata a sindrome POEMS, per la cui definizione è richiesta l’integrazione con multipli parametri clinico-radiologici e laboratoristici.

In anni recenti, sono stati infine proposti criteri standardizzati per la diagnosi di iMCM (Tabella 3). Tali criteri includono: (i) parametri istologici (criterio maggiore #1), (ii) parametri clinico-radiologici e laboratoristici (criterio maggiore #2; criteri minori), e (iii) criteri di esclusione (assenza di specifiche malattie infettive, autoimmuni e neoplastiche) [3]. In proposito, è rilevante segnalare che la sola positività per auto-anticorpi senza conclamate malattie autoimmuni non esclude la diagnosi di iMCM

(positività auto-anticorpali sono presenti in circa il 30% dei pazienti con iMCM). Analogamente, la iMCM può associarsi a incremento di IgG4 sieriche o a plasmacellule linfonodali con rapporto IgG4/IgG >40%. In questo caso il dato istopatologico non consente all'anatomopatologo di formulare una diagnosi univoca che tuttavia verrà definita in presenza dei criteri clinici di iMCM, la quale pertanto prevarrà su quella di malattia da IgG4.

<b>Tabella 7. Diagnosi differenziali della MCU*</b>
<b>Malattie infettive</b>
Adenopatia da HIV
Sifilide
Infezione da EBV
Pseudotumore infiammatorio
<b>Neoplasie</b>
Linfoma di Hodgkin
Linfomi non-Hodgkin
<i>Linfoma follicolare</i>
<i>Linfoma marginale</i>
<i>Linfoma mantellare</i>
<i>Linfoma linfoplasmocitico</i>
Sarcoma a cellule follicolari dendritiche
Plasmocitoma
<b>Malattie autoimmuni/disimmuni</b>
Lupus eritematoso sistemico
Artrite reumatoide
Sindrome di Felty
Sindrome linfoproliferativa autoimmune
MCM (HHV8-positiva e iMCM)

**Note:** \*modificato da Van Rhee et al; Blood Adv 2020 (ref. n. 13)

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

### 6.3.6. Screening microbiologico

Tutti i pazienti che devono eseguire un trattamento immunosoppressivo per malattia di Castleman, in particolare se comprendenti l'anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab, devono eseguire uno screening per il virus dell'epatite B (HBV; HBsAg, HBsAb, HBcAb e, in caso di positività di HBsAg e/o HBcAb la ricerca di HBV-DNA), virus dell'epatite C (HCV; anticorpi anti-HCV ed in caso di positività HCV-RNA). Lo screening per il virus dell'immunodeficienza umana HIV deve essere eseguito in tutti i pazienti quale indagine necessaria all'inquadramento della patologia. In presenza di HBsAg+ o replicazione attiva il paziente dovrà essere indirizzato allo specialista infettivologo o epatologo di riferimento prima di iniziare un trattamento antivirale. I pazienti con pregresso contatto con HBV (HBsAg-, HBcAb+ e HBsAb+) dovranno ricevere una profilassi con lamivudina o altro antivirale indicato dall'epatologo o infettivologo, da almeno 10 giorni prima e fino a 6-12 mesi dal termine del trattamento.

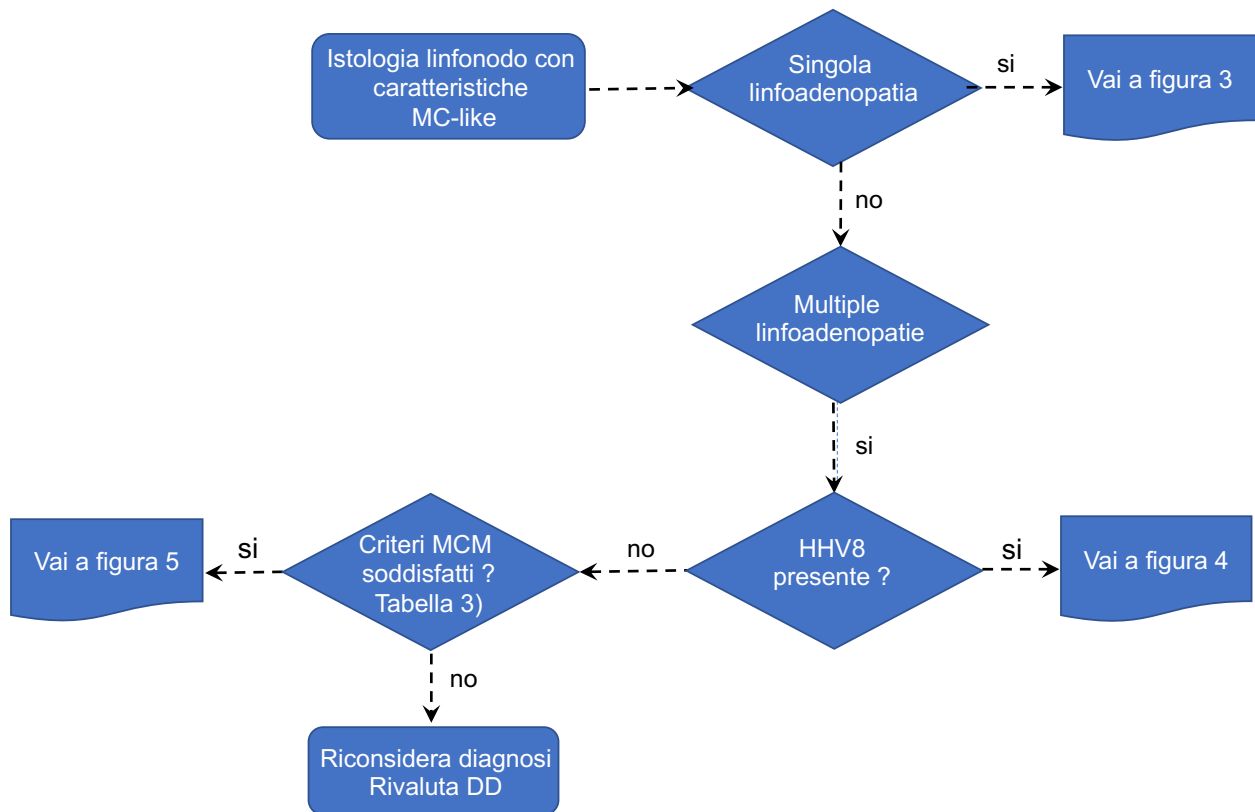
Prima e periodicamente durante il trattamento con siltuximab è consigliato valutare la viremia per CMV.

È consigliato eseguire il test Quantiferon in tutti i pazienti con programma di terapia immunosoppressiva. In presenza di infezione tubercolare latente (Quantiferon + ma senza lesioni tipiche) il trattamento prevede 9 mesi di isoniazide e piridossina o secondo le linee guida locali di riferimento dell'ospedale.

### 6.4. Definizione piano terapeutico

In relazione alla presentazione di malattia e alle caratteristiche del paziente si definirà un piano terapeutico di cura che terrà conto di tutti gli aspetti sopra riportati. In particolare, si distingueranno le forme unicentriche da quelle multicentriche, la presenza o meno di infezione da HHV-8 e si terrà conto inoltre della severità del quadro clinico. La figura 2 riassume l'approccio diagnostico al paziente con MC.


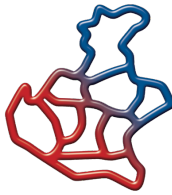
Figura 2. Flow chart dell'approccio diagnostico al paziente con MC



I farmaci che possono essere considerati nella malattia di Castleman sono i seguenti:

**Corticosteroidi:** Possono ridurre gli effetti della condizione iperinflammatoria (cytokine storm) e possono essere utilizzati a dosaggi convenzionali (1 mg/kg) nelle forme non gravi o ad alte dosi (es. metilprednisolone 500 mg die) nei pazienti con forma idiopatica in gravi condizioni cliniche. La terapia steroidea viene utilizzata all'esordio della patologia per il controllo dei sintomi sistemici, in associazione ad anticorpi monoclonali o in combinazione con chemioterapia.

**Rituximab:** l'anticorpo monoclonale anti-CD20 è stato utilizzato inizialmente per il trattamento dei pazienti HIV-positivi con MCM associata a infezione da HHV-8. Il rituximab agisce eliminando linfociti B CD20+ e plasmoblasti, sede di replicazione del virus HHV-8. Nei casi di iMCM il rituximab può essere considerato nella terapia di seconda linea, associato o come single-therapy.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	


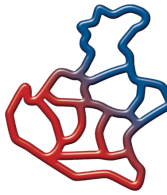
**Anticorpi monoclonali anti-IL-6.** Gli anticorpi monoclonali anti IL-6 agiscono bloccando la formazione del complesso IL-6/recettore IL-6, con conseguente inibizione dell'attivazione del pathway JAK/STAT. Ad oggi sono disponibili due anticorpi anti-IL-6: il *siltuximab* e il *tocilizumab*.

Il *siltuximab* (anticorpo monoclonale chimerico umano-murino che si lega direttamente all'IL-6) è stato valutato in un primo studio di fase I e successivamente in uno studio prospettico randomizzato di fase II. Entrambi gli studi hanno dimostrato l'efficacia del farmaco e hanno portato alla sua registrazione come terapia di prima linea nella iMCM in USA, Europa, Canada e Brasile. La risposta clinica alla terapia con anti-IL-6 è rapida e tipicamente insorge entro la terza o quarta dose. Anche gli esami di laboratorio rispecchiano l'andamento clinico, con progressiva normalizzazione entro le prime settimane di trattamento. La riduzione delle linfadenopatie può essere più lenta, con un tempo mediano di risoluzione di 5 mesi. Le valutazioni radiologiche per monitorare la risposta alla terapia prevedono l'esecuzione periodica di TC fino al raggiungimento della remissione e, successivamente, controlli di follow-up ogni 6 o 12 mesi.

Il *tocilizumab* (anticorpo monoclonale umanizzato che lega sia il recettore di IL-6 solubile che quello legato alla membrana) è stato testato con successo per la prima volta nel 2005 in Giappone in 35 pazienti con iMCM. I risultati sono stati confermati in uno studio successivo che ha portato alla sua registrazione come farmaco orfano. Questo farmaco tuttavia non è approvato in Italia per l'impiego nella malattia di Castleman.

Il trattamento con anticorpi monoclonali anti-IL-6 (*siltuximab*, *tocilizumab*) risulta efficace nel controllo della sintomatologia nel 50-60 % dei casi. La sopravvivenza di questi pazienti a 5 anni varia dal 55 al 75%. Gli effetti collaterali correlati agli anti-IL-6 sono principalmente una modica piastrinopenia, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e prurito. Purtroppo, né il *siltuximab* né il *tocilizumab* risultano essere curativi, perché alla loro sospensione si verificano recidive di malattia. Pertanto, il loro utilizzo è indicato anche dopo l'ottenimento della risposta completa, mantenendo la schedula suggerita di somministrazione.

Agenti immunomodulanti. Sono stati riportati solo casi sporadici trattati con diversi farmaci immunomodulanti. L'antagonista del recettore dell'interleuchina-1, *anakinra*, è stato impiegato con successo in due casi (un bambino e un adulto) di MCM refrattari a terapia con anti-IL-6. Il suo meccanismo d'azione si esplica sull'inibizione dell'IL-1 che coadiuva con IL-6 per la cascata

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

citochinica, con successiva attivazione del fattore nucleare kappa B (NF-kB). Il *bortezomib*, un inibitore del proteasoma, agisce mediante attivazione di sequenze di segnali intracellulari che determinano arresto del ciclo cellulare e morte della cellula per apoptosi. La sua efficacia è legata anche alla capacità di ridurre i livelli di IL-6, determinata dall'inibizione di NF-kB. Il farmaco è stato utilizzato in monoterapia o in associazione a chemioterapia in alcuni pazienti con iMCM. Altri agenti immunomodulanti sporadicamente utilizzati nella MCM sono la *talidomide*, che inibisce la produzione di IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e VEGF, la *ciclosporina*, inibitore della calcineurina, e il *sirolimus*, inibitore di m-TOR. Un recente lavoro condotto su 3 pazienti con MCM ha dimostrato l'efficacia di sirolimus nel controllare la fase acuta e mantenere una risposta clinica fino a 66 mesi.

[5]


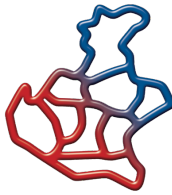
Altre terapie. L'approccio chirurgico ha una indicazione limitata nei pazienti con MCM. In uno studio su 127 pazienti con MCM, è emerso che il debulking, associato o meno a una terapia sistemica, non migliora la sopravvivenza globale a 10 anni. La splenectomia è indicata nella gestione dell'anemia emolitica resistente al trattamento farmacologico. La radioterapia locale può avere indicazione nei pazienti con MCM e sindrome POEMS associata a plasmocitoma isolato. Per quanto riguarda il trattamento della MCM, è fondamentale identificare le sue varianti, al fine di attuare una adeguata e specifica terapia.

### 6.5. Vaccinazioni e profilassi antiinfettiva

Secondo il Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019 (Pnpv) «la categoria dei gruppi di popolazione a rischio per patologia è costituita da individui che presentano determinate caratteristiche e particolari condizioni morbose (patologie cardiovascolari, respiratorie, metaboliche, immunodepressione, etc.) che li espongono ad un aumentato rischio di contrarre malattie infettive invasive e sviluppare in tal caso complicanze gravi». Il Pnpv fornisce un elenco che riporta per ciascun vaccino, le condizioni di salute per le quali risulta indicata l'immunizzazione, considerato l'aumentato rischio in caso di infezione per questi soggetti. I dettagli sono reperibili al sito del ministero della Salute:

[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf)



 REGIONE DEL VENETO	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Il paziente affetto da Malattia di Castleman ricade nella categoria a rischio del soggetto con immunodepressione acquisita, sia per le possibili comorbidità infettive (infezione da HIV), sia per il fatto di ricevere o aver ricevuto immunoterapia o immunochemioterapia. Per la nota interferenza tra vaccinazione e terapia immunosoppressiva, che ne limita di fatto l'efficacia, si consiglia di vaccinare i pazienti che presentano un quadro clinico tale da giustificare un programma di vigile attesa, con prospettiva di non trattamento entro i 3 mesi dalla diagnosi, oppure dopo la fine della terapia nei casi trattati con terapie a termine come il rituximab.

Nello specifico sono quindi consigliate le seguenti vaccinazioni:


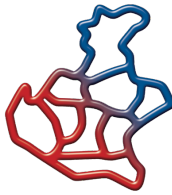
- **Influenza**: da ripetere annualmente, nella stagione autunnale. Il vaccino intranasale, vivo, è controindicato. E' consigliato che si vaccinino anche i familiari e le persone che vivono a contatto con il paziente.

- **Pneumococco**: vaccini disponibili sono di 2 tipi: a. polisaccaride semplice (Pneumo 23): ha un ampio spettro perché comprende 23 sierotipi di Pneumococco, ma non è in grado di produrre una risposta T dipendente e memoria, cioè duratura.; b. coniugato con proteina (PVC 13): più efficace perché induce una risposta T più duratura, ma per problemi tecnici è limitato a solo 7 o 10 o 13 sierotipi. Questo vaccino è indicato nel paziente con Malattia di Castleman che è destinato ad una terapia immunosoppressiva a lungo termine e nel soggetto con infezione da HIV.

- I vaccini contro **Haemophilus e Meningococco** sono consigliati nel soggetto che è destinato ad una immunoterapia o immunochemioterapia e in soggetti con programma di terapia sistemica corticosteroidica.

- I vaccini disponibili contro **COVID19** sono fortemente consigliati al paziente con malattia di Castleman. In particolare, i due vaccini a mRNA che l'Agenzia Europea per i Medicinali e l'AIFA hanno autorizzato contro infezione da COVID19 [Pfizer mRNABNT162b2 (Comirnaty) e COVID-19 Vaccine Moderna mRNA -1273 (Spikevax)] sono quelli legati a miglior risposta nell'immunodepresso.

La profilassi antiinfettiva primaria va adeguata al singolo paziente, alla patologia di base e al trattamento in atto. In particolare, la profilassi antibatterica andrebbe correlata alla durata prevista di

 REGIONE DEL VENETO	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

neutropenia severa del paziente, con una maggior durata (> 1 settimana) che correla con aumentato rischio di infezioni batteriche. Deve inoltre essere sempre eseguito un attento monitoraggio della realtà infettivologica locale per una scelta corretta della terapia antibiotica. Profilassare con antibiotici a largo spettro chi ne ha stretta indicazione, ovvero i soli pazienti ad alto rischio.

La profilassi nei confronti del *Pneumocystis jirovecii* è consigliata nei pazienti sottoposti a immunoterapia o immunochemioterapia, con thrimetoprim/Cotrimoxazolo alla dose di 1 compressa 3 volte alla settimana. Suggerita è anche la profilassi primaria antivirale con acyclovir 400 mg x 2 al dì, da destinare ai pazienti trattati con anticorpi monoclonali o terapia steroidea prolungata.

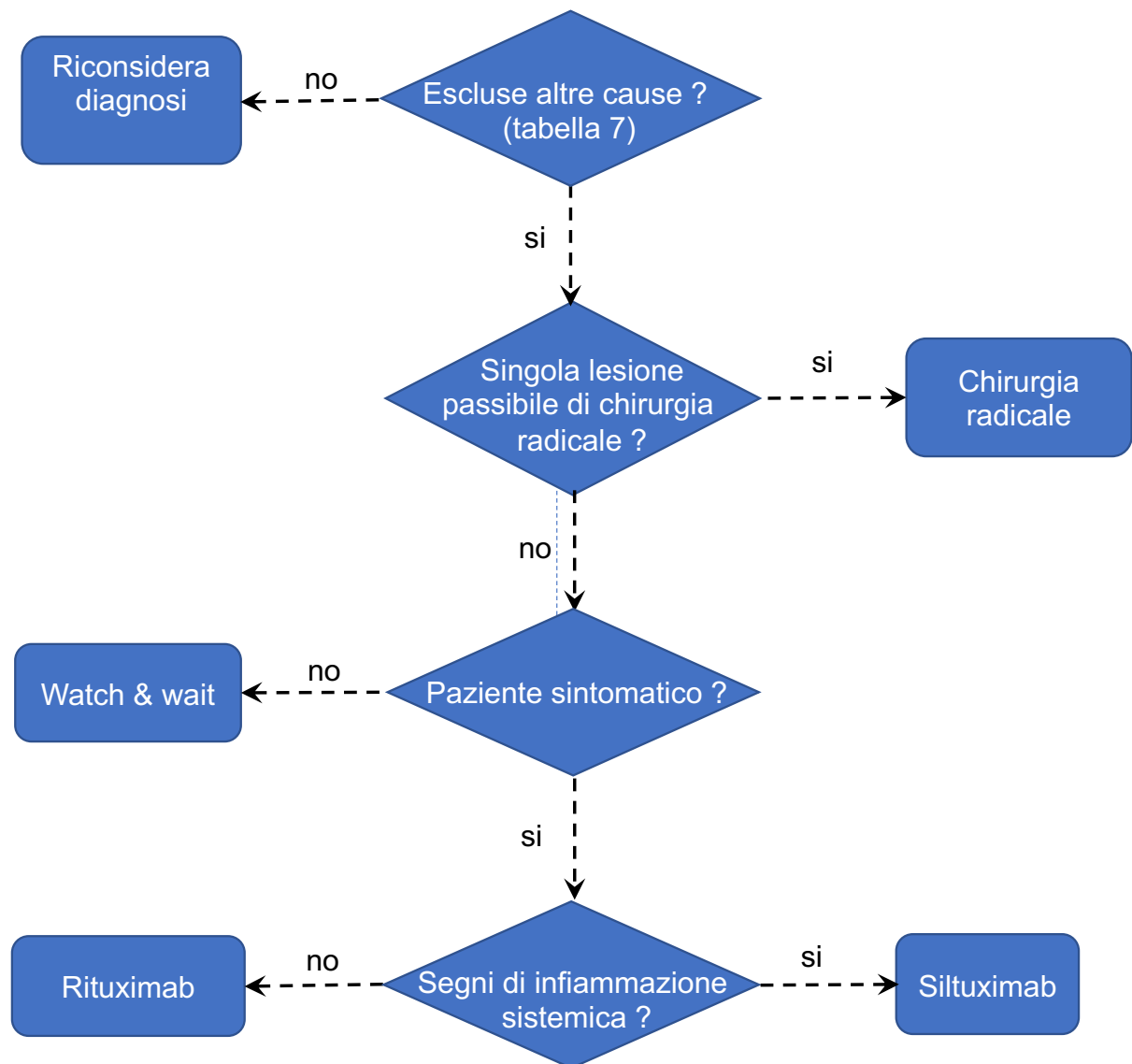
Per quanto riguarda la profilassi antifungina, questa può essere considerata in casi selezionati di pazienti con programma di immunochemioterapia o in terapia corticosteroidica prolungata.

### **6.6. Approccio terapeutico della forma unicentrica**

L'approccio terapeutico di questa forma è riassunto nella figura 3. Il trattamento standard della *forma unicentrica* è l'escissione chirurgica completa, quando possibile. Questo approccio terapeutico è pressoché sempre curativo e si associa a risoluzione dei sintomi e normalizzazione dei parametri laboratoristici, qualora presenti. Nei casi cui si associno manifestazioni cutanee tipiche del pemfigo, anche le lesioni vanno incontro a miglioramento.


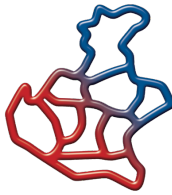
Dati della letteratura riportano una elevata efficacia della resezione chirurgica, con una sopravvivenza globale a 5 anni pari al 91%, sopravvivenza confermata anche per follow-up fino a 10 anni. Nei casi nei quali l'escissione chirurgica non sia eseguibile, alternative sono rappresentate da radioterapia locale e, in casi selezionati, da terapia sistemica con anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab) e anti-IL-6 (siltuximab). Quest'ultima opzione va considerata nei casi di forma unicentrica associata a stato infiammatorio sistemico.

Figura 3. Flow chart dell'approccio terapeutico al paziente con MC unicentrica



### 6.7. Approccio terapeutico della forma multicentrica

Fondamentale nella forma multicentrica di Castleman, è distinguere le forme associate ad HHV-8 dalla forma HHV-8-negativa o altrimenti denominata idiopatica. La terapia infatti differisce tra le due forme.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO          TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

### 6.7.1. MCM HHV-8 correlata

L'approccio terapeutico differisce ulteriormente se concomita la presenza di Sarcoma di Kaposi e/o di un quadro clinico aggressivo, che mette a rischio la vita del paziente (figura 4).

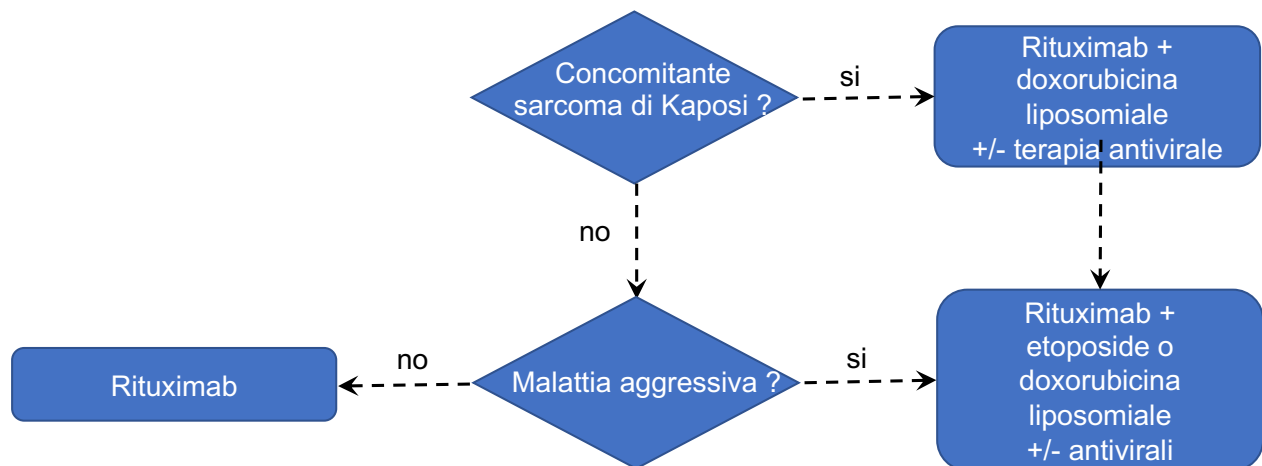
Nella forma HHV-8-correlata senza quadro clinico severo, il trattamento di prima linea prevede l'impiego di rituximab a cadenza settimanale, per un totale di 4 somministrazioni. Il numero di somministrazioni può essere superiore qualora non si assista alla normalizzazione dei parametri bioumorali di attività infiammatoria. Nei casi nei quali è presente anche infezione da HIV, viene proseguita o instaurata terapia antiretrovirale. Inoltre, nei casi con insoddisfacente controllo dell'infezione da HIV, in particolare nei pazienti con bassa conta CD4 e/o elevata viremia HIV, è suggerita l'associazione di terapia antivirale anti-HHV8 con ganciclovir.

L'impiego di rituximab in pazienti con MCM HHV-8-correlata e infezione da HIV si è dimostrato efficace in circa il 90% dei casi rispetto ad altri trattamenti, anche con una maggiore sopravvivenza globale a 5 anni (90%).

Se la malattia di Castleman HHV-8 correlata si manifesta con un quadro clinico aggressivo, in particolare con insufficienza respiratoria, insufficienza renale e/o epatica, pancitopenia, l'approccio terapeutico suggerito si basa sull'associazione di rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) ed etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>) settimanali. Con questo approccio, seppur in piccole casistiche, si è osservata una sopravvivenza globale a 2 anni pari al 85%.

Infine, la malattia di Castleman HHV-8-correlata può associarsi al Sarcoma di Kaposi. In questi pazienti l'approccio suggerito prevede l'impiego di rituximab associato a doxorubicina liposomiale. In una piccola casistica, l'impiego di questa associazione ha dimostrato una risposta clinica e bioumorale maggiore rispettivamente nel 94% e 88% dei pazienti, con una sopravvivenza libera a 3 anni pari al 69% e una sopravvivenza globale dell'81%.

Figura 4. Flow chart dell'approccio terapeutico al paziente con MC HHV-8 correlata




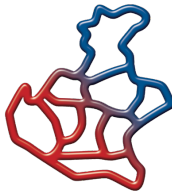
### 6.7.2. MCM non associata ad HHV-8 (forma idiopatica)

Anche nella forma di malattia di Castleman idiopatica, l'approccio differisce sulla base della severità del quadro clinico. E' stato proposto uno score per definire il quadro clinico severo (tabella 8).

**Tabella 8.**

<b>Criteri di malattia di Castleman severa</b>
• ECOG $\geq 2$
• Insufficienza renale stadio IV (eGFR < 30 ml/min; Creatinina >264 $\mu\text{mol/L}$ )
• Anasarca e/o ascite e/o versamento pleurico/pericardico (secondario alla condizione iperinflammatoria e/o ipoalbuminemia).
• Emoglobina $\leq 80\text{g/L}$
• Coinvolgimento polmonare / polmonite interstiziale sintomatico per dispnea.

La presenza di almeno 2 dei 5 criteri definiscono una malattia di Castleman severa.

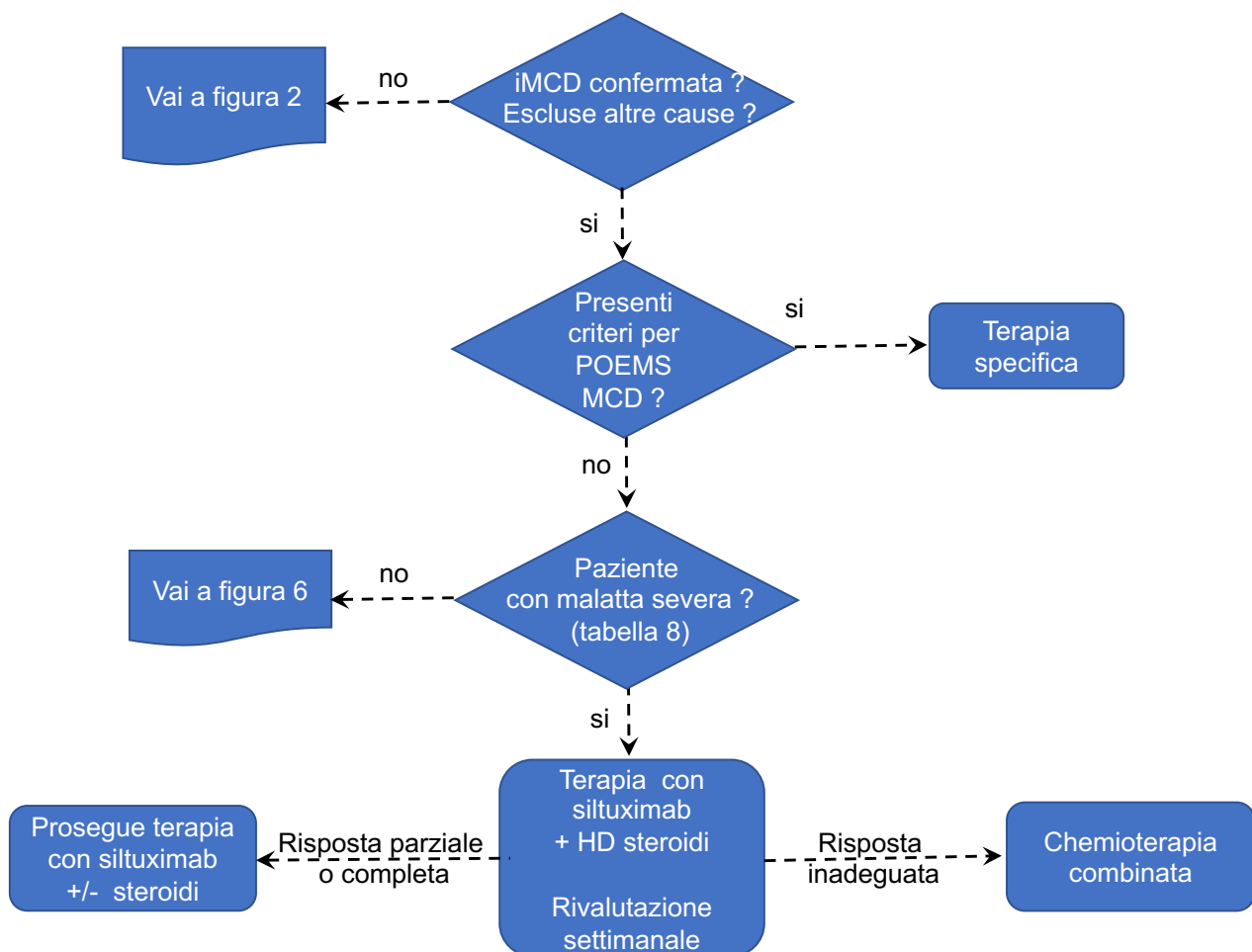
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

Nella valutazione di un paziente con quadro respiratorio clinico severo, in particolare in presenza di tachipnea (frequenza respiratoria >20 atti / minuto) deve essere considerata l'esecuzione di emogasanalisi arteriosa.

Nei casi di MCM idiopatico severa (figura 5), circa il 10-20% dei casi, viene raccomandato l'impiego di steroidi ad alte dosi (es. metilprednisone 500 mg) associato a siltuximab. In questi casi viene raccomandato l'impiego di quest'ultimo farmaco a frequenza settimanale per il primo mese e, nei pazienti responsivi, la somministrazione può proseguire con somministrazione ogni 3 settimane e progressiva riduzione dello steroide.

Un trattamento con protocolli di chemioterapia deve essere considerato nei soggetti che non mostrano risposta dopo 1 settimana o presentano segni di deterioramento clinico. Non esistono studi clinici sull'efficacia della chemioterapia nella forma multicentrica, in cui vengono utilizzati schemi attivi nelle patologie linfoproliferative. Gli schemi terapeutici più frequentemente impiegati sono: CHOP, CVAD associati o meno al rituximab, e VTD-PACE. La raccomandazione che viene da panel di esperti è quella di considerare protocolli nei quali siano inclusi etoposide e ciclofosfamide. Purtroppo, la risposta alla polichemioterapia non è duratura, con una elevata percentuale di recidive di malattia, soprattutto nei primi 6 mesi.

Figura 5. Flow chart dell'approccio terapeutico al paziente con MC idiopatica



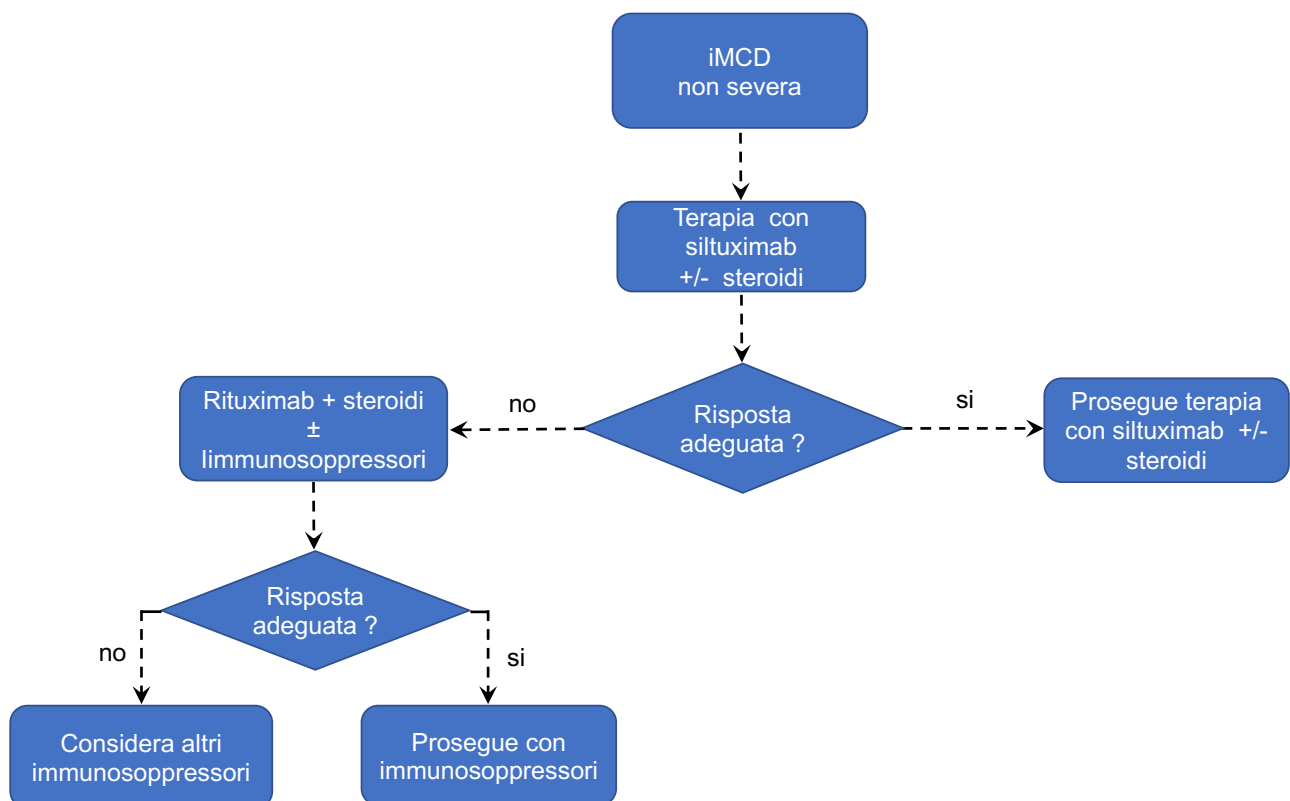
Nei casi di MCM non-severa (figura 6) è raccomandato l'impiego di siltuximab (11 mg/kg ogni 3 settimane). L'efficacia di siltuximab è dimostrata da tre studi, uno di fase 1, uno studio randomizzato di fase 2, ed uno studio di valutazione a lungo termine di pazienti arruolati nei due precedenti studi. Una risposta sulla linfadenopatia e sulla sintomatologia è stata osservata nel 34% dei casi, con una risposta duratura nel 60% dei casi con risposta; di questi circa il 60% dei pazienti hanno proseguito il trattamento con siltuximab.

Viene, dunque, inizialmente raccomandata la somministrazione di siltuximab per 4 cicli; Successivamente, nei pazienti che mostrano risposta clinica e normalizzazione dei parametri bioumorali, il siltuximab viene proseguito indefinitamente.


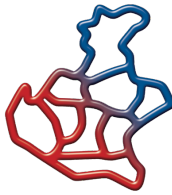
Nei pazienti nei quali si ottiene un miglioramento ma non normalizzazione dei parametri di laboratorio o della sintomatologia clinica e non presentano segni di disfunzione d'organo, non ci sono univoche raccomandazioni e alcuni esperti raccomandano l'arruolamento in studi clinici, se disponibili. In alternativa, può essere considerato l'impiego di rituximab a somministrazione settimanale per 4-8 volte. L'impiego di rituximab nella forma idiopatica si basa su piccole esperienze con successo in circa il 60% dei casi e sopravvivenza globale a 2 anni di circa il 60%.

Nei soggetti che non rispondono adeguatamente alle prime 2 linee di terapia e mantengono una condizione non severa, può essere considerato l'impiego immunosoppressori tra cui sirolimus, ciclosporina, anakinra, talidomide e bortezomib. Negli stessi pazienti, può essere utile considerare l'impiego di tocilizumab il quale, seppur off-label in Europa, si è occasionalmente dimostrato efficace in pazienti precedentemente trattati con siltuximab.

Figura 6. Flow chart dell'approccio terapeutico al paziente con MC idiopatica non severa





 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

## 6.8. Valutazione della risposta

Per la valutazione della risposta è raccomandato, oltre che la valutazione clinica della sintomatologia, il monitoraggio dei parametri bioumorali infiammatori e di funzione d'organo (PCR, emoglobina, albumina, GFR), e la modifica delle dimensioni della linfadenomegalia. E' importante sottolineare che non è indicato il monitoraggio dei livelli di IL-6 e che questa non deve essere considerata tra i parametri di risposta; infatti, l'IL-6, una volta legata da un inibitore come il siltuximab, persiste seppur inattiva in circolo, legata all'anticorpo.

Per valutare la risposta clinica vengono valutati 4 sintomi clinici definiti dal National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (version 5). [14]

La risposta completa clinica richiede la regressione completa dei sintomi. Un miglioramento ma non completa regressione dei sintomi definisce una risposta parziale.

La risposta sulla linfadenopatia viene valutata secondo i criteri di Cheson. [15]

Una risposta bioumorale completa richiede la normalizzazione dei parametri biochimici. In presenza di un miglioramento dei parametri superiore al 50% ma non normalizzazione si definisce la risposta bioumorale parziale.

La valutazione della risposta globale richiede l'integrazione delle 3 risposte come definito nella figura 7.

Overall Response	Biochemical	Lymph Node	Symptoms
CR	Normal CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	CR	Normalization to baseline
PR	>50% improvement in all of CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	PR	Improvement in all 4 symptom categories, but not to baseline
SD	<50% improvement (or < 25% worsening) in all of CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	No PR or CR	Improvement in at least 1 (but not all) symptoms
PD	>25% worsening in any of CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	>25% increase	Any symptoms worse on $\geq 2$ assessments

Symptom	Improvement Criteria
Fatigue	Decrease of $\geq 1$ CTC grade point relative to baseline
Anorexia	Decrease of $\geq 1$ CTC grade point relative to baseline
Fever	Decrease of $\geq 1^\circ\text{C}$ relative to baseline
Weight	Increase of $\geq 5\%$ relative to baseline


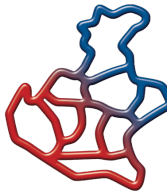
Figura 7. Criteri di risposta basati sui parametri biochimici, linfonodali e sintomatologici.

## 7. Follow up

Indipendentemente dal sottotipo di MC, i pazienti che ottengono almeno una risposta parziale vengono avviati ad un follow up periodico la cui frequenza non è assoluta. Una visita ogni 3 mesi potrebbe essere l'approccio più ragionevole. Ad ogni controllo si valutano esami bioumorali tra cui emocromo, funzione renale ed epatica, PCR.

Nella MCU dopo l'asportazione della linfadenopatia, si raccomanda un follow up strumentale annuale con ecografia o, a discrezione del clinico, con TAC, oltre ad esami bioumorali tra cui esame emocromocitometrico, LDH, funzione epatica e renale, profilo proteico, PCR. Se il paziente rimane in remissione, l'imaging può essere interrotto dopo 5 anni.

Nella MCM, i pazienti che raggiungono una remissione completa stabile nel primo anno e che sospendono il trattamento, vengono poi avviati a follow up ogni 6-12 mesi. Non vi è consenso nell'indicare l'utilità di un follow-up radiologico nel paziente in remissione clinica. Nelle recenti linee guida sul trattamento della MCM si fa riferimento ad imaging annuale con TAC, anche in considerazione di un rischio aumentato di insorgenza di linfomi e/o neoplasie solide rispetto alla


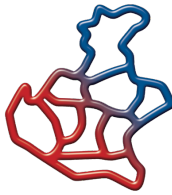
 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

popolazione normale. Dopo 5 anni il monitoraggio radiologico può essere interrotto. E' raccomandato di istruire il paziente sulla autovalutazione di sintomi possibilmente in relazione con la ripresa di malattia.


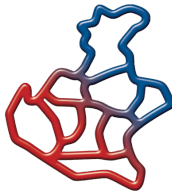
Nei pazienti che hanno ricevuto terapia con siltuximab si raccomanda di non utilizzare il monitoraggio dei livelli di IL-6 quale indice di attività di malattia poichè il complesso siltuximab/IL-6 interferisce con il dosaggio della forma libera di IL-6 fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione dell'anticorpo.

## 8. Bibliografia

1. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, Merchant S, Lee B, Gazzard B, Stebbing J, Nelson M. Clinical Features and Outcome in HIV-Associated Multicentric Castleman's Disease. *J Clin Oncol.* 2011; 29:2481.
2. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer.* 2001; 92:670.
3. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood.* 2020;1 35(16):1353.
4. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92:814.
5. Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, Partridge HL, Pierson SK, Singh A, Arenas DJ, Ruth JR, Nabel CS, Stone K, Okumura M, Schwarzer A, Jose FF, Hamerschlak N, Wertheim GB, Jordan MB, Cohen AD, Krymskaya V, Rubenstein A, Betts MR, Kambayashi T, van Rhee F, Uldrick TS. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest.* 2019; 129:4451.
6. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2017; 129:1646.
7. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, Teutsch C, van Lunzen J, Esser S, Wolf T, Wyen C, Sabranski M, Horst HA, Reuter S, Vogel M, Jäger H, Bogner J, Arasteh K. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2011; 118:3499.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

8. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, Ruth JR, Kurzrock R, van Rhee F, Krymskaya VP, Kelleher D, Rubenstein AH, Fajgenbaum DC. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol.* 2016; 3:e163.
9. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Kojima M, Tsukamoto N, Ishigaki Y, Kurose N, Ide M, Murakami J, Nara K, Yamamoto H, Ozawa Y, Takahashi H, Miura K, Miyauchi T, Yoshida S, Momoi A, Awano N, Ikushima S, Ohta Y, Furuta N, Fujimoto S, Kawanami H, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Nakamura S, Kinoshita T, Aoki S. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol.* 2016; 103:686.
10. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, Mirouse A, Fieschi C, Malphettes M, Vercellino L, Meignin V, Gérard L, Galicier L. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol.* 2018; 180:206.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4<sup>th</sup> ed.; IARC: Lyon, France, 2017.
12. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg.* 2012; 255:677.
13. Van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, Voorhees P, Lim M, Dispenzieri A, Ide M, Parente S, Schey S, Streetly M, Wong R, Wu D, Maillard I, Brandstadter J, Munshi N, Bowne W, Elenitoba-Johnson KS, Fössa A, Lechowicz MJ, Chandrakasan S, Pierson SK, Greenway A, Nasta S, Yoshizaki K, Kurzrock R, Uldrick TS, Casper C, Chadburn A, Fajgenbaum DC. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv.* 2020; 4:6039.
14. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (Accessed on March 09, 2018).
15. Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister A. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma – the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059.
16. Lomas OC, Streetly M, Pratt G, Cavet J, Royston D, Schey S, Ramasamy K. The management of Castleman disease. *Br. J. Haematol.*, 2021; 195: 328–337.

 <b>REGIONE DEL VENETO</b>	<b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b>	 <b>RETE EMATOLOGICA VENETA</b> <small>SINERGIA PER CONDIVIDERE ASSISTENZA FORMAZIONE RICERCA</small>
	<b>PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</b>	

## 9. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza Medica e Coordinatori infermieristici). Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

## 10. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori

Indicatori secondo la fase del PDTA e indicatori di processo. La Commissione Malattia di Castleman della REV ha individuato i seguenti indicatori:

1. Tempo tra formulazione della diagnosi istologica e diagnosi confermata secondo i criteri specificati nel PDTA: entro 15 giorni in oltre l'80% dei casi
2. Tempo tra formulazione della diagnosi e definizione programma terapeutico: entro 21 gg nell'80% dei casi
3. Percentuale di pazienti sottoposti a screening virologico per HIV, EBV e HHV-8: oltre il 90% dei casi
4. Percentuale di pazienti sottoposti a studio immunistochimico per HHV-8 (LANA-1) su linfonodo: oltre il 90%
5. Percentuale di pazienti nei quali il dosaggio dell'IL-6 viene utilizzata nel monitoraggio: inferiore al 20%

## 11. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione del PDTA e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dal PDTA e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit/anno).

Raccomandare la raccolta di dati clinici specificando quelli utili ai fini della valutazione-monitoraggio-indicatori.

Data prevista per la revisione/aggiornamento del PDTA: dicembre 2024.

## Contatti utili

Prof. Fabrizio Vianello [fabrizio.vianello@unipd.it](mailto:fabrizio.vianello@unipd.it)