



# Incontro sui PSDTA del gruppo linfomi Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta



TORINO  
7 MAGGIO 2026  
AULA LENTI  
Presidio Molinette



PSDTA Patologie Linfoproliferative

## Morbo di Castleman e Macroglobulinemia di Waldenstroem

*Prof. Simone Ferrero*

Ematologia Universitaria  
AOU “Città della Salute e della Scienza di Torino”

### Percorso Terapeutico

A cura del Gruppo di Studio Linfoma Rete  
oncologica Piemonte e Valle d'Aosta



UNIVERSITÀ  
DI TORINO

Anno 2024



## MALATTIA DI CASTLEMAN (CD)

In base al numero delle stazioni linfonodali coinvolte e, nelle forme multicentriche non HIV correlate, alla presenza o assenza dell'HHV-8, possiamo distinguere le seguenti categorie:

- Malattia di Castleman unicentrica (UCD) in cui il coinvolgimento è limitato a una singola stazione linfonodale
- Malattia di Castleman multicentrica (MCD), contraddistinta da un coinvolgimento di multiple stazioni linfonodali. Questo gruppo comprende diverse forme:
  - La forma associata ad HHV8 (MCD HHV8+)
  - La forma HHV8 negativa (MCD HHV8-), che a sua volta comprende:
    - MCD idiopatica (iMCD), con due sottotipi: la forma classica (iMCD-NOS) e la forma iMCD-TAFRO (trombocitopenia, anasarca, mielofibrosi, febbre, disfunzione renale e organomegalia)
    - MCD-POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, picco monoclonale, alterazioni cutanee)
    - MCD HHV8-/HIV+: forma rara, secondaria a infezione da HIV
    -

La forma HHV8+/HIV- è più frequente in pazienti immunodepressi (es. trapianto d'organo).

## Diagnosi

- Biopsia linfonodale
- Esami strumentali (TC/PET) per valutare l'interessamento linfonodale unicentrico o sistemico
- Esami del sangue e urine (emocromo, biochimica, indici infiammatori, Ig, coagulazione, albumina, ferritina, QPE, catene leggere libere sieriche, proteinuria delle 24 ore)
- Ricerca HHV-8 DNA (tessuto e siero) e sierologia per HIV
- Eventuale valutazione midollare, autoimmunità, dosaggio IL-6 ed eventuali indagini ormonali in caso di endocrinopatia

**Criteri diagnostici per iMCD:** assolvimento criteri diagnostici di seguito riportati, estratti delle linee guida internazionali CDCN (*Fajgenbaum, Blood, 2017*)

**Criteri maggiori** (necessari entrambi):

- 1) Caratteristiche istopatologiche delle adenopatie coerenti con lo spettro della iMCD
- 2) Linfonodi con incremento dimensionale (> 1 cm di diametro dell'asse corto) in almeno 2 stazioni linfonodali

**Criteri minori** (sono necessari almeno 2 criteri su 11 dei quali almeno 1 criterio di laboratorio)

---

**Laboratorio\***

- 1) Proteina C reattiva elevata (>10 mg/L) o VES elevata (>15 mm/h)†
- 2) Anemia (emoglobina < 12,5 g/dl per i maschi o < 11,5 g/dl per le femmine)
- 3) Trombocitopenia (piastrine < 150 k/mL) o trombocitosi (piastrine > 400 k/mL)
- 4) Ipoalbuminemia (albumina < 3,5 g/dL)
- 5) Disfunzione renale (eGFR < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) o proteinuria (proteine totali nelle urine > 150mg/24 h o > 10 mg/100 ml)
- 6) Ipergammaglobulinemia policlonale (gammaglobuline totali o IgG > 1700 mg/dL)

**Clinica**

- 1) Sintomi costituzionali: sudorazione notturna, febbre (>38°C), perdita di peso, o affaticamento
- 2) Epatosplenomegalia
- 3) Accumulo di liquidi: edema, anasarca, ascite o versamento pleurico
- 4) Emangiomatosi eruttiva a ciliegia o papule violacee
- 5) Polmonite linfocitaria interstiziale

6) **Criteri di esclusione** (deve essere esclusa ciascuna di queste malattie che possono mimare iMCD)

**Malattie autoimmuni/autoinfiammatorie** (richiede assolvimento criteri clinici completi, la sola individuazione di anticorpi autoimmuni non esclude la iMCD)

- 1) Lupus eritematoso sistemico
- 2) Artrite reumatoide
- 3) Malattia di Still dell'adulto
- 4) Artrite giovanile idiopatica
- 5) Sindrome linfoproliferativa autoimmune

**Condizioni infettive**

1. HHV-8
2. Sindromi EBV-relate
3. Infiammazione e adenopatie causata da altre infezioni incontrollate (per esempio, CMV acuto onon controllato, toxoplasmosi, HIV, tubercolosi attiva)

**Disturbi maligni/linfoproliferativi** (questi disturbi devono essere diagnosticati prima o contemporaneamente all'iMCD per essere esclusi):

- 1) Linfoma (Hodgkin e non Hodgkin)
- 2) Mieloma multiplo
- 3) Plasmocitoma primitivo
- 4) Sarcoma a cellule follicolari dendritiche
- 5) Sindrome di POEMS‡

## **Altre caratteristiche aggiuntive, di supporto ma non necessarie per la diagnosi**

Aumento di IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH e/o B2M

Fibrosi reticulinica del midollo osseo (in particolare nei pazienti con sindrome di TAFRO)

Altre condizioni associate alla MC: pemfigo paraneoplastico, bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa, citopenia autoimmune, polineuropatia (senza diagnosi di POEMS†), nefropatia glomerulare, tumore miofibroblastico infiammatorio

B2M: b-2-microglobulina; CMV: citomegalovirus; eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato; CG: centro germinativo; LANA1: antigene nucleare associato alla latenza; LDH: lattato deidrogenasi.

\*I valori di cut-off potrebbero variare in base al laboratorio.

†La valutazione della proteina C reattiva è obbligatoria e il monitoraggio dei livelli è altamente raccomandato, la VES sarà accettata ove la prima non fosse disponibile.

Classificazione iMCD: se almeno 2 criteri su 5 si tratta di una forma severa, considerando i seguenti criteri:

- ECOG  $\geq$  2 PS
- eGFR < 30 ml/min o creatinina > 3
- sovraccarico idrico (anasarca, versamento pleurico, pericardico o ascite)
- Hb < 8 gr/dL
- coinvolgimento polmonare con dispnea

Sempre consigliabile registrare paziente con nuova diagnosi di Malattia di Castleman presso centro di riferimento regionale (dott. Simone Ferrero - Ematologia universitaria - Città della Salute e della Scienza di Torino)

### **I LINEA (anti IL-6) - Siltuximab ± Steroidi**

- Siltuximab: la dose raccomandata è di 11 mg/kg da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 1 ora ogni 3 settimane fino a fallimento del trattamento (unico farmaco approvato e rimborsato in Italia, evidenza di categoria 1).
- Steroidi: la dose iniziale dovrebbe essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente, ad es: dose iniziale di prednisone 1 mg/kg, o equivalente nel paziente con sintomi moderati fino a metilprednisolone 2 mg/kg o equivalente nel paziente più intensamente sintomatico.

### **II LINEA (anti IL-6R) - Tocilizumab ± Steroidi**

- In caso di indisponibilità di siltuximab, può essere impiegato tocilizumab alla dose di 8 mg/kg ogni 2 settimane (off-label)

In caso di IMCD severo con rapido peggioramento sintomatologico (o TAFRO) dopo la prima dose di Siltuximab può essere utile una valutazione giornaliera del paziente, con possibilità di  $\pm$  anticipare seconda somministrazione Siltuximab a distanza di una settimana e se non sufficiente prontamente iniziare chemioterapia di salvataggio (esCHOP, CVP, DA-EPOCH +/- R

### **LINEE DI TERAPIA SUCCESSIVE - Rituximab ± Steroidi**

- Il rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/w per 4-8 dosi, off-label) può deve essere considerato come terapia di salvataggio nei casi non responsivi a inibitore dell'IL-6.
- In casi selezionati, non severi, senza sintomatologia citochinica marcata, **può** essere valutato come prima linea alternativa alla terapia anti-IL-6 per pazienti non gravi che non hanno una sintomatologia citochinica marcata

## TERAPIA DELLA MCD HHV-8/HIV POSITIVA

### I LINEA

- Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/w per 4 settimane totali, off-label), eventualmente associato ad etoposide (permitigare flare viremico HHV-8)
- Può essere utile l'associazione con ganciclovir
- Nei casi HIV va iniziata terapia specifica
- Pazienti con forme severe in rapido peggioramento sintomatologico dopo la prima dose di rituximab devono prontamente iniziare chemioterapia di salvataggio (es. doxorubicina liposomiale, CHOP, CVP +/-rituximab)

### LINEE DI TERAPIA SUCCESSIVE

- Doxorubicina liposomiale, CHOP, CVP +/- rituximab
- Se fallimento delle precedenti linee si raccomanda di consultare un centro di riferimento

**TERAPIA DELLA IMCD-TAFRO:** analoga a quella per iMCD, considerare inibitore calcineurina e/o chemioterapia in caso di fallimento di terapia anti IL-6

**RITUXIMAB-INDICAZIONE OFF-LABEL:**

in tutti i casi di malattia di Castleman l'indicazione di Rituximab è da considerarsi sempre off-label.

**TERAPIA DELLA MCD-POEMS:** va trattata la POEMS come causa scatenante  
schemi terapeutici mieloma-like + radioterapia se localizzazioni ossee  $\leq$   
2

## Bibliografia

1. Fajgenbaum DC et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8negative/idiopathicmulticentric Castleman disease. *Blood*. 2017 Mar 23;129(12):1646-1657.
2. van Rhee F. et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentricCastleman disease. *Blood*. 2018 Nov 15;132(20):2115-2124.
3. Oksenhendler E et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associatedlymphoproliferative disorders. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):1186-1190.
4. Abramson JS. Diagnosis and Management of Castleman Disease (NCCN2019). *J Natl Compr Canc Netw*2019;17(11.5):1417–1419
5. Angela Dispenzieri and David C. Fajgenbaum Overview of Castleman disease *Blood* 2020
6. NCCN Guidelines Version 1.20



[www.amicaodv.it](http://www.amicaodv.it)  
[info@amicaodv.it](mailto:info@amicaodv.it)

# MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM

## Diagnosi

- Biopsia osteomidollare ed immunofenotipo: infiltrato di linfoplasmaciti CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+ e una componente sierica IgM
- Ricerca della mutazione MYD88L265P su midollo (laboratori di riferimento regionali: Novara e Torino Molinette), presente nel 90% dei casi, può essere utile per definire casi dubbi

## Valutare

- sintomi B, organomegalia, sintomi da iperviscosità, neuropatia, edemi, rash, fenomeno di Raynaud, lesioni cutanee
- esame fondoscopico in caso di IgM elevate o sospetta iperviscosità
- EMG, visita neurologica e ricerca di anticorpi anti MAG e antiGM1 se si sospetta neuropatia (anche per MGUS IgM)
- test di Coombs, crioglobuline se sospetta anemia emolitica autoimmune
- NT proBNP, troponina T, microalbuminuria, biopsia adipe periombelicale se sospetta amiloidosi
- RMN e rachicentesi se sospetta sindrome di Bing-Neel

## Motivi per iniziare un trattamento

Sintomi B, iperviscosità, adenomegalia bulky (> 5 cm), epatosplenomegalia sintomatica, infiltrazione d'organo, neuropatia periferica, anemia emolitica autoimmune, piastrinopenia autoimmune, crioglobulinemia sintomatica, nefropatia, amiloidosi, Hb <10 gr/dl, piastrine <100 x 10<sup>9</sup>/L, IgM >6000 mg/L

## TERAPIA DI I LINEA

Nei pazienti asintomatici solo osservazione (WW)

### IPERVISCOSITA'

- Se sintomi da iperviscosità: plasmaferesi terapeutica
- Se CM >5000 mg/L prima di terapia con rituximab: plasmaferesi profilattica per rischio FLARE

### PAZIENTI CON BASSO TUMOR BURDEN

(essenzialmente citopenici, assenza di adenomegalie maggiori e senza necessità di rapido controllo di malattia):

- FIT: RCD x 6 cicli (Rituximab 375 mg/mq G1+ Ciclofosfamide 100 mg/mq po due volte al di G1→G5 + Desametasone 20 mg G1 ogni 21 giorni) o BR x 4-6 cicli (Rituximab 375 mg/mq G1, Bendamustina 90 mg/mq G1 e 2 ogni 28 giorni)
- UNFIT: RCD x 6 cicli o monoterapia con Rituximab x 8 dosi
- Nei pazienti con controindicazione a chemioterapia: Zanutrutinib

### PAZIENTI CON ELEVATO TUMOR BURDEN

(adenomegalie maggiori, necessità di rapido controllo di malattia, iperviscosità sintomatica)

- FIT: BR x 4-6 cicli o regimi contenenti bortezomib (BDR)\*
- UNFIT: BR a 70 mg/mq x 4 cicli e supporto con G-CSF
- Nei pazienti con controindicazione a chemioterapia: Zanutrutinib

\*off label in prima linea

## **POLINEUROPATIA ANTI-MAG**

In presenza di soli sintomi da PNP: monoterapia con rituximab 4 dosi settimanali + 4 dosi settimanali a distanza di due mesi. Autorizzato anche in assenza di malattia linfoproliferativa (MGUS IgM) secondo legge 648.

## **SINDROME DI BING-NEEL**

- **Se candidabili a chemioterapia:**

- <65 anni: regimi chemioterapici indirizzati al SNC → rituximab in associazione ad alte dosi di citarabina e metotrexate e considerare consolidamento con trapianto autologo.
- >65 anni: BR a 70 mg/mq x 4 cicli + rachicentesi medicate

- **Se non candidabili a chemioterapia:** Zanubrutinib

## **AMILOIDOSI**

In caso di presenza di amiloidosi cardiaca non indicata terapia con inibitori del BTK per scarsa efficacia, elevata tossicità e rischio di eventi cardiaci. Considerare piuttosto regimi contenenti rituximab e bendamustina o bortezomib.

## TERAPIA DI II LINEA

Alla recidiva si consiglia di eseguire la ricerca delle mutazioni MYD88 e CXCR4 su midollo: se MYD88 WT o CXCR4 mutato la risposta attesa con ibrutinib è tardiva e poco profonda: in questi è preferibile considerare schemi alternativi (zanubrutinib o schemi basati su Bortezomib o BR)

**Recidiva entro 12 mesi** da schema contenente rituximab e chemioterapia: zanubrutinib o ibrutinib. In alternativa BDR.

Considerare trial clinico.

**Recidiva >12 mesi:** zanubrutinib o ibrutinib. In alternativa considerare schema contenente rituximab diverso da quello utilizzato alla diagnosi (BR, RCD, BDR)

### PAZIENTI INTOLLERANTI A IBRUTINIB

In caso di tossicità maggiori (cardiache, emorragiche, infettive, ...) considerare il passaggio a nuovi inibitori del BTK (zanubrutinib)

## **LINEE SUCCESSIVE**

- Considerare terapia attiva, non cross resistente (Bortezomib, BR, Rituximab in monoterapia) se paziente adeguato
- Considerare trials clinici

## **PAZIENTI GIOVANI**

Valutare indicazione a trapianto autologo/allogeneico e impiego di nuovi farmaci in trial clinici se paziente MYD88 WT, CXCR4 mutato, recidiva precoce o fallimento di inibitore del BTK

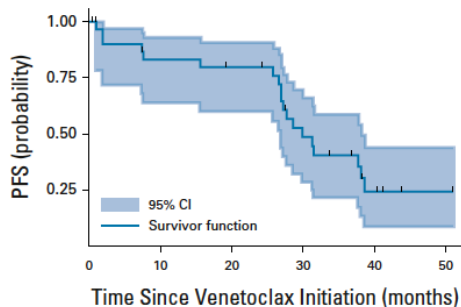
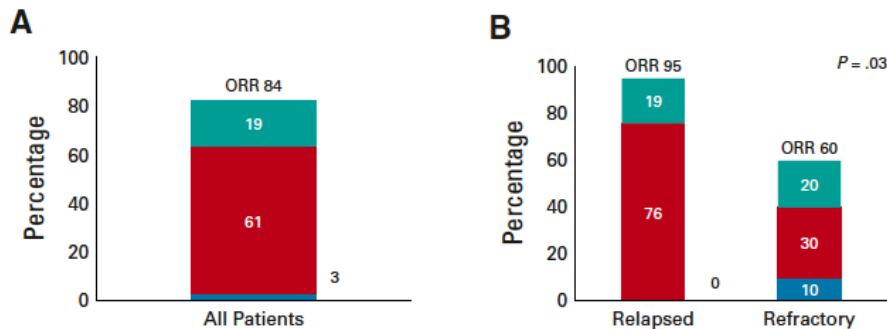
**BORTEZOMIB -INDICAZIONE SCHEDA TECNICA** nella macroglobulinemia di Waldenström in monoterapia o in associazione a steroide e/o Rituximab per i pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström in seconda osuccessiva linea di trattamento (secondo legge 648)

# Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia

J Clin Oncol 40:63-71. © 2021 by American Society of Clinical Oncology

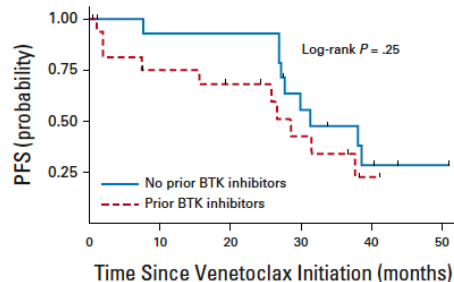
Journal of Clinical Oncology®

Jorge J. Castillo, MD<sup>1,2</sup>; John N. Allan, MD<sup>3</sup>; Tanya Siddiqi, MD<sup>4</sup>; Ranjana H. Advani, MD<sup>5</sup>; Kirsten Meid, MPH<sup>1</sup>; Carly Leventoff, BA<sup>1</sup>; Timothy P. White, BA<sup>1</sup>; Catherine A. Flynn, NP<sup>1</sup>; Shayna Sarosiek, MD<sup>1,2</sup>; Andrew R. Branagan, MD<sup>2,6</sup>; Maria G. Demos, BA<sup>1</sup>; Maria L. Guerrero, MD<sup>1</sup>; Amanda Kofides, BA<sup>1</sup>; Xia Liu, BA<sup>1</sup>; Manjit Munshi, BA<sup>1</sup>; Nicholas Tsakmaklis, BA<sup>1</sup>; Lian Xu, BA<sup>1</sup>; Guang Yang, BA<sup>1</sup>; Christopher J. Patterson, BA<sup>1</sup>; Zachary R. Hunter, PhD<sup>1,2</sup>; Matthew S. Davids, MD<sup>2,7</sup>; Richard R. Furman, MD<sup>3</sup>; and Steven P. Treon, MD, PhD<sup>1,2</sup>



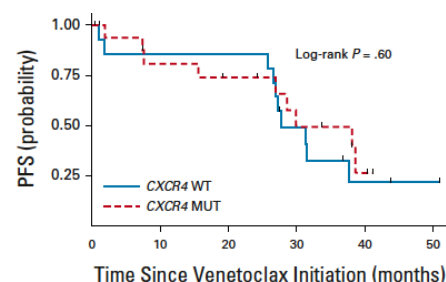
No. at risk:

32 24 22 12 4 1



No. at risk:

No prior BTKi	16	13	13	7	3	1
Prior BTKi	16	11	9	5	1	0



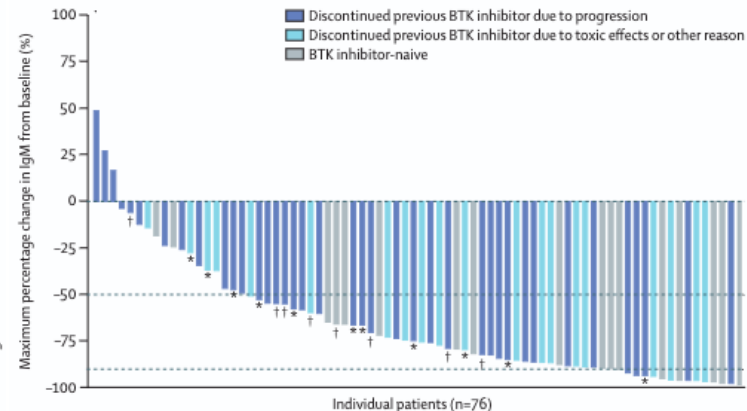
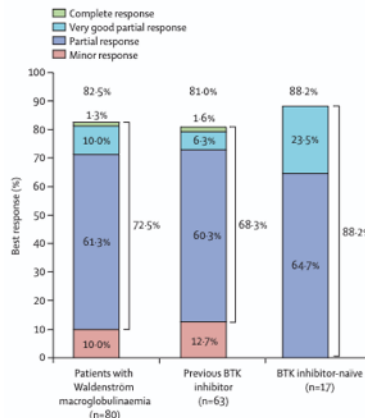
No. at risk:

CXCR4 WT	15	12	12	6	2	1
CXCR4 MUT	17	12	10	6	2	0

# Safety and activity of pirtobrutinib in patients with relapsed or refractory Waldenström macroglobulinaemia: 5-year follow-up of the open-label, multicentre, phase 1/2 BRUIN trial

M Lia Palomba\*, Manish R Patel\*, Toby A Eyre, Wojciech Jurczak, David Lewis, Thomas Gastinne, Shuo Ma, Jonathon B Cohen, Krish Patel, Jennifer R Brown, Lydia Scarfó, Talha Munir, Ewa Lech-Maranda, Marc S Hoffmann, Chaitra S Ujjani, Bita Fakhri, Michael L Wang, Koji Izutsu, Hirokazu Nagai, Constantine S Tam, Joanna M Rhodes, Julie Vase, Matthew McKinney, James N Gerson, Minal A Barve, Bryone Kuss, Youngil Koh, Aisling Barrett, Steven P Treon, Jorge J Castillo, John F Seymour, Amy S Ruppert, Samuel C McNeely, Richard A Walgren, Donald E Tsal, Katherine Bao, Binoj Nair, Jennifer Woyach, Chan Y Cheah

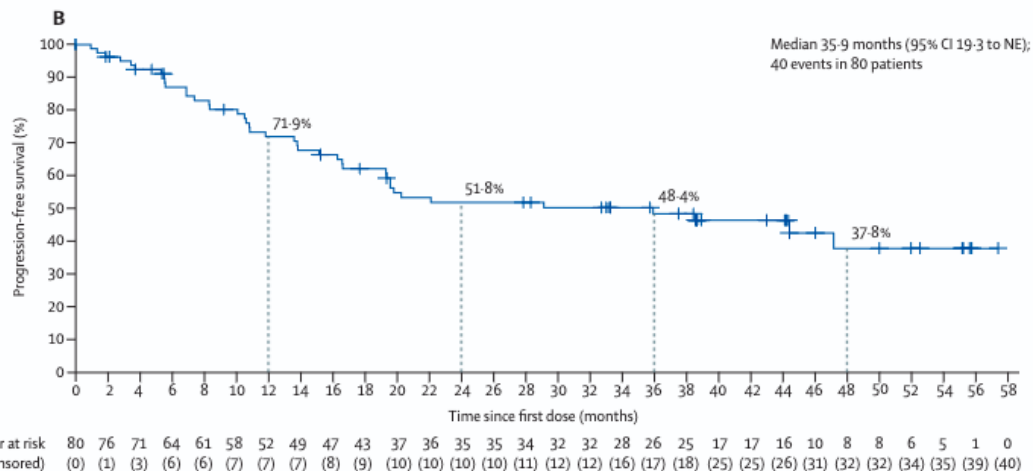
**Lancet Haematol 2026;**  
**13: e284–96**



	All-cause adverse events				Treatment-related adverse events			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Adverse events (≥1% patients)</b>								
COVID-19*	32 (40%)	1 (1%)	0	0	5 (6%)	0	0	0
Diarrhoea	17 (21%)	3 (4%)	0	0	9 (11%)	1 (1%)	0	0
Headache	19 (24%)	0	0	0	5 (6%)	0	0	0
Anaemia	8 (10%)	10 (13%)	1 (1%)	0	3 (4%)	2 (3%)	0	0
Fatigue	17 (21%)	0	0	0	6 (8%)	0	0	0
Neutropenia or neutrophil count decreased	2 (3%)	8 (10%)	7 (9%)	0	1 (1%)	6 (8%)	4 (5%)	0
Contusion	14 (18%)	1 (1%)	0	0	11 (14%)	0	0	0
Pyrexia	12 (15%)	3 (4%)	0	0	0	0	0	0
Cough	15 (19%)	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	14 (18%)	0	0	0	8 (10%)	0	0	0
Arthralgia	14 (18%)	0	0	0	3 (4%)	0	0	0
Constipation	13 (16%)	0	0	0	3 (4%)	0	0	0
Hypertension	10 (13%)	3 (4%)	0	0	7 (9%)	2 (3%)	0	0
Urinary tract infection	9 (11%)	3 (4%)	0	0	4 (5%)	0	0	0
Dyspnoea	12 (15%)	0	0	0	2 (3%)	0	0	0
<b>Adverse events of interest†</b>								
Infections†‡	38 (48%)	15 (19%)	2 (3%)	4 (5%)	12 (15%)	2 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
Infections excluding COVID-19	36 (45%)	12 (15%)	1 (1%)	3 (4%)	11 (14%)	2 (3%)	0	0
Rash§	20 (25%)	1 (1%)	0	0	12 (15%)	1 (1%)	0	0
Bruising¶	15 (19%)	1 (1%)	0	0	12 (15%)	0	0	0
Haemorrhage or haematoma	16 (20%)	3 (4%)	0	1 (1%)	8 (10%)	2 (3%)	0	0
Atrial fibrillation or flutter**	2 (3%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0

Data are n (%). Severe (grade 3), life-threatening or debilitating (grade 4), or fatal (grade 5) adverse events based on CTCAE (version 5.0). †One patient not shown due to missing a grade for COVID-19. ‡Adverse events of interest are those that were previously associated with covalent BTK-inhibitor tyrosine kinase inhibitors. §Aggregate of all preferred terms indicating infection and including COVID-19. ¶Aggregate of all preferred terms including rash. \*\*Aggregate of all preferred terms including rash, bone contusion, and increased tendency to bruise. ||Aggregate of all preferred terms including haemorrhage or haematoma. \*\*Aggregate of atrial fibrillation or atrial flutter.

Table 2: Treatment-emergent adverse events after pirtobrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia (n=80)



## Bibliografia:

1. Kastritis E et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50.
2. Dimopoulos M et al. How I treat Waldenström Macroglobulinemia. *Blood* 5/12/2019 vol 134,23.
3. Treon SP et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1198-1208.doi: 10.1200/JCO.19.02314.
4. Buske C. et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III INNOVATE Study . *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 1 (January 01, 2022) 52-62.
5. Castillo JJ et al. Multicenter prospective phase II study of venetoclax in patients with previously treated WM. *Blood* 2018; 132
6. Castillo JJ et al. Consensus treatment recommendations from the tenth international Workshop for Waldenström Macroglobulinemia . *Lancet Haemat* 2020; 7
7. Castillo JJ et al. Response and survival predictors in a cohort of 319 patients with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib monotherapy. *Blood Adv*. 2022
8. Castillo JJ et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022
9. Castillo JJ et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia*. 2022
10. Dimopoulos MA et al., Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. *Journal Clin Oncol*. 2023

