

**HOT  
NEWS**

# NELLE SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE: la storia continua

## Zanubrutinib e secondi tumori

Elia Boccellato

Ematologia U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino

**TORINO**

**26 Giugno 2023**

Turin Palace Hotel



## Caso Clinico: A.H.N.

- Donna, nata nel 1971.
- APR: ipertensione arteriosa G1 dal 2015, stato ansioso G1.
- Portatrice di spirale uterina, non in menopausa; 4 parti a termine con allattamento.
- Casalinga.
- Presentatasi a fine 2018 per adenopatie diffuse in tutte le stazioni superficiali, soprattutto laterocervicali singole max 3 cm, con senso di ingombro a livello del collo.
- Agli esami GB 48750 N 6780 L 40720 HB 13,5 PLTS 255000 LDH 504  $\beta$ 2microglobulina 3,9. Creatinina 0,8, enzimi epatici di norma. Progresso contatto HBV, HBV DNA negativo; HCV/HIV negativa.
- Immunofenotipo su sangue periferico a settembre 2018: popolazione B linfocitaria monoclonale (91% dei linfociti circolanti) CD5+ CD19+ CD20+ CD22+ CD23+ CD43+ CD200+.

→ Diagnosi di CLL.

## Valutazione alla diagnosi

- Alla TC collo torace addome con mdc a settembre 2018: linfadenopatie a pacchetto a tutte le stazioni, max 32 mm laterocervicali, sovraclavari 41 mm sx, improntanti le giugulari (pervie). Ascellari sx 44 mm, dx 51 mm, addominali max 58 mm lungo l'asse iliaco, inguinali sx 36 mm. Fegato di norma, milza 13,2 cm.
- PET ottobre 2018: captazione sfumata in tutte le sedi linfonodali (SUV max 3,2).
- Ecocardio novembre 2018: buona funzionalità ventricolare, FE 61%, insufficienza mitralica lieve. Atri di norma.
- ECG novembre 2018: ritmo sinusale, asse deviato a sx, BBsx.

## Prima linea di terapia

- FISH: del11q 76%, del13q 57%.
- IGHV unmutated; TP53 wild type.
- Stadio Rai II, Binet B.
- Novembre 2018: età <65 anni, non TP53 disrupted, buona funzionalità renale → avviata a terapia con schema FCR da novembre 2018.
- Terapia ben tollerata, solo TVP peri-PICC sino allo sbocco in vena ascellare e concomitante trombosi ascellare e succlavia, trattata con EBPM con risoluzione.
- Ciclo terminato ad aprile 2019: non adenopatie in TC, residua localizzazione midollare (piccoli aggregati di linfociti; MRD 0,11%) → (n)PR.

## Progressione

- Progressione adenopatica ad agosto 2020.
- TC agosto 2020: adenopatie in incremento in tutte le stazioni, 22 mm sovraclaveari e laterocervicali, ascellari 27 mm, imbibizione acquosa della radice del meso.
- Esami ematochimici agosto 2020: GB 6880 N 4580 L 1520 HB 13,7 PLTS 228000. Creatinina 0,61. LDH 361  $\beta$ 2mg 2,3. Non componente monoclonale, IgG 762 IgA 189 IgM 53.

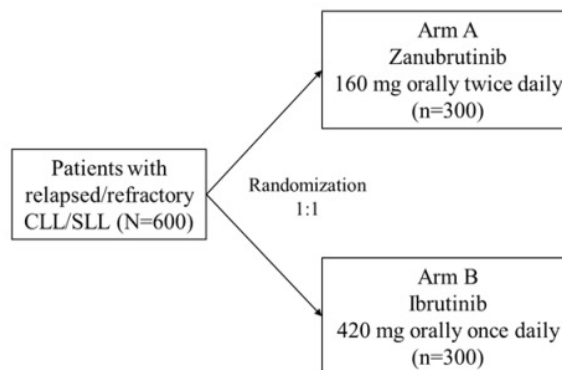
## Progressione

- Progressione adenopatica a < 3 anni da chemioimmunoterapia.
- Età < 65 anni.
- Buona funzionalità renale e cardiaca.
- Ipertensione, pregressa TVP CVC-correlata.

→ che terapia?

## Protocollo BGB-3111-305 – Studio Alpine

- Protocollo BGB-3111-305: studio randomizzato fase III su BGB-3111 (Zanubrutinib) vs ibrutinib in pazienti con CLL/SLL recidivo/refrattaria.
  - 2 bracci:
    - Braccio A: Zanubrutinib come 2 capsule da 80 mg per os x 2/die (160 mg x2/die)
    - Braccio B: ibrutinib come 3 capsule da 140 mg per os 1/die.
- Entrambi fino a progressione o tossicità inaccettabile.





## Rivalutazioni durante lo studio

- TC total body allo screening e successivamente ogni 12 settimane per 24 mesi, poi ogni 6 mesi fino a PD/decesso/ritiro del consenso.
- Pazienti in potenziale CR o CR con incompleto recupero midollare (CRi) → biopsia osteomidollare per conferma CR/CR con incompleto recupero midollare e per valutare MRD; se PR → ripetuta ogni 12 mesi fino a CR/CRi.
- Valutazione eventi avversi, esame obiettivo, esami ematochimici.

## Criteri di inclusione chiave

- Diagnosi confermata di CLL/SLL che necessita trattamento (iwCLL criteria, Hallek et al, 2008):
- Pazienti  $\geq 18$  anni.
- Ricaduto o refrattario ad almeno 1 precedente linea di terapia sistemica per CLL/SLL, definite come almeno 2 cicli complete di un regime standard secondo linee guida NCCN ed ESMO o di un regime sperimentale in un clinical trial.
- Malattia misurabile in TC/RMN (definite come  $\geq 1$  linfonodo  $> 1.5$  cm nel diametro più lungo e misurabile in 2 diametri perpendicolari o una lesione extranodale  $> 10$  mm nel diametro più lungo).
- Precedenti trattamenti per CLL/SLL.
- Funzionalità renale misurata come clearance della creatinina  $\geq 30$  mL/min.

## Criteri di esclusione chiave

- Non precedenti terapie con BTK inhibitors.
- Ultima dose di precedente terapia per CLL/SLL  $\leq 14$  giorni prima della randomizzazione, in particolare: a) anticorpo monoclonale anti-CD20 nei 28 giorni precedenti; b) CAR-T entro 180 giorni; c) medicina tradizionale cinese con intento antineoplastico nei 28 giorni precedenti; d) chemioterapia o radioterapia nei 21 giorni precedenti o trapianto allogenico di midollo osseo nei 90 giorni precedenti.
- Non malattia cardiovascolare nè infettiva né citopenia autoimmune in atto.
- Patologia oncologica nei 3 anni precedenti, esclusi tumori della pelle non-melanomi (carcinomi basocellulare e squamocellulare) trattati con intento curativo, carcinoma alla vescica non muscolo-invasivo, carcinoma in situ della cervice o mammario.
- Off terapia steroidea da almeno 5 giorni.
- Evento avverso per una linea di terapia antineoplastica precedente che non si sia risolto a  $\leq G1$  (tranne alopecia, neutropenia, piastrinopenia).
- Non storia di leucemia prolinfocitica nè sindrome di Richter.

## Screening per protocollo - 1

- Screening protocollo BGB-305 a settembre 2020.
- Ripetuta valutazione stato mutazionale su sangue periferico: TP53 wt (bassa % di cellule leucemiche), FISH negativa.
- Screening HCV/HIV negativo; HbsAg negativo, anticorpi anti HbsAg ed anti HbcAg positivi, HBV DNA negativo.
- Non sintomi B; sensazione di ingombro a livello del collo per adenopatie. ECOG 0.
- Peso 97 kg altezza 165 cm BMI 35,6.
- Esami ematici: GB 7290 N 4870 L 1640 HB 14,4 PLTS 242000 LDH 355 (alto) IgG 780 IgA 176 IgM 48  $\beta$ 2microglobulina 2,3 (bassa).
- Test di Coombs negativo.
- Esame obiettivo: linfonodi laterocervicali multipli max 3 cm tendenti alla confluenza, ascellari bilaterali max 3,5 a sinistra. Non altre linfadenopatie superficiali palpabili significative. Non epatosplenomegalia palpabile. Obiettività polmonare, cardiaca, addominale nella norma.

→ Stadio Rai II Binet B.

## Screening per protocollo - 2

- Biopsia osteomidollare settembre 2020: materiale esiguo all'istologico. All'immunofenotipo popolazione linfocitaria B monoclonale compatibile con CLL pari al 15% dei linfociti totali. FISH negativa. TP53 wt (bassa % cellule leucemiche).
- Ecocardiografia ottobre 2020: VS di normale volumetria, spessori parietali ai limiti superiori di norma, normale cinesi globale e segmentaria (FE 60%). Atri e VD di normale dimensione e funzione. Aorta regolare. IM (1+/4+) e IT (1+/4+) trascurabili. PAPs di norma.
- ECG: ritmo sinusale, asse deviato a sinistra, BBSx completo.
- TC ottobre 2020: multiple linfadenopatie laterocervicali bilaterali max 18x30 mm, linfadenopatie ascellari e pettorali bilaterali max 37x35 mm pettorale destra e 45x29 mm pettorale sinistra, lungo la grande curvatura gastrica 20x16 mm, iliaci esterni bilaterali e otturatori a sinistra max 37x31 mm. Milza 12x7 cm. Fegato regolare, cisti in S5.
- In terapia domiciliare con lamivudina, colecalciferolo, nebivololo, lercanidipina, alprazolam, allopurinolo.

## Braccio sperimentale

- Randomizzata braccio A: zanubrutinib.
- Avvia terapia ad ottobre 2020.
- Iniziale risposta già a TC a 3 mesi: linfonodi laterocervicali max 15 mm, ascellari max 28 mm, iliaci 32 mm.
- C5 aumento indici colestasi GGT 224 G3 ALP 127 G1 dopo pasti sregolati un paio di giorni prima con dolore addominale ai quadranti addominali superiori irradiato alla schiena a barra, autorisoltosi → sospeso zanubrutinib e avviato acido ursodesossicolico.
- Ripreso zanubrutinib a dose piena dopo 9 giorni al rientro di GGT 82 G1.
- Proseguito acido ursodesossicolico 10 mg/kg/die per 6 mesi.

## Decorso - 1

- Ulteriore riduzione adenopatie a successive TC.
- C14 novembre 2021: accesso in PS per dolore ipocondrio dx ed epigastrio irradiato alla spalla dx autorisoltosi, indicata visita chirurgica.
- C16 gennaio 2022 infezione da SARS COV 2 con cefalea, coriza, astenia, lieve diarrea. Sintomi per 7 giorni, negativizzazione del tampone in 8 giorni, non necessità di assumere farmaci. Zanubrutinib non interrotto.

## Decorso – 2 – carcinoma mammario

- C17 febbraio 2022 riscontro a mammografia di screening a dx area di microcalcificazioni di 25 mm in Q2-Q4 verso Q5.
- All'esame istologico: carcinoma duttale in situ di alto grado nucleare (DIN3) di tipo solido cribriformi e micropapillare con necrosi con sospetti focolai di microinvasione stromale (B5c). Ulteriore area a sx in Q5 di 1 cm (area complessiva di circa 5 cm). In cavo ascellare bilateralmente linfadenopatie fino a 2 cm da riferirsi a CLL.
- A mammografia con mdc: a dx al passaggio dei quadranti interni verso la regione retroaerolare, si conferma presenza di area di impregnazione contrastografica progressiva di tipo duttale a distribuzione segmentaria, estesa in senso antero-posteriore per 5,5 cm, riferibile alla lesione B5c, distanza dal capezzolo 1 cm e dalla fascia prepettorale 6 cm (valutato sotto compressione mammografica).



## Decorso - 3

- Ulteriore riduzione adenopatie a C18 marzo 2022: In ltc max 15 mm, ascellari 21 mm, iliache 13 mm.
- Marzo 2022 indicazione a mastectomia totale dx + exeresi linfonodo sentinella + ricostruzione mammaria.
- A maggio 2022 AST 122 G2 ALT 206 G3 GGT 315 G3 ALP 137 G1 in concomitanza di alimentazione scorretta e scarsa compliance ad acido ursodesossicolico, precauzionalmente sospeso zanubrutinib per 19 giorni (residui G1 ALP GGT).
- Ad eco addome a maggio 2022 (C20) colecisti contratta e due formazioni litiasiche con orletto calcifico max 17 mm; vie biliari regolari senza ostruzioni. Multipli linfonodi perilari epatica, lomboaortica, interaortocavale max 15 mm. Restanti reperi di norma.

## Decorso - 4

- Sospeso zanubrutinib 7 giorni prima di intervento; a seguire, dopo chirurgia ricostruttiva, innalzamento transaminasi G1-G2, GGT G3 e ALP G1, per cui proseguiva sospensione.
- Ripreso zanubrutinib dopo 47 giorni totali a luglio 2022.
- Linfonodi sentinella negativi, per cui indicato solo follow-up.
- A settembre 2022 (C23) episodio di candidosi vaginale trattato con fluconazolo con sospensione di zanubrutinib per 2 giorni.
- Infezione da SARS COV 2 a novembre 2022 (C25) con astenia, cefalea, coriza trattata a domicilio. Indicato trattamento con ritonavir/nirmatrevir, tuttavia non eseguito, non sospeso pertanto zanubrutinib. Negativizzazione tampone in 11 giorni.
- Per astenia eseguito ecocardio a gennaio 2023 (C27) con riscontro di FE 55%, movimento settale da BBsx, ipertrofia concentrica VS lieve → non alterazioni significative, prosegue monitoraggio.
- A TC a febbraio 2023 (C27) linfonodo ascellare sx 18 mm e retropettorale dx 22 mm.

## CLL e secondi tumori

- Incidenza di secondi tumori in pazienti con CLL: rischio aumentato rispetto alla popolazione generale (1,2-2,2x), sia in pazienti trattati che non trattati. (1-4)
- Incidenza rispetto alla popolazione generale in base ai diversi tipi di trattamento:
  - FCR: 2,4x, soprattutto ematologici (5-6);
  - Ibrutinib 2,2x (6-7);
  - Acalabrutinib: 2,2x (7);
  - Non vi è una differenza di incidenza tra pazienti trattati con chemioimmunoterapia vs BTKi. (7-9);
  - Zanubrutinib:
    - ALPINE (vs Ibrutinib in R/R CLL): 12,3% vs 13,3%; cutanei 6,5% vs 8,6% (10);
    - SEQUOIA (vs Bendamustine+Rituximab in TN CLL): 12,9% vs 8,8% senza del17p, 21,6% in del17p; cutanei 6,7% vs 4,4% senza del17p, 15,3% in del17p (11);
    - [MAGNOLIA (in R/R MZL): 7,4%, cutanei 2,9%] (12)
    - [ASPEN (vs Ibrutinib in R/R WM): 0,7/100 person-month entrambi, cutanei 0,5 vs 0,6.] (13)

## Conclusioni

- Terapia ben tollerata.
- Non comparsa di aritmie cardiache né peggioramento dell'ipertensione in paziente con fattori di rischio cardiovascolari.
- Non riscontri di neutropenia (basso burden di malattia a livello midollare?).
- Infezioni da SARS COV 2 ripetute, ma lievi e gestibili a domicilio.
- Management compatibile con interventi chirurgici maggiori senza eventi avversi.
- Incidenza di secondi tumori paragonabile ad ibrutinib – intrinseca alla patogenesi della CLL?

## Bibliografia

1. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer*. 2011;105(7):1076–81
2. Schollkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*. 2007;121(1):151–6
3. Morton LM, Curtis RE, Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4935–44
4. Zheng G, Chattopadhyay S, Sud A, Sundquist K, Sundquist J, Forsti A, et al. Second primary cancers in patients with acute lymphoblastic, chronic lymphocytic and hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 2019;185(2):232–9.
5. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, O'Brien S, Wierda WG, Lerner S, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(6):904–10
6. Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1643–50
7. Bond DA, Huang Y, Fisher JL, Ruppert AS, Owen DH, Bertino EM, et al. Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors. *Leukemia*. 2020;34:3197–205. doi: 10.1038/s41375-020-0987-6
8. Eversman A, Cao S, Boughan KM, Gallogly MM, Malek E, Metheny L, III, et al. Risk of Secondary Malignancy in CLL Patients Treated with Novel Targeted Agents. *Blood*. 2020;136:46–7. doi: 10.1182/blood-2020-140042
9. van der Straten L, Levin MD, Dinnessen MAW, Visser O, Posthuma EFM, Doorduyn JK, Langerak AW, Kater AP, Dinmohamed AG. Risk of second primary malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2019. *Blood Cancer J*. 2023 Jan 13;13(1):15. doi: 10.1038/s41408-023-00784-z. PMID: 36635262; PMCID: PMC9837130.
10. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kaźmierczak M, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, Zhou K, Simkovic M, Mayer J, Gillespie-Twardy A, Ferrajoli A, Ganly PS, Weinkove R, Grosicki S, Mital A, Robak T, Osterborg A, Yimer HA, Salmi T, Wang MD, Fu L, Li J, Wu K, Cohen A, Shadman M. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):319-332. doi: 10.1056/NEJMoa2211582. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36511784.
11. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, Šimkovič M, Shadman M, Österborg A, Laurenti L, Walker P, Opat S, Chan H, Ciepluch H, Greil R, Tani M, Trněný M, Brander DM, Flinn IW, Grosicki S, Verner E, Tedeschi A, Li J, Tian T, Zhou L, Marimpietri C, Paik JC, Cohen A, Huang J, Robak T, Hillmen P. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1031-1043. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00293-5. Epub 2022 Jul 7. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2023 Mar;24(3):e106. PMID: 35810754.
12. Opat S, Tedeschi A, Linton K, McKay P, Hu B, Chan H, Jin J, Sobieraj-Teague M, Zinzani PL, Coleman M, Thieblemont C, Browett P, Ke X, Sun M, Marcus R, Portell CA, Ardeshtna K, Bijou F, Walker P, Hawkes EA, Mapp S, Ho SJ, Talaulikar D, Zhou KS, Co M, Li X, Zhou W, Cappellini M, Tankersley C, Huang J, Trotman J. The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021 Dec 1;27(23):6323-6332. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1704. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34526366; PMCID: PMC9401507.
13. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, Owen RG, Marlton P, Wahlin BE, Sanz RG, McCarthy H, Mulligan S, Tedeschi A, Castillo JJ, Czyn J, Fernández de Larrea C, Belada D, Libby E, Matous JV, Motta M, Siddiqi T, Tani M, Trněný M, Minnema MC, Buske C, Leblond V, Trotman J, Chan WY, Schneider J, Ro S, Cohen A, Huang J, Dimopoulos M. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050. doi: 10.1182/blood.202006844. PMID: 32731259; PMCID: PMC7596850.