

**HOT
NEWS**

**NELLE SINDROMI
LINFOPROLIFERATIVE:**
la storia continua

La macroglobulinemia di Waldenstrom: Caso Clinico

Andrea Galitzia

Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università degli Studi di Cagliari

CAGLIARI

10 Luglio 2023

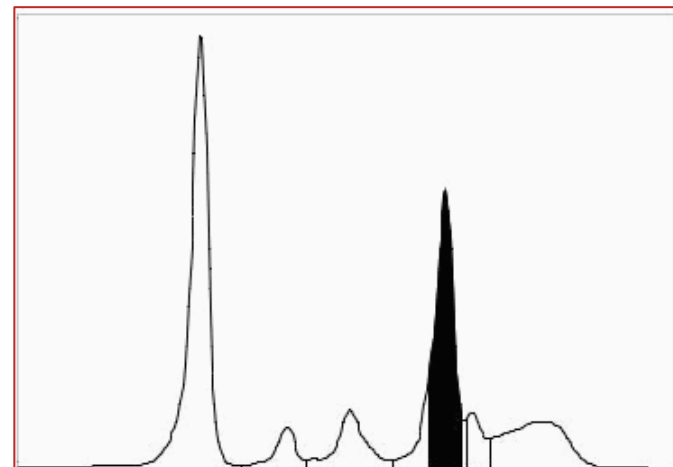
T Hotel

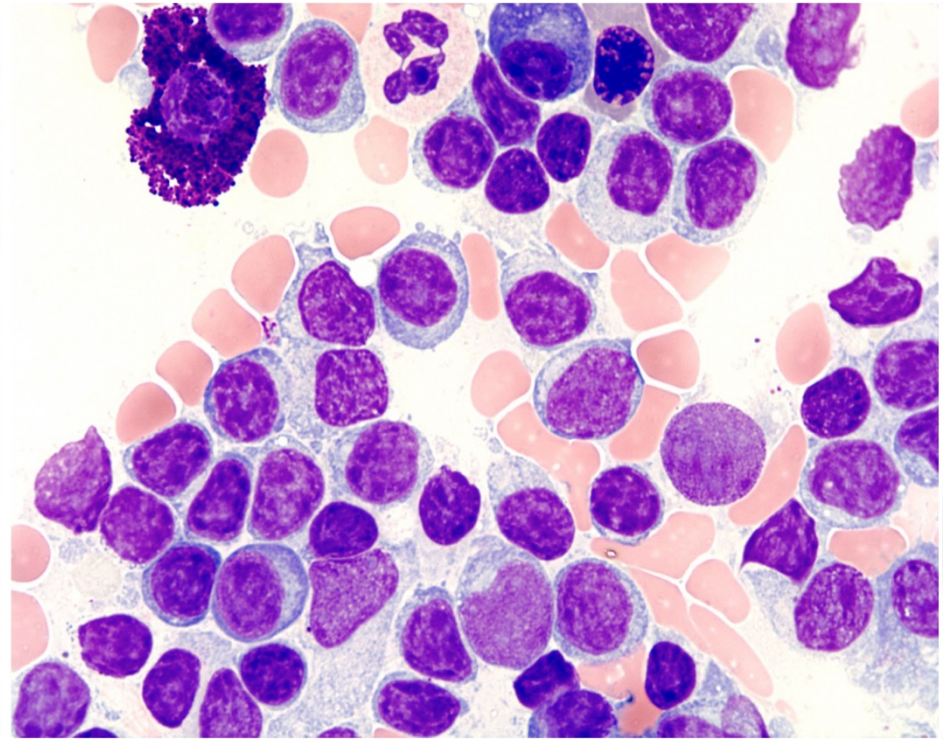
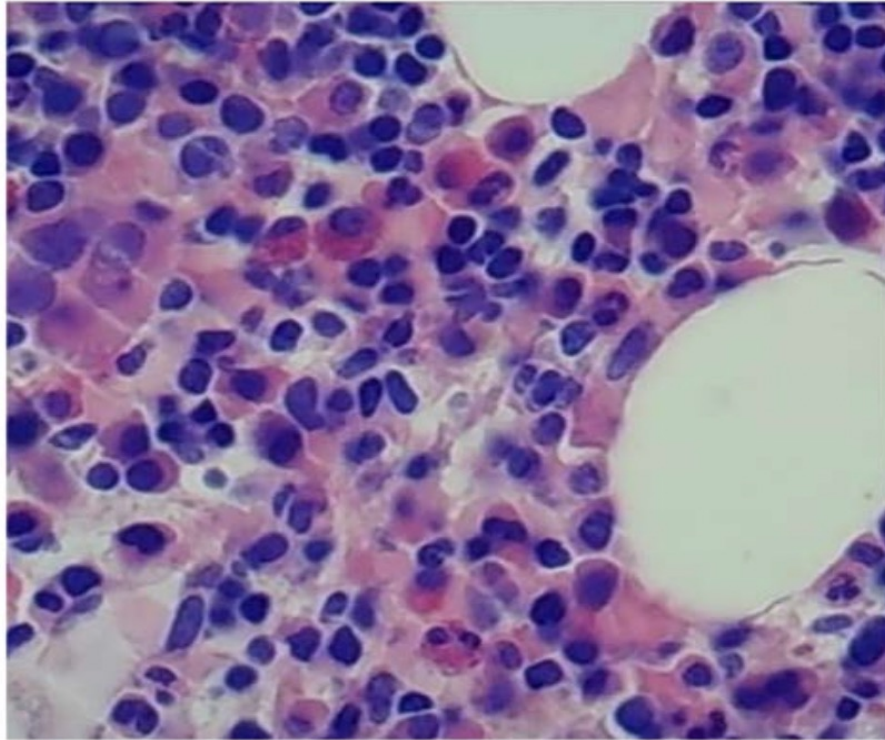


1961, NSTEMI

Febbraio 2016

- CM IgM-lambda 1,9 g/dL
- IgM 2173 mg/dL
- Hb 14,1 g/dL; GB 7890/mmc Ne 6530/mmc
PLT 225000/mmc
- ECOG 0
- Eco addome ed EO: non adenopatie/organomegalie





BOM 40% infiltrato interstiziale e nodulare da elementi linfoplasmacitoidi,
CD20+ CD23+ CD138+ CD5- CCD1-

Aprile 2017

- Hb 8,9 g/dL
- IgM 5870 mg/dL
- BOM infiltrato massivo da LPL (>90%)
- TC-TB: adenopatie sopra e sotto diaframmatiche max 3 cm, Milza 14 cm.
- MYD88 L265P: mutato

Aprile 2017

- Hb 8,9 g/dL
- IgM 5870 mg/dL
- BOM infiltrato massivo da LPL (>90%)
- TC-TB: adenopatie sopra e sotto diaframmatiche max 3 cm, Milza 14 cm.
- MYD88 L265P: mutato



Rituximab – Bendamustine 90 mg/m² x 6 cicli



VGPR

Febbraio 2021 (+39 mesi da EOT)

- Calo Ponderale (6 Kg in 4 mesi), sudorazioni notturne
- Hb 8,5 g/dL
- IgM 3300 mg/dL
- BOM: infiltrato 65%
- MYD88 mutato; CXCR4 WT
- TC-TB Milza 13 cm; LN sopra e sotto diaframmatici max 3,4 cm

Febbraio 2021 (+39 mesi da EOT)

- ❑ Calo Ponderale (6 Kg in 4 mesi), sudorazioni notturne
- ❑ Hb 8,5 g/dL
- ❑ IgM 3300 mg/dL
- ❑ BOM: infiltrato 65%
- ❑ MYD88 mutato; CXCR4 WT
- ❑ TC-TB Milza 13 cm; LN sopra e sotto diaframmatici max 3,4 cm



Ibrutinib 420 mg/die


IBRUTINIB 420 mg/die

Rapido **controllo della malattia**

Hb >10 al +7, >12 al +30

Scomparsa delle sudorazioni

Incremento del PC

VGPR al C3

Sindrome vertiginosa dopo 2 h
dall'assunzione del farmaco

Disidrosi G2 palmo-plantare con
vescicole a contenuto sieroso e
desquamazione

Aftosi G2 del cavo orale
dolente e ricorrente



Novembre 2022: + 21 mesi da start ibrutinib

Emocromo nella norma

Non sintomi B

TC residuo LN <3 cm

IgM 250 mg/dL

Novembre 2022: + 21 mesi da start ibrutinib

Emocromo nella norma
Non sintomi B
TC residuo LN <3 cm

IgM 250 mg/dL

Ricovero per febbre nausea vomito e diarrea G3
(>10 scariche/d, disidratazione):
Incremento degli indici di flogosi
Necessità di NPT

Novembre 2022: + 21 mesi da start ibrutinib

Emocromo nella norma
Non sintomi B
TC residuo LN <3 cm

IgM 250 mg/dL

Ricovero per febbre nausea vomito e diarrea G3
(>10 scariche/d, disidratazione):
Incremento degli indici di flogosi
Necessità di NPT

STOP Ibrutinib

Novembre 2022: + 18 mesi da start ibrutinib

Emocromo nella norma
Non sintomi B
TC residuo LN <3 cm

IgM 250 mg/dL

Ricovero per febbre nausea vomito e diarrea G3
(>10 scariche/d, disidratazione):
Incremento degli indici di flogosi
Necessità di NPT

STOP Ibrutinib

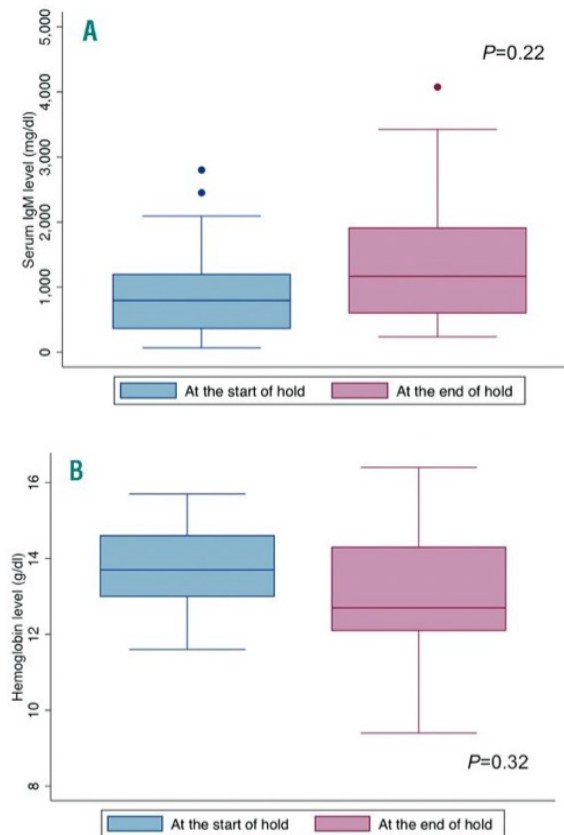
TC-TB: Iperdensità mesenteriale con linfonodi reattivi
EGDS: minima flogosi cronica, CMV negativo
Colonscopia negativa -> EI: mucosa normale, non evidenza di
linfociti intraepiteliali
Verosimile gastroenterite virale

VISITA POST DIMISSIONE (35 gg Ibru stop):

- Hb 7,9 g/dL
- IgM 6150 mg/dL
- Creatinina 1,89 mg/dL
- Proteinuria 2,76 g/24h

Ibrutinib withdrawal symptoms in patients with Waldenström macroglobulinemia

| Adverse event | Grade 1 | Grade 2 | All Grades |
|---------------|----------|---------|------------|
| Fever | 12 (55%) | 7 (32%) | 19 (86%) |
| Body aches | 8 (36%) | 3 (14%) | 11 (50%) |
| Night sweats | 3 (14%) | 3 (14%) | 6 (28%) |
| Arthralgias | 4 (18%) | 1 (5%) | 5 (23%) |
| Chills | 3 (14%) | 1 (5%) | 4 (18%) |
| Headache | 2 (9%) | 2 (9%) | 4 (18%) |
| Fatigue | 2 (9%) | 0 (0%) | 2 (9%) |



VISITA POST DIMISSIONE (35 gg Ibru stop):

- Hb 7,9 g/dL
- IgM 6150 mg/dL
- Creatinina 1,89 mg/dL
- Proteinuria 2,76 g/24h

Restart Ibrutinib (Dicembre 2022):



rapidissimo controllo della malattia

VISITA POST DIMISSIONE (35 gg Ibru stop):

- Hb 7,9 g/dL
- IgM 6150 mg/dL
- Creatinina 1,89 mg/dL
- Proteinuria 2,76 g/24h







Restart Ibrutinib (Dicembre 2022):

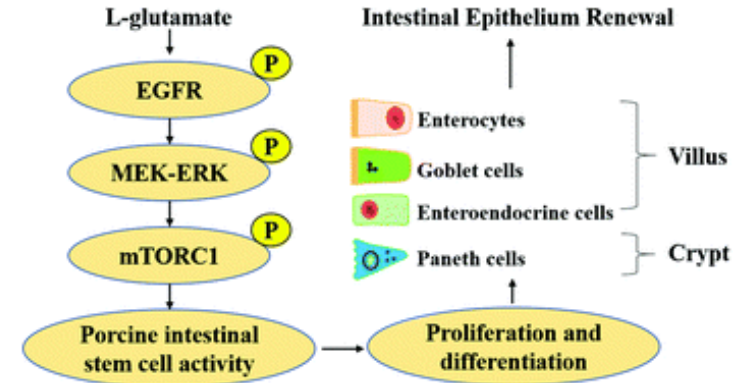


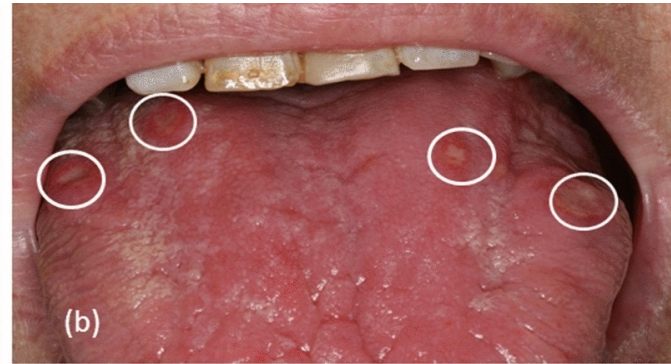
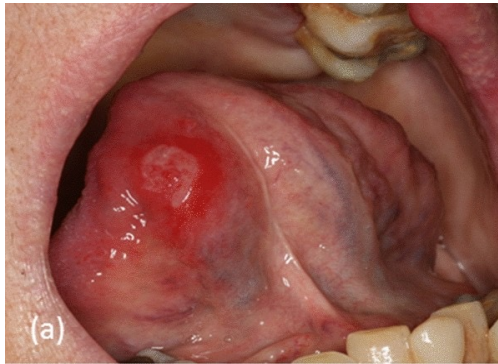
rapidissimo controllo della malattia

**Ricomparsa aftosi orale G2
dolente
→ impatto su qualità di vita**

EGFR inhibition and toxicity

| Adverse events | Cell type | Kinase | Ibrutinib | Acalabrutinib | Zanubrutinib |
|----------------------|---|---------|----------------|---------------|--------------|
| Infection | B-lymphocyte  | BTK | ⊥ | ⊥ | ⊥ |
| | | TEC | ⊥ | n.i. | ⊥ |
| | T-lymphocyte  | ITK | ⊥ | n.i. | n.i. |
| | | TEC | ⊥ | n.i. | ⊥ |
| | | RLK/TKK | ⊥ | ⊥ | ⊥ |
| | Macrophage Neutrophil  | BTK | ⊥ | ⊥ | ⊥ |
| TEC | | ⊥ | n.i. | ⊥ | |
| ** Bleeding | Thrombocyte  | BTK | ⊥ | ⊥ | ⊥ |
| | | TEC* | ⊥ | n.i. | ⊥ |
| | | | minor bleeding | | |
| Atrial fibrillation | Cardiomyocyte  | HER2 | ⊥ | n.i. | n.i. |
| | | HER4 | ⊥ | ⊥ | ⊥ |
| | | TEC* | ⊥ | n.i. | ⊥ |
| atrial fibrillation: | | | frequent | less frequent | rare |
| Rash Diarrhoea | Epithelial cell  | EGFR* | ⊥ | n.i. | ⊥ |
| | | | diarrhoea/rash | | |





a-b) painful aphthous-like ulcerations involving both nonkeratinized and keratinized mucosae;

c) hemorrhagic blisters developing on the tongue;

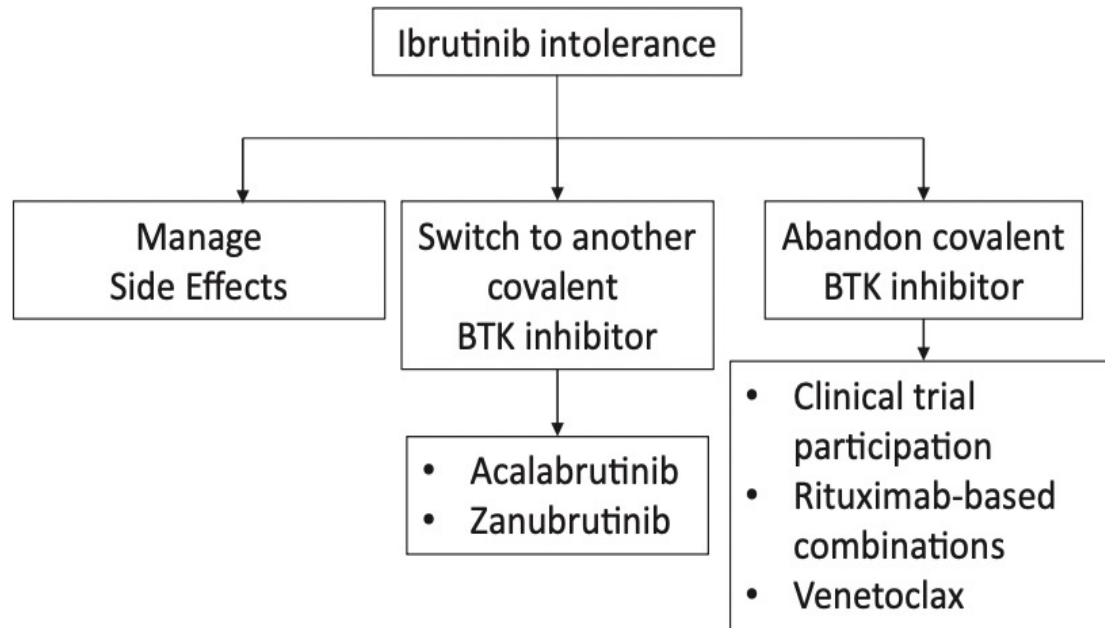
d) HSV-1 superinfection

(source: V. Sibaud, MD, Toulouse)

Marzo 2023:
(+ 3 mesi ibru restart):

- Hb 15 g/dL
- IgM 150 mg/dL
- Proteinuria assente
- Non episodi di diarrea

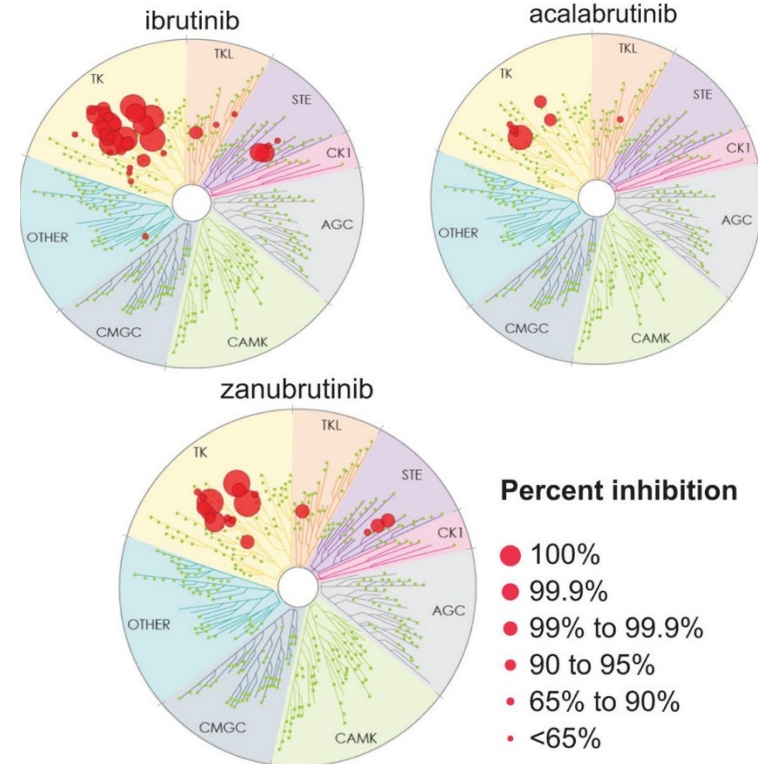
**PERSISTENZA
AFTOSI ORALE**



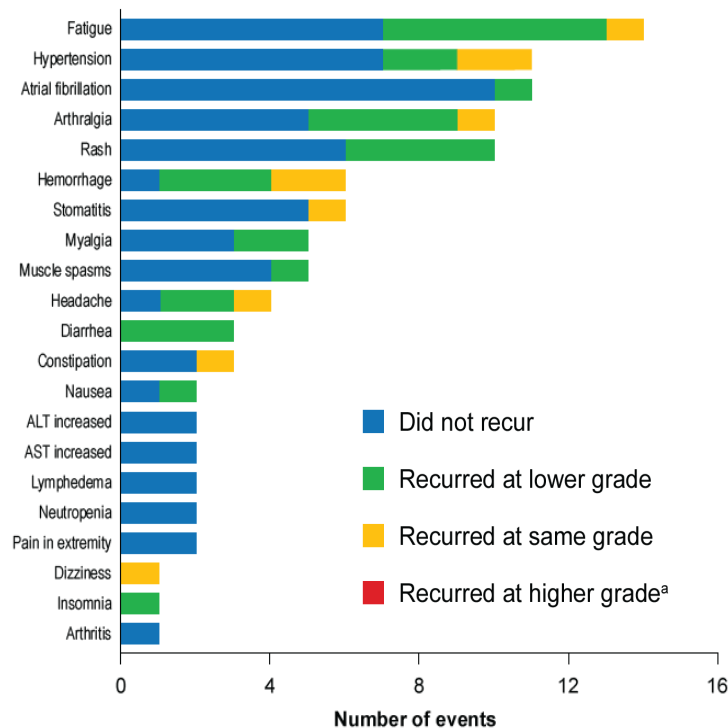
Comparing BTKi: *differences in inhibition*

IC₅₀/EC₅₀ (nM)

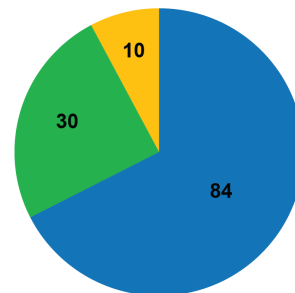
| Kinase | Ibrutinib | Acalabrutinib | Zanubrutinib |
|--------|-----------|---------------|--------------|
| BTK | 1.5 | 51 | 0.5 |
| TEC | 10 | 126 | 44 |
| ITK | 4.9 | >1000 | 50 |
| BMX | 0.8 | 46 | 1.4 |
| EGFR | 5.3 | >1000 | 21 |
| ERBB4 | 3.4 | 16 | 6.9 |
| JAK3 | 32 | >1000 | 1377 |
| BLK | 0.1 | >1000 | 2.5 |



Zanubrutinib in patients with previously treated B-cell malignancies intolerant of previous Bruton tyrosine kinase inhibitors in the USA: a phase 2, open-label, single-arm study



| Characteristic | Ibrutinib intolerant (n=57) | Acalabrutinib ± ibrutinib intolerant (n=25) | Total (N=82) |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|--------------|
| Indication, n (%) | | | |
| CLL | 38 (66.7) | 15 (60.0) | 53 (64.6) |
| SLL | 6 (10.5) | 2 (8.0) | 8 (9.8) |
| MCL | 2 (3.5) | 2 (8.0) | 4 (4.9) |
| MZL | 2 (3.5) | 2 (8.0) | 4 (4.9) |
| WM | 9 (15.8) | 4 (16.0) | 13 (15.9) |
| Age, median (range), years | 71.0 (49-91) | 74.0 (51-87) | 71.5 (49-91) |
| Sex, n (%) | | | |
| Male | 30 (52.6) | 15 (60.0) | 45 (54.9) |
| Female | 27 (47.4) | 10 (40.0) | 37 (45.1) |

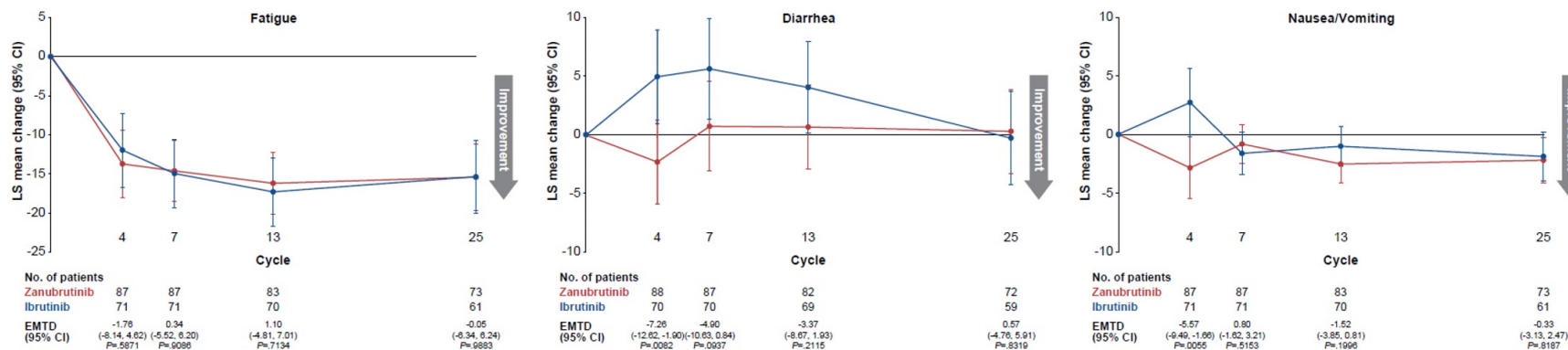


Total Intolerance Events (n=124)

EORTC QLQ-C30 – MMRM Analysis (ITT Population)

ASPEN – HRQoL

LS Mean Change From Baseline in Symptom Scores



- ▶ Diarrhea and nausea/vomiting symptom scores were stable from baseline through all key clinical cycles in the zanubrutinib arm, whereas patients receiving ibrutinib experienced initial worsening of diarrhea and nausea/vomiting from baseline
 - ▶ Treatment differences for diarrhea and nausea/vomiting were clinically meaningful at Cycle 4
- ▶ In other key PRO endpoints, both arms experienced improvements and differences between the 2 arms were not significant

**Marzo 2023
SHIFT a
Zanubrutinib
160 mg x2/die**

Marzo 2023
SHIFT a
Zanubrutinib
160 mg x2/die

Aprile 2023

(+ 1 mese da Zanu):

- Scomparsa aftosi orale.
- Emocromo e IgM nella norma.

Marzo 2023
SHIFT a
Zanubrutinib
160 mg x2/die

Aprile 2023

(+ 1 mese da Zanu):

- Scomparsa aftosi orale.
- Emocromo e IgM nella norma.

Giugno 2023

Ricovero in medicina per
stato di disidratazione, febbre,
diarrea, emesi

Marzo 2023
SHIFT a
Zanubrutinib
160 mg x2/die

Aprile 2023

(+ 1 mese da Zanu):

- Scomparsa aftosi orale.
- Emocromo e IgM nella norma.

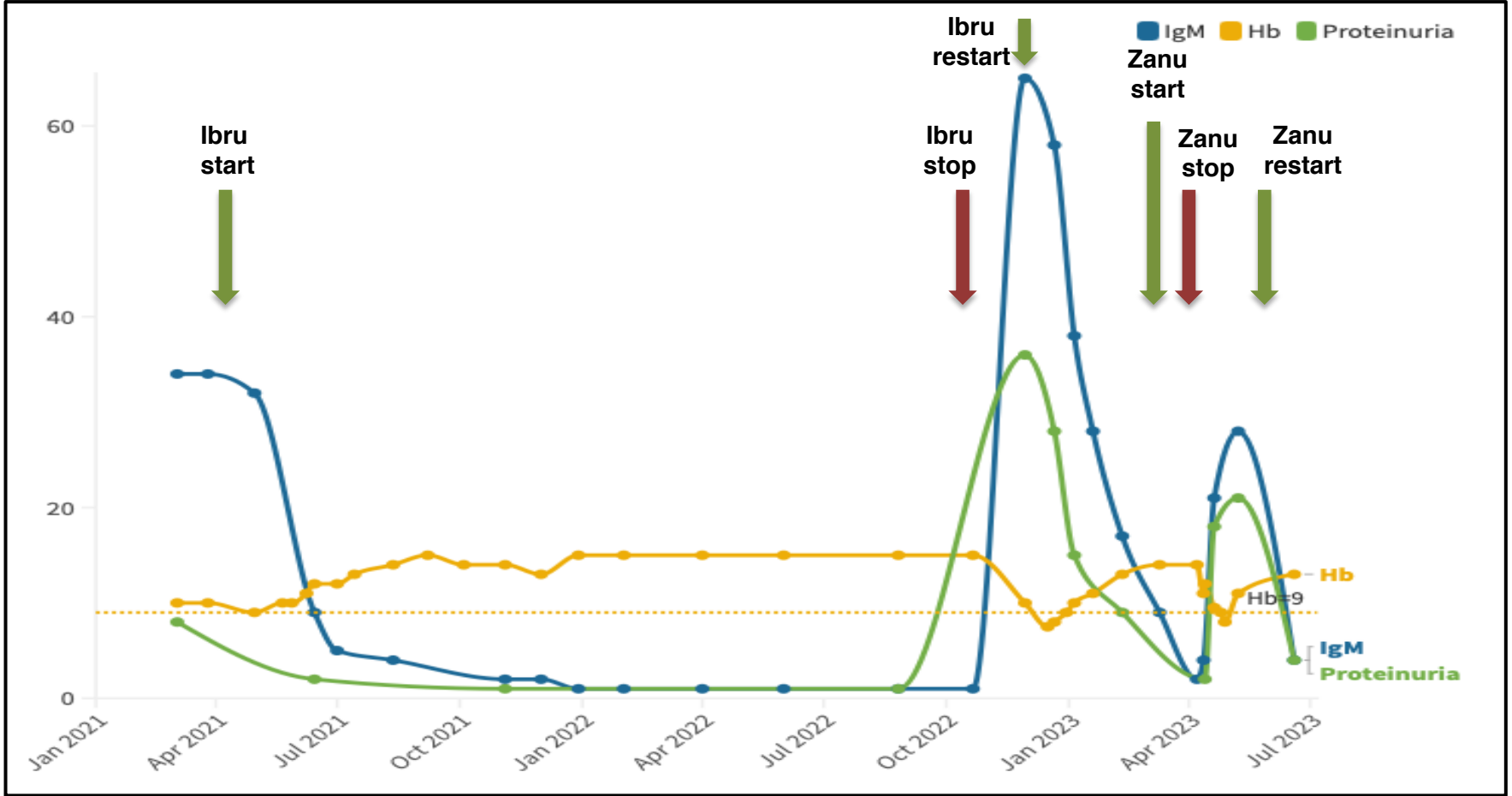
Giugno 2023

Ricovero in medicina per
stato di disidratazione, febbre,
diarrea, emesi

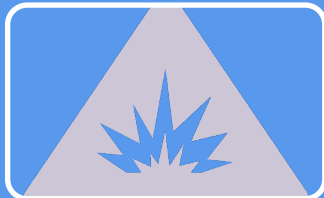
STOP
Zanubrutinib

Giugno 2023

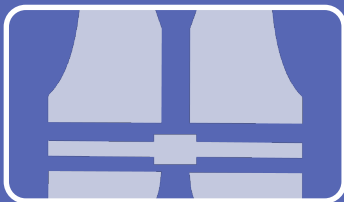
- ❑ Nuovo rebound di malattia alla sospensione di Zanubrutinib
- ❑ Ripreso Zanubrutinib alla risoluzione dei sintomi ma a dosaggio ridotto e in associazione a budesonide
- ❑ Non ricomparsa dei sintomi e nuovamente rapido controllo della malattia
- ❑ In corso approfondimenti gastroenterologici per inquadramento della diarrea (↑ calprotectina fecale)
- ❑ Non più ricomparsa di afte dall'avvio di zanubrutinib



Conclusioni e key points



La “sindrome da sospensione” è un evento descritto con BTKi → rischi vs benefici della sospensione in caso eventi avversi



Shift di BTKi è un'opzione percorribile:

- completa risoluzione dell'aftosi
(in corso approfondimento eziologico della diarrea)



Un attento monitoraggio e una collaborazione multidisciplinare è essenziale per una corretta gestione degli eventi avversi correlati ai BTKi.

Thanks for your attention and thanks to

Dr.ssa Annamaria Frustaci

Dr.ssa Marina Deodato

Dr.ssa Giulia Zamprogna

Dr.ssa Alessandra Tedeschi

Ospedale Niguarda, Milano



Dr.ssa Roberta Murru

Ospedale Businco, Cagliari