

Efficacia del sacituzumab govitecan in paziente con TNBC con recidiva precoce dopo chemioterapia neoadiuvante

FRANCESCA CARLINO¹, SALVATORE FELICIANO¹

¹Uoc Oncologia medica, Presidio Ospedaliero di San Felice a Cancelli, Asl Caserta.

Pervenuto il 21 aprile 2024. Accettato il 6 maggio 2024.

Riassunto. I pazienti con tumore della mammella triplo negativo recidivati entro 12 mesi dal termine della chemioterapia neoadiuvante rappresentano un sottogruppo con una prognosi particolarmente infausta, in quanto resistenti ai comuni trattamenti chemioterapici. Pertanto per questi pazienti è necessario l'utilizzo di strategie terapeutiche innovative. L'armamentario terapeutico per il carcinoma mammario triplo negativo negli ultimi anni si è arricchito di nuovi farmaci, tra cui gli anticorpi farmaco coniugati. Il sacituzumab govitecan, il primo anticorpo diretto contro Trop-2, si è dimostrato utile nel migliorare la sopravvivenza nel tumore della mammella metastatico triplo negativo (la forma più aggressiva di neoplasia mammaria) nelle donne che avevano ricevuto almeno due precedenti trattamenti chemioterapici nel setting metastatico. Tale farmaco ha dimostrato la sua efficacia anche in pazienti con recidiva precoce dopo trattamento curativo nell'early setting. In questo caso clinico descriviamo la storia di una paziente giovane, con tumore della mammella triplo negativo, con importante ripresa di malattia linfonodale, verificatasi nei primi 12 mesi dal termine della chemioterapia neoadiuvante. Sacituzumab govitecan ha determinato una risposta clinica e strumentale rapida e degna di nota, associata a un miglioramento della qualità di vita e a un eccellente stato funzionale durante la terapia.

Parole chiave. Recidiva precoce, sacituzumab govitecan, tumore della mammella metastatico, tumore triplo negativo.

Efficacy of sacituzumab govitecan in a patient with TNBC with early relapse after neoadjuvant chemotherapy.

Summary. Triple-negative breast cancers patients who relapse within 12 months from the end of neoadjuvant chemotherapy represent a subgroup with a particularly poor prognosis, due to resistance to common chemotherapy treatments. Therefore, innovative therapeutic strategies are necessary for these patients. The therapeutic arsenal for triple-negative breast cancer has been enriched in recent years with new drugs, including antibody-drug conjugates. Sacituzumab govitecan, the first antibody directed against Trop-2, has been shown to improve survival in triple-negative metastatic breast cancer (the most aggressive subtype of breast cancer) in women who have received at least two prior chemotherapy treatments in the metastatic setting. This drug has demonstrated its effectiveness even in patients with early relapse after neoadjuvant treatment. In this clinical case we describe the story of a young patient with triple-negative breast cancer, with lymphnodal recurrence, who relapses within the first 12 months after the end of neoadjuvant chemotherapy. Sacituzumab govitecan resulted in a rapid and impressive clinical and instrumental response, associated with an improvement in quality of life and excellent functional status during therapy.

Key words. Early relapse, metastatic breast cancer, sacituzumab govitecan, triple-negative cancer.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) è così definito per la mancanza di espressione del recettore degli estrogeni (ER), del recettore del progesterone (PgR) e del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2) sulle cellule tumorali. Rappresenta circa il 15% di tutti i tumori mammari, ed è caratterizzato dalla prognosi meno favorevole tra i sottotipi di carcinoma mammario, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 12%, rispetto al 28% per altri tipi di tumore al seno¹. Per anni i tumori triplo negativi sono stati trattati esclusivamente con chemioterapia, con scarsi risultati in termini di efficacia, tollerabilità e qualità della vita²⁻⁴.

Negli ultimi anni, i progressi in campo di genomica, trascrittomico e proteomica hanno dimostrato l'eterogeneità del microambiente del tumore mammario triplo negativo e in particolare la rilevanza delle relazioni dinamiche tra microambiente e cellule tumorali. Abbiamo dunque assistito negli ultimi anni a una vera rivoluzione concettuale che ci ha allontanati dal definire questa malattia per quello che "non è" o "non ha" e spostare l'attenzione sui biomarcatori "positivi" che hanno portato i ricercatori a definire il tumore mammario triplo negativo come un "ecosistema". Pertanto se storicamente abbiamo trattato tutti i pazienti con TNBC esclusivamente con chemioterapia, i biomarcatori emergenti identificano sottogruppi di pazienti che beneficiano di target specifici, tra cui inibitori della poli-ADP ribosio poli-

merasi (PARPi), anticorpi farmaco coniugati (ADC) e inibitori dei checkpoint immunitari (ICI)^{5,6}.

Nel TNBC metastatico, precedentemente trattato con chemioterapia nel setting metastatico, sono stati approvati due ADC: sacituzumab govitecan (SG), diretto contro un antigene di superficie delle cellule trofoblastiche (Trop-2)⁷, e trastuzumab deruxtecan (T-DXd)⁸, per i tumori con bassa espressione di HER2, fornendo più opzioni di trattamento per questa malattia per anni definita “orfana”. I due ADC sono stati sviluppati in parallelo ed entrambi hanno offerto prestazioni superiori alla chemioterapia standard. Probabilmente, uno dei dibattiti più accesi attualmente riguarda come sequenziarne l'utilizzo per le pazienti con TNBC.

SG, però, ha ricevuto, in Italia, la rimborsabilità da parte dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) con indicazione al trattamento, in monoterapia, del TNBC non operabile o metastatico, refrattario ad almeno due o più precedenti terapie sistemiche, di cui almeno una precedente terapia per malattia localmente avanzata o metastatica (per pazienti con recidiva precoce entro 12 mesi dal termine del trattamento per malattia in stadio iniziale nel setting adiuvante/neoadiuvante).

Caso clinico

La storia oncologica della paziente (40 anni, impiegata, con anamnesi familiare negativa per patologia oncologica, non fumatrice, madre di due figli, nessuna comorbidità) iniziava a febbraio del 2021 quando, in seguito al riscontro di un nodulo all'autopalpazione della mammella destra, effettuava ecografia e mammografia che mostravano, all'unione dei quadranti esterni (UQE), un'estesa area di destrutturazione parenchimale e, al cavo ascellare sinistro, alcuni linfonodi megalici. Veniva successivamente richiesta una risonanza magnetica mammaria con mdc che evidenziava – alla mammella destra in corrispondenza dell'unione dei quadranti esterni a disposizione profonda di una lesione solida a carattere infiltrativo estesa sul piano assiale per 35×25 mm indissociabile dal piano dei muscoli pettorali e nel rispettivo cavo ascellare e nella loggia sottopettorale dx – numerose tumefazioni linfoadenopatiche confluenti patologiche. La paziente veniva sottoposta a core biopsy con diagnosi istologica di carcinoma “no special type” grado 3, recettori per estrogeni e progesterone negativi, Ki67 80%, HER2 score 0 e agoaspirato del linfonodo ascellare, che risultava positivo per cellule maligne. Si richiedevano TC total body e scintigrafia ossea, risultate negative per localizzazioni a distanza. Pertanto, in considerazione dell'età, della biologia e dell'estensione di malattia, veniva proposta chemioterapia neoadiuvante e richiesto test genetico per

analisi delle mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2, il cui esito risultò negativo.

Da giugno 2021 a gennaio 2022, dunque, la paziente ha effettuato chemioterapia neoadiuvante con carboplatino più paclitaxel settimanali per 12 cicli, seguiti da epirubicina più ciclofosfamide ogni 14 giorni per 4 cicli. A gennaio 2022 la paziente è stata sottoposta a intervento chirurgico di mastectomia radicale destra e dissezione linfonodale ascellare con assenza di residuo di malattia, ypT0pN0. La paziente veniva avviata a radioterapia adiuvante e a successivi controlli clinico-strumentali di follow-up senologici e oncologici, risultati negativi fino dicembre 2022, quando agli esami si registrava un lieve incremento dei marcatori tumorali (CA 125 76 U/mL, CA 15-3 38,7 U/mL). Si richiedeva PET-TC total body con mdc che mostrava ripresa di malattia linfonodale (multipli linfonodi mediastinici caratterizzati da patologico consumo di glucosio SUV 26,9, tumefazioni linfonodali di 18 mm a sede latero-cervicale bilaterale e retroclaveare sinistra SUV 10,3, aspetto irregolare e addensato del margine laterale destro della porzione prossimale del corpo sternale con presenza di tessuto ipodenso a sede parasternale omolaterale di circa 3,2×1,3 cm) (figura 1).

Discusso il caso clinico in riunione collegiale del Gruppo oncologico multidisciplinare (GOM), si disponeva exeresi linfonodo laterocervicale sinistro e retroclaveare sinistro per la ricaratterizzazione della malattia. L'esame istologico confermava la presenza di metastasi di TNBC (ER 0%, PgR 0%, Ki67 50%, HER2 score 1+) con positività del VENTANA PD-L1 (SP142) 5%. La paziente è stata avviata a gennaio 2023 a chemio-immunoterapia di prima linea con nab-paclitaxel e atezolizumab. Durante il trattamento si assisteva a un progressivo scadimento delle condizioni cliniche, visibile incremento volumetrico della tumefazione solida a sede toracica anteriore parasternale destra, con alterazione della meccanica respiratoria e febbre durante gli intercorsi responsiva solo a terapia corticosteroidica. Ad agosto 2023, dopo tre cicli di chemioterapia in associazione ad atezolizumab, la rivalutazione strumentale con PET-TC mostrava progressione di malattia linfonodale e ulteriore rialzo degli oncomarker CA 125 85 vs 76 CA 15-3 28 vs 38,7 (figura 2).

In considerazione dell'ulteriore PD della recidiva entro 12 mesi dal termine della chemioterapia neoadiuvante, a settembre 2023 la paziente è stata avviata a terapia con SG (dose 10 mg/kg). Sin dalla seconda somministrazione, abbiamo registrato remissione della febbre e notevole miglioramento clinico con netta riduzione nelle dimensioni della tumefazione parasternale. La tolleranza alla terapia è stata eccellente, non è stato riportato nessun effetto avverso gastrointestinale, fatta eccezione per la mielosoppressione, per la quale riceve il supporto dei fattori di crescita.

Alla prima rivalutazione strumentale richiesta a dicembre 2023 abbiamo registrato normalizzazione dei marcatori tumorali CEA 1,7, CA 125 14, con un quadro PET negativo per localizzazioni di malattia a elevato metabolismo glucidico, mentre alla TC sempre evidente, ma ridotto, l'aspetto irregolare e addensato del margine laterale destro della porzione prossimale del corpo sternale (figura 3). Condizioni cliniche buone e indicazione a proseguire la terapia. A febbraio 2024, considerato il progressivo recupero fisico e l'assenza di effetti collaterali di rilievo, ha chiesto di poter riprendere l'attività lavorativa. A marzo 2024 la rivalutazione confermava la remissione completa delle aree di ipercaptazione alla PET. Prosegue terapia con SG di cui a oggi ha effettuato 11 cicli con buon profilo di tollerabilità.

Discussione

La recidiva precoce dopo la diagnosi iniziale di neoplasia mammaria rappresenta un fattore prognostico negativo.

Una recidiva entro 12 mesi dal completamento della terapia neoadiuvante è espressione infatti di resistenza primaria o resistenza acquisita precocemente alla chemioterapia citotossica, e di conseguenza gli intervalli liberi da progressione sono sempre più brevi anche per le successive linee terapeutiche^{9,10}. Ciò significa che i pazienti con TNBC con recidiva entro 12 mesi dal completamento della chemioterapia neo-

adiuvante necessitano di un trattamento "innovativo" rispetto alla chemioterapia standard.

SG è un nuovo ADC che combina un anticorpo monoclonale diretto contro Trop-2 espresso sulle cellule tumorali del carcinoma mammario (sacituzumab) e un inibitore della topoisomerasi I (govitecan). Lo studio registrativo di fase 3 ASCENT⁷ ha arruolato pazienti con TNBC avanzato precedentemente trattati con due linee di trattamento sistemico, di cui almeno una nel setting metastatico, e li ha randomizzati a ricevere SG o chemioterapia standard (capecitabina, vinorelbina, eribulina, gemcitabina). Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale con SG (HR 0,41 e 0,48, rispettivamente; $p < 0,0001$). È importante sottolineare che ASCENT ha incluso anche 65 pazienti (14% della popolazione arruolata) che avevano ricevuto solo una precedente chemioterapia per la malattia metastatica e che avevano manifestato recidiva della malattia entro 12 mesi dalla chemioterapia neoadiuvante, e questi pazienti hanno tratto benefici dal SG rispetto alla chemioterapia sovrapponibili alla popolazione complessiva in termini di sopravvivenza libera da progressione (5,7 vs 1,5 mesi; HR 0,41) e sopravvivenza globale (10,9 vs 4,9 mesi; HR 0,51)¹¹.

Quasi di pari passo al SG è stato sviluppato un immunoconjugato T-DXd composto da un anticorpo monoclonale anti-HER2 legato a un *payload* (inibitore della topoisomerasi I) mediante un *linker* clivabile, dapprima approvato per la malattia HER2 positiva e

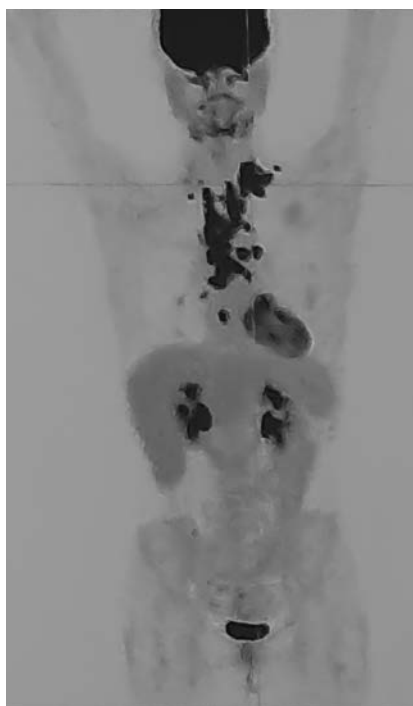


Figura 1. PET/TC con evidenza di recidiva linfonodale (basale immunoterapia).

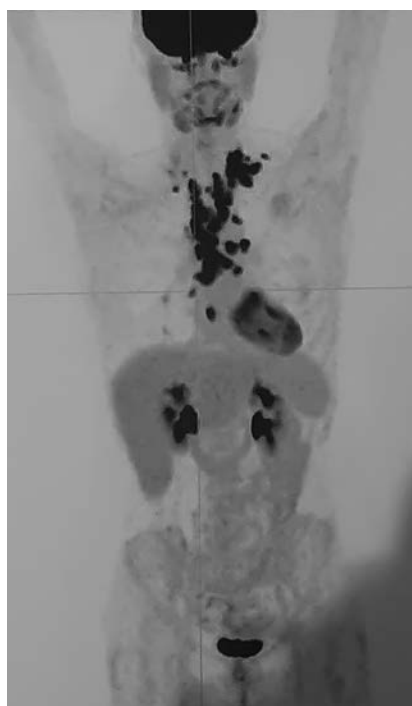


Figura 2. PET/TC con evidenza di progressione di malattia linfonodale (basale SG).

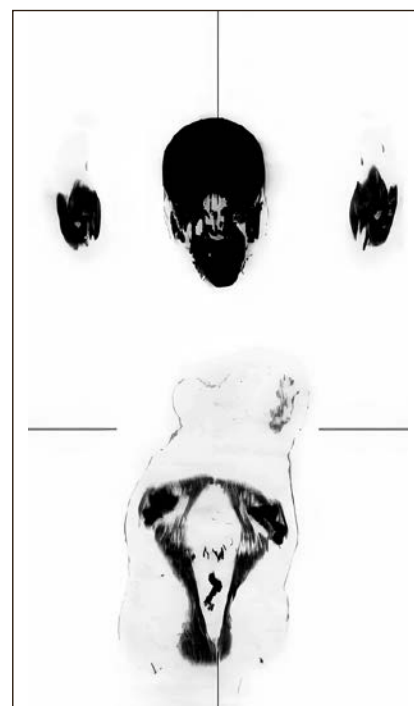


Figura 3. PET/TC con evidenza di RP al trattamento (prima rivalutazione strumentale in corso di SG).

successivamente per il carcinoma mammario a bassa espressione di HER2. Questo farmaco, a differenza di altre terapie anti-HER2, può anche agire su cellule tumorali che esprimono bassi livelli di HER2 e rilasciare le molecole di chemioterapia (rapporto farmaco-anticorpo 8:1) e colpire anche cellule vicine che esprimono meno il bersaglio, attraverso l'effetto noto come *bystander*.

Lo studio registrativo, il DESTINY-Breast04⁸, aveva incluso 58 pazienti con recettori ormonali negativi e bassa espressione di HER2. L'analisi dell'efficacia di T-DXd in questa popolazione non era un endpoint prespecificato dello studio. Tuttavia, un'analisi esplorativa ha rilevato che T-DXd ha determinato un miglioramento numerico della sopravvivenza libera da progressione (8,5 vs 2,9 mesi; HR 0,46) e della sopravvivenza globale (18,2 vs 8,3 mesi; HR 0,48) rispetto alla chemioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) tra i pazienti con tumori mammari con recettori ormonali negativi e con bassa espressione di HER2, sebbene, per la natura esplorativa non pre-pianificata, non sia possibile effettuare un confronto formalmente corretto.

Sebbene entrambi gli ADC abbiano dimostrato attività in pazienti con TNBC metastatico, l'SG è l'unico ADC per il quale si può formalmente rivendicare una superiorità rispetto alla chemioterapia in questo contesto e dovrebbe essere considerato come prima opzione nella sequenza (tabella 1). Lo studio ASCENT ha inoltre dimostrato attività tra i pazienti che erano stati trattati nel contesto metastatico di seconda linea con un beneficio clinico indipendente dal punteggio HER2 all'immunoistochimica¹². Nella consensus della Società europea di oncologia medica (Esmo), oltre il 90% degli esperti ha votato per dare priorità a SG rispetto a T-DXd tra i pazienti con TNBC HER2-basso.

Considerando i più recenti aggiornamenti terapeutici e l'arrivo di sempre nuove terapie, in particolare, per il carcinoma metastatico della mammella, è sempre più importante la valutazione non solo dell'efficacia, ma, soprattutto, nelle linee più avanzate di trattamento, quando la qualità della vita è compromessa dall'evoluzione della malattia e dai postumi degli effetti collaterali dei trattamenti precedenti, preservare la qualità della vita.

Nonostante nel trial si sia registrata una maggiore incidenza nausea/vomito e diarrea rispetto alla chemioterapia, tali effetti collaterali non si sono tradotti in un peggioramento della qualità della vita delle pazienti. Al contrario, con l'utilizzo del SG rispetto ad altro trattamento, vi è evidenza di sensibili miglioramenti della qualità della vita (health-related quality of life - HRQoL) in pazienti in terapia con SG¹³.

Conclusioni

L'efficacia, i benefici e il profilo di sicurezza di SG si confermano anche nel sottogruppo di pazienti trattati in seconda linea recidivati precocemente dopo chemioterapia neoadiuvante. In questo caso clinico abbiamo descritto la storia di una giovane donna di 43 anni che nel pieno della sua attività lavorativa e familiare la cui vita viene sconvolta da un TNBC metastatico con importante coinvolgimento linfonodale, recidivata precocemente dopo il termine della chemioterapia neoadiuvante e refrattaria al trattamento chemio immunoterapico di prima linea. Nella nostra paziente, SG ha determinato una risposta clinica e strumentale rapida e degna di nota, associata a un miglioramento della qualità di vita e a un eccellente stato funzionale durante la terapia.

Tabella 1. Principali differenze tra gli studi ASCENT e DESTINY-Breast04.

	ASCENT	DESTINY-Breast04
Tipo di analisi	Primaria	Esplorativa
Stato di HER2	HER2 negativi	Basso (1+, -2+ non amplificati alla FISH)
Stato di Trop-2	Qualsiasi	Qualsiasi
PFS (mesi)	5,6 vs 1,7	8,5 vs 2,9
PFS HR	0,39	0,46
OS (mesi)	12,1 vs 6,7	18,2 vs 8,3
OS HR	0,48	0,48
Eventi avversi grado 2/4 (%)	Neutropenia (52%) Diarrea (11%) Anemia (8%)	Neutropenia (13,7%) Anemia (8,1%) Astenia (7,5%)
Qualità della vita	Non deterioramento della qualità della vita	Non deterioramento della qualità della vita
ESMO MCBS	4	N/A

Conflitto di interessi: FC ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. SF dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Dichiarazioni: l'open access del documento è stato reso possibile grazie al contributo non condizionante di Gilead.

Bibliografia

1. Howlader N, Altekruse S, Li C, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: dju055.
2. O'Reilly D, Sendi MA, Kelly CM. Overview of recent advances in metastatic triple negative breast cancer. *World J Clin Oncol* 2021; 12: 164-82.
3. Li CH, Karantza V, Aktan G, Lala M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: a systematic literature review. *Breast Cancer Res* 2019; 21: 143.
4. Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015). *Breast* 2018; 39: 131-8.
5. Grinda T, Antoine A, Jacot W, et al. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open* 2021; 6: 100114.
6. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer - expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 91-113.
7. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
8. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously Treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9-20.
9. Melvin JC, Purushotham AD, Garmo H, et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: importance of interval time. *Br J Cancer* 2016; 114: 88-95.
10. Yardley DA. Drug resistance and the role of combination chemotherapy in improving patient outcomes. *Int J Breast Cancer* 2013; 137414 (2013).
11. Carey LA, Loirat D, Punie K, et al. Sacituzumab govitecan as second-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer-phase 3 ASCENT study subanalysis. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8: 72.
12. Hurvitz SA, Bardia A, Punie K, et al. Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status: findings from the phase III ASCENT study. *ESMO* 2022; 33 (Suppl. 3): S200-S201.
13. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2023; 178: 23-33.