

L'evoluzione di una neoplasia mammaria luminale in una forma triplo negativo e il suo impatto sul controllo della malattia con sacituzumab govitecan

FEDERICA CICCHIELLO¹, FRANCESCA RIVA¹, FRANCESCA CORTI¹, CLAUDIA MAGGIONI¹

¹Fondazione Irccs San Gerardo dei Tintori, Monza.

Pervenuto il 12 maggio 2024. Accettato il 10 giugno 2024.

Riassunto. Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta il 15% dei casi di carcinoma mammario invasivo ed è un sottotipo aggressivo. Le pazienti con TNBC metastatico hanno una prognosi infausta. Sono stati compiuti sforzi per sviluppare nuove opzioni terapeutiche e identificare biomarcatori molecolari per migliorare la sopravvivenza complessiva e la qualità di vita delle pazienti con TNBC. L'immunoterapia ha mostrato una promettente attività clinica in prima linea. Per determinare quali pazienti trarranno il massimo beneficio da una combinazione di inibitori del checkpoint immunitario e chemioterapia nella malattia metastatica, è essenziale valutare l'espressione di PD-L1. Circa il 15% delle pazienti affette da TNBC presenta una mutazione germinale in BRCA1 e/o BRCA2; per queste pazienti sono disponibili opzioni terapeutiche innovative come olaparib e talazoparib, che sono inibitori di PARP. Sacituzumab govitecan (SG) è un anticorpo farmaco coniugato monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene di superficie delle cellule trofoblastiche umane (Trop-2) espresso in circa il 90% dei TNBC, accoppiato con SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecan, un inibitore della topoisomerasi I. Qui presentiamo il caso di una donna a cui è stato inizialmente diagnosticato un carcinoma mammario localizzato luminale B (ER positivo; HER2 negativo) ed è stata trattata con terapia curativa. Tuttavia, in seguito ha avuto una recidiva di TNBC metastatico (ER negativo/HER2 negativo) e ha ricevuto un trattamento con SG, che ha portato a un controllo prolungato della malattia.

Parole chiave. Anticorpo farmaco coniugato, neoplasia mammaria triplo negativo, sacituzumab govitecan.

The evolution of a luminal breast cancer to a triple-negative and its impact on disease control with sacituzumab govitecan.

Summary. Triple negative breast cancer (TNBC) represents 15% of invasive breast cancer cases and is an aggressive subtype. Patients with metastatic TNBC have a poor prognosis. Efforts have been made to develop new therapeutic options and identify molecular biomarkers to improve overall survival and quality of life for TNBC patients. Immunotherapy has shown promising frontline clinical activity. To determine which patients will derive the most benefit from a combination of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in metastatic disease, it is essential to evaluate PD-L1 expression. Approximately 15% of TNBC patients have a germline mutation in BRCA1 and/or BRCA2, and for these patients, innovative therapeutic options such as olaparib and talazoparib, which are PARP inhibitors, are available. Sacituzumab govitecan (SG) is a humanized monoclonal antibody-drug conjugate directed against the surface antigen of human trophoblastic cells (Trop-2) expressed in approximately 90% of TNBC, coupled with SN-38, the active metabolite of irinotecan, a topoisomerase I inhibitor. Here, we present the case of a woman who was initially diagnosed with localized luminal B breast cancer (ER-positive; HER2-negative) and was treated with curative therapy. However, she later experienced a recurrence with metastatic TNBC (ER-negative/HER2-negative) and received treatment with sacituzumab govitecan, which resulted in prolonged disease control.

Key words. Antibody-drug conjugate, sacituzumab govitecan, triple negative breast cancer.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta circa il 15% dei casi di neoplasie mammarie ed è caratterizzato da un'elevata aggressività ed eterogeneità e con una prognosi infausta¹⁻³.

Mentre per il tumore alla mammella ER positivo (ER+) e HER2 positivo (HER2+) sono disponibili terapie mirate, per il TNBC la chemioterapia rimane lo standard di cura. Per i pazienti con TNBC metastatico, la durata della risposta alla chemioterapia è spesso breve, con un tasso di risposta obiettiva (ORR) di circa 20-30% e una sopravvivenza globale (OS) mediana di circa 12-18 mesi. Per il trattamento farmacologico del

TNBC metastatico sono stati intrapresi notevoli sforzi per lo sviluppo di trattamenti innovativi e l'identificazione di biomarcatori molecolari volti a migliorare la OS e la qualità di vita delle pazienti^{4,5}.

In base all'espressione di PD-L1, è possibile selezionare le pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare dell'associazione tra un inibitore del checkpoint immunitario (ICI) e la chemioterapia nel contesto metastatico^{6,7}. Quasi il 15% delle pazienti con TNBC presenta una mutazione germinale di BRCA1 e/o BRCA2⁸. Queste pazienti traggono beneficio dagli inibitori della poli(ADP-ribosio) polimerasi (PARP), come olaparib e talazoparib, con un aumento della sopravvivenza libera da progressione significativamente rispetto alla chemioterapia standard^{9,10}.

Sacituzumab govitecan (SG) è un anticorpo farmaco coniugato (ADC) monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene di superficie delle cellule trofoblastiche umane (Trop-2) espresso nel 90% circa del TNBC unito a SN-38, metabolita attivo dell'irinotecano e inibitore della topoisomerasi I^{11,12}. L'approvazione della rimborsabilità di SG fa seguito ai risultati dello studio di fase III ASCENT, che ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) e della OS mediana rispetto alla chemioterapia standard nelle pazienti con TNBC metastatico che avevano ricevuto almeno due regimi di chemioterapia per la malattia avanzata¹³.

Presentiamo il caso di una donna precedentemente diagnosticata con tumore LUMINAL B (ER positivo; HER2 negativo) e trattata con intento curativo, che ha sviluppato una recidiva come TNBC metastatico trattato con SG, ottenendo un prolungato controllo della malattia.

Descrizione del caso

La nostra paziente era una donna caucasica senza una rilevante anamnesi personale, a eccezione di una lieve ipercolesterolemia in trattamento con rosuvastatina.

Nel gennaio 2016, all'età di 53 anni, le fu diagnosticato per la prima volta un tumore alla mammella destra in fase iniziale. L'ecografia mammaria aveva evidenziato un nodulo con margini irregolari (25 mm di diametro) nel quadrante supero-esterno della mammella destra con due linfonodi ascellari sospetti. La mammografia bilaterale mostrò una radiopacità nella mammella destra e l'agoaspirato confermò la presenza di cellule maligne (C5). Successivamente, l'agobiopsia confermò un carcinoma duttale infiltrante (ER 90%; PgR 90%; Ki67 20%; HER2-neu 0) e le indagini di stadiazione non evidenziarono metastasi a distanza. Nel febbraio 2016 la donna fu quindi sottoposta a chirurgia conservativa della mammella destra e a linfadenectomia ascellare omolaterale per un carcinoma infiltrante NST LUMI-

NAL B (ER 95%; PgR 95%; HER-2neu (0); Ki67 30%) stadio pT2 (28 mm) N2 (8/10) M0. Alla luce dello stadio e delle caratteristiche biologiche della neoplasia la paziente fu sottoposta a trattamento medico antiblastico con finalità adiuvante secondo schema EC (epirubicina 90 mg/mq e ciclofosmide 600 mg/mq) ogni 21 giorni per 4 cicli seguita da paclitaxel settimanale (80 mg/mq) per 12 cicli. Al termine del trattamento chemioterapico le fu prescritta terapia ormonale adiuvante con inibitore dell'aromatasi (letrozolo) e radioterapia complementare. Fu eseguito un test genetico che non rivelò la presenza di varianti patogenetiche (BRCA 1-2).

Dopo 5 anni dal completamento della chemioterapia adiuvante e in corso di trattamento ormonale con letrozolo, in seguito a comparsa di dolore a livello coxofemorale sinistra fu eseguita una tomoscintigrafia assiale computerizzata (TC) che evidenziò una lesione litica acetabolare sinistra. Venne eseguito completamento stadiativo con tomografia a emissione di positroni (PET) 18F FDG che confermò l'elevata attività metabolica a livello osseo. La paziente fu sottoposta a una biopsia con ago tranciante 18G della lesione acetabolare sinistra riscontrando la presenza di un frustolo di tessuto osseo sede di localizzazione di carcinoma, la cui morfologia fu attribuita al carcinoma mammario. Gli studi immunoistochimici confermarono la presenza di TNBC (ER 0; PgR <1%; Ki67 80%; HER2 neu 0) e l'espressione di PD-L1 (Ventana SP142) era <1%. La TC cerebrale risultò negativa.

Nel gennaio 2022 la paziente iniziò la chemioterapia di prima linea con nab-paclitaxel 125 mg/mq nei giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni per 6 cicli con iniziale risposta metabolica di malattia dopo il terzo ciclo ed evoluzione di malattia dopo il sesto ciclo documentando una PFS di 6 mesi.

Alla luce della progressione della malattia e dell'istotipo la paziente nel luglio 2022 iniziò un trattamento di seconda linea con cisplatino 30 mg/mq associato a gemcitabina 1000 mg/mq nei giorni 1, 8 ogni 21 giorni per 3 cicli con evoluzione numerica e dimensionale della malattia a livello osseo (figura 1).

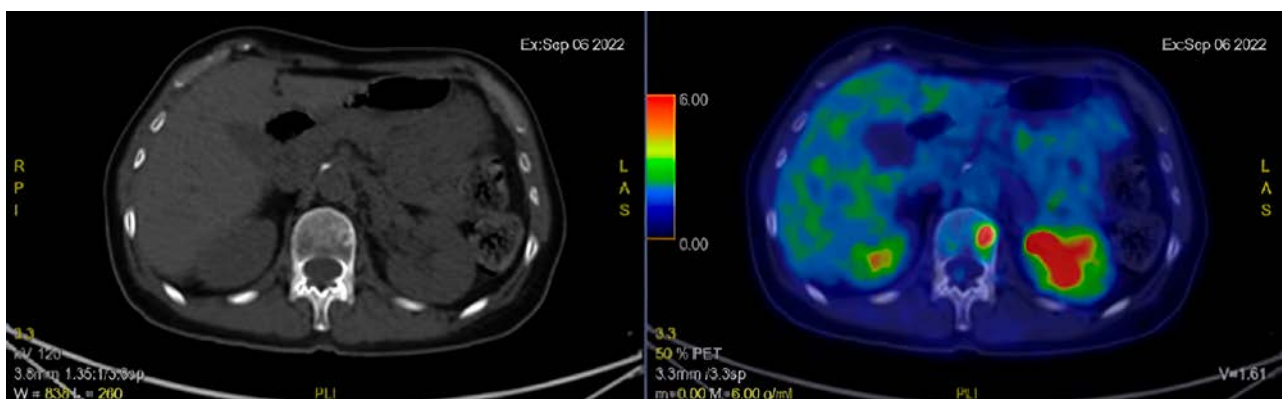


Figura 1. PET basale pre avvio terapia con sacituzumab govitecan (settembre 2022).

Nel settembre 2022, alla luce dei dati finali dello studio di fase III ASCENT, vista la progressione della malattia e i trattamenti precedentemente effettuati fu proposto il trattamento di terza linea con SG, alla dose di 10 mg/kg (nei giorni 1 e 8 ogni 21 giorni). Lo studio ASCENT su SG dimostrò un miglioramento della PFS rispetto alla chemioterapia (4,8 vs 1,7 mesi; HR 0,41; $p<0,0001$) e della OS mediana di quasi 5 mesi (11,8 vs

6,9 mesi; HR 0,51; $p<0,0001$) nella popolazione intento-to-treat (ITT) con un tasso di OS a due anni del 20,5% (CI 95% 15,4-26,1) nel braccio SG, rispetto al 5,5% (CI 95% 2,8-9,4) della chemioterapia. La ristadiatione PET dopo tre cicli di SG mostrò una risposta parziale significativa con riduzione del SUV a livello di L5 (SUV max 4,5 vs 9,4) e L1 (SUV max 5,7 vs 12), D5-D6-D8 e acetabolare sinistra (figura 2). Dopo il sesto ciclo di tratta-

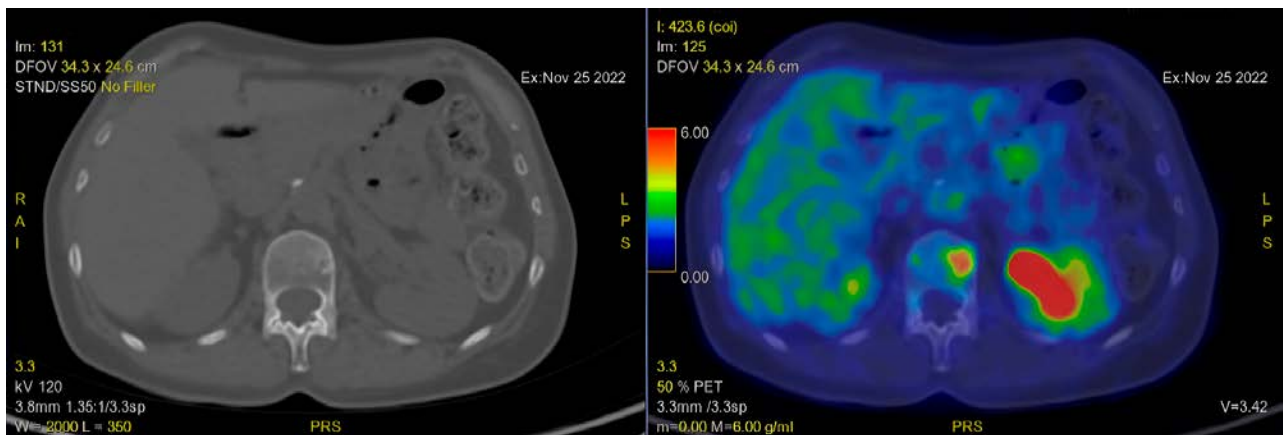


Figura 2. PET dopo III ciclo di terapia con sacituzumab govitecan (novembre 2022).

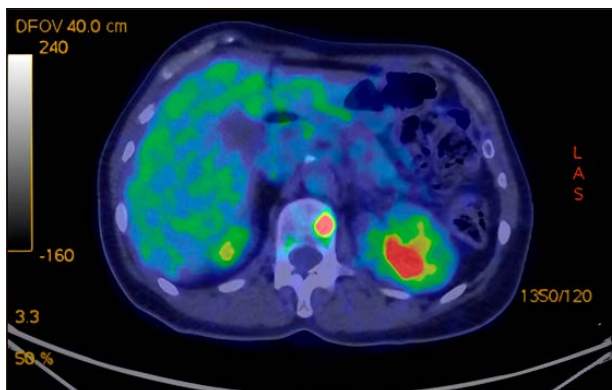


Figura 3. PET dopo VII ciclo di terapia con sacituzumab govitecan (febbraio 2023).

mento con SG la PET mostrò invece un incremento della captazione a livello di L1 (SUV max 12 vs 5,7) con ulteriore riduzione a livello delle restanti sedi di malattia ossea (figura 3). Considerando l'evoluzione della malattia solo a livello del soma vertebrale L1 si concordò per la prosecuzione della terapia con SG e l'esecuzione di trattamento conformazionale a livello di L1. Dal 4 al 6 aprile 2023 la paziente fu sottoposta a trattamento RT conformazionale a livello di L1 per una dose di 24 Gy in 3 sedute. La successiva rivalutazione con PET (figura 4) evidenziò una risposta metabolica completa su tutte le sedi di malattia e persistente nel tempo. A oggi sono stati eseguiti 25 cicli di trattamento con persistenza di risposta me-

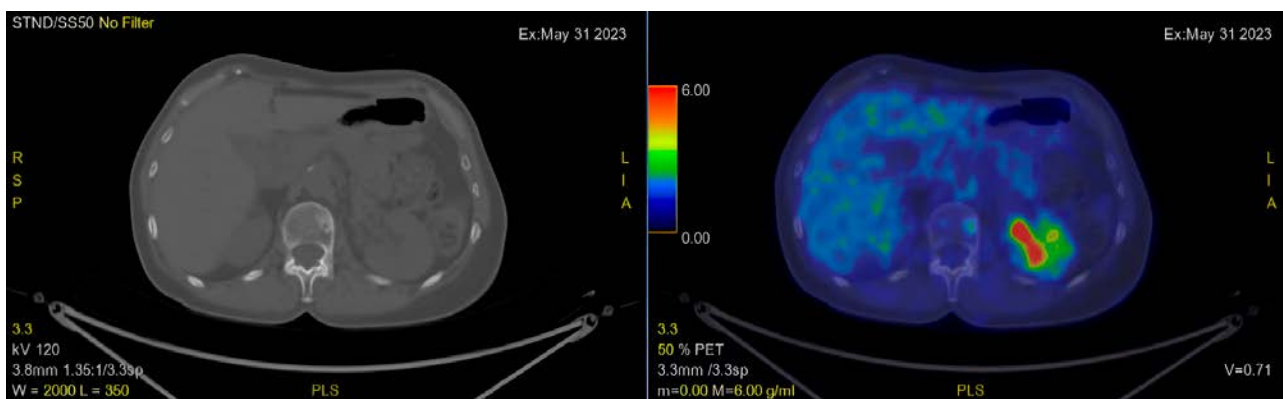


Figura 4. PET dopo XI ciclo di terapia con sacituzumab govitecan (maggio 2023).

tabolica completa (figura 5). Dallo studio ASCENT, il SG mostrò anche miglioramenti clinicamente significativi nella qualità della vita correlata alla salute (health-related quality of life - HRQoL) rispetto alla chemioterapia. Il performance status della paziente era buono e la tollerabilità al trattamento era globalmente accettabile, con gli effetti collaterali prevalenti di grado 1 (G1): astenia e neutropenia senza mai necessitare di una riduzione del dosaggio.

Discussione

Il TNBC è un tumore mammario caratterizzato dall'assenza dei recettori per gli estrogeni e il progesterone, nonché dell'HER2, il che lo rende insensibile alle terapie ormonali e a quelle mirate a HER2, limitando le opzioni di trattamento a regimi chemioterapici più tradizionali. Questa mancanza di opzioni specifiche ha stimolato la ricerca di nuove soluzioni, portando allo sviluppo di SG. Questo farmaco sfrutta un meccanismo innovativo che combina un anticorpo mirato a Trop-2, un antigene espresso in percentuale molto elevata nel TNBC, con un potente agente chemioterapico, SN-38. L'anticorpo guida il chemioterapico direttamente alle cellule tumorali, massimizzando l'effetto citotossico sulle cellule neoplastiche e limitando l'impatto sul tessuto sano circostante. Il SG ha dimostrato un'efficacia notevole nel trattamento del carcinoma mammario metastatico della nostra paziente, offrendo risultati significativi in termini di sopravvivenza e qualità della vita. La paziente, una donna caucasica di 53 anni con diagnosi di carcinoma mammario luminale nel 2016, ha sperimentato una progressione di malattia triplo negativo, nonostante i trattamenti precedenti, inclusi chirurgia, chemioterapia, radioterapia e terapia ormonale. Dopo una risposta iniziale alla chemioterapia in prima e seconda linea, la malattia è progredita. Nel settembre 2022, seguendo i dati positivi dello studio di fase III ASCENT, è stato deciso di iniziare il trattamento con SG. Questo anti-

corpo monoclonale coniugato ha mostrato un miglioramento significativo della PFS e della OS rispetto alle precedenti opzioni chemioterapiche. Durante il trattamento, sono stati osservati miglioramenti significativi nella captazione di PET in diverse sedi. Dopo sei cicli di trattamento, i risultati PET hanno indicato un incremento della sola captazione a livello di un'unica lesione ossea (L1) portando alla decisione di continuare il trattamento con SG e aggiungere radioterapia conformazionale sull'unica sede di evoluzione dimostrando successivamente una completa risposta metabolica. Fino a oggi, dopo 25 cicli, la paziente mostra una persistenza di risposta metabolica completa.

La superiorità di SG rispetto agli altri regimi chemioterapici è ulteriormente sottolineata dall'analisi dei tassi di risposta al trattamento. L'indice di risposta globale (ORR) per i pazienti trattati con SG è stato nettamente superiore, con un tasso di risposta completa (CR) del 4% e una risposta parziale (PR) del 31%. Questi risultati evidenziano l'efficacia di SG non solo nel controllo della malattia, ma anche nel ridurre il carico tumorale in modo significativo, offrendo ai pazienti miglioramenti concreti in termini di esiti clinici e benessere generale (CB). Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi di grado 3 (G3) più comuni descritti nello studio ASCENT per SG sono stati neutropenia (63%), diarrea (59%), nausea (57%), alopecia (46%) e astenia/fatica (45%). La nostra paziente, come già detto, ha sperimentato una buona tolleranza al trattamento e ha riportato solo eventi avversi di G1 correlati al trattamento e nessun evento avverso di G3 di tipo ematologico o gastrointestinale senza necessità di ridurre il dosaggio. Alcuni pazienti trattati con SG hanno mostrato risposte durature, con casi documentati di stabilizzazione della malattia per oltre 12 mesi. Queste risposte prolungate sono particolarmente significative nel contesto del TNBC, dove le opzioni terapeutiche sono limitate e la progressione della malattia è tipicamente rapida. L'analisi dei sottogruppi suggerisce che i pazienti con una minore carica tumorale e quelli che non hanno ricevuto nu-

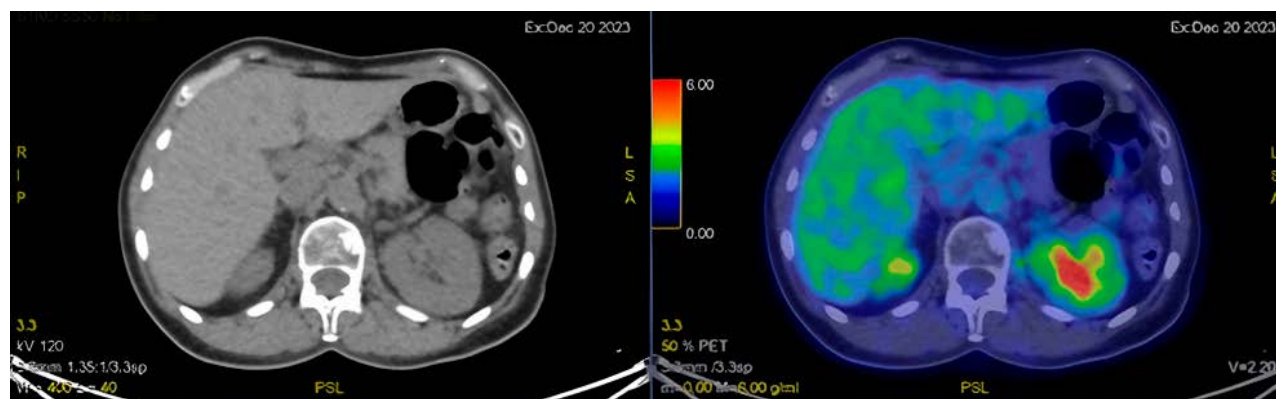


Figura 5. PET dopo XXIV ciclo di terapia con sacituzumab govitecan (aprile 2024).

merose linee di trattamento precedenti sono più propensi a beneficiare di lunghe risposte. La nostra paziente ha ottenuto una risposta metabolica completa e persistente ottenendo una PFS mediana superiore allo studio ASCENT (5,7 mesi)¹³. La paziente è attualmente in risposta metabolica completa e sta ancora proseguendo il trattamento con SG.

Conclusioni

Il panorama terapeutico del TNBC metastatico è cambiato radicalmente grazie a nuove terapie sistemiche mirate, che migliorano i tassi di risposta, prolungano la sopravvivenza e mantengono una buona qualità di vita delle nostre pazienti. SG si è imposto come un trattamento rivoluzionario per il TNBC metastatico. La terapia con SG ha dimostrato di migliorare significativamente la PFS e la OS rispetto ai trattamenti tradizionali basati sulla chemioterapia, segnando un avanzamento significativo nella gestione di queste pazienti¹³. Le risposte durature osservate in alcune pazienti sono una testimonianza del potenziale di SG come cambiamento di paradigma nel trattamento del TNBC. Queste risposte non solo prolungano la vita, ma possono anche offrire periodi significativi durante i quali le pazienti possono godere di una buona qualità di vita senza il peso di una malattia in progressione e una gestione più efficace dei sintomi legati alla malattia. Oltre ai benefici in termini di sopravvivenza, il trattamento ha mostrato miglioramenti nella HRQoL, con una buona tolleranza ai trattamenti evidenziata dagli effetti collaterali gestibili. Gli effetti collaterali, sebbene presenti, sono in genere gestibili e meno severi rispetto a quelli associati alla chemioterapia convenzionale, consentendo alle pazienti di mantenere uno standard di vita adeguato durante il trattamento. Nonostante il successo di SG, rimane molto da fare per comprendere pienamente il potenziale di questo trattamento e per ottimizzare l'uso in combinazione con altre terapie. La ricerca continua è essenziale per esplorare completamente il suo ruolo nel panorama terapeutico del TNBC e per determinare i migliori protocolli di trattamento in termini di dosaggio, timing e combinazioni con altri agenti. In definitiva, SG rappresenta non solo una nuova opzione terapeutica, ma anche una speranza per le pazienti affette da TNBC metastatico, portando innovazione e nuove possibilità in un campo che richiede celermente soluzioni efficaci e

avanzate. Questa terapia migliora sostanzialmente i tassi di risposta, gestisce efficacemente gli effetti collaterali e offre ai pazienti un miglioramento della qualità della vita, aspetti fondamentali nella lotta contro una malattia tanto impegnativa.

Conflitto di interessi: FC ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

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

Bibliografia

1. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 2019; 321: 288-300.
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2010; 363: 1938-48.
3. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review. *Cancer J* 2021; 27: 8-16.
4. Gennari A, Andre F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 1475-95.
5. Huppert LA, Gumusay O, Rugo HS. Emerging treatment strategies for metastatic triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 17588359221086916.
6. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2018; 379: 2108-21.
7. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 1817-28.
8. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* 2021; 397: 1750-69.
9. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New Engl J Med* 2018; 379: 753-63.
10. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New Engl J Med* 2017; 377: 523-33.
11. Moon S-J, Govindan SV, Cardillo TM, D'Souza CA, Hansen HJ, Goldenberg DM. Antibody conjugates of 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) for targeted cancer chemotherapy. *J Med Chem* 2008; 51: 6916-26.
12. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget* 2015; 6: 22496-512.
13. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.