

Eterogeneità tumorale intra-paziente ed efficacia di sacituzumab govitecan

ANDREA FONTANA¹, FEDERICA PANTALEO¹

¹UO Oncologia universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa.

Pervenuto il 23 maggio 2024. Accettato il 10 giugno 2024.

Riassunto. Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) in fase avanzata è una condizione clinica che fino a poco tempo fa presentava un limitato panorama terapeutico. Recentemente, in questo setting di pazienti si è aggiunta una nuova opzione terapeutica rappresentata da un anticorpo farmaco coniugato: il sacituzumab govitecan. Presentiamo il caso clinico di una paziente con diagnosi iniziale di carcinoma mammario HR+/HER2 negativo, sottoposta poi, a distanza di qualche anno, a una biopsia in sede di metastasi epatica con evidenza di TNBC. Il caso esposto dimostra come durante l'evoluzione di malattia le caratteristiche biologiche, e in particolare l'assetto recettoriale, possano mutare, rendendo conto di una importante eterogeneità di malattia intra-paziente; da qui l'importanza di effettuare, qualora fattibile, una ricaratterizzazione di malattia al momento della progressione, così da personalizzare il trattamento e scegliere la terapia più efficace.

Parole chiave. Eterogeneità, re-biopsia, sacituzumab govitecan, tumore mammario triplo-negativo.

Intra-patient cancer heterogeneity and sacituzumab-govitecan efficacy.

Summary. Advanced triple negative breast cancer (TNBC) represents a challenging clinical condition with limited therapeutics opportunities. However, recently, a new antibody drug conjugated, sacituzumab govitecan, demonstrated a relevant clinical efficacy in this setting of patients. In this report we describe the case of a patient with TNBC diagnosed at the metastatic level when the primary breast tumour presented overexpression of ER and PgR. An important tumoral heterogeneity has been described in breast cancer during its natural evolution and for that reason is important to perform metastatic lesions re-biopsy, when feasible, in order to re-evaluate the biological characteristics and define the optimal therapeutic strategy.

Key words. Heterogeneity, re-biopsy, sacituzumab govitecan, triple negative breast cancer.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC), definito dalla mancanza di espressione nelle cellule tumorali dei recettori ormonali, ER e PgR, e del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2), rappresenta il 10-15% di tutti i tumori mammari; le pazienti con tale diagnosi hanno generalmente una prognosi sfavorevole¹. I possibili approcci terapeutici per le pazienti con TNBC in stadio avanzato devono tenere conto della possibilità di accedere a un trattamento immunoterapico in base alla positività di PD-L1 o a un trattamento con PARP inibitori in caso di mutazione germinale in BRCA1 o 2. Recentemente, grazie ai dati dello studio ASCENT², è stato introdotto nella pratica clinica un nuovo farmaco immuno-coniugato, costituito da un anticorpo anti Trop-2 coniugato con SN-38: sacituzumab govitecan (SG). Un'evenienza non infrequente, nell'ambito del tumore mammario in stadio avanzato, è la variazione del fenotipo tra il tumore primitivo e la conseguente metastasi. Lo studio ASCENT ha dimostrato, in particolare, una chiara efficacia di SG anche nel sottogruppo di pazienti con tumore primitivo ormonosensibile ma con lesione metastatica triplo-negativa. In questo articolo, presentiamo il caso clinico di una paziente

con diagnosi di carcinoma mammario ormonopositivo alla diagnosi iniziale e risultata invece triplo negativa alla biopsia della metastasi, trattata con SG.

Caso clinico

Nel maggio 2020, una donna di 51 anni, senza apparenti comorbidità né familiarità, si sottoponeva a mammografia ed ecografia mammaria che evidenziavano al QSE destro un addensamento di circa 40 mm, associato a linfadenopatie ascellari omolaterali. La valutazione istologica poneva la diagnosi di carcinoma duttale infiltrante G3, ER 95%, PgR 85%, MIB-1 70%, HER2 0. L'aspirazione citologica ad ago aspirato sottile (fine-needle aspiration cytology - FNAC) di un linfonodo ascellare risultava positiva per metastasi da carcinoma. La paziente veniva quindi sottoposta a stadiazione con scintigrafia ossea e TC total body che evidenziava la presenza di due lesioni epatiche al IV segmento riferibili a localizzazioni di malattia. Tali lesioni venivano confermate successivamente a una RM dell'addome. La paziente avviava, quindi, una terapia di prima linea con ribociclib, letrozolo e LHRHa mensile. In seguito alla documentata risposta radiologica completa a livello epatico, ma a una progressione clinica a livello mammario, la paziente

veniva sottoposta a intervento di mastectomia radicale destra e svuotamento ascellare omolaterale (settembre 2021). L'esame istologico evidenziava la presenza di carcinoma invasivo NST G3 di 68 mm, 12 linfonodi ascellari con metastasi di carcinoma e 2 pacchetti linfonodali anche essi positivi per metastasi su 20 asportati. La biologia del tumore risultava la seguente: ER 20% PgR 0% MIB-1 35% HER2 1+. In assenza di evidenza strumentale di progressione di malattia a livello sistemico, la paziente proseguiva la terapia ormonale di prima linea già in atto fino a novembre 2021, data in cui si dimostrava progressione di malattia a livello polmonare, epatico e linfonodale. Veniva quindi interrotto il trattamento ed eseguita una biopsia epatica che evidenziava la presenza di metastasi da TNBC: ER <1%, PgR 0 MIB-1 50% HER2 0. In accordo con le raccomandazioni nazionali e internazionali veniva richiesta la valutazione di PD-L1 (clone SP142) e BRCA test. In assenza di positività per tali test, la paziente intraprendeva una chemioterapia di prima linea con paclitaxel settimanale ed eseguiva regolari controlli. Si segnalava una risposta completa epatica e polmonare documentate alla TC del settembre 2022.

Durante il trattamento con paclitaxel, nell'agosto 2022, la paziente riferiva la comparsa di un nodulo dolente a livello della parete toracica anteriore destra. A scopo palliativo/sintomatico veniva asportato in anestesia locale. All'esame istologico si evidenziava la presenza di infiltrazione sottocutanea di carcinoma mammario con il seguente fenotipo: ER 9%, PgR 0% MIB-1 40% HER2 0. In seguito a progressione di malattia a livello linfonodale mediastinico e addominale e comparsa di lesioni scheletriche, la paziente avviava dal novembre 2022 un ulteriore trattamento chemioterapico con capecitabina (test DPYD wild-type) e nel febbraio 2023 eseguiva un trattamento radioterapico a scopo antalgico su una lesione a livello di D10.

Nell'aprile 2023, si evidenziava un'evoluzione di malattia per incremento dimensionale delle multi-

ple linfadenomegalie ilari epatiche, para-aortiche a sinistra, sovraclaveari sinistre, mediastiniche e sopradiaframmatiche. Non si documentavano invece lesioni epatiche o polmonari. In considerazione della perdita di ormonosensibilità rispetto alla diagnosi istologica eseguita sul primitivo, dimostrata in occasione della valutazione sul pezzo operatorio di mastectomia e successivamente a livello di recidiva su parete toracica e infine in considerazione dell'evidenza di triplo-negatività sulla metastasi epatica (figura 1), nel maggio 2023 la paziente iniziava un trattamento con SG alla dose standard di 10 mg/kg giorni 1, 8 ogni 21. Sebbene non mandatorio, veniva proposto alla paziente test UGT che rilevava il genotipo UGT1A1*1/*1 che non richiedeva modifiche terapeutiche. Veniva proseguito, inoltre, il trattamento con bisfosfonati ev.

Alla prima rivalutazione di malattia, dopo 3 mesi di trattamento, si osservava una netta riduzione delle linfadenopatie in sede latero-cervicale sinistra, mediastinica e a livello sottodiaframmatico, così come un'ulteriore riduzione delle linfadenopatie note si osservava alla successiva TC dopo 6 mesi di trattamento (figura 2). Veniva dunque proseguito il trattamento con SG sino al gennaio 2024, quando alla TC veniva documentata una progressione a livello linfonodale mediastinico nel contesto di una stabilità delle altre localizzazioni di malattia.

In considerazione del beneficio soggettivo riportato dalla paziente, del sostanziale controllo di malattia a livello sistemico, si optava per proporre un trattamento radioterapico a livello delle sedi mediastiniche di malattia. La paziente veniva sottoposta a trattamento radioterapico nel marzo 2024, proseguendo la terapia sistemica. La strategia si dimostrava efficace in quanto, alla recente rivalutazione di malattia, eseguita in data 21 aprile 2024, veniva riportata una riduzione dimensionale delle lesioni irradiate nel contesto di una complessiva stabilità del quadro di malattia.

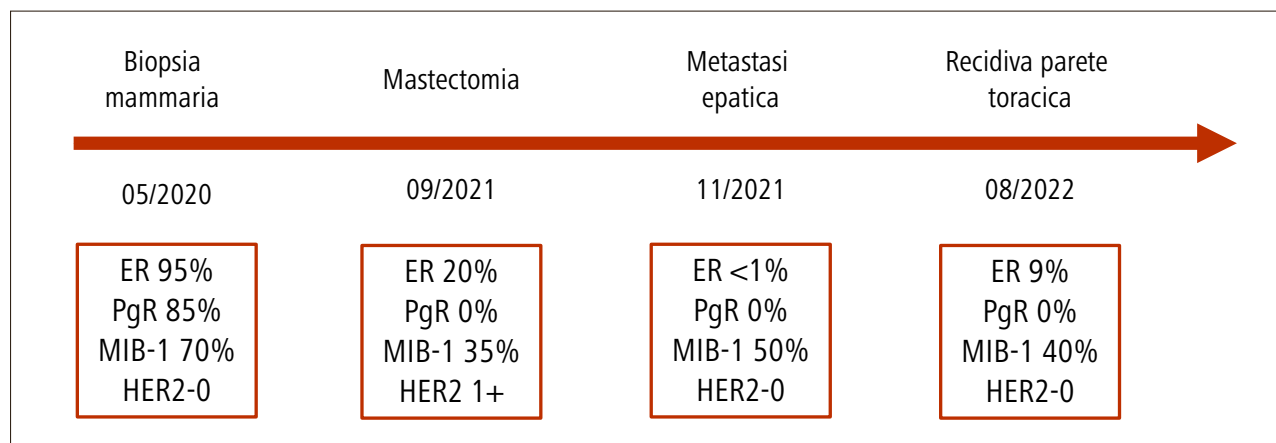


Figura 1. Eterogeneità intra-paziente documentata dalla variazione dell'assetto recettoriale nel tempo a livello di varie sedi di malattia.

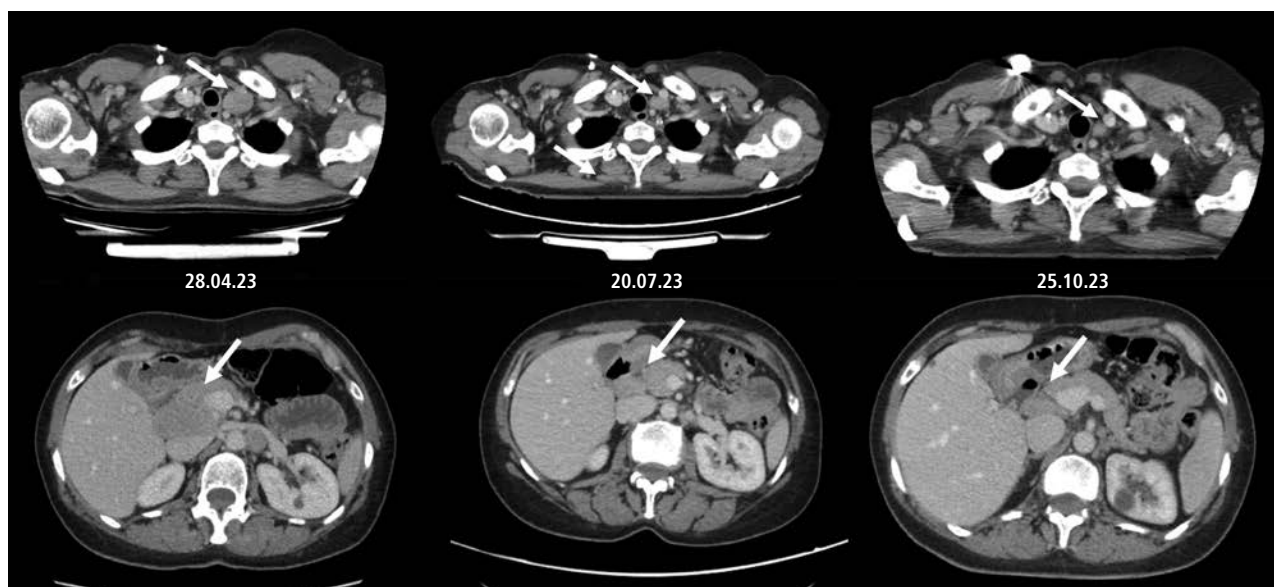


Figura 2. Risposta di malattia a un trattamento con sacituzumab govitecan.

In merito alla tolleranza al trattamento con SG si segnala la comparsa di nausea intensa e neutropenia febbrile (WBC 1700 e neutrofili 710) in seguito alla somministrazione del ciclo I giorno 8. La paziente veniva, dunque, sottoposta a terapia sintomatica, con fattori di crescita leucocitari e antibiotica con risoluzione del quadro clinico. Il ciclo II g1 veniva somministrato senza riduzioni di dose ma con supporto di G-CSF al giorno +3 e +4 dalla terapia. Tuttavia la paziente presentava in occasione del ciclo II g8 neutropenia G3 non febbrile che richiedeva un recupero di circa 2 settimane. In seguito a tale evento avverso veniva deciso di proseguire il trattamento riducendo la dose di SG del 25%. Con tale modifica di dose e con il supporto con G-CSF il trattamento è stato ottimamente tollerato ed è tutt'oggi in corso senza che siano stati riportati ulteriori eventi avversi.

Discussione

Una meta-analisi, riguardante il cambiamento dell'espressione recettoriale tra primitivo e metastasi di tumori mammari, ha dimostrato come il passaggio da positivo a negativo dello stato di ER, PgR e HER2 si possa verificare rispettivamente nel 24%, 46% e 13%³. Tale discordanza fenotipica tra cancro primario e metastasi ha un impatto negativo in termini di sopravvivenza. Sono soprattutto i tumori che diventano triplo negativi ad avere la prognosi peggiore⁴. Recentemente, SG ha dimostrato una significativa efficacia nei pazienti con TNBC in stadio avanzato. Nello studio ASCENT², pazienti già pretrattate per la malattia metastatica venivano assegnate a ricevere SG o terapia a scelta dello sperimentatore. Globalmente veniva osservata una sopravvivenza

libera da progressione (PFS) mediana di 5,6 mesi (95% CI 4,3-6,3) nel braccio sperimentale rispetto a 1,7 mesi (95% CI 1,5-2,6) nel braccio standard (HR 0,41; 95% CI 0,32-0,52; $p < 0,001$). Tra gli obiettivi secondari si segnalava un miglioramento della OS che raggiungeva la mediana di 12,1 mesi (95% CI 10,7-14,0) con SG rispetto a 6,7 mesi (95% CI 5,8-7,7) nel braccio di riferimento (HR 0,48; 95% CI 0,38-0,59; $p < 0,001$). Dato importante per una popolazione di pazienti spesso ad alto carico di malattia è il tasso di risposte obiettive (ORR) che con SG raggiungeva il 35% rispetto al 5%. Nello studio veniva previsto l'arruolamento anche di pazienti con diagnosi di TNBC a livello della recidiva metastatica, come nel caso clinico riportato in questo articolo. Tale popolazione era ben rappresentata nello studio, costituendo il 30% della casistica. L'analisi pre-pianificata dimostrava, anche in questo setting, il beneficio di SG con una PFS mediana di 4,6 mesi rispetto a 2,3 mesi (HR 0,48; 95% CI 0,32-0,72; $p = 0,0004$) e una OS mediana di 12,4 mesi vs 6,7 mesi (HR 0,44; 95% CI 0,30-0,64; $p < 0,0001$). Anche l'ORR risultava a favore di SG (31% vs 4%)⁵.

Con il presente caso clinico si sottolinea l'importanza della tipizzazione delle eventuali lesioni metastatiche durante l'evoluzione naturale di malattia. La nostra paziente presentava ben quattro valutazioni del profilo di espressione recettoriale dove si osservavano una riduzione progressiva della positività di ER e PgR e bassi livelli di HER2 (HER2-low). Quest'ultimo aspetto potrebbe candidare la paziente a un trattamento con trastuzumab deruxtecan (T-DXd)⁶. L'eterogeneità tumorale relativa all'espressione dei recettori ormonali e per HER2 è infatti ampiamente dimostrata in letteratura; in particolare, un interessante lavoro pubblicato da Geukens et al.⁷ ha dimostrato come esista un'importante eterogeneità intra-

paziente relativa allo stato di HER2. In 8 pazienti su 10 (306 campioni istologici valutati complessivamente) si dimostrava, infatti, la contemporanea esistenza di metastasi HER2-low e HER2-0⁷. Potremmo quindi immaginare come l'individuazione di una singola lesione con debole espressione di HER2 non costituisca necessariamente un driver di scelta in favore di T-DXd rispetto a SG, essendo molto frequentemente presenti nello stesso individuo lesioni metastatiche HER2-low e HER2-0. In una analisi *post hoc* dello studio ASCENT veniva dimostrata un'efficacia comparabile tra pazienti con fenotipo HER2-low e HER2 0 in termini di PFS (HR HER2-low 0,44 range 0,27-0,72; vs HR HER2-0 0,37 range 0,28-0,50), OS (HR HER2-low 0,43 range 0,28-0,67; vs HR HER2-0 0,51 range 0,39-0,66) e ORR (HER2-low 33% vs HER2-0 31%)⁸.

Un'ulteriore considerazione relativa all'eterogeneità tumorale intra-paziente, sollevata dal nostro caso, potrebbe essere la coesistenza di malattia triplo negativa e ormonosensibile sia con alta che con bassa espressione di ER (ER-low). Uno studio ha dimostrato come circa il 50% dei casi con espressione di ER compresa tra 1% e 9% presentasse un profilo di espressione genica di tipo basal-like oltre a caratteristiche cliniche e prognostiche simili al TNBC⁹. Inoltre, dobbiamo ricordare l'efficacia di SG nel sottogruppo tumorale ormonosensibile/HER2 negativo, come dimostrato dallo studio TROPiCS-02, in cui SG dimostrava un vantaggio in termini di PFS (5,5 vs 4 mesi HR 0,65, $p < 0,001$) e OS (14,5 vs 11,2 mesi, HR 0,79, $p = 0,013$) rispetto al braccio standard¹⁰. Il profilo di tollerabilità riscontrato dalla nostra paziente risultava in linea con quanto osservato nello studio registrativo essendo la neutropenia, febbrile e non febbrile, il motivo più frequente di riduzione di dose.

Conclusioni

Il caso clinico presentato evidenzia come, anche nell'evenienza di una paziente con TNBC al momento della progressione di malattia ma non alla diagnosi iniziale, il SG rappresenti un'opzione terapeutica efficace e attiva. L'eterogeneità tumorale intra-paziente, per quanto riguarda l'espressione di ER, PgR e HER2 (HER2-0 vs HER2-low), è un fenomeno frequente e deve motivare il clinico a eseguire una biopsia con rivalutazione dell'assetto recettoriale ogni qualvolta sia fattibile e sicura per il paziente stesso.

Il TNBC è un sottotipo di tumore mammario caratterizzato da alti tassi di recidiva e bassi tassi di sopravvivenza, in cui le opzioni terapeutiche, soprattutto nelle linee più avanzate, non hanno evidenziato sino a oggi

una reale efficacia. L'avvento dei nuovi anticorpi farmaco coniugati (ADC) ha rivoluzionato il trattamento del tumore mammario e in particolare il SG rappresenta oggi una nuova opzione terapeutica per questo setting di pazienti, avendo dimostrato efficacia non solo nella malattia ormononegativa HER2 negativa alla diagnosi, ma anche in caso di eterogeneità spaziale e temporale.

Conflitto di interessi: AF advisory board per MSD, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Gilead, Seagen, Pfizer, Novartis; ha ricevuto onorari per attività editoriali da Novartis e Pfizer; ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. FP dichiara 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. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 134429-34.
2. 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.
3. Aurilio G, Disalvatore D, Pruner G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50: 277-89.
4. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 101-8.
5. O'Shaughnessy J, Brufsky A, Rugo HS, et al. Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 195: 127-39.
6. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 9-20.
7. Geukens T, De Schepper M, Richard F, et al. Intra-patient and inter-metastasis heterogeneity of HER2-low status in metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2023; 188: 152-60.
8. 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. *Ann Oncol* 2022; 33 (suppl_3): S200-S201.
9. Rakha EA, Lee AH, Roberts J, et al. Low-estrogen receptor-positive breast cancer: the impact of tissue sampling, choice of antibody, and molecular subtyping. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2929-30.
10. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 1423-33.