

Trattamento di seconda linea con sacituzumab govitecan in una paziente affetta da TNBC con recidiva locoregionale estesa

MARIA VITTORIA BONOMO¹, VALERIA FLAMINIO¹, ILARIA PORTARENA¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Uosd Oncologia medica, Policlinico "Tor Vergata", Roma.

Pervenuto il 2 maggio 2024. Accettato il 10 giugno 2024.

Riassunto. Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) è una malattia eterogenea con un decorso clinico aggressivo ed esiti peggiori rispetto ad altri sottotipi di tumori della mammella, nonostante i trattamenti farmacologici utilizzati. Il presente caso clinico descrive una donna di 35 anni, affetta da TNBC caratterizzato da rapide e successive progressioni di malattia locali, cutanee e linfonodali per cui è stato necessario in un primo momento sottoporre la paziente al trattamento chirurgico senza completare il trattamento chemioterapico neoadiuvante. La paziente è stata successivamente sottoposta a un secondo intervento chirurgico dopo 4 mesi dal termine della chemioterapia adiuvante. Ha avviato poi trattamento di I linea e, dopo sole 4 somministrazioni, di II linea con sacituzumab govitecan (SG), ottenendo da quest'ultima, alla prima rivalutazione strumentale, una risposta parziale cutanea e linfonodale con netta riduzione della sintomatologia dolorosa precedentemente riferita a livello della parete toracica destra e del cavo ascellare. Ha proseguito per un totale di 9 cicli. Il caso conferma il beneficio clinico e l'efficacia del trattamento con SG, in particolare sottolinea il buon controllo della malattia caratterizzata da un andamento rapido e progressivo con estensione esclusivamente locoregionale e un buon controllo dei sintomi con un miglioramento della qualità di vita.

Parole chiave. Mammella, sacituzumab govitecan, TNBC, tumore metastatico.

Sacituzumab govitecan in the second line treatment in a patient with triple-negative breast cancer with extensive locoregional recurrence.

Summary. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a heterogeneous disease with an aggressive clinical course and worse outcomes than other breast cancer subtypes. Metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) is characterized by an aggressive clinical course and unfavorable outcomes, despite the pharmacological treatments used. The present clinical case describes a 35-year-old woman affected by TNBC characterized by rapid and subsequent local, cutaneous and lymph node progression of the disease. It was initially necessary to perform surgical treatment without the patient having completed neoadjuvant chemotherapy. 4 months after the end of adjuvant chemotherapy the patient underwent a second surgery. Then, she started the first line and, after 4 cycles, the second line with sacituzumab govitecan (SG) obtaining at the first instrumental re-evaluation a partial skin and lymph node response with a clear reduction in painful symptoms previously reported at the level of the right chest wall and axillary cavity. She continued treatment for a total of 9 cycles. The case confirms the clinical benefit and effectiveness of treatment with SG, in particular it underlines the good control of the disease characterized by a rapid and progressive course with exclusively locoregional extension and good control of symptoms with an improvement in quality of life.

Key words. Breast, metastatic cancer, sacituzumab govitecan, TNBC.

Introduzione

I tumori triplo negativi rappresentano circa il 10-15% di tutti i tumori della mammella^{1,2,3}. La diagnosi di carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) metastatico è associata a una prognosi sfavorevole. Sebbene l'immunoterapia abbia mostrato una promettente attività clinica di prima linea nei tumori PD-L1 positivi, la chemioterapia standard rimane il trattamento di scelta, nonostante sia associato a bassi tassi di risposta e a una breve sopravvivenza libera da progressione. Sacituzumab govitecan (SG) è un anticorpo farmaco coniugato (ADC) composto da un anticorpo diretto contro l'antigene 2 della superficie

cellulare del trofoblasto umano (Trop-2) legato al chemioterapico SN-38 (inibitore della topoisomerasi I) attraverso un linker idrolizzabile. Trop-2 è un trasduttore transmembrana del segnale del calcio altamente espresso in diversi tipi di tumore, compreso il cancro al seno triplo negativo in cui è espresso per oltre il 90%. Lo studio randomizzato di fase 3 ASCENT ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) tra le pazienti con TNBC metastatico o localmente avanzato, pretrattate con almeno due linee di chemioterapia, in trattamento con SG rispetto alla chemioterapia con agente singolo⁴. Questo studio ha portato la Food and drug administration (Fda) e l'Agenzia europea per i medi-

cinali (Ema) ad approvare tale trattamento nei TNBC che abbiano effettuato due linee di chemioterapia di cui una almeno per malattia metastatica.

Descriviamo qui il caso di una paziente, una donna di 35 anni, affetta da TNBC recidivante e refrattario a diverse terapie sistemiche e chirurgiche, in trattamento di seconda linea con SG. La paziente è riuscita a ottenere con il trattamento un importante beneficio clinico, in particolare sulla sintomatologia dolorosa, e una stabilità di malattia a livello linfonodale, sede di localizzazioni secondarie, con la possibilità di eradicare chirurgicamente l'estesa recidiva sulla parete toracica.

Caso clinico

A ottobre 2021 si presentava all'attenzione della Uosd Breast Unit del Policlinico di Tor Vergata una paziente di 35 anni per riscontro autopalpatorio di nodularità a livello del quadrante supero-esterno della mammella destra. In anamnesi sono stati riportati familiarità oncologica (nonna materna deceduta per neoplasia dell'utero), assunzione di terapia estroprogestinica dall'età di 17 anni fino ai 30 anni e consumo di 1 pacchetto di sigarette al giorno per 10 anni.

La paziente ha avviato iter diagnostico-stadiativo e ha effettuato dapprima un'ecografia mammaria con biopsia della lesione. Il referto dell'esame istologico descriveva: frammenti di parenchima mammario sede di carcinoma invasivo della mammella di tipo duttale scarsamente differenziato G3, ER 15%, PR 4%, HER2 score¹, Ki67 55%. La PET TC di stadiazione mostrava una focale iperfissazione patologica del radiofarmaco in corrispondenza della nota lesione di 20 mm e i restanti reperti negativi per localizzazioni secondarie. L'imaging senologico di secondo livello ha confermato come il nodulo mammario sopradescripto fosse l'unica sede di malattia. Si poneva indicazione ad avviare chemioterapia neoadiuvante previo counseling genetico, per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1/2, e ginecologico, per la preservazione della fertilità, secondo lo schema adriamicina-ciclofosfamide (AC) seguito da paclitaxel (PTX). Dopo tre somministrazioni di AC la paziente veniva sottoposta a risonanza magnetica mammaria per rapida progressione locale di malattia che ha mostrato sospetto interessamento del piano cutaneo e comparsa di millimetriche nodularità satelliti alla lesione principale. Si discuteva il caso in sede multidisciplinare con indicazione a effettuare intervento chirurgico di mastectomia destra e biopsia del linfonodo sentinella e successiva linfadenectomia ascellare di I livello. L'esame istologico definitivo dell'intervento descriveva: parenchima mammario sede di carcinoma duttale infiltrante G3 con numerose microcalcificazioni; margini di resezione chirurgica indenni, ER negativo,

PR negativo, Ki67 70%; HER2 score¹, pT2N1a (2/8 linfonodi metastatici). Alla luce dell'esame istologico e della stadiazione di malattia, si poneva indicazione ad avviare terapia adiuvante secondo lo schema carboplatino-paclitaxel. Dal V ciclo, in considerazione della tossicità ematologica (leucopenia G3, anemia G2 e piastrinopenia G2), si decideva di omettere carboplatino. Ad agosto 2022 la paziente terminava il trattamento adiuvante e avviava follow-up. In considerazione della negatività alla ricerca di mutazioni BRCA1/2 e alla positività ormonale all'esame istologico iniziale, è stata avviata ormonoterapia con exemestane in aggiunta a enantone, con cui era già in trattamento dal primo ciclo di chemioterapia allo scopo di preservare la fertilità. La PET TC di dicembre 2022 mostrava recidiva locoregionale di malattia con coinvolgimento del piano cutaneo e comparsa di centimetrico linfonodo retropettorale a destra. Si discuteva nuovamente il caso in sede multidisciplinare con indicazione a effettuare un secondo intervento chirurgico radicale di mastectomia destra, linfadenectomia ascellare omolaterale e ricostruzione con il lembo del muscolo gran dorsale. L'esame istologico definitivo dell'intervento deponeva per carcinoma duttale infiltrante G3, ER negativo, PR negativo, Ki67 12%, HER2 score⁰; pT2N2 (4/20 linfonodi positivi). La paziente ha quindi avviato capecitabina adiuvante e si sottoponeva a valutazione radioterapica. Alla TC di centraggio si evidenziavano multiple lesioni cutanee la cui biopsia ha confermato la ripresa cutanea di malattia con i caratteri del carcinoma duttale infiltrante triplo negativo. La valutazione del PD-L1 mediante test Ventana SP142 ha mostrato un'espressione di PD-L1 >1%, che permetteva di avviare prima linea con atezolizumab-nab-paclitaxel. Dopo il IV ciclo, alla TCTB di rivalutazione si documentava un quadro evoluto in senso peggiorativo. In particolare modo si descrivevano multiple nodulazioni ad aspetto confluyente che occupavano estesamente la regione mammaria destra e si estendevano a livello dei piani cutanei con aspetto ulcerato e con coinvolgimento del piano muscolare pettorale omolaterale. Si documentava inoltre la comparsa di multiple linfodomegalie globose di significato secondario localizzate in sede ascellare, retropettorale bilateralmente, mediastinica tra i vasi epiaortici, retrosternale, paratracheale superiore destra e sovraclaveare destro. In concomitanza, la paziente ha iniziato a lamentare dolore a livello dell'emittoce destro, che ha richiesto l'avvio di terapia antalgica con oppiacei maggiori. Si decideva, pertanto, di avviare terapia di seconda linea con SG.

La paziente già dal I ciclo ha avuto un netto beneficio sul controllo della sintomatologia dolorosa, che ha determinato la riduzione della terapia antidolorifica precedentemente impostata. Alla TCTB di rivalutazione effettuata dopo 4 cicli di terapia, si documen-

tava risposta parziale cutanea e linfonodale. (figura 1). Il trattamento risultava ben tollerato ed è stato somministrato con triplice profilassi antiemetica e profilassi primaria con fattori di crescita granulocitari (GCSF) in relazione alla pregressa tossicità ematologica riportata; in particolare, è stata presa in considerazione la leuconetropenia riscontrata durante il trattamento adiuvante, per cui è stato necessario proseguire le somministrazioni omettendo il carboplatino, e durante I linea con atezolizumab-nab-paclitaxel per cui è stata necessaria una riduzione di dose e una profilassi secondaria con GCSF.

Si decideva dunque di proseguire il trattamento in corso. La paziente ha effettuato ulteriori 5 cicli (9 cicli totali). Alla seconda rivalutazione strumentale di gennaio 2024 si documentava progressione di malattia esclusivamente locale con la comparsa di un nuovo nodulo al di sopra del muscolo grande pettorale e stabilità di malattia linfonodale. La paziente tuttavia manteneva il beneficio clinico con buon controllo della sintomatologia dolorosa. Si portava di nuovo il caso in discussione multidisciplinare per valutare la possibilità di asportare chirurgicamente l'area in progressione di malattia e mantenere la terapia con SG, visto il beneficio clinico e il controllo della malattia linfonodale. Il chirurgo generale insieme al chirurgo plastico vedevano la possibilità di eradicare la malattia estesa alla parete toracica, e a marzo 2024 la paziente ha effettuato intervento di asportazione della malattia toracica con utilizzo di lembo DIEP per chiudere la breccia chirurgica. L'esame istologico definitivo confermava la presenza di carcinoma duttale infiltrante G3 con focali aspetti di differenziazione squamocellulare che depongono per carcinoma metaplastico misto, ER negativo, PR negativo, Ki67 40%, HER2 score 1; rpT4. La paziente prosegue trattamento con SG.

Discussione

Il TNBC si contraddistingue con un decorso clinico aggressivo e con una prognosi sfavorevole, soprattutto legata alla comparsa di metastasi viscerali con conseguente danno d'organo¹⁻².

Sebbene l'incidenza di metastasi cutanee da tutti i carcinomi sia rara, è stato dimostrato che si riscontra soprattutto tra le donne con tumore al seno. In una serie di autopsie di 7518 pazienti con neoplasie viscerali, il 26,5% delle donne con cancro al seno aveva metastasi cutanee⁶. Una successiva meta-analisi ha confermato che l'incidenza di metastasi cutanee nei tumori mammari è di circa il 23,9%⁷.

L'aspetto più rappresentativo è quello nodulare a livello toraco-addominale o a carico degli arti e della schiena; la parete toracica anteriore è la zona più colpita in caso di neoplasia mammaria. Queste nodulazioni si accompagnano a erosione e ulcerazione della cute, con estrema difficoltà alla cicatrizzazione e notevole perdita di sostanza⁸. Possibile anche l'insorgenza di sovrainfezioni; di vitale importanza in tutti i casi sarà pertanto la disinfezione della cute. Il dolore è il sintomo principale che si associa localmente alla presenza di queste ulcere cutanee, spesso non del tutto controllato dalla terapia medica sistemica⁹. Nel caso descritto, la storia clinica della paziente è caratterizzata da rapide riprese di malattia e progressioni esclusivamente locali e linfonodali locoregionali, nonostante i diversi trattamenti sistemici e chirurgici impostati. Si è osservato tale comportamento dopo i primi tre cicli di chemioterapia a intento citoreducente, con un aumento delle dimensioni della lesione mammaria estesa a livello cutaneo e comparsa di nodularità satelliti, per cui è stato sospeso il trattamento neoadiuvante ed effettuato un intervento chirurgico di mastectomia destra. Le linee guida dell'Associazione italiana di oncologia medica (Aiom) suggeriscono di anticipare la fase chirurgica per le pazienti in progressione durante il trattamento neoadiuvante giudicate comunque operabili¹⁰. La ripresa rapida della malattia si è osservata anche dopo tre mesi dal termine del trattamento adiuvante, con riscontro di recidiva locoregionale e comparsa di centimetrico linfonodo retropettorale a destra per cui è stato necessario effettuare un secondo intervento di mastectomia destra a intento radicale. Dopo due mesi dal trattamento chirurgico, si è osservata una nuova ripresa di malattia; sulla base delle attuali indicazioni dell'Aiom, la paziente ha avviato tratta-

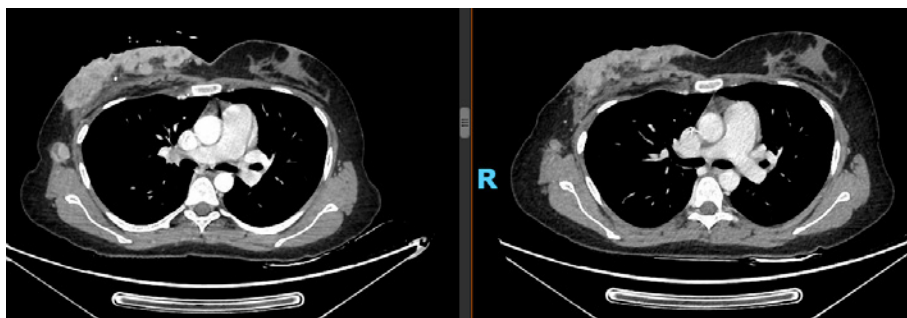


Figura 1. TCTB prima di avviare sacituzumab govitecan (sinistra) e dopo 4 cicli (destra).

mento sistemico di prima linea con atezolizumab-nab-paclitaxel secondo lo studio IMpassion130^{11,12} e contemporaneamente è stata richiesta sul tessuto operatorio la valutazione del PD-L1 risultata positiva >1%. Dopo 4 cicli, nuova progressione locale e comparsa di multiple linfadenomegalie per cui è stata avviata seconda linea con SG secondo le evidenze dello studio ASCENT⁴.

Nonostante il decorso clinico e le caratteristiche della neoplasia, il trattamento con SG ha permesso di ottenere un buon controllo della malattia e ha migliorato la qualità di vita della paziente, con una completa risoluzione della sintomatologia dolorosa che la paziente lamentava all'avvio del trattamento di seconda linea.

Nella nostra paziente il trattamento è stato globalmente bene tollerato. L'avvio di una adeguata profilassi antiemetica con antagonisti del recettore della neurochinina 1 (NK1) in associazione ad antagonista selettivo dei recettori 5-HT₃ a lunga emivita e terapia corticosteroidica ha permesso di controllare l'emesi in modo efficace tanto che la paziente ha riferito soltanto occasionali episodi di nausea G1 nei 2-3 giorni seguenti la somministrazione di SG. Inoltre, la paziente durante il trattamento con SG ha assunto in profilassi fattori di crescita granulocitari. L'indicazione ad avviare direttamente profilassi primaria con GCSF era stata valutata in relazione all'estensione cutanea di malattia che all'esame obiettivo si presentava in forma di lesioni eritematose e crostose con secrezione siero-ematica. Inoltre, la paziente durante i precedenti trattamenti aveva sviluppato neutropenia che aveva già in passato necessitato dell'avvio di terapia con GCSF. In corso di terapia adiuvante, infatti, è stata necessaria la sospensione di carboplatino per neutropenia G3 e anemia G2, e durante il trattamento con atezolizumab-nab-paclitaxel la paziente ha riportato neutropenia G2 per cui è stato necessario applicare riduzione del dosaggio e successivo utilizzo di GCSF¹³.

Il caso conferma il beneficio clinico e l'efficacia del trattamento con SG; in particolare, sottolinea il buon controllo della malattia caratterizzata da un andamento rapido e progressivo e un buon controllo dei sintomi e una buona gestione delle eventuali tossicità con un miglioramento della qualità di vita.

Conflitto di interessi: MVB ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. Le altre autrici dichiarano 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. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv048.
2. Plasilova ML, Hayse B, Killelea B, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4614.
3. Cortesi L, Dieci MV, Gori S, Mantoan C, Miglietta F (a cura di). Carcinoma mammario metastatico triplo negativo: quali novità nel 2021? Rete Oncologica Pazienti Italia 2021. Disponibile su: <https://lc.cx/-vif55> [ultimo accesso 20 giugno 2024].
4. Bardia A, Hurvitz S, Tolaney S, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. *Sacituzumab* govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-341.
5. Bardia A, Rugo H, Tolaney S, et al. Final results from the randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression. *J Clin Oncol* 2024; 42: 1738-44.
6. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987; 39: 119-21.
7. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a metaanalysis of data. *South Med J* 2003; 96: 164-7.
8. Mordenti C, Peris K, Fargnoli MC, et al. Cutaneous metastatic breast carcinoma: a study of 164 patients. *Acta Dermatoven APA* 2000; 9: 143-8.
9. Helm T, Lee TC. Dermatologic manifestations of metastatic carcinomas. *Medscape* 2016: 1101058.
10. Linee guida AIOM. Neoplasie della mammella. Edizione 2021. Disponibile su: <https://lc.cx/qqJUmH> [ultimo accesso 20 giugno 2024].
11. Linee guida AIOM. Carcinoma mammario avanzato. Edizione 2023. Disponibile su: <https://lc.cx/zWzfxH> [ultimo accesso 20 giugno 2024].
12. Schmid P, Adams S, Rugo H et al.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
13. Linee guida AIOM. Gestione della tossicità ematopoietica. Edizione 2018. Disponibile su: <https://lc.cx/3w0BTc> [ultimo accesso 20 giugno 2024].

Indirizzo per la corrispondenza:

Ilaria Portarena

Oncologia Medica

Policlinico "Tor Vergata"

Viale Oxford 81

00133 Roma

E-mail: ilaria.portarena@ptvonline.it