

TNBC in stadio avanzato: il viaggio di una paziente, dalle opzioni standard alla nuova era degli ADC

LAURA IEZZI¹

¹Uosd Day Hospital oncologico Giulianova - Sant'Omero, PO Maria SS. dello Splendore, Giulianova (Teramo).

Pervenuto il 1° maggio 2024. Accettato il 10 maggio 2024.

Riassunto. Nell'ambito delle neoplasie mammarie, il carcinoma della mammella triplo negativo (TNBC) continua a essere il sottotipo molecolare a maggiore aggressività e dunque rappresenta una sfida per l'identificazione della relativa gestione terapeutica ottimale. A causa della mancanza di target molecolari "tradizionali", per decenni, il trattamento sistemico è stato caratterizzato dall'uso dei classici farmaci citotossici. Negli ultimi anni, è stato dimostrato come il TNBC non sia costituito da una singola patologia priva di caratteristiche specifiche, ma da diverse entità con distinte alterazioni genetiche, istologiche e cliniche. Tale consapevolezza ha consentito, pertanto, di ottimizzare e migliorare il trattamento della malattia, con l'approvazione di molteplici agenti anti-tumorali, tra i quali gli anticorpi farmaco coniugati (ADC). Il caso clinico che presentiamo illustra il "viaggio" di una paziente affetta da TNBC in fase metastatica, delle scelte terapeutiche effettuate tra le opzioni disponibili negli anni, ovvero tra le possibilità standard e le strategie innovative.

Parole chiave. Anticorpo farmaco coniugato, carcinoma mammario triplo negativo, carcinoma mammario triplo negativo metastatico, sacituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC), così definito perché caratterizzato dall'assenza di espressione dei recettori ormonali per estrogeni e progesterone e dell'HER-2, costituisce circa il 10-20% di tutti i tumori mammari, e rappresenta il sottotipo dotato di maggiore aggressività con elevato rischio di recidiva e metastasi a distanza negli stadi precoci e con la più bassa sopravvivenza negli stadi avanzati^{1,2}.

Considerando tale definizione, i farmaci chemioterapici citotossici hanno rappresentato per decenni il cardine del trattamento sistemico di questo sottogruppo tumorale.

Tuttavia, la migliore conoscenza della biologia molecolare del TNBC, orientata non sull'assenza dei "target" tradizionali, ma sulla possibile presenza di nuovi biomarcatori, ha consentito lo sviluppo e l'applicazione di nuovi agenti antitumorali che hanno modificato in maniera significativa la storia naturale della patologia e sono destinati a ridisegnare l'algoritmo terapeutico del TNBC in ogni fase della malattia³.

TNBC, stage IV: a patient's journey, from standard options to the new era of ADC.

Summary. Triple-negative breast cancer (TNBC) continues to be the most aggressive molecular subtype of breast cancer and the optimal therapeutic management is still a challenge. Due to the lack of "traditional" molecular targets, for decades, systemic treatment has been characterized by the use of classic cytotoxic drugs. In recent years, it has been proved that TNBC is not represented by a single pathology lack of specific features, but of different entities with distinct genetic, histological and clinical alterations. This allowed to optimize and improve the therapeutic management of the disease, with the approval of multiple anti-tumor agents, including antibody-drug conjugates (ADC). The clinical case we present illustrates the "journey" of a patient affected by metastatic TNBC, of the therapeutic choices made among the options available over the years, from the standard options to the innovative strategies.

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

Il caso clinico che presentiamo dimostra come l'approvazione dei nuovi agenti terapeutici, in particolare l'anticorpo farmaco coniugato (ADC) sacituzumab govitecan (SG), abbia cambiato la storia di una paziente, affetta da TNBC in fase avanzata e pretrattata con i principali farmaci ritenuti potenzialmente attivi.

Caso clinico

La storia oncologica della nostra paziente si riferisce a una donna, in assenza di comorbidità rilevanti, alla quale è stata diagnosticata una neoplasia mammaria all'età di 66 anni.

Nel novembre del 2016, la paziente è stata sottoposta a un intervento chirurgico di quadrantectomia della mammella destra e contestuale asportazione del linfonodo sentinella omolaterale, per un carcinoma duttale infiltrante Luminal B-like, pT1c pN0, (IHC: Ki67 40%, RE 80%, RPg 50%, G2, HER2 2+, FISH non amplificata). Sfortunatamente gli esami di stadiazione hanno mostrato la presenza di secondarismi epatici sincroni.

Per tale patologia, la paziente ha praticato, in accordo alle linee guida del momento, 4 cicli di chemioterapia secondo schema bevacizumab d1,15 in associazione a paclitaxel d1,8,15 q28 ed è stata successivamente rivalutata, con evidenza di risposta parziale al trattamento.

Dopo il IV ciclo, a causa di tossicità neurosensoriale (ipoacusia), ha proseguito terapia di mantenimento con bevacizumab in associazione a letrozolo 2,5 mg, con sostanziale stabilità di malattia fino al febbraio 2018, quando è stata evidenziata progressione epatica.

Per tale ragione, è stata sottoposta a resezione radicale delle localizzazioni secondarie epatiche (S4a-8, S3, S5-4b), unica sede di malattia, con esame istologico definitivo positivo per metastasi da TNBC, HER-2 low (IHC: ER 0, PR 0, Ki67 60%, HER2 2+ ISH negativa). Dunque il profilo molecolare delle lesioni secondarie epatiche e della neoplasia primitiva risultava essere discordante.

In attesa dell'espletamento dell'iter chirurgico, è stato introdotto trattamento sistemico con fluoropirimidine orali, che ha mostrato la parziale riduzione dimensionale delle lesioni epatiche in pochi mesi.

In seguito all'epatectomia destra, la paziente ha proseguito trattamento sistemico con fluoropirimidine orali, per circa 3 anni, ovvero fino al giugno 2021, eseguendo periodiche rivalutazioni strumentali e trattamenti loco-regionali con RT stereotassica sulle sedi di oligoprogressione riscontrate (ossee, linfonodali, epatiche).

Nel giugno 2021, per il riscontro di progressione epatica, è stata intrapresa nuova linea di chemioterapia secondo schema nab-paclitaxel d1,8 q21, con buon controllo della malattia.

È stata, inoltre, condotta l'analisi molecolare secondo il profilo Foundation One, che ha indicato la presenza di una mutazione AKT3 equivoca e mutazione TP53/S127P, oltre a confermare l'assenza di mutazione patogenetica a carico dei geni BRCA1/2, indagine risultata negativa anche per il test germline.

A fine gennaio 2022, a causa di sensibile incremento di CA 15-3, CA 125 e CEA, è stata eseguita rivalutazione strumentale anticipata, che ha mostrato l'aumento numerico e dimensionale delle lesioni secondarie epatiche.

In considerazione del profilo molecolare discordante tra la neoplasia primitiva e le localizzazioni secondarie, è stata eseguita un'ulteriore biopsia epatica, anch'essa suggestiva per la presenza di TNBC HER-2 low.

Alla luce della progressione clinica e strumentale di malattia, e dei dati disponibili in quel momento circa l'efficacia del SG nel TNBC in fase metastatica, la paziente è stata inserita nel programma di Uso nominale del farmaco, in attesa dell'autorizzazione.

Tuttavia non essendo possibile un accesso rapido al farmaco a causa dell'elevato numero di richieste, sono state intraprese ulteriori linee tradizionali tra le quali: antraciclina, gemcitabina ed eribulina, senza segni di risposta.

In corso di eribulina la paziente ha mostrato chiari segni di progressione biochimica e clinica e di alterazione della funzionalità epatica.

Nell'agosto 2022, grazie alla provvidenziale approvazione dagli enti regolatori (GU del 09/08/2022) della rimborsabilità del SG in questo setting di pazienti, è stato finalmente possibile intraprendere tale trattamento.

Pertanto, la paziente ha praticato dal 26/08/2022, SG 10 mg/kg, schedula d1,8 q21, con buona tollerabilità, beneficio clinico, sensibile e significativa risposta biochimica e di funzionalità epatica.

In particolare solo dopo 3 cicli è stata ottenuta risposta biochimica (figura 1) e consensuale risposta strumentale:

- 26/08/2022: CEA 131 CA 125 520 CA 15-3 2419, valori basali per il trattamento SG;
- 04/11/2022: CEA 14,7 CA 125 124 CA 15-3 212, valori dopo 3 cicli di trattamento con SG.

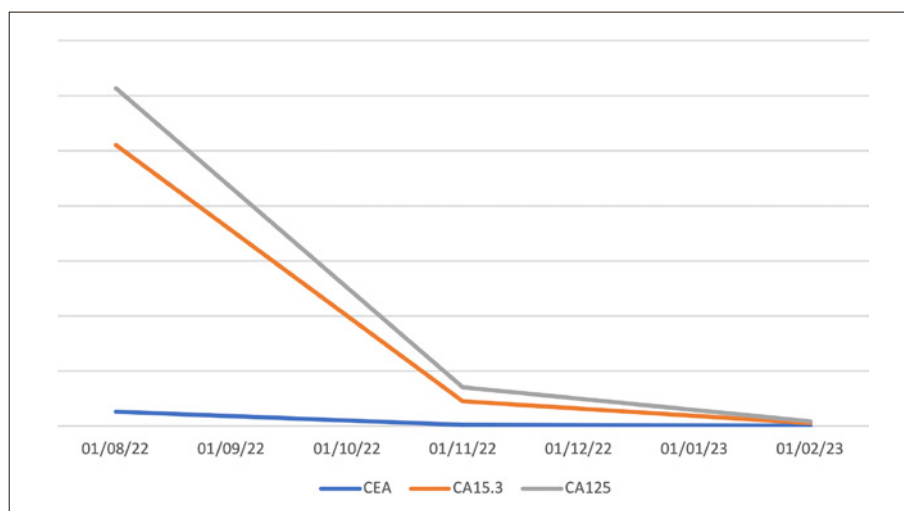


Figura 1. Andamento dei valori sierici di CEA, CA 15-3 e CA 125 in corso di SG.

La PET-TC e la RM epatica eseguite a ottobre 2022 hanno evidenziato risposta clinica completa a carico del fegato e risposta a carico delle linfadenopatie in sede peritoneale, con assenza di attività metabolica a carico di tutte le localizzazioni note (figure 2 e 3).

Il trattamento è stato ben tollerato, gli eventi avversi verificatisi sono stati gestiti, senza la necessità di posticipare alcun ciclo o di modificare la dose del farmaco.

In particolare è stata riscontrata leucopenia G3 al d15 del I ciclo, risolta con l'uso di G-CSF, nausea moderata in d2-3-4 per la quale è stata inserita profilassi antiemetica domiciliare oltre a quella prevista dalla scheda tecnica del farmaco.

Nel centro è possibile utilizzare il dispositivo di refrigerazione del cuoio capelluto per la prevenzione dell'alopecia, tuttavia nonostante il posizionamento dello stesso, la paziente ha presentato un'alopecia completa.

Ulteriori eventi avversi riferiti sono stati: disgeusia G1-2 e alterazione del visus. Non si sono verificati durante il trattamento episodi di diarrea.

La paziente ha proseguito il trattamento con SG per un totale di 19 cicli complessivi, mantenendo la risposta ottenuta fino a ottobre 2023, quando è stata riscontrata ripresa epatica di malattia.

Al momento della progressione è stato deciso di intraprendere trattamento con docetaxel q21 con iniziale risposta biochimica e di funzionalità epatica.

Da gennaio 2024 è disponibile un'ulteriore opzione terapeutica per le pazienti affette da TNBC metastatico HER-2 low, l'ADC trastuzumab deruxtecan (T-DXd), pertanto terremo in considerazione tale possibilità qualora necessaria.

Discussione

L'algoritmo terapeutico del TNBC metastatico continua a essere una sfida per il clinico, tuttavia le nuove

opzioni disponibili aprono uno scenario nuovo e inaspettato di efficacia e di cura per le nostre pazienti.

Il caso clinico presentato dimostra come questa patologia mostri sfaccettature misteriose e forse a noi ancora sconosciute.

In particolare la malattia della nostra paziente ha presentato un'eterogeneità biologica intrinseca sin dalla diagnosi, a causa della discordanza tra il sottotipo molecolare della neoplasia primitiva (Luminal-B HER-2 negativo) e le localizzazioni secondarie epatiche sincrone (triplo negativo, HER-2 low).

Questo ci ha permesso di utilizzare, nella nostra strategia di cura, sia trattamenti loco-regionali sia diversi agenti antitumorali, da quelli più tradizionali, agli agenti biologici, fino all'approdo all'ADC SG.

Il SG è il primo ADC approvato per il TNBC. Esso combina l'anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'antigene di superficie delle cellule trofoblastiche (Trop-2), sacituzumab, a un inibitore della topoisomerasi I, SN38, attraverso un linker idrolizzabile⁴⁻⁶.

Come noto l'antigene di superficie Trop-2 risulta over-espresso nell'80-90% dei TNBC, ciò conferisce particolare aggressività alle cellule tumorali, oltre che resistenza ai trattamenti sistemici^{7,8}.

Lo studio clinico di fase III ASCENT, che ha condotto alla registrazione del SG nel TNBC in fase metastatica, ha dimostrato un'efficacia significativa in termini di sopravvivenza libera da progressione della malattia (PFS), sopravvivenza globale (OS) e qualità della vita (QoL) nelle pazienti affette da TNBC metastatico pretrattate⁹.

I dati di letteratura sono stati poi confermati da studi clinici di real-life che hanno incluso pazienti meno selezionate, e anche il nostro caso dimostra come tale agente terapeutico abbia consentito di ottenere una risposta completa di malattia, in presenza di metastasi viscerali e contestuale alterazione degli indici di funzionalità epatica alla data dell'inizio del trattamento.



Figura 2. Imaging TC pre SG.



Figura 3. Imaging RM dopo 3 cicli di SG.

In considerazione del profilo molecolare predominante della neoplasia della paziente (TNBC HER-2 low), un'ulteriore opzione terapeutica che potremmo proporre sarà l'altro ADC a oggi approvato, ovvero il T-DXd, che utilizza un anticorpo anti HER-2 legato all'exatecano deruxtecan, anch'esso inibitore della topoisomerasi I¹⁰.

Sebbene i bersagli anticorpali (Trop-2 e HER2) e le strutture dei composti siano diversi, entrambi gli ADC sono legati a un inibitore della topoisomerasi I e al momento l'entità dell'efficacia relativa alla giusta sequenza di utilizzo dei due farmaci non è nota.

Quello che renderà più chiaro l'iter da intraprendere, sarà comprendere i meccanismi alla base della resistenza alla classe di farmaco.

Dati preliminari suggeriscono per entrambi gli ADC che i principali meccanismi instauratisi possono essere ascrivibili alla ridotta espressione del target anticorpale e allo sviluppo di resistenze all'agente citotossico¹¹.

I dati disponibili sono, a oggi, insufficienti per determinare il prevalente meccanismo di resistenza per ciascun farmaco, il che avrà implicazioni significative relative alla strategia terapeutica ottimale. Per esempio, se ipotizziamo che la resistenza al SG sia in gran parte mediata dalla ridotta espressione di Trop-2, l'uso di SG, e successivamente del T-DXd, potrebbe essere una sequenza terapeutica ragionevole. Se ipotizziamo, alternativamente, lo sviluppo di resistenze all'inibitore della topoisomerasi I, non sappiamo quale sia la strategia migliore da considerare.

Un'ulteriore e dovuta riflessione riguarda la possibilità di accesso ai farmaci in attesa di approvazione; infatti, per la nostra paziente, sono intercorsi circa 6 mesi dal momento della reale necessità di cura e il trattamento con SG, nonostante i dati di efficacia fossero disponibili e noti alla comunità scientifica da tempo.

Il periodo, come noto, è inevitabilmente riconducibile all'iter previsto dagli enti regolatori, ma non sempre una malattia in progressione e con le caratteristiche biologiche di aggressività come il TNBC metastatico ci consente di attendere questo lasso di tempo, un tempo che può significare "vita" per i nostri pazienti.

Conclusioni

Il TNBC è tutt'ora considerato il sottogruppo molecolare a più spiccata aggressività tra i tumori della mammella, sia in termini di recidiva che di sopravvivenza per la malattia in stadio avanzato.

Grazie alla più approfondita conoscenza della biologia molecolare di tale patologia, a oggi sono disponibili nuove opzioni terapeutiche che cambie-

ranno radicalmente le possibilità di cura delle nostre pazienti.

Fra queste, l'utilizzo degli ADC rappresenta un'innovativa e promettente strategia terapeutica.

Il caso clinico descritto dimostra come l'utilizzo dell'ADC SG abbia permesso il raggiungimento del controllo e della risposta clinica completa di malattia, in una paziente affetta da TNBC in fase metastatica, pluritrattata e in crisi viscerale all'inizio del trattamento, risposta mantenuta per circa 13 mesi, risultato non raggiungibile con i trattamenti tradizionali.

Nell'arco temporale descritto, grazie alla ricerca in ambito clinico e traslazionale, il TNBC è stato inaspettatamente e completamente stravolto a partire dalla caratterizzazione patologico-molecolare alle possibilità terapeutiche; questa considerazione non può che condurre il pensiero verso quelle pazienti che non hanno potuto assistere a tale cambiamento, come spesso accade in ambito oncologico.

Il nostro caso clinico dimostra che la possibilità di accesso a trattamenti innovativi con comprovata efficacia possa modificare la storia naturale anche in una malattia con spiccata aggressività, e questo si traduce in tempo di cura e di vita per i nostri pazienti.

Al momento sono disponibili ulteriori possibilità terapeutiche per il TNBC in fase metastatica e solo il futuro ci permetterà di comprendere la loro giusta collocazione e sequenza.

Conflitto di interessi: l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

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; 13: 4429-34.
2. Haffty BG, Yang Q, Reiss M et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-7.
3. Leon-Ferre RA, Goetz MP. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer. *BMJ* 2023; 381: e071674.
4. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-trop-2/SN-38 antibody-drug conjugate: characterization and efficacy in pancreatic, gastric, and other cancers. *Bioconjug Chem* 2015; 26: 919-31.
5. Goldenberg DM, Sharkey RM. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 871-85.

6. Nagayama A, Vidula N, Ellisen L, Bardia A. Novel antibody-drug conjugates for triple negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920915980.
7. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget* 2018; 9: 28989-29006.
8. Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth. *Oncogene* 2013; 32: 222-33.
9. Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, 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.
10. 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.
11. Collins DM, Bossenmaier B, Kollmorgen G, Niederfellner G. Acquired resistance to antibody-drug conjugates. *Cancers* 2019; 11: 394.