

Quando il tumore cambia volto: la re-biopsia come chiave di volta terapeutica nel tumore mammario metastatico

MARIA SILVIA CONA¹, ANNA RITA GAMBARO¹, MATTEO DE MONTE¹, NICLA MARIA LA VERDE¹

¹Ospedale universitario Luigi Sacco, Asst Fatebenefratelli Sacco, Milano.

Pervenuto il 2 aprile 2026. Accettato il 7 aprile 2026.

Riassunto. Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta circa il 10-15% di tutte le diagnosi di tumore al seno. Il trattamento di questa neoplasia ha da sempre rappresentato una grande sfida, sia per la sua biologia particolarmente aggressiva sia per l'assenza di valide opzioni terapeutiche, derivante dall'assenza di bersagli molecolari, fattori fortemente impattanti sulla prognosi. Negli ultimi anni la storia naturale di questo tumore è stata rivoluzionata dall'introduzione nell'armamentario terapeutico di nuovi farmaci come immunoterapia, PARP inibitori e anticorpi farmaco coniugati (ADC). Il caso descritto racconta la storia di una donna che ha esordito con tumore mammario luminale, virato poi verso un fenotipo triplo negativo. La paziente, una donna di 75 anni, a gennaio 2020 è stata sottoposta a mastectomia + dissezione ascellare per un CDI multifocale pT2(m)N1M0, luminal B-like (ER: 95%, PgR: 0%, Ki67: 42%, HER2: 0). Successivamente ha ricevuto 4 cicli di chemioterapia adiuvante con TC (docetaxel + ciclofosfamide) e al termine ha avviato ormonoterapia con letrozolo. A distanza di circa due anni, la paziente sviluppa una recidiva cutanea. Nonostante il mantenimento del fenotipo luminale (seppure con ridotta espressione ormonale), i trattamenti con fulvestrant e abemaciclib prima, e capecitabina poi, hanno un'efficacia limitata. Un passaggio cruciale è avvenuto nel marzo 2023: a fronte di una progressione locale del tumore, una nuova biopsia documenta il viraggio a un fenotipo triplo negativo. La paziente viene candidata a sacituzumab govitecan, ottenendo un lungo controllo di malattia con una PFS di circa 14 mesi, la più lunga nell'intero percorso metastatico. Seguono ulteriori linee di chemioterapia con adriamicina, paclitaxel (risposta metabolica completa, sospeso per neuropatia), gemcitabina (migliore risposta: stabilità di malattia) e infine eribulina, tuttora in corso. Questo caso sottolinea la necessità di ricaratterizzazione del tumore alla recidiva o in presenza di rapida progressione, al fine di poter offrire alle pazienti il trattamento più adeguato al contesto biologico di quello specifico momento del percorso di cura.

Parole chiave. Biopsia, sacituzumab govitecan, triplo negativo, tumore mammella metastatico.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta circa il 10-15% di tutte le diagnosi di tumo-

When the tumour changes its nature: re-biopsy as a cornerstone of treatment in metastatic breast cancer.

Summary. Triple-negative breast cancer (TNBC) represents approximately 15% of all breast cancer diagnoses. Its heterogeneity and absence of targetable receptors make treatment particularly challenging, and it is burdened by a worse prognosis than other breast cancer subtypes. The natural history of this tumor has been revolutionized in the last years due to the introduction of new drugs into the TNBC therapeutic scenario, such as immunotherapy, PARP inhibitors and antibody-drug conjugates (ADCs). This is the history of a woman who initially presented with luminal breast cancer, which subsequently shifted toward a triple-negative phenotype. The patient, a 75-year-old woman, underwent a mastectomy and axillary dissection in January 2020 for a multifocal invasive ductal carcinoma (pT2(m)N1M0), initially characterized as a Luminal B-like phenotype (ER: 95%, PgR: 0%, Ki67: 42%, HER2: 0). She underwent to adjuvant treatment with TC (docetaxel + cyclophosphamide x 4 cycles) followed by endocrine therapy with letrozole. Approximately two years later, the patient developed a cutaneous recurrence. Despite maintaining a luminal phenotype (albeit with reduced hormone receptor expression), subsequent treatments with fulvestrant plus abemaciclib, and capecitabine later, showed limited efficacy (PFS: 4 and 6 months, respectively). A critical turning point occurred in March 2023: following local disease progression, a new biopsy documented a phenotypic switch to triple-negative breast cancer. Following this re-characterization, sacituzumab govitecan was started, achieving prolonged disease control with 14 months of PFS approximately, the best result in her entire metastatic history. Subsequent lines of chemotherapy included adriamycin, weekly paclitaxel (which achieved a complete metabolic response but was discontinued due to neuropathy), gemcitabine (best response: stable disease). The patient is currently receiving eribulin. This clinical report underscores the necessity of re-characterizing the tumor at the time of recurrence or in case of rapid progression, in order to offer patients the most appropriate treatment tailored on the specific biological context of their disease.

Key words. Biopsy, metastatic breast cancer, sacituzumab govitecan, triple negative.

re al seno. Il trattamento di questa neoplasia ha da sempre rappresentato una grande sfida, sia per la sua biologia particolarmente aggressiva sia per l'assenza di valide opzioni terapeutiche, derivante dall'assenza di bersagli molecolari, fattori fortemente impattanti

sulla prognosi. Storicamente, con la sola chemioterapia, la sopravvivenza libera da progressione mediana (mPFS) nella malattia avanzata variava da 1,7 a 3,7 mesi, mentre la sopravvivenza globale mediana (mOS) era di circa 10-13 mesi¹. Negli ultimi anni, la storia naturale del TNBC è cambiata grazie all'avvento dell'immunoterapia, prima nel setting avanzato^{2,3} e più recentemente anche nel setting precoce⁴, e allo sviluppo di nuovi anticorpi farmaco coniugati (ADC)⁵, che hanno contribuito a migliorare sensibilmente le prospettive di sopravvivenza delle donne affette da questo tipo di tumore mammario. Un altro importante passo è stato l'avvento dei PARP inibitori nelle pazienti portatrici di mutazioni di BRCA 1 e 2⁶. L'ampliamento dell'armamentario terapeutico disponibile per la gestione dei tumori mammari, nei diversi setting e sottotipi biologici, rende necessaria sempre di più una corretta caratterizzazione della malattia, attraverso profilazione genomica e/o re-biopsia, al fine di poter seguire il dinamismo evolutivo della neoplasia e poter offrire, nei diversi momenti del percorso di cura, la terapia più appropriata alle nostre pazienti.

Il caso clinico presentato esemplifica in modo paradigmatico questo concetto di evoluzione fenotipica di un carcinoma mammario che, adeguatamente intercettata, si è trasformata in un'opportunità terapeutica importante per la paziente.

Caso clinico

La paziente è una donna di 75 anni, in buone condizioni generali e senza particolari comorbidità, eccetto un'ipertensione arteriosa in controllo farmacologico. Familiarità per carcinoma della mammella (una zia materna a 50 anni).

Per riscontro a una mammografia di screening di una neoformazione al seno destro, a gennaio 2020 la paziente è stata sottoposta a mastectomia destra + dissezione ascellare. L'esame istologico definitivo dimostrava un carcinoma duttale invasivo multifocale, ER: 95%, PgR: 0, Ki67: 42%, Her2: 0, G3 pT2(m)N1 (3/38) M0. Alla luce dello stadio e delle caratteristiche biologiche della malattia asportata, la paziente ha eseguito una chemioterapia adiuvante secondo schema TC (docetaxel + ciclofosfamide) x 4 cicli e ha avviato successiva terapia ormonale con letrozolo. A distanza di circa due anni (04/2022), comparsa di recidiva a livello cutaneo, accertata istologicamente; l'esame istologico confermava il fenotipo luminale della malattia, nonostante una riduzione della percentuale di espressione del recettore per gli estrogeni (ER: 28%, PgR: 0%, Ki67: 10%, Her2: 0). È stata eseguita una PET-FDG di ristadiatione che non ha mostrato metastasi a distanza. Pertanto, a maggio 2022 è stata avviata una prima linea di terapia con fulvestrant

+ abemaciclib. Dopo soli 4 mesi, si assisteva a una progressione prevalentemente locale di malattia, per cui è stato sospeso il trattamento in corso, e avviata nuova linea con capecitabina, con cui la malattia è rimasta sotto controllo fino a marzo 2023 (PFS: 6 mesi). A una rivalutazione clinica la parete toracica destra appariva diffusamente ispessita con presenza di nodularità in parte ulcerate e in parte crostose. Tenuto conto della scarsa responsività della malattia ai trattamenti eseguiti, è stata ripetuta una biopsia cutanea che ha mostrato perdita di espressione di ER e PR, ki67 21%, Her2: 0 (figura 1).

Tenuto conto del nuovo profilo biologico e del viraggio a un fenotipo triplo negativo, la paziente in data 29/03/2023 veniva candidata a iniziare un ADC, il sacituzumab govitecan (SG)⁷. All'avvio della terapia la paziente aveva 78 anni e un PS (ECOG): 1. Alla luce della presenza di un TNBC, è stata eseguita inoltre valutazione genetica che non ha dimostrato la presenza di mutazioni germinali di BRCA 1/2.

Alla prima rivalutazione di malattia, dopo soli 3 cicli di terapia, la PET-FDG ha documentato una risposta parziale delle lesioni cutanee e linfonodali, risposta che è apparsa ancora più marcata alla successiva PET di ottobre 2023 (ulteriore riduzione metabolica delle note aree cutanee di ipercaptazione in regione mammaria destra, SUVmax 4,1 vs 4,6, e riduzione metabolica e dimensionale dei piccoli linfonodi ascellari di sinistra).

Il trattamento è stato complessivamente ben tollerato, eccetto che per neutropenia G3 dopo il primo ciclo, per cui è stato introdotto supporto con G-CSF in profilassi, e occasionale nausea.

Alla PET TC di 05/2024, dopo 15 cicli di terapia, si evidenziavano un aumento della captazione a livello dei tessuti cutanei della regione mammaria destra e la comparsa di captazioni di dubbia natura su linfonodi ascellari bilateralmente.

Veniva quindi sospeso il SG (PFS: 14 mesi) e intrapresa ulteriore linea di terapia con adriamicina settimanale, proseguita per poco più di un mese a causa di un rapido peggioramento dell'estensione e dell'ulcerazione dei noduli cutanei, soprattutto a livello della parete toracica destra. A giugno 2024 la paziente ha iniziato paclitaxel settimanale, proseguito fino a dicembre 2024, quando, nonostante la buona efficacia (best response - BR: risposta metabolica completa), il chemioterapico veniva sospeso per tossicità neurologica (neuropatia), e sostituito da gemcitabina. Da gennaio a settembre 2025 sono stati effettuati 7 cicli di chemioterapia (BR: stabilità di malattia). Alla rivalutazione clinica di ottobre 2025 appariva evidente la comparsa di tre noduli in sede sottoclaveare destra e di una lesione sottomammaria destra, per cui si modificava la terapia e si iniziava nuova linea con eribulina, tuttora in corso (figura 2).

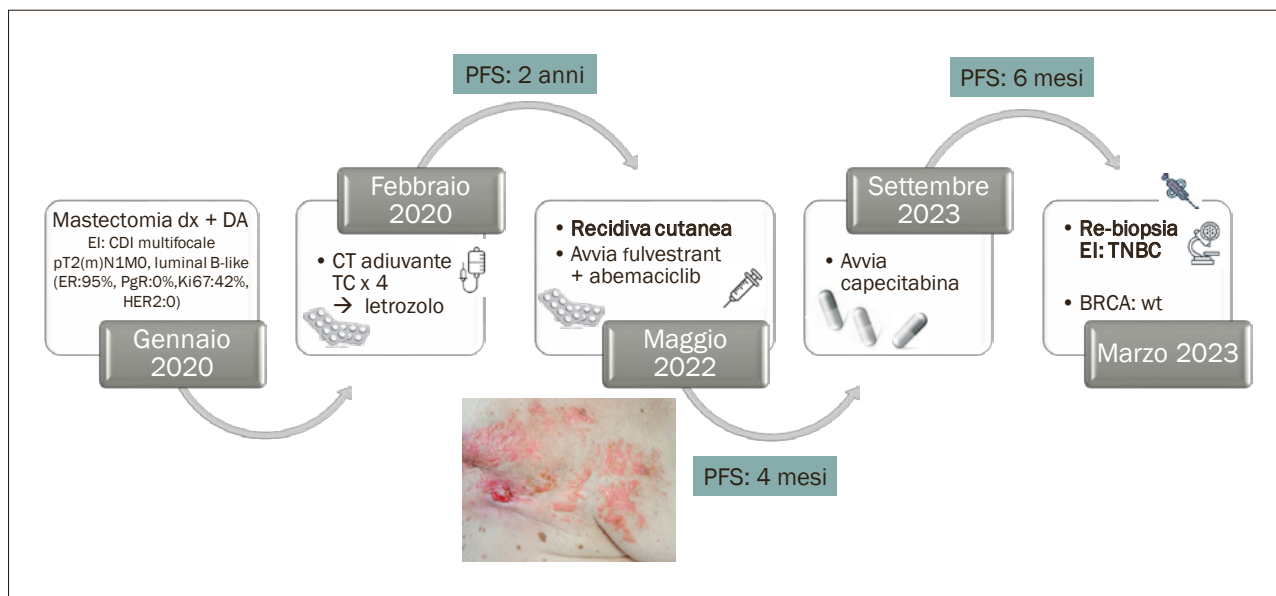


Figura 1. Percorso di cura della paziente da gennaio 2020 a marzo 2023.

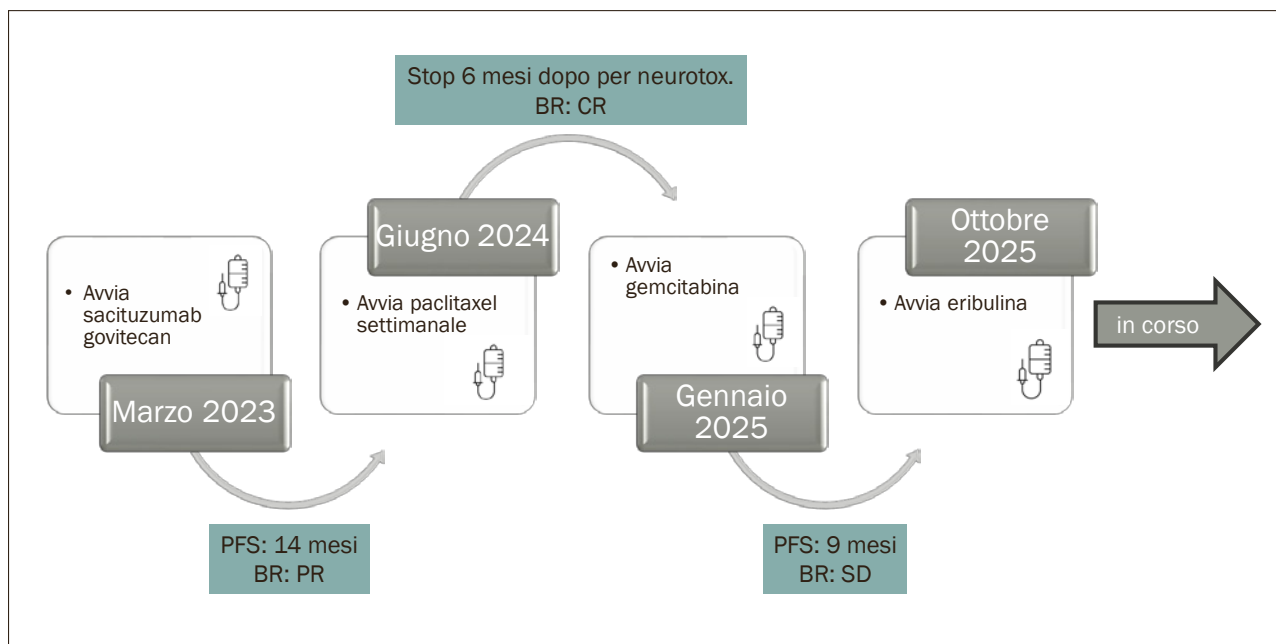


Figura 2. Percorso di cura della paziente da marzo 2023 a ottobre 2025.

Discussione e conclusioni

Il caso descritto racconta la storia di una donna che ha esordito con tumore mammario luminale, virato poi verso un fenotipo triplo negativo.

Questo intrigante fenomeno in letteratura è riportato in circa il 10-20% dei casi. Le basi biologiche che possono spiegarlo sono molteplici e includono, per esempio, la selezione clonale sotto la pressione terapeutica

dei farmaci endocrini, mutazioni di *ESR1* (presenti nell'1% dei tumori primitivi ma nel 20-40% delle metastasi dopo endocrinoterapia), alterazioni epigenetiche dei modificatori della cromatina come *KMT2C* e mutazioni inattivanti di *ARID1A* che promuovono il rimodellamento trascrizionale da profilo luminale a basale⁷.

Questo caso sottolinea un aspetto di estrema importanza ovvero la necessità di ricaratterizzare il tumore alla recidiva o in presenza di rapida progressione, per aggiornare il profilo biologico della malattia,

orientare la strategia di trattamento e offrire alle pazienti la terapia più adeguata al contesto biologico in quello specifico momento del percorso di cura.

La re-biopsia alla progressione, quando tecnicamente possibile, è fortemente raccomandata dalle linee guida internazionali e rappresenta un'esigenza clinica imprescindibile. Nel caso descritto si evince molto bene come la ripetizione della biopsia cutanea sia stata la chiave di volta poiché ha permesso di identificare il viraggio fenotipico e di riorientare la strategia terapeutica, aprendo la porta all'utilizzo di SG, un ADC che nel 2023 era approvato esclusivamente per i TNBC.

Nel percorso terapeutico della paziente, infatti, questo farmaco ha dato ottimi risultati sia in termini di efficacia (PFS di circa 14 mesi) sia di tollerabilità, anche se utilizzato in una donna anziana e già pretrattata con 2 linee di chemioterapia, CDK 4/6 inibitori e terapia ormonale.

Va segnalato che la PFS di 14 mesi ottenuta dalla paziente con SG è notevolmente superiore rispetto alla mediana riportata sia nello studio registrativo ASCENT⁸ (mPFS: 5,6 mesi) sia nei successivi studi condotti nel setting di real-life. Nello studio italiano SARELIFE^{9,10}, per esempio, condotto su una popolazione non selezionata di 121 pazienti, il dato di mPFS è risultato di 5,9 mesi, in linea con lo studio ASCENT. Alcune possibili spiegazioni alla discrepanza di outcome potrebbero essere il basso livello di Ki67 (21%) al momento del viraggio triplo negativo, suggerendo una biologia relativamente meno aggressiva, oppure la localizzazione prevalentemente cutanea della malattia, prognosticamente più favorevole rispetto alla coorte media dello studio ASCENT, in cui le pazienti avevano un maggiore coinvolgimento viscerale.

Una riflessione critica su quanto descritto nel caso clinico riguarda l'opportunità di eseguire una profilazione genomica (per esempio tramite NGS) già al momento della prima progressione, al fine di identificare potenziali alterazioni *actionables* e per personalizzare ulteriormente la strategia terapeutica.

L'ampliamento delle opzioni terapeutiche del TNBC, se da un lato permette di implementare gli outcome a lungo termine, dall'altro ci pone davanti a nuove sfide legate alla definizione delle corrette sequenze terapeutiche nonché alla gestione di nuove tossicità farmacologiche e finanziarie. Appare prioritario, pertanto, ottimizzare al massimo i trattamenti attraverso una corretta selezione delle pazienti.

Conflitto di interessi: MSC dichiara di aver avuto consulting/advisory role: Pfizer, Daiichi Sankyo, Lilly, Gentili, Accord, Elleva Pharma; speaker bureau: Gentili, Techdow; travel expenses: Pfizer, Sanofi, Bayer, Lilly, Gilead; research funding: Gilead; ha inoltre percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico. ARG ha avuto consulting/advisory role: Menarini, Elleva Pharma, Daiichi Sankyo, Pfizer, Novartis. NMLV ha avuto consulting/advisory role: Novartis, Pfizer, Roche, MSD, Astrazeneca, Eisai; speaker bureau: Pfizer, Roche, Gentili, Lilly, Gilead, Daiichi Sankyo; travel expenses: Pfizer, Roche, Gilead; research funding: GSK, Gilead. MDM dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

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

Bibliografia

1. Won KA, Spruck C. Triplenegative breast cancer therapy: current and future perspectives (Review). *Int J Oncol* 2020; 57: 1245-61.
2. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al.; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387: 217-26.
3. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-21.
4. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al.; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 810-21.
5. Keskinilic M, Sacks R. Antibody-drug conjugates in triple negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2024; 24: 163-74.
6. Jain A, Barge A, Parris CN. Combination strategies with PARP inhibitors in BRCA-mutated triple-negative breast cancer: overcoming resistance mechanisms. *Oncogene* 2025; 44: 193-207.
7. Schrijver WAME, Suijkerbuijk KPM, van Gils CH, van der Wall E, Moelans CB, van Diest PJ. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110: 568-80.
8. Bardia A, Hurlitz SA, Tolane SM, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
9. Cona MS, Florio E, Catania G, et al. SARELIFE study: safety and efficacy of sacituzumab govitecan (SG) in pretreated metastatic triple negative breast cancer (mTNBC): a multicentric, real-life study. *Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2024; 2024 Dec 10-13; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Clin Cancer Res* 2025; 31 (12 Suppl): Abstract nr P3-12-07.
10. Cona MS, Florio E, Ruggieri L, et al. Safety and efficacy of sacituzumab govitecan (SG) in pretreated metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) patients: an italian, multicentric, real-life study (SARELIFE): Abstract nr 5903. Presented as Poster at XXVI Congresso Nazionale AIOM 2024.