

Gestione clinica di paziente con carcinoma mammario non triplo negativo che si converte in un sottotipo triplo negativo alla recidiva

FRANCESCA POGGIO¹

¹Uoc Clinica di Oncologia medica, Irccs Ospedale Policlinico San Martino, Genova.

Pervenuto e accettato il 10 giugno 2024.

Riassunto. La gestione delle pazienti affette da tumore mammario in fase avanzata sta diventando sempre più complessa rispetto al passato, principalmente per via delle numerose innovazioni terapeutiche introdotte nello scenario terapeutico attuale. Al momento della diagnosi di malattia metastatica, come indicato dalle linee guida, è importante effettuare una biopsia delle sedi metastatiche al fine di ottimizzare le scelte e di ampliare le opzioni terapeutiche. Circa il 25-45% delle pazienti che sperimentano una recidiva del tumore primitivo perde l'espressione dei recettori ormonali: in questo contesto, dati solidi ci provengono da una sottoanalisi dello studio clinico randomizzato ASCENT, in cui il beneficio dalla terapia con l'anticorpo farmaco coniugato sacituzumab govitecan si conferma anche nelle forme di carcinoma mammario non triplo negativo alla diagnosi, che si convertono successivamente in un sottotipo triplo negativo. Il caso di seguito riportato è rappresentativo di questa situazione clinica.

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

Clinical management of a patient with non-triple-negative breast cancer who converts to a triple-negative subtype at recurrence.

Summary. The management of patients with advanced breast cancer is becoming increasingly complex compared to the past, mainly due to numerous therapeutic innovations introduced in the current therapeutic scenario. At the time of metastatic disease diagnosis, as indicated by the guidelines, it is important to perform a biopsy of the metastatic sites to optimize choices and expand therapeutic options. Approximately 25-45% of patients who experience a recurrence of the primary tumor lose hormone receptor expression: in this context, solid data comes from a subanalysis of the randomized clinical trial ASCENT, in which the benefit of a treatment with antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan is also confirmed in case of non-triple negative breast cancer at diagnosis that subsequently convert to a triple negative subtype. The case reported below is representative of this clinical situation.

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

Introduzione

Il panorama del trattamento del carcinoma mammario è in continua evoluzione, anche in fase metastatica. Al momento della recidiva del tumore mammario è suggerita dalle linee guida la biopsia della metastasi per una conferma istologica e per una rivalutazione delle caratteristiche biologiche, che possono discostarsi da quelle del tumore primitivo alla diagnosi. In particolare, ci può essere una perdita di espressione dei recettori ormonali nel 25-45% dei casi, e questo è imprescindibile per la definizione dell'algoritmo terapeutico.

Descriviamo qui di seguito il caso clinico di una paziente con diagnosi iniziale di carcinoma mammario con recettori ormonali altamente espressi, che alla recidiva si converte in un sottotipo triplo negativo.

Caso clinico

ANAMNESI FISIOLÓGICA E PATOLOGICA REMOTA

La paziente è una donna di 48 anni al momento della diagnosi, di professione casalinga, nullipara, in menopausa fisiologica da 4 anni, body mass index di 17.

Nell'anamnesi familiare la paziente riferisce due zie materne con carcinoma mammario in tarda età e uno zio materno con carcinoma prostatico.

Nella storia clinica si riporta uno stato di buona salute e assenza di terapie concomitanti.

ANAMNESI ONCOLOGICA: DIAGNOSI E STADIAZIONE

Nel settembre 2020 la paziente nota la presenza di un nodulo alla mammella di sinistra, a cui non presta

importanza, dilazionandone l'attenzione al proprio medico curante fino a gennaio 2021.

A febbraio 2021 la paziente effettua quindi una mammografia ed ecografia mammaria e ascellare bilaterale, con riscontro di nodulazione ai quadranti superiori di sinistra di nodulo discariocinetico di 45 mm e linfadenopatia ascellare sospetta omolaterale di 20 mm.

Viene quindi sottoposta a biopsia dei due reperti, con diagnosi istologica di carcinoma mammario infiltrante non special type, ER 60% PgR 30% Ki67 30% HER2-0, con secondarismi da carcinoma mammario a livello linfonodale.

Viene quindi completata la stadiazione locale con la risonanza magnetica mammaria bilaterale, che conferma la presenza di voluminosa nodulazione mammaria sinistra di 93x43 mm con associate plurime linfadenomegalie patologiche ascellari omolaterali.

In considerazione dello stadio clinico cT3N2, la paziente è sottoposta a stadiazione sistemica con tomografia computerizzata (TC) total body con mezzo di contrasto (mdc) e scintigrafia ossea che risultano negative per lesioni secondarie a distanza. Il caso viene quindi esaminato in discussione multidisciplinare, con indicazione a effettuare chemioterapia neoadiuvante con antracicline e taxani con schedula dose-dense e valutazione genetica.

FASE PRECOCE: CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE, CHIRURGIA, RADIOTERAPIA E TERAPIA ADIUVANTE

Al momento della prima visita oncologica nel marzo 2021, la paziente si presenta in buone condizioni generali, con performance status di 0 secondo la scala ECOG. La visita cardiologica e gli esami ematochimici non presentavano alterazioni di rilievo.

Da marzo ad agosto 2021 la paziente riceve quattro cicli di epirubicina e ciclofosfamide ogni 14 giorni, seguiti da 12 cicli di paclitaxel settimanale¹. Il trattamento è stato ben tollerato, riportando come eventi avversi correlati astenia G1 e alopecia G3.

Il risultato del test genetico era negativo per varianti patogenetiche a carico di BRCA1 e 2.

La paziente viene sottoposta a mastectomia nipple-sparing sinistra e dissezione linfonodale ascellare omolaterale, con esito istologico ypT3 (8cm) pN1a (3 linfonodi positivi su 8 asportati) ER 60% PgR 0% Ki67 5% HER2-1+.

Il caso viene nuovamente condiviso nell'ambito della discussione multidisciplinare dei tumori mammari, ponendo indicazione ad avviare, in caso di stadiazione sistemica negativa, radioterapia adiuvante loco-regionale e terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi in associazione ad abemaciclib.

La paziente effettua quindi una TC, negativa dal punto di vista oncologico, per cui avvia anastrozolo ed è poi sottoposta a radioterapia adiuvante della parete toracica sinistra e linfonodi loco-regionali in 15 sedute. Al termine del trattamento radioterapico, da novembre 2021 avvia anche abemaciclib 150 mg ogni 12 ore continuativamente.

La paziente manifesta plurimi episodi di diarrea G2 non responsiva a loperamide per cui si pone indicazione per la riduzione di dose a 100 mg ogni 12 ore, con migliorata tolleranza.

RECIDIVA DI MALATTIA

A novembre 2022, dopo 12 mesi dall'avvio della terapia endocrina adiuvante, la paziente si reca in ambulatorio riferendo astenia, algie in ipocondrio destro e dispepsia.

Viene sottoposta a esami ematochimici, che mostrano alterazione degli indici di funzionalità epatica G2 e un rialzo dei marcatori tumorali. A novembre 2022 viene sottoposta a TC total body, che risulta positiva per comparsa di numerose formazioni nodulari focali, confluenti, con diametro massimo di 60 mm.

Come indicato dalle linee guida, si concorda per eseguire una biopsia epatica per la conferma istologica e per la caratterizzazione molecolare delle lesioni secondarie epatiche, necessaria per la definizione del trattamento sistemico di prima linea². L'esame istologico della biopsia epatica risulta positivo per metastasi da carcinoma mammario, con un profilo molecolare differente rispetto al primitivo, in quanto risulta negativa l'espressione del recettore degli estrogeni, del progesterone, Ki67 60%, HER2 score 0.

Il quadro clinico, completato dalla TC total body con mdc, è quello di una recidiva precoce da carcinoma mammario (in corso di terapia endocrina adiuvante) con metastasi epatiche multiple diffuse a entrambi i lobi. Questa situazione, anche se poco frequente, rappresenta una situazione di gravità clinica, con pochi dati dalla letteratura scientifica a supporto.

TERAPIA SISTEMICA DI PRIMA LINEA

Alla luce della conversione a sottotipo triplo negativo, non associato a mutazione BRCA 1/2, senza espressione di PD-L1 (misurato sia con CPS che con SP142), e con un intervallo libero di malattia da precedente trattamento con taxani >12 mesi, si propone chemioterapia di prima linea con paclitaxel 90 mg/mq gg. 1, 8, 15 ogni 28 giorni. In considerazione dell'elevato carico di malattia viscerale epatica e della necessità di avere una rapida risposta, viene associata anche la terapia anti-angiogenica bevacizumab³. La paziente inizia quindi il trattamento a dicembre 2022.

TERAPIA SISTEMICA DI SECONDA LINEA

Ad agosto 2023, dopo 9 mesi di trattamento di prima linea, la paziente giunge in ambulatorio riferendo peggioramento delle condizioni cliniche, per cui si decide di anticipare la rivalutazione strumentale.

La TC total body con mdc evidenzia un quadro di progressione epatica, con un interessamento pressoché ubiquitario del parenchima epatico di nodulazioni secondarie, in assenza di localizzazioni extra-epatiche (figura 1).

Gli esami ematochimici mostravano un rialzo degli enzimi epatici di grado 1.

Sulla scorta dei risultati dell'analisi esploratoria dello studio ASCENT, che osservava un beneficio a favore dell'anticorpo farmaco coniugato sacituzumab govitecan (SG) rispetto alla monochemioterapia anche nel gruppo di pazienti con carcinoma mammario non triplo negativo alla diagnosi che si convertono successivamente in un sottotipo triplo negativo (PFS mediana: 4,6 vs 2,3 mesi [HR 0,48; 95% IC 0,32-0,72]), a settembre 2023 la paziente è stata avviata al trattamento con SG a dose standard di 10 mg/kg 1,8 ogni 21 giorni^{4,5}. Consigliamo alla paziente uso di probiotici e sintomatici in caso di alterazioni dell'alvo. La paziente viene edotta in particolare sulla possibilità di neutropenia e sulla necessità di consultare l'oncologo in caso di insorgenza di febbre.

La prima rivalutazione radiologica con TC total body con mezzo di contrasto viene programmata dopo due mesi di trattamento con SG. L'esame mostra risposta parziale, con riduzione numerica e dimensionale delle lesioni secondarie epatiche (figura 2).

TOLLERABILITÀ DEL TRATTAMENTO

La paziente tollera complessivamente bene la terapia.

Nel corso del secondo ciclo di trattamento, la paziente ci contatta riferendo comparsa di febbre (38.5), senza altri sintomi. Agli ematochimici riscontriamo leucopenia (leucociti=1200) e neutropenia G3 (n=700), senza incremento degli indici di flogosi e alterazioni significative all'esame urine e alla radiografia del torace. Si propone dunque una sospensione della terapia e viene avviata terapia antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico per 7 giorni con risoluzione completa del quadro clinico-laboratoristico.

Come da scheda tecnica, il trattamento viene ripreso con l'introduzione della profilassi secondaria con fattori di crescita per granulociti (G-CSF).

La terapia viene proseguita regolarmente senza ulteriori sospensioni né modificazioni di dose dei farmaci. La paziente non presenta ulteriori eventi avversi.

OUTCOME A LUNGO TERMINE

La paziente prosegue la terapia con SG a dose piena, con supporto di G-CSF, e viene sottoposta a TC total body con mdc nel marzo 2024: le lesioni secondarie epatiche risultano ulteriormente ridotte di dimensioni (figura 3).



Figura 1. TC total body di agosto 2023, che mostra interessamento pressoché ubiquitario del parenchima epatico di nodulazioni secondarie, in assenza di localizzazioni extra-epatiche.



Figura 2. TC a 2 mesi dall'avvio del trattamento con sacituzumab govitecan, che mostra una risposta parziale.



Figura 3. TC di rivalutazione di marzo 2024, con evidenza di ulteriore riduzione delle lesioni secondarie epatiche.

La paziente prosegue il trattamento, mantenendo risposta parziale di malattia alla TC effettuata a maggio 2024, e buone condizioni generali con esami ematici nei limiti di norma (neutropenia G1) a 8 mesi dall'inizio della terapia di seconda linea.

Conclusioni

Il caso descritto è rappresentativo di un setting clinico a prognosi severa, in cui una paziente con neoplasia mammaria luminale ad alto rischio va incontro a progressione durante la terapia endocrina adiuvante, e allo stesso tempo è esemplificativo dell'iter ideale di una paziente che al momento della recidiva presenta un profilo biologico diverso dal tumore primitivo.

Nello specifico, la paziente all'esordio aveva un carcinoma mammario luminale-B, mentre al momento della ricaduta l'esame istologico della biopsia epatica era caratteristica per un carcinoma mammario triplo negativo (ER, PgR, HER2-0). Per tali motivazioni, si presta a considerazioni cliniche articolate, che tengano conto non solo delle caratteristiche della paziente e della malattia al momento della recidiva a distanza, ma anche del profilo biologico iniziale e dei pregressi trattamenti oncologici ricevuti.

Questo caso clinico inoltre sottolinea l'importanza della biopsia al momento della recidiva di carcinoma mammario, per poter impostare il miglior iter terapeutico in caso di modifiche del profilo biologico rispetto al tumore primitivo, grazie anche alla presenza di dati specifici con SG in questo contesto.

La strategia terapeutica offerta, a fronte di una paziente con prognosi severa, ha permesso il raggiungimento di un controllo a lungo termine (8 mesi) delle

metastasi epatiche, con eventi avversi di grado lieve, consentendo peraltro di mantenere un'adeguata qualità di vita per la paziente.

Conflitto di interessi: l'autrice ha percepito onorari personali come consulente e come relatore ad eventi scientifici da AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Seagen, Daichii Sankyo e Gilead; ha percepito inoltre 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. Del Mastro L, Poggio F, Blondeaux E, et al.; Gruppo Italiano Mammella Investigators. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1571-82.
2. Gennari A, André F, Barrios CH, et al.; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021; 32: 1475-95.
3. Schettini F, Venturini S, Giuliano M, et al. Multiple Bayesian network meta-analyses to establish therapeutic algorithms for metastatic triple negative breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2022; 111: 102468.
4. 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.
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: 27-139.