

L'utilizzo di sacituzumab govitecan in linea avanzata di malattia in paziente anziana con tumore della mammella metastatico divenuto triplo negativo

CINZIA CARDALESI¹

¹Uoc Oncologia Asl Napoli 1 Centro, Ospedale del Mare.

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

Riassunto. Il carcinoma mammario triplo negativo è noto per il suo profilo di aggressività e per la mancanza di bersagli terapeutici ormonali o di HER2. Questo sottotipo di tumore è particolarmente difficile da trattare soprattutto nelle pazienti anziane, dove la tolleranza ai regimi terapeutici standard può essere ridotta e le comorbidità multiple complicano ulteriormente la gestione clinica. In questo scenario il sacituzumab govitecan (SG) sta rivoluzionando l'iter terapeutico, offrendo un trattamento particolarmente attivo specialmente nelle forme avanzate e resistenti alle terapie convenzionali, con un profilo di tossicità maneggevole e con dati confortanti sull'efficacia anche nel caso di riduzioni di dose. In questo caso clinico descriviamo l'utilizzo del SG in una paziente di 71 anni con diagnosi di tumore mammario metastatico virato istologicamente da luminale B a triplo negativo, che già aveva ricevuto numerose e varie linee terapeutiche ormonali e chemioterapiche. La paziente nonostante la necessità di riduzione di dose per diarrea di G3, dopo 16 mesi di terapia, prosegue trattamento senza molto impatto sulla qualità di vita e mantenendo una stabilità dopo risposta parziale di malattia.

Parole chiave. Paziente anziana, resistenze terapeutiche, sacituzumab govitecan, tossicità, tumore mammario triplo negativo.

Summary. Triple-negative breast carcinoma is known for its aggressive profile and the lack of hormonal or HER2 therapeutic targets. This subtype of tumor is particularly challenging to treat, especially in elderly patients, where tolerance to standard therapeutic regimens may be reduced and multiple comorbidities further complicate clinical management. In this scenario, sacituzumab govitecan (SG) is revolutionizing the therapeutic pathway by offering a particularly active treatment, especially in advanced forms resistant to conventional therapies, with a manageable toxicity profile and reassuring data on efficacy even in case of dose reductions. In this clinical case, we describe the use of SG in a 71-year-old patient diagnosed with metastatic breast cancer histologically shifted from luminal B to triple negative, who had already received numerous and varied hormonal and chemotherapeutic treatment lines. Despite the need for dose reduction due to G3 diarrhea, after 16 months of therapy, the patient continues treatment with minimal impact on quality of life and maintaining stability after a partial response of the disease.

Key words. Elderly patient, sacituzumab govitecan, therapeutic resistance, toxicity, triple-negative breast cancer.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta una forma particolarmente aggressiva di cancro al seno, caratterizzata dall'assenza dell'espressione cellulare di recettori ormonali e della proteina HER2, il che limita significativamente le opzioni di trattamento mirato. La prevalenza del TNBC diminuisce con l'aumentare dell'età, tuttavia le donne anziane che sviluppano questo tipo di tumore spesso presentano una prognosi peggiore rispetto a quelle più giovani. La gestione di questa patologia in una paziente anziana che ha già ricevuto precedenti trattamenti oncologici presenta sfide uniche, tra cui la presenza di comorbidità e terapie domiciliari che possono interferire con il metabolismo e l'emivita dei farmaci, l'acquisizione di resistenze biologiche e la presenza di effetti collaterali cumulativi che possono compromettere ulteriormente lo stato di salute e la qualità della vita.

Descriviamo qui il caso di una donna con età maggiore di 70 anni con diagnosi iniziale di tumore mammario tipo luminale B stadio III trattato in regime adiuvante, successivamente metastatizzato e virato istologicamente a tipo triplo negativo. Vedremo i trattamenti ricevuti e le decisioni terapeutiche prese di fronte alla complessa interazione tra età avanzata, comorbidità, i pregressi trattamenti e le tossicità cumulative di questi ultimi.

Caso clinico

A febbraio 2020 si presentava alla nostra attenzione una signora di 68 anni con una PET/TC con doppio mezzo di contrasto che evidenziava la presenza di malattia linfonodale a livello della regione sovraclaveare destra, ascellare/retropettorale destra, ascellare sinistra, del mediastino anteriore e della catena mammaria interna destra. In anamnesi era-

no presenti storia di aritmia cardiaca e ipertensione in trattamento con beta-bloccante e diuretico, diabete mellito in trattamento con ipoglicemizzanti orali. Veniva riferito, inoltre, nel 2010, intervento di quadrantectomia mammaria destra con linfadenectomia ascellare omolaterale con diagnosi istologica di carcinoma duttale invasivo NOS di grado intermedio di malignità con presenza di infiltrazione linfovaskolare pT1c (18 mm) pN3a (16/16) stadio III tipo luminale B (ER 40% PgR 0% ki67 30% HER2 0).

La paziente aveva ricevuto trattamento a scopo adiuvante a base di antracicline e taxani, questi ultimi sospesi prematuramente per sensibilizzazione al farmaco ed episodio anafilattico. Aveva successivamente ricevuto radioterapia sul parenchima mammario residuo e sulle principali stazioni linfonodali, praticato terapia ormonosoppressiva con inibitore dell'aromatasi per una durata totale di 7 anni. Aveva inoltre proseguito regolare follow-up.

In considerazione del tempo trascorso dalla diagnosi, per definire il migliore programma terapeutico, si è deciso di sottoporre la paziente a biopsia linfonodale in sede ascellare sinistra. L'esame istologico documentava la presenza di cellule neoplastiche di origine mammaria con assenza di espressione di recettori ormonali (ER PgR) Ki67 30% HER2 2+; si effettuava approfondimento FISH con evidenza di assenza di amplificazione. La paziente non presentava familiarità per patologie oncologiche ma alla luce

della nuova diagnosi istologica veniva avviato test genetico per valutare l'eventuale presenza di mutazione dei geni BRCA1/2 risultato negativo. In virtù delle nuove caratteristiche della malattia, tenendo conto anche delle comorbilità e delle tossicità ai pregressi trattamenti ricevuti, si iniziava ad aprile 2020 trattamento chemioterapico con antraciclina liposomiale che la paziente ha praticato per circa 4 mesi. Alla prima rivalutazione strumentale di malattia effettuata a settembre 2020 si evidenziava persistenza di malattia linfonodale con aumento del numero delle lesioni visibili, si cambiava quindi trattamento. Praticava da settembre 2020 ad agosto 2021 trattamento con capecitabina, inizialmente a dosaggio terapeutico, successivamente, dopo 6 mesi di trattamento, a dosaggio metronomico. Ad agosto 2021 si evidenziava alla TC nuova progressione linfonodale e si decideva di eseguire nuova biopsia linfonodale. L'esame istologico confermava presenza di malattia con ER PgR negativi Ki67 40% HER2 2+ con FISH non amplificata. Veniva pertanto candidata a nuovo trattamento monochemioterapico con carboplatino, che eseguiva da settembre 2021 a maggio 2022; per ulteriore progressione di malattia linfonodale e ossea iniziava trattamento con eribulina eseguito fino a dicembre 2022. Alla rivalutazione con TC e PET fdg di dicembre 2022 si evidenziava progressione di malattia in particolare linfonodale a sede ascellare e retropettorale sinistra con linfadenopatie aumentate per numero e dimensioni (figure 1 e 2).

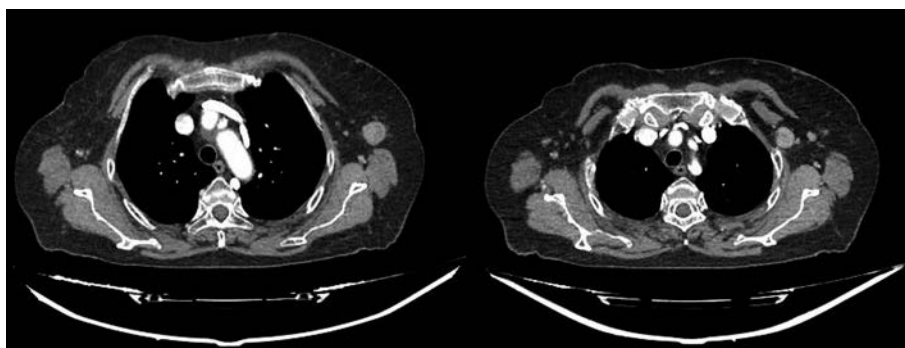


Figura 1. TC tb +/-mdc basale di dicembre 2022.

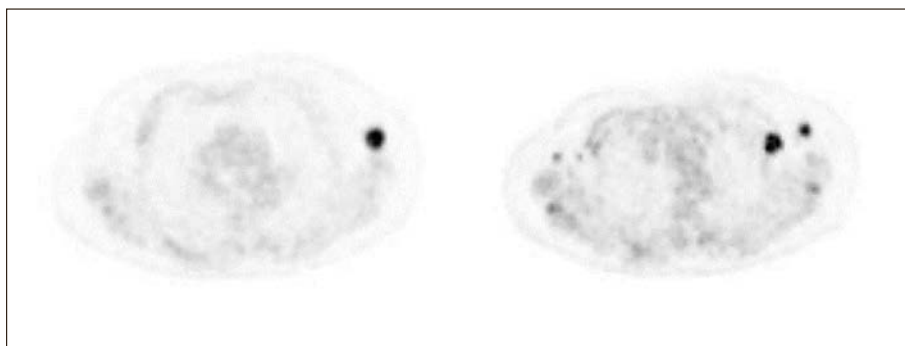


Figura 2. PET fdg basale di dicembre 2022.

La paziente, nonostante le numerose linee terapeutiche effettuate, avendo solo malattia ossea e linfonodale, nonostante l'età, presentava funzionalità epatica e renale nella norma e parametri vitali nei limiti che ci consentivano di proseguire trattamenti oncologici attivi, seppur talvolta con schedule e dosaggi personalizzati. Durante i trattamenti aveva presentato, in particolare, tossicità midollare con anemia e neutropenia, per cui aveva praticato supporto di fattori di crescita con terapia marziale, e fatigue, per cui faceva uso di integratori multivitaminici ed energizzanti. A gennaio 2023 iniziava terapia con sacituzumab govitecan (SG) a dosaggio 10 mg/kg g1-g8 q21. Dopo i primi 2 cicli di trattamento la paziente presentava neutropenia G3 e diarrea G3 con dolori addominali crampiformi per cui era stata necessaria terapia di supporto anche infusiva ed era stato discontinuato il trattamento.

Alla scomparsa del sintomo la paziente ha ripreso il trattamento con dosaggio ridotto al 70% (per la fragilità e i pregressi trattamenti). Questa riduzione di dose ha permesso di proseguire il trattamento senza ulteriori interruzioni e con buona tollerabilità; per la tossicità midollare ha praticato periodicamente terapia con fattori di crescita. A oggi la paziente prosegue il trattamento e presenta una risposta parziale di malattia mantenuta (figura 3).

Discussione

Il TNBC rappresenta circa il 10-20% di tutti i casi di tumore al seno; è noto per l'assenza di target terapeutici e per una prognosi generalmente peggiore rispetto ai tumori che presentano fenotipo luminale¹. Per l'assenza di target questi tumori sono trattati con regimi chemioterapici, i quali sono spesso gravati da una maggiore incidenza di effetti collaterali che ne impediscono l'utilizzo limitandone quindi l'efficacia². La variabilità nella risposta al trattamento tra i pazienti sottolinea la necessità di approcci terapeutici più personalizzati e mirati.

Recenti studi si sono concentrati sullo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che mirano a sfruttare le peculiarità biologiche di questa malattia per mi-

gliorare l'efficacia dei trattamenti. Tra i nuovi farmaci in uso vi sono gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI)^{3,4} e gli anticorpi farmaco coniugati (ADC) come il SG, che si è dimostrato efficace specialmente dopo il fallimento di altri trattamenti, nella malattia che ha quindi acquisito resistenze farmacologiche⁵.

Le donne anziane con TNBC rappresentano una popolazione particolarmente vulnerabile. Sebbene la prevalenza diminuisca con l'aumentare dell'età, le donne anziane che sviluppano questo tipo di tumore spesso presentano una prognosi peggiore rispetto a quelle più giovani. Questo può essere attribuito a diversi fattori, tra cui comorbidità più frequenti, minore tolleranza ai regimi di trattamento intensivi e una minore probabilità di ricevere terapie aggressive a causa della preoccupazione per gli effetti collaterali e la qualità della vita⁶.

In una paziente anziana con diagnosi di TNBC, precedentemente trattata con terapie ormonali e chemioterapie multiple, il profilo di tollerabilità del SG assume un'importanza critica. Gli studi hanno mostrato che, nonostante il suo potenziale citotossico, SG presenta un profilo di tollerabilità gestibile clinicamente; i principali effetti collaterali includono neutropenia, diarrea e nausea⁵⁻⁷. Inoltre i dati presenti in letteratura sulle riduzioni di dose ci confortano sulla possibilità di minimizzare gli effetti collaterali senza compromettere l'efficacia terapeutica⁸. Questo aspetto è particolarmente rilevante nel trattamento delle pazienti anziane, dove la gestione degli effetti collaterali è cruciale per mantenere l'intensità del trattamento e contemporaneamente offrire una qualità della vita accettabile.

La possibile, sebbene poco frequente, evoluzione del tumore mammario da luminale a triplo negativo rappresenta una sfida terapeutica crescente, con opzioni limitate dopo la progressione della malattia⁹. Rappresenta un cambiamento drammatico nel profilo biologico e prognostico della malattia. La perdita dei recettori per estrogeno e progesterone suggerisce, infatti, modificazioni genetiche ed epigenetiche significative¹⁰ che conferiscono al tumore una maggiore capacità di evadere le terapie mirate e spesso l'acquisizione di particolari resistenze terapeutiche. L'efficacia di SG nei casi di TNBC pre-

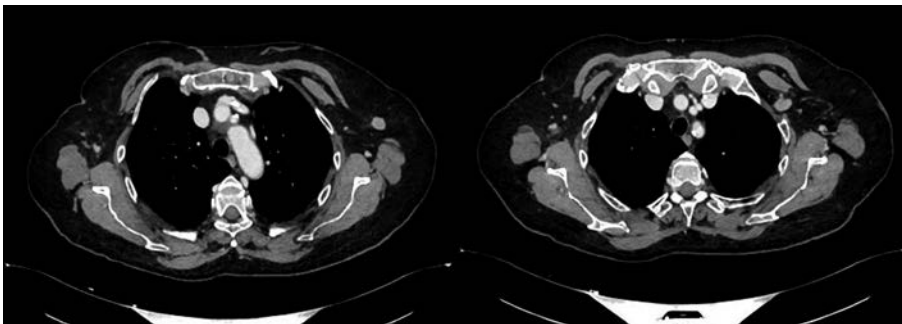


Figura 3. TC tb+/-mdc di rivalutazione di marzo 2024.

cedentemente trattati suggerisce una potenziale utilità anche in pazienti il cui tumore è virato da ormonoresponsivo a triplo negativo, offrendo una nuova speranza per le pazienti che hanno poche alternative terapeutiche.

Conclusioni

In conclusione, la rivalutazione istologica della malattia con nuova biopsia, quando possibile, è cruciale, specialmente considerando l'evoluzione dinamica del cancro al seno. È noto infatti che, seppure raramente, le caratteristiche tumorali possono subire mutazioni nel corso della malattia, portando all'emergenza di nuove resistenze che rendono i trattamenti precedenti inefficaci.

In particolare, la transizione del tumore da un fenotipo luminale a uno triplo negativo, forma di tumore più aggressiva con assenza di target terapeutici e pertanto responsiva solo a trattamenti chemioterapici, implica un cambio radicale dell'approccio terapeutico.

L'impiego di SG in questo contesto sottolinea l'importanza dell'innovazione farmacologica nella gestione del carcinoma mammario. Il SG ha dimostrato di essere efficace nel trattare pazienti con TNBC avanzato, particolarmente in quei casi in cui si sono instaurate resistenze alle multiple linee di trattamento precedenti. Gli studi evidenziano che questo farmaco non solo estende la sopravvivenza ma mantiene anche una qualità di vita accettabile, grazie a un profilo di tossicità gestibile anche nelle pazienti più fragili.

L'approfondimento delle dinamiche di resistenza ai farmaci e delle alterazioni tumorali nel tempo può ulteriormente migliorare l'efficacia delle terapie. Capire come e perché un tumore cambia le sue caratteristiche può guidare lo sviluppo di nuovi farmaci e la personalizzazione dei trattamenti, promuovendo un approccio che non solo mira alla sopravvivenza a lungo termine ma anche al mantenimento di una buona qualità di vita per le pazienti. Continuare a esplorare e comprendere le complesse interazioni tra tumore e

trattamento contribuirà a trasformare la gestione del cancro al seno, portando benefici duraturi alle pazienti e al campo dell'oncologia.

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. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1938-48.
2. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov* 2019; 9: 176-98.
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. 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.
5. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-6.
6. Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
7. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2141-8.
8. Rugo HS, Tolanev SM, Loirat D, et al. Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8: 98.
9. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-74.
10. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. *Lancet* 2017; 389: 2430-42.