

Sopravvivenza a lungo termine in paziente affetta da carcinoma della mammella metastatico trattata con sacituzumab govitecan

CARLO MULAS¹, LUIGI MASCIA¹

¹Arnas G. Brotzu, Ospedale Oncologico "A. Businco", Cagliari.

Pervenuto il 10 maggio 2024. Accettato il 20 maggio 2024.

Riassunto. Il caso presentato riguarda una donna affetta da carcinoma della mammella metastatico in trattamento con sacituzumab govitecan (SG) che presenta una lunga sopravvivenza libera da progressione. Il caso si caratterizza per l'estrema aggressività della malattia neoplastica che recidiva durante il trattamento adiuvante ormonale con una malattia metastatica che presenta caratteristiche immunohistochimiche differenti dal tumore primitivo. Dopo la terapia di prima linea con nabpaclitaxel e atezolizumab e la successiva con carboplatino e gemcitabina, entrambe caratterizzate da breve sopravvivenza libera da progressione (PFS), la terza linea con SG si contraddistingue per l'ottenimento della risposta completa e per una prolungata PFS nonché per l'estrema tollerabilità che perdura a tutt'oggi dopo 15 mesi di trattamento.

Parole chiave. Carcinoma mammario metastatico, sacituzumab govitecan, sopravvivenza libera da progressione.

Long term survival in patient with metastatic breast cancer treated with sacituzumab govitecan.

Summary. The clinical case presented refers to a woman suffering from metastatic breast cancer treated with sacituzumab govitecan (SG) who has a long progression-free survival. The case is characterized by the extreme aggressiveness of the neoplastic disease that relapses during adjuvant hormonal treatment with a metastatic disease that presents immunohistochemical characteristics different from the primary tumor. After first-line therapy with nabpaclitaxel and atezolizumab and the subsequent one with carboplatin and gemcitabine, both characterized by short PFS, the third line with SG is characterized by obtaining a complete response and a prolonged PFS as well as extreme tolerability that continues to this day after 15 months of treatment.

Key words. Metastatic breast cancer, progression free survival, sacituzumab govitecan.

Introduzione

Approssimativamente il 15% di tutti i tumori della mammella che vengono diagnosticati ogni anno è definito come triplo negativo (carcinoma mammario triplo negativo - TNBC), caratterizzato cioè dalla contemporanea assenza dei recettori estrogenici e progestinici e dalla assenza di amplificazione del recettore HER2. Questi tumori sono caratterizzati da un comportamento clinico particolarmente aggressivo e da una estrema resistenza ai classici farmaci chemioterapici^{1,2}. Allo stato attuale lo standard di cura nella malattia metastatica è rappresentato dalla mono-chemioterapia che è però associata a breve sopravvivenza libera da progressione (progression free survival - PFS) e tossicità ragguardevole, soprattutto nelle linee successive alla prima^{3,4}.

Esiste quindi un'importante necessità di terapie efficaci per questo sottogruppo di pazienti metastatiche.

Sacituzumab govitecan (SG) è un anticorpo farmaco coniugato (antibody-drug conjugate - ADC) diretto contro l'antigene Trop-2 che si lega alle cellule tumorali che esprimono l'antigene Trop-2 e viene internalizzato con successivo rilascio di SN-38 da un

linker idrolizzabile. L'SN-38 interagisce con la topoisomerasi 1 e previene la rilegatura delle rotture del filamento singolo indotte dalla topoisomerasi 1. Il conseguente danno al DNA porta all'apoptosi e alla morte cellulare^{5,6}. In questo articolo si descrive il caso di una donna trattata in terza linea con SG che si caratterizza per una lunga PFS.

Caso clinico

SITUAZIONE CLINICA INIZIALE E TERAPIA ADIUVANTE

La paziente è una donna di 73 anni in ottime condizioni generali. L'anamnesi riporta due gravidanze a termine e pregresso tabagismo. La madre e una zia materna sono decedute per carcinoma mammario metastatico. In seguito al riscontro autopalpatorio di una tumefazione mammaria destra nel mese di aprile 2017, si esegue una biopsia che risulta positiva per carcinoma mammario. Dopo gli accertamenti radiologici che escludono la presenza di metastasi a distanza, la paziente si sottopone a intervento di mastectomia della mammella destra e linfadenectomia omolaterale. Il referto istologico definitivo depone per carcinoma duttale infiltrante multiplo G2, mpT1c

(16 mm + 7 mm) pN3 (11/20). Recettori estrogenici (ER) 90%, recettori progestinici (PgR) 80%, Ki67 14%, HER2 negativo (ICH 2+/SISH non amplificata). La terapia adiuvante inizia nel mese di giugno 2017 e comprende epirubicina 90 mg/mq e ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli seguiti da paclitaxel settimanale 80 mg/mq per 12 cicli. Al termine del trattamento chemioterapico viene intrapresa una terapia ormonale adiuvante con letrozolo. Da febbraio a marzo 2018 la paziente si sottopone a radioterapia complementare.

RICADUTA

La prima evidenza di ricaduta di malattia si ha nel mese di ottobre 2021, quando, durante gli esami di follow-up, una PET mostra tre aree di ipercaptazione di pertinenza linfonodale in sede latero-cervicale bilaterale e, la maggiore per estensione, in sede sovraclaveare sinistra.

Viene eseguita la biopsia del linfonodo sopraclaveare che documenta la localizzazione di carcinoma mammario infiltrante di tipo NST G3 ER: 0%, PgR: 0% HER2 negativo (ICH 2+/SISH non amplificata) PD-L1 positivo nel 3%. I marcatori tumorali risultano elevati (CA 15-3 185 U/ml; CEA 15 ng/ml).

APPROCCIO TERAPEUTICO ALLA MALATTIA AVANZATA

Nel mese di dicembre 2021 la paziente inizia il trattamento di prima linea con schema nab-paclitaxel 100 mg/m² somministrato mediante infusione endovenosa nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni, più atezolizumab 840 mg somministrato mediante infusione endovenosa nei giorni 1 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni⁷. Durante il trattamento si verificano tossicità gastroenterica di grado (G) 2, ematologica di G3, gastroenterica di G3.

Dopo 6 cicli, gli esami di rivalutazione documentano una risposta completa alla terapia con scomparsa delle lesioni linfonodali e una pressoché completa normalizzazione dei valori dei marcatori tumorali. Considerando la risposta e il profilo di tollerabilità, si prosegue il trattamento di mantenimento con atezolizumab in monoterapia.

EVOLUZIONE DELLA MALATTIA E PROGRESSIONE

La progressione di malattia si verifica nel mese di settembre 2022, dopo circa 4 mesi di terapia di mantenimento quando l'esame PET di rivalutazione evidenzia una progressione ossea per la comparsa di alcune aree di iperaccumulo del tracciante radioattivo in sede scheletrica, in particolare su D6-7, su varie

vertebre lombari, sul sacro, nel cotile di sinistra. La RMN colonna e bacino eseguita a completamento documenta la presenza di metastasi, le più significative delle quali del diametro massimo compreso tra 13 e 22 mm circa, localizzate nei somi vertebrali di D6, D7, L1, L2, L5 e S1, nelle ossa iliache (massimo 20 mm circa), nel muro acetabolare anteriore sn (22 mm), nel versante superiore del collo femorale dx (massimo 12 mm), ulteriori più piccole nelle ali sacrali. I marcatori tumorali sono elevati (CA 15-3 108 U/ml; CEA 13 ng/ml).

TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

La paziente sospende il trattamento in corso (atezolizumab), effettua un trattamento radioterapico su D6-D7, acetabolo dx S1-L5 (8+8+8 Gy) e successivamente inizia, a ottobre 2022, il trattamento di seconda linea con schema carboplatino AUC 2 + gemcitabina 1000 mg/m² somministrati, mediante infusione endovenosa, nei giorni 1, 8 di un ciclo di 21 giorni. La prima rivalutazione di malattia, dopo 4 mesi, documenta una diffusa progressione di malattia a livello osseo con lesioni che appaiono più numerose a carico del rachide dorso-lombare, del sacro e dell'ileo bilateralmente, del collo del femore destro e nel tratto medio diafisario.

TRATTAMENTO DI TERZA LINEA

La paziente sospende il trattamento in corso (carboplatino + gemcitabina) e inizia a febbraio 2023 il trattamento di terza linea con SG 10 mg/kg tramite infusione endovenosa il giorno 1 e 8 di un ciclo di trattamento di 21 giorni⁸. La prima rivalutazione di malattia viene eseguita dopo circa 4 mesi: la PET documenta esclusivamente una disomogenea fissazione del tracciante radioattivo in sede osteomidollare, verosimilmente in rapporto a rebound post-terapia indicativo di risposta metabolica completa alla terapia. La TAC total body evidenzia un addensamento osseo diffuso a livello della colonna dorso lombare e del bacino. La risposta viene confermata nelle successive rivalutazioni di ottobre 2023 e febbraio 2024. Globalmente, il trattamento è ben tollerato; si segnalano tuttavia neutropenia di G2/3, con necessità di somministrazione di fattore di crescita granulocitario per permettere la somministrazione dei cicli con la giusta tempistica, e gastrointestinale G1-2 (diarrea) ben controllata dalla loperamide. Al momento della stesura del presente articolo la paziente è in buone condizioni generali, prosegue il trattamento sempre ben tollerato e mantiene la risposta completa a 15 mesi dall'inizio del trattamento (figura 1).

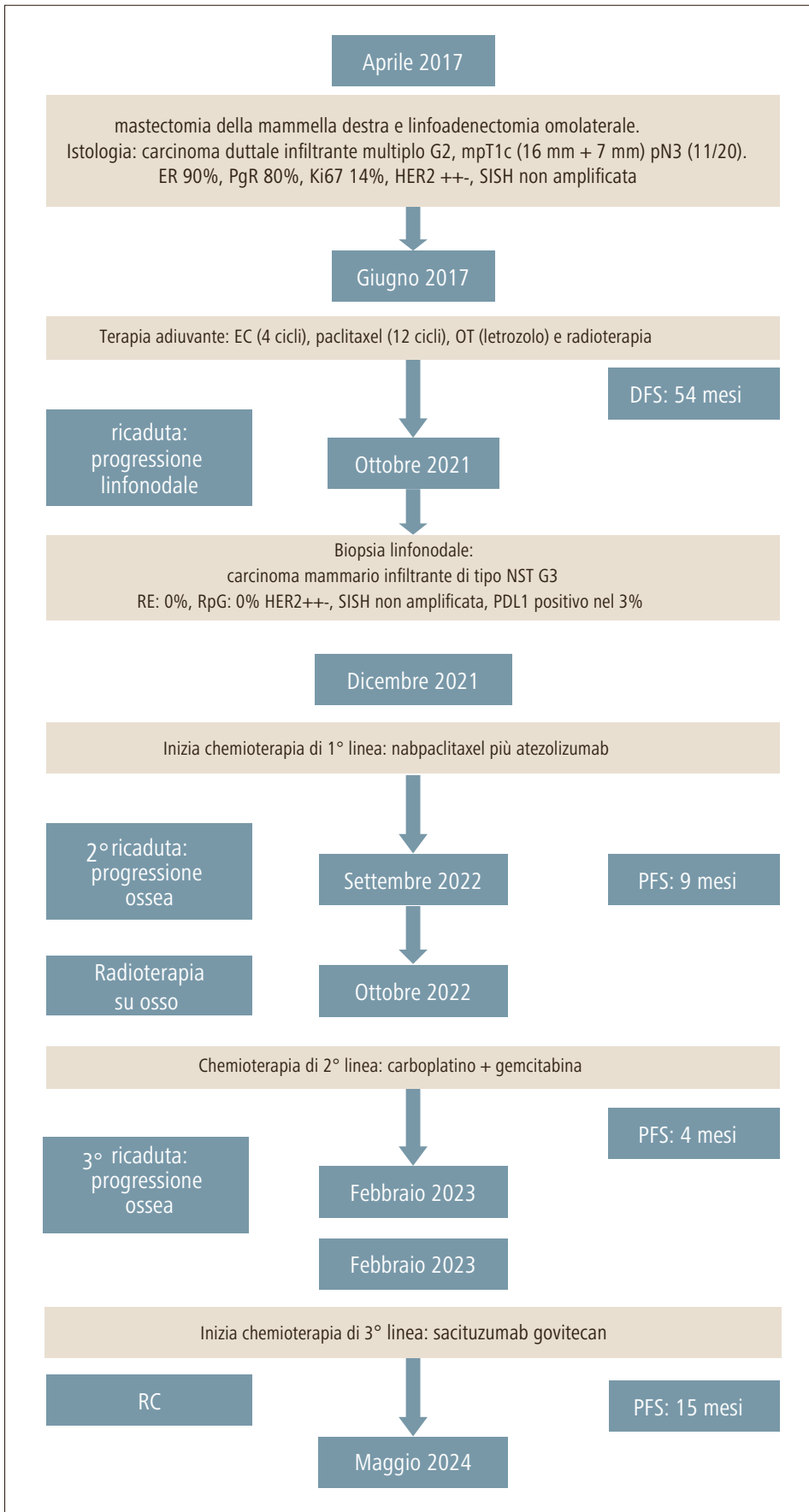


Figura 1. Riepilogo dei trattamenti ricevuti dalla paziente.

Discussione

Il trattamento con SG, inibitore della topoisomerasi I, rappresenta una terapia standard in pazienti con TNBC precedentemente trattate con almeno 2 linee di chemioterapia di cui almeno una per la malattia metastatica. Questa indicazione deriva da uno studio in cui le pazienti in progressione dopo precedenti linee di trattamento erano randomizzate a ricevere SG oppure il trattamento a scelta dall'investigatore. Lo studio dimostrava un incremento significativo del tempo alla progressione (TTP) e, più recentemente, di sopravvivenza globale (OS)^{8,9}. Nel caso clinico presentato la paziente è affetta da un carcinoma mammario particolarmente aggressivo caratterizzato inoltre dal cambiamento delle caratteristiche immunostochimiche per la perdita della positività recettoriale ormonale, che, dopo l'iniziale recidiva avvenuta dopo circa 4 anni dal termine della chemioterapia adiuvante e in corso di ormonoterapia, dimostra una importante resistenza alle prime 2 linee di trattamento chemioterapico eseguite nel setting metastatico.

La terapia di prima linea effettuata porta a una stabilizzazione di malattia che dura in tutto 9 mesi, la successiva ricaduta di malattia appare particolarmente grave per la comparsa di una disseminazione metastatica ossea. Dopo il trattamento radiante, si inizia un trattamento di seconda linea con carboplatino + gemcitabina a cui la malattia si dimostra resistente, essendo documentata la progressione di malattia già alla prima rivalutazione eseguita dopo 4 mesi circa. Viene quindi iniziato, sulla base dei dati di letteratura⁸, un trattamento di terza linea con SG. Già alla prima rivalutazione si documenta la pressoché totale scomparsa delle lesioni metastatiche. Considerando questi incoraggianti risultati, la paziente prosegue il trattamento, effettuando i controlli PET ogni 3-4 mesi, che confermano la risposta di malattia che permane dopo 15 mesi di cura. Anche i marcatori tumorali mostrano un trend in decrescita con il ritorno a valori normali nel giro di circa 7 mesi. Al momento della stesura di questo articolo la paziente è ancora in trattamento e in risposta.

Conclusioni

La prognosi dei pazienti con TNBC (recettori per estrogeni e progesterone negativi ed HER2 negativo) è spesso infausta, con una sopravvivenza mediana inferiore rispetto agli altri sottotipi biologici. Esiste certamente una indiscutibile necessità di nuove opzioni terapeutiche in questo sottogruppo di pazienti che si caratterizza per il suo comportamento aggressivo e la limitata disponibilità di terapie target nonché per la resistenza ai trattamenti chemioterapici tradizionali^{10,11}. Lo standard di cura attuale è rappresentato

dalla mono-chemioterapia che si contraddistingue comunque per la breve PFS e la ragguardevole tossicità¹². Altro aspetto non trascurabile è rappresentato dal cambiamento delle caratteristiche biologiche della cellula neoplastica che avviene in circa il 10% dei casi: la perdita della positività recettoriale (come nel caso in oggetto) si associa infatti al peggioramento dell'outcome con brevi PFS e OS¹³.

Il SG ha dimostrato in uno studio di fase III di migliorare la PFS e l'OS nel sottogruppo di pazienti triplo negative pesantemente pretrattate se confrontato con i trattamenti chemioterapici standard^{8,9}. Per quel che riguarda la tossicità, da letteratura, gli eventi tossici più rilevanti sono rappresentati dalla neutropenia e dalla diarrea, che sono in ogni caso ben gestibili con le terapie di supporto appropriate.

In questo caso clinico il SG è stato somministrato come terapia di terza linea in una situazione di malattia particolarmente aggressiva e in rapido peggioramento e ha permesso di ottenere fin da subito una significativa risposta obiettiva ossea (risposta completa), che si è caratterizzata inoltre per durare a lungo nel tempo (PFS al momento della stesura del report di 15 mesi). Come riportato in letteratura, si sono verificati gli eventi avversi attesi rappresentati dalla diarrea e dalla neutropenia di grado 3 che sono stati facilmente gestiti grazie all'impiego in profilassi della loperamide e dai fattori di crescita granulocitari e non hanno rappresentato né un motivo di ritardo né di interruzione del trattamento programmato.

Questo caso clinico conferma i dati presenti in letteratura che indicano come il SG sia un trattamento ben tollerato ed efficace in termini di risposte obiettive e prolungamento della sopravvivenza.

Conflitto di interessi: CM ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico; LM dichiara collaborazioni con Servier, Novartis, Pfizer, Sophos.

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

Bibliografia

1. Anders CK, Zagar TM, Carey LA. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: a review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27: 737-49.
2. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 2016; 10: 25-36.
3. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Breast* 2017; 31: 244-59.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer version 5.2020. July 15, 2020.
5. Moon S-J, Govindan SV, Cardillo TM, D'Souza CA, Hansen HJ, Goldenberg DM. Antibody conjugates of 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38) for targeted cancer chemotherapy. *J Med Chem* 2008; 51: 6916-26.

6. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget* 2015; 6: 22496-512.
7. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-21.
8. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
9. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 402: 1423-33.
10. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The evolution of triple-negative breast cancer: from biology to novel therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: 34-42.
11. Lee A, Djamgoz MBA. Triple negative breast cancer: emerging therapeutic modalities and novel combination therapies. *Cancer Treat Rev* 2018; 62: 110-22.
12. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 31: 1623-49.
13. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 101-8.