

Sacituzumab govitecan nel trattamento di popolazioni speciali di pazienti con tumore mammario metastatico triplo negativo

MARTA PERACHINO^{1,2,3}, MATTEO LAMBERTINI^{1,2}

¹UO Clinica di Oncologia medica, Irccs Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ²Departmento di Medicina interna e specialità mediche (DiMI), Scuola di Medicina e chirurgia, Università di Genova; ³Medical oncology service, Vall d'Hebron University Hospital and Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcellona, Spagna.

Pervenuto su invito il 28 ottobre 2024. Non sottoposto a revisione critica esterna alla redazione della rivista.

Introduzione

Il tumore mammario è la neoplasia più comune nelle donne ed è la seconda causa di morte per cancro dopo quello polmonare¹. Circa il 15-20% dei tumori mammari presenta una biologia triplo negativa, caratterizzata dall'assenza dei recettori ormonali (<1%) e del recettore HER2^{2,3}. Questa peculiarità ha reso difficile la gestione clinica per lungo tempo, con poche opzioni terapeutiche disponibili oltre la chemioterapia e un comportamento biologico più aggressivo. Recentemente, però, sono stati compiuti progressi importanti grazie all'introduzione dell'immunoterapia e degli anticorpi farmaco coniugati (ADC) per il trattamento dei tumori sia in fase precoce sia metastatica. In particolare, il sacituzumab govitecan (SG) è stato il primo ADC approvato dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) nel 2022 per il trattamento del carcinoma mammario metastatico, dopo almeno due linee di terapia sistemica (di cui almeno una per la malattia metastatica). L'approvazione si è basata sui risultati dello studio ASCENT⁴, che ha coinvolto 529 pazienti con malattia metastatica triplo negativa pluritratata. SG ha migliorato in maniera statisticamente e clinicamente significativa la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival - PFS: hazard ratio (HR) 0,41, 95% CI 0,33-0,52; PFS mediana 4,8 vs 1,7 mesi) e la sopravvivenza globale (overall survival - OS: HR 0,51, 95% CI 0,42-0,63; OS mediana 11,8 vs 6,9 mesi) rispetto alle terapie standard, rappresentando l'opzione terapeutica da preferire in questo setting di malattia⁵.

Questo numero è dedicato all'impiego di SG nel trattamento di popolazioni particolari di pazienti come quelle con metastasi cutanee. Sebbene il consenso generale nella letteratura medica sia che le metastasi cutanee da tumori solidi non siano comuni, la loro incidenza è molto variabile a seconda del tumore primitivo, variando dallo 0,7%⁶ al 9%⁷. Una meta-analisi ha dimostrato come il tumore mammario sia quello che più frequentemente causa localizzazioni cutanee rispetto ad altre neoplasie solide (con un'incidenza del 24%)⁸. Il sito più frequente di localizzazioni cutanee era rappresentato dalla cute del torace, seguita da addome, estremità, collo e dorso⁸. Questa presentazione clinica spesso

interessa le fasi più avanzate della malattia mentre più raramente può presentarsi all'esordio. Solitamente le lesioni secondarie cutanee appaiono come noduli cutanei o sottocutanei eritematosi, spesso di colore tendente al violaceo, e sono asintomatici. Tuttavia, sono state descritte anche lesioni cutanee non nodulari (erisipeloidi, infiammatorie, teleangectasiche, "en cuirasse")⁸. Più spesso le metastasi cutanee da tumore mammario interessano primariamente la regione cutanea adiacente all'area del tumore, per poi estendersi lungo il corso del torrente linfatico e dando luogo a placche eritematose con edema e *calor* dovuto al blocco linfatico.

Sebbene le metastasi cutanee raramente rappresentino un pericolo di vita imminente per la paziente, occorre tenere conto nella loro gestione clinica dell'impatto sulla qualità di vita associato al dolore, alla necessità di medicazioni e alla difficoltà di ricaricizzazione con elevato rischio di sovrainfezioni.

La chemioterapia sistemica rappresenta il trattamento maggiormente utilizzato nella terapia delle lesioni cutanee, eventualmente associato a chirurgia escissionale, radioterapia o elettrochemioterapia in caso di lesioni solitarie o con intento palliativo. L'elettrochemioterapia consiste nell'associazione di elettroporazione e chemioterapia a basse dosi⁹. L'uso di un campo elettrico porta a un cambiamento del potenziale elettrico della membrana cellulare e a una variazione della struttura della membrana stessa. Questo genera dei micropori nella membrana, consentendo una semplice diffusione di molecole che altrimenti non sarebbero in grado di penetrare, raggiungendo il citosol a concentrazioni molto più elevate. Successivamente, la membrana cellulare riacquista l'omeostasi e quindi alte concentrazioni dell'agente citostatico rimangono nel citosol: di conseguenza, la potenziale tossicità locale aumenta notevolmente⁹.

L'evidenza derivante dagli studi registrativi o da casistiche "real-world" circa l'efficacia degli ADC in pazienti con metastasi cutanee è a oggi limitata.

Casi clinici

Questo numero presenta tre casi clinici che mostrano l'efficacia di SG in pazienti affette da tumore mam-

mario triplo negativo (TNBC) metastatico per localizzazioni cutanee di malattia e in presenza di recidive locoregionali.

Il primo caso (Bonomo et al.)¹⁰ riguarda una paziente diagnosticata nel 2021 all'età di 35 anni per un tumore mammario di 20 mm con minima positività dei recettori ormonali (ER 15%; PgR 4%; HER-2neu 1+; Ki67 55%), di alto grado G3. La paziente aveva ricevuto chemioterapia neoadiuvante secondo schema adriamicina-ciclofosfamida seguita da paclitaxel. Nel corso del trattamento, tuttavia, la paziente aveva avuto una progressione locale di malattia con la comparsa di lesioni cutanee nodulari satelliti alla lesione principale. Pertanto, a seguito di discussione multidisciplinare, la paziente era stata avviata a chirurgia radicale con dissezione ascellare. L'esame istologico riportava un carcinoma duttale infiltrante G3, con negatività per i recettori ormonali, Ki67 70% HER2 1+, stadio patologico pT2 pN1a (2/8). Successivamente la paziente aveva ricevuto un trattamento chemioterapico adiuvante con carboplatino-paclitaxel, discretamente tollerato pur con lo sviluppo di leuco-neutropenia G3 e piastrinopenia G2. A fronte della negatività del test genetico per la presenza di sindromi ereditarie e per la minima positività dei recettori ormonali alla prima biopsia, è stata anche prescritta terapia anti-ormonale adiuvante. Nel dicembre 2022, una PET rivelava una ripresa locoregionale di malattia per cui la paziente è stata candidata a ulteriore chirurgia, con esito istologico di carcinoma duttale infiltrante G3 ER negativo, PgR negativo, Ki67 12%, HER2 0, rpT2 pN2 (4/20). È stata quindi avviata capecitabina "adiuvante", ma durante il centraggio per la radioterapia è stata evidenziata la comparsa di multiple lesioni cutanee. Pertanto, in considerazione della positività al test PD-L1, la paziente è stata candidata a una chemio-immunoterapia di prima linea con atezolizumab in associazione a nab-paclitaxel. Già alla prima rivalutazione, la paziente presentava un quadro di progressione locale di malattia, con comparsa di lesioni nodulari ulcerate che si estendevano alla regione mammaria destra e pettorale omolaterale. La paziente veniva così candidata a SG, con il quale, già a partire dal primo ciclo, ha ottenuto un controllo clinico e una riduzione della sintomatologia algica. Per iniziale progressione locale, come da discussione multidisciplinare, è stata trattata chirurgicamente continuando SG come trattamento sistemico, terapia che risulta ancora in corso al momento della stesura del caso clinico.

Il secondo caso (Di Menna)¹¹ è relativo a una paziente di 54 anni, diagnosticata con tumore mammario di tipo non speciale G3, triplo negativo con Ki67 25%, metastatico *ab initio* per la presenza di lesioni ossee. Considerata la negatività per l'espressione di PD-L1 e l'assenza di sindromi genetiche ereditarie, la paziente ha ricevuto chemioterapia di prima linea con doxorubicina liposomiale e ciclofosfamida. Alla

prima rivalutazione di malattia, sebbene le lesioni ossee apparissero stabili, è stato notato un peggioramento del coinvolgimento cutaneo che ha portato alla decisione di modificare il trattamento con prescrizione di paclitaxel di seconda linea. Per ulteriore progressione di malattia, la paziente veniva quindi candidata a una terza linea con SG: già a seguito della terza infusione, la paziente riferì un miglioramento della sintomatologia algica e dell'edema cutaneo. La PFS a SG è stata di 16 mesi con successiva progressione a livello epatico ed encefalico.

Il terzo caso (Frezzini)¹² è relativo a una paziente di 45 anni diagnosticata nel 2014 con TNBC in stadio precoce, trattato chirurgicamente e successivamente sottoposto a chemioterapia e radioterapia adiuvanti. Nel 2019, la paziente ha presentato una recidiva locale per cui veniva candidata a nuova chirurgia (radicale) e chemioterapia adiuvante per essere poi avviata a follow-up clinico strumentale. Il test genetico è risultato negativo per varianti patogenetiche ai geni *BRCA 1* e *2*. Dopo due anni, è comparsa una lesione estesa a carico dei tessuti molli in sede ascellare, compatibile con localizzazione di TNBC, PD-L1 positivo. La paziente è stata sottoposta a chemio-immunoterapia di prima linea con atezolizumab in associazione a nabpaclitaxel. Dopo 11 mesi, per ulteriore progressione locale con comparsa di noduli cutanei e sottocutanei, è stato eseguito un trattamento di seconda linea che non ha ottenuto particolare beneficio, con comparsa di dolore e sanguinamento della massa che ha reso necessario un trattamento radioterapico locale palliativo. Al termine del trattamento locale, è stato prescritto SG come terza linea di terapia, consentendo di ottenere una completa remissione dei sintomi e quindi un miglioramento della sua qualità della vita al prezzo di una neutropenia G3 come unico evento avverso di rilievo.

Conclusioni

I casi clinici presentati mostrano come SG sia un'opzione terapeutica adeguata anche nel trattamento del TNBC metastatico pluritratato e con importante coinvolgimento cutaneo e loco-regionale, offrendo la possibilità di ottenere risposte obiettive anche in pazienti con localizzazioni poco responsive alla chemioterapia classica.

Conflicto di interessi: MP non riporta alcun conflitto d'interessi. ML riporta advisory role per Roche, Lilly, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Seagen, Gilead, MSD, Menarini ed Exact Sciences; speaker honoraria da Roche, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz, Libbs, Daiichi Sankyo, Knight, Menarini e Takeda; travel grant da Gilead, Daiichi Sankyo e Roche; research support (al suo Istituto) da Gilead; ha inoltre 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. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin* 2024 Oct 1. doi: 10.3322/caac.21863.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: djv048.
3. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1346-66.
4. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
5. 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.
6. McWhorter JE, Cloud AW. Malignant tumors and their metastases: a summary of the necropsies on eight hundred sixty-five cases performed at the Bellevue hospital of New York. *Ann Surg* 1930; 92: 434-43.
7. Spencer PS, Helm TN. Skin metastases in cancer patients. *Cutis* 1987; 39: 119-21.
8. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J* 2003; 96: 164-7.
9. Radica MK, Fabbri N, Santandrea G, et al. Use of electrochemotherapy in a voluminous chest wall recurrence of triple-negative breast cancer: case report. *AME Case Rep* 2020; 4: 30.
10. Bonomo MV, Flaminio V, Portarena I. Trattamento di seconda linea con sacituzumab govitecan in una paziente affetta da TNBC con recidiva locoregionale estesa. *Recenti Prog Med* 2024; 115: e86-e89.
11. Di Menna G. Attività di sacituzumab govitecan nelle metastasi cutanee: descrizione di un caso. *Recenti Prog Med* 2024; 115: e90-e93.
12. Frezzini F. Sacituzumab govitecan nel percorso di cura di un carcinoma mammario triplo-negativo: una storia inedita. *Recenti Prog Med* 2024; 115: e94-e98.

Indirizzo per la corrispondenza:
Matteo Lambertini
UO Clinica di Oncologia medica
Ircs Ospedale Policlinico San Martino
Università di Genova
Largo Rosanna Benzi 10
16132 Genova
E-mail: matteo.lambertini@unige.it