

Sacituzumab govitecan nel percorso di cura di un carcinoma mammario triplo negativo: una storia inedita

SIMONA FREZZINI¹

¹Oncologia Medica 3, Irccs Istituto oncologico veneto - Iov, Padova.

Pervenuto il 25 maggio 2024. Accettato il 10 giugno 2024.

Riassunto. Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) costituisce una sfida in virtù dell'elevato potenziale metastatico e delle esigue opzioni di cura. La gestione efficace della recidiva è un attuale bisogno clinico insoddisfatto. L'anticorpo farmaco coniugato sacituzumab govitecan (SG) è stato un'autentica rivoluzione nell'algoritmo terapeutico del TNBC. Il caso clinico presentato concerne una donna di 45 anni, inviata al nostro centro per la recidiva locoregionale severa di un TNBC, che ha ricevuto SG quale terza linea terapeutica per 15 mesi. Discutiamo altresì la presentazione e gli esiti clinici nell'ambito di una breve revisione della letteratura. Tale caso demarca il beneficio clinico duraturo della terapia di terza linea con SG in un TNBC chemio-refrattario. Grazie all'uso di SG nell'ambito di un iter di cura multimodale, si è conseguito un prolungato controllo di malattia con una buona qualità di vita. Ulteriori dati propri del mondo reale sono attesi per confermare tali risultati.

Parole chiave. Percorso di cura, recidiva loco-regionale, sacituzumab govitecan, terza linea, TNBC.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC), pari al 15% di tutti i sottotipi, è lo scenario più interessante nel contesto eterogeneo dei tumori mammari¹. Esso è tradizionalmente associato a un fenotipo biologico aggressivo, con maggiore propensione alla metastatizzazione a distanza nei primi anni dalla diagnosi². Riguardo le modalità di diffusione del TNBC, in aggiunta ai più comuni siti a distanza³, la recidiva loco-regionale (RLR) è una presentazione clinica gravosa, da cui derivano un deterioramento della qualità di vita (QoL) e un distress psicologico^{3,4}.

Benché la chemioterapia (Cht) sia tuttora il pilastro terapeutico del TNBC avanzato, notoriamente "incurabile", non vi è la predilezione di un regime rispetto all'altro. La prognosi sfavorevole e la paucità delle opzioni terapeutiche hanno favorito l'avvento di nuovi agenti "targeted" per ottimizzare la prognosi del TNBC^{1,2}.

Il sacituzumab govitecan (SG), capostipite della classe degli anticorpi farmaco coniugati (ADC) anti-Trop-2, ha rivoluzionato l'algoritmo terapeutico del

Sacituzumab govitecan in a triple-negative breast cancer patient journey: a cutting-edge story.

Summary. Triple-negative breast cancer (TNBC) poses a challenge due to high metastatic potential and few care options. The successful management of relapsed disease is an unmet clinical need, to date. The antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (SG) has been an actual breakthrough in the metastatic TNBC (mTNBC) algorithm. Herein, we report the case of a 45-year-old patient, who was referred to our centre for a hard-to-treat locoregional relapse from TNBC, thus receiving SG in third-line setting for 15 months. We also discuss clinical presentation, treatment patterns and outcomes along with a brief literature review. Our case study outlines the long-term efficacy of third-line SG in a TNBC patient with a refractory disease. Thanks to SG use within a multimodal patient journey, a sustained disease control along with a preserved quality of life was gained. Further real-world data is awaited to confirm these findings.

Key words. Locoregional relapse, patient journey, sacituzumab govitecan, third-line setting, TNBC.

TNBC. In Italia, ha ottenuto dall'Aifa l'approvazione della rimborsabilità per il trattamento del TNBC avanzato, pretrattato con ≥ 2 linee (≥ 1 per la recidiva precoce) indipendentemente dall'espressione di Trop-2^{2,5}. Anche secondo i dati preliminari del mondo reale, SG mostra un ruolo rilevante in tale setting⁶⁻⁸. Una remissione clinica duratura è alquanto rara.

Presentiamo un caso clinico inerente a una paziente con TNBC recidivato chemio-refrattario, che ha ricevuto SG, quale terza linea terapeutica nell'ambito di un percorso di cura multimodale, per 15 mesi (figura 1).

Caso clinico

DAL SETTING CURATIVO A QUELLO AVANZATO

Una donna di 45 anni in menopausa, priva di comorbidità, riceveva ad aprile 2014 la diagnosi di TNBC in stadio precoce (Ki67 20%), trattato con chirurgia conservativa, Cht adiuvante (schema CMF) e radioterapia (RT), con follow-up negativo quinquennale.

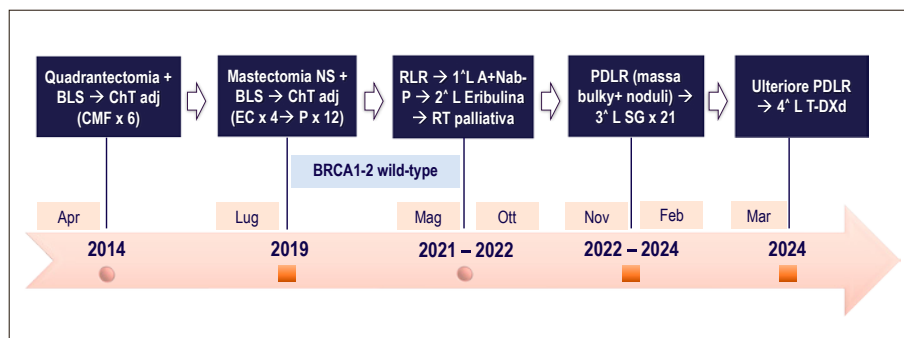


Figura 1. Asse temporale esemplificativo del percorso di cura del caso clinico.

Legenda: adj= adiuvante; ChT= chemioterapia; CMF= ciclofosfamide, metotrexate, 5-fluorouracile; EC= epirubicina, ciclofosfamide; P= Paclitaxel; RLR= recidiva locoregionale; 1°, 2°, 3°L= prima, seconda, terza linea; PDLR= progressione locoregionale; RT= radioterapia; A= atezolizumab; Nab-P= nab-paclitaxel; SG= sacituzumab govitecan; T-DXd= trastuzumab deruxtecán.

A luglio 2019, in virtù della prima recidiva mammaria omolaterale del noto TNBC, la si sottoponeva a mastectomia e ChT adiuvante (regime antraciclina-taxano) seguita da follow-up. Il test BRCA germinale escludeva una mutazione patogenetica dei geni BRCA1/2.

A maggio 2021, in sede ascellare sinistra compariva una massa bulky estesamente infiltrante i tessuti molli, risultata istologicamente coerente con un'infiltrazione del noto TNBC (Ki67 60%). Stanti l'inoperabilità della massa, il fenotipo tumorale aggressivo e lo status PD-L1 positivo, veniva avviato il regime di combinazione di prima linea atezolizumab e nab-paclitaxel, proseguito per 9 cicli in virtù della buona risposta radiologica.

Ad aprile 2022, si palesava una progressione clinico-radiologica di malattia, con l'insorgenza di noduli satelliti (cutanei/sottocutanei) circostanti la massa bulky, favorendo dolore e limitazione funzionale dell'arto omolaterale. Previo consenso del team multidisciplinare (Tmd), a giugno 2022 veniva avviata la terapia di seconda linea con eribulina, tuttavia, senza alcun beneficio clinico e con repentina progressione radiologica.

A ottobre 2022, si assisteva a un drammatico peggioramento dei sintomi da effetto massa, ossia dolore refrattario, tensione, intorpidimento del braccio sinistro, sanguinamento dalla massa bulky, da qui, anemia meritevole di supporto emotrasfusionale. Stante l'inoperabilità della lesione, il Tmd ha candidato la paziente a RT locale palliativa, erogata alla dose totale di 3000 cGy, con immediato effetto antalgico ed emostatico.

LA SVOLTA IN TERZA LINEA: SACITUZUMAB GOVITECAN

Al termine della RT, veniva intrapresa la terapia sistemica di terza linea. Stanti il carico tumorale, l'impatto sulla QoL e il setting clinico, sulla scorta delle attuali evidenze², è stato selezionato SG 10 mg/kg (giorni 1, 8, cicli q21); la genotipizzazione UGT1A1 eseguita, seppur non mandatoria, era negativa per polimorfismi

“patologici” (di fattori di rischio aumentato di tossicità). Dall'avvio della cura a novembre 2022, la paziente otteneva una remissione dei sintomi, con pronta sospensione della terapia steroidea e degli oppiacei. Il collaterale potenziamento delle cure integrate, tra cui il supporto psico-oncologico e la riabilitazione funzionale quotidiana, ha ottimizzato la QoL. La terapia cognitivo-comportamentale ha fornito alla paziente strategie di adattamento alla malattia, migliorando il suo benessere psico-sociale.

Dopo il secondo ciclo, si manifestava una neutropenia G3 asintomatica con inevitabile pausa terapeutica di 2 settimane, andata incontro a completa risoluzione mediante il supporto con fattore di crescita granulocitario. Data altresì la neutropenia ricorrente G2 durante il terzo ciclo, si stabiliva la prima riduzione di dose, nell'ottica di preservare l'intensità di dose in una paziente pretrattata. SG è stato proseguito senza ulteriori tossicità.

La prima TC di controllo a febbraio 2023 (figura 2) denotava una risposta radiologica parziale, per il dimezzamento della massa bulky ascellare (diametro: 55x60 mm vs 90x100 mm) con parziale necrosi tumorale, e la scomparsa dei pregressi noduli satelliti. Tale risposta risultava amplificata alle successive TC di controllo di maggio e agosto 2023 (figura 2), mediante un'ulteriore riduzione volumetrica della nota massa bulky (diametro: 51x45 mm vs 55x60 mm) consensuale a una più pronunciata necrosi tumorale, da cui deriva la cessazione dello stitilicidioso sieremattico. La paziente, asintomatica, godeva di una buona QoL.

La TC di novembre 2023 (figura 2) mostrava un incremento dimensionale della massa bulky (diametro: 80 mm), perlopiù secondaria all'evoluzione necrotica della stessa, in assenza di ulteriori sedi di malattia. Secondo la revisione collegiale dei radiologi del nostro Centro, il quadro era probante per ulteriore risposta parziale di malattia. Il Tmd, dati il lungo intervallo temporale dall'avvio della cura, il duraturo beneficio clinico e la migliore risposta radiologica, ha avallato la prosecuzione di SG, somministrato per 21 cicli totali, sino a metà febbraio 2024.

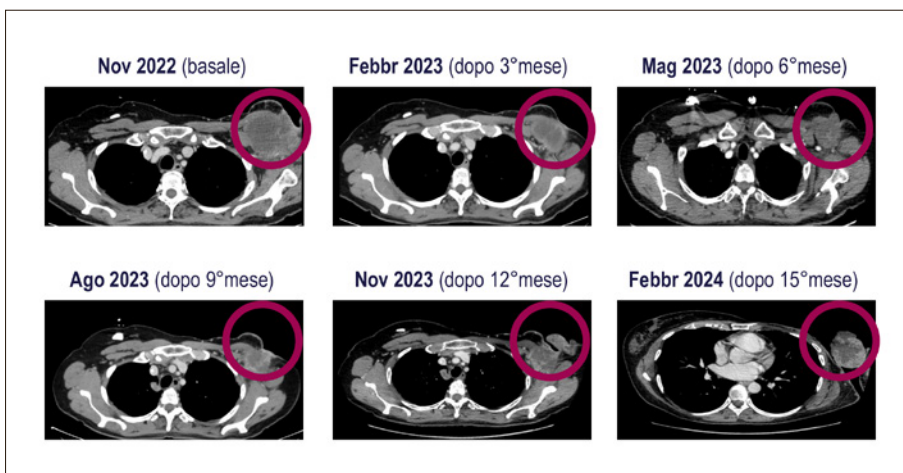


Figura 2. Evoluzione, in termini di riduzione dimensionale, della lesione ascellare target durante il percorso di cura con sacituzumab govitecan sino alla progressione.

La paziente ha tratto un significativo beneficio clinico dal trattamento con SG, nell'ambito di un percorso di cura multimodale. Ciò ha garantito un sostenuto controllo di malattia con un buon profilo di sicurezza, a spese di un unico evento avverso severo (neutropenia) privo di sequele cliniche, e dunque non impattante sulla continuità terapeutica. Nota di rilevanza clinica, la subitanea remissione del dolore e il consensuale recupero dell'autonomia funzionale quotidiana hanno garantito alla paziente la preservazione di una congrua qualità di vita.

Snodi decisionali dopo la terza linea

A marzo 2024, si manifestava un repentino peggioramento clinico, con iniziale ulcerazione e sanguinamento della massa bulky (figura 1), comparsa di multipli noduli cutanei e sottocutanei lungo il braccio sinistro e rialzo del marcatore, prima non significativo. Stanti il carico tumorale, le linee terapeutiche pregresse, il fenotipo tumorale HER2-low (alla recidiva) e il buon performance status (PS), è

stata avviata la terapia di quarta linea con trastuzumab deruxtecan (T-DXd), tuttora in corso con lieve beneficio clinico (parziale controllo antalgico), risposta biochimica, in assenza di tossicità rilevanti. La TC è attesa il mese prossimo. Secondo il parere del Tmd, in base al risultato clinico-radiologico (perlopiù se marginale), la paziente potrà essere valutata per elettrochemioterapia (Ect) a intento palliativo.

Nella nostra esperienza è stato dunque promosso un percorso di cura multimodale, che consta di terapie locoregionali, sistemiche e di supporto, al fine di gestire una malattia progressiva complessa in una paziente con buon PS.

Discussione e breve revisione della letteratura

Tale caso riflette l'efficacia duratura di SG in uno scenario clinico chemio-refrattario, nell'ambito di un percorso di cura integrato. Una remissione clinica prolungata è rara, e l'evidenza a supporto aneddotica, in tale contesto⁸ (tabella 1).

Tabella 1. Riassunto delle caratteristiche basali e degli outcome clinici delle pazienti trattate con SG per TTN avanzato, secondo i casi clinici a oggi noti.

Caso (Autore, anno)	Età	Stato mutazionale BRCA	Sedi di malattia	SG - Durata	SG - Setting clinico TTN	SG - Tossicità	Terapie locali - prima/dopo SG	BOR e PFS durante SG
1 (Frezzi, 2024) <i>in fase di pubblicazione</i>	45	BRCA1-2 wild-type	RLR: parete toracica; ascella sinistra	15 m	Terza linea	Neutropenia G2-G3	RT (SRS)	RP 15 m (viva)
2 (Di Mauro, 2023)	59	BRCA2 mutazione patogenetica	Distanti: polmone, linfonodi, osso, multiple metastasi cerebrali	10 m	Seconda linea	Fatigue G2 persistente	Chirurgia RT (WBRT)	RC 10 m (viva)

Legenda: SG= sacituzumab govitecan; RLR= recidiva loco-regionale; G2-G3= grado 2-grado 3; SRS= radiocirurgia stereotassica; WBRT= radioterapia panencefalica (whole-brain); BOR= miglior risposta radiologica (best overall response); PFS= sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival); RC= risposta completa; RP= risposta parziale; m= mesi.

QUAL È IL POSIZIONAMENTO STRATEGICO DI SG NELL'ALGORITMO TERAPEUTICO DEL TNBC?

Il trattamento del TNBC avanzato è notoriamente una sfida. Benché la Cht ne costituisca il cardine, l'ottimale strategia terapeutica sequenziale non è stata definita^{1,2}. Il caso clinico ricalca l'algoritmo per il TNBC PD-L1 positivo/BRCA wild-type, per cui la chemioimmunoterapia (atezolizumab-nab-paclitaxel) è lo standard di cura di prima linea, secondo l'approvazione di EMA e AIFA². In tal caso la PFS è 8 mesi, ovvero migliore rispetto a quella riportata nel trial IMpassion130 per la popolazione PD-L1 positiva (7,5 mesi)¹. La terapia di seconda linea è stata eribulina. Il nostro processo decisionale ha valutato il carico tumorale, le pregresse terapie, lo status BRCA wild-type, a fronte dei dati di efficacia di eribulina in tale setting per la popolazione non selezionata di pazienti con TNBC (studio TETRIS)⁹. Oltretutto la PFS per eribulina nel nostro caso è consistente con quella dello studio (ambidue 3,5 mesi)⁹.

Quello appena esposto è un caso clinico emblematico della terapia di terza linea con SG in una paziente con TNBC chemio-refrattario. SG sancisce una svolta nel paradigma di cura del TNBC avanzato, da qui il suo crescente impiego in seconda e in terza linea². I dati più solidi del trial registrativo ASCENT mostrano un beneficio clinicamente e statisticamente significativo, in termini di PFS (5,6 vs 1,7 mesi; HR 0,41; $p < 0,001$) e OS (12,1 vs 6,7 mesi; HR 0,48; $p < 0,001$) per SG rispetto alle terapie a scelta del clinico, nella primary population (senza metastasi cerebrali) indipendentemente dai livelli di Trop-2^{2,10}. L'analisi finale del trial rinforza tali dati¹¹. L'attuale scenario regolatorio per SG prevede ≥ 2 terapie pregresse (≥ 1 in fase avanzata) e, per la sola rimborsabilità AIFA, ≥ 1 linea per i pazienti con recidiva precoce (con intervallo libero da malattia < 12 mesi dal termine della Cht neo/adiuvante)⁵. Ciò è coerente con la sotto-analisi del trial ASCENT a sostegno della pari efficacia di SG in seconda linea¹².

QUAL È L'ATTUALE CORPO DI EVIDENZE A SOSTEGNO DI SG NEL REAL-WORLD?

L'analisi di coorte multicentrica di Caputo et al.⁶, così come lo studio monocentrico di Reinisch et al.⁷, affermano la consistenza del profilo di sicurezza e di efficacia di SG nel mondo reale con i dati del trial^{10,11}. In entrambi gli studi la più comune tossicità severa è la neutropenia, come nel nostro caso, mentre la PFS mediana è 4,9 mesi⁶ e 5 mesi rispettivamente⁷, in linea con i risultati del trial (5,6 mesi)¹⁰. Un recente studio real-world, focalizzato su efficacia e sicurezza di SG in pazienti con metastasi cerebrali, ha confermato i dati di efficacia del trial clinico, pur con una PFS numericamente più breve (3,9 vs 5,6 mesi)¹³.

La nostra esperienza appare dunque straordinaria, con una PFS per SG ampiamente superiore a quella nota dal corpo di evidenze. Qui si annovera una recente pubblicazione, riguardo l'uso di SG in seconda linea per una paziente BRCA mutata con metastasi cerebrali attive, ove la PFS è pari a 10 mesi (tabella 1)⁸. Tali dati incoraggianti corroborano l'utilità clinica di SG in pazienti real-life, anche con prognosi più sfavorevole.

QUALI SONO LE CRITICITÀ RIGUARDO IL MANAGEMENT DEL TNBC NEL NOSTRO CASO?

La RLR è un quadro clinico gravoso nel TNBC, favorente un deterioramento clinico e della QoL⁴. La scelta di T-DXd quale quarta linea terapeutica, conforme alla nuova indicazione Aifa, riflette l'istanza clinica emergente del collocamento sequenziale di SG e T-DXd per il TNBC con fenotipo HER2-low². L'Ect è altresì un'opzione di trattamento palliativo per la malattia inoperabile chemio-refrattaria⁴, da considerare in caso di inefficacia dell'attuale strategia.

Conclusioni e prospettive

La nostra paziente ha ottenuto un marcato beneficio clinico da SG in terza linea (PFS 15 mesi), comparativamente migliore rispetto a quanto noto dal trial clinico^{10,11} e dall'esigua quantità di dati real-world⁸. Il buon controllo di malattia a lungo termine, nel corso della cura, si è accompagnato a un sorprendente miglioramento della QoL e del benessere psicologico della paziente. Notoriamente, la RLR è una presentazione comune nel TNBC avanzato⁴, che pone una criticità clinica in virtù delle possibili sequele (evoluzione necrotica, dolore, sanguinamento), con necessità di automedicazione e distress psico-sociale. Uno step cruciale per il successo terapeutico nel nostro caso è stato l'impiego di SG nell'ambito di un percorso di cura integrato e personalizzato.

Degno di nota, il beneficio di QoL nel presente caso si allinea con il miglioramento clinicamente significativo della qualità della vita correlata alla salute (HR-QoL) per SG nel trial clinico¹⁴, contribuendo al profilo favorevole di SG nel TNBC avanzato. Nel complesso scenario terapeutico post-SG, la scelta di T-DXd in quarta linea per la malattia HER2-low, secondo la rimborsabilità Aifa, appare ragionevole. Il relativo collocamento sequenziale di SG e T-DXd è un problema clinico emergente e un'area di attiva ricerca; ulteriori dati sono necessari². L'Ect, mirata a ottimizzare il controllo locale per la malattia chemio-refrattaria, può avere un impatto positivo sulla QoL di pazienti pretrattate, che hanno già esaurito altre

opzioni locoregionali e sistemiche⁴. Essa, pertanto, merita considerazione in tale setting.

Quale sguardo alle future sfide, la comunità oncologica richiederà crescente esperienza con l'uso di SG in contesti "speciali" del TNBC, come le pazienti con metastasi cerebrali (esigua coorte, esclusa dall'analisi di efficacia primaria del trial ASCENT), o la RLR chemio-refrattaria, anche per la necessità di un percorso terapeutico integrato. Ciò include l'uso concomitante di SG con una RT palliativo-antalgica, per cui i preliminari dati real-life sono rassicuranti ma studi confirmatori sono necessari⁸. Possibili ambiti di interesse per future considerazioni potrebbero essere: a) la prosecuzione di SG oltre la progressione oligometastatica del TNBC in un percorso integrato con le terapie locali (non evidenza a riguardo); b) la valutazione dell'impatto di SG sulla HR-QoL per pazienti del mondo reale, in linea con i dati notevoli del trial clinico¹⁴.

Stante la paucità dei dati del mondo reale nel TNBC avanzato, la presente esperienza, pur con le limitazioni proprie dell'impianto descrittivo, può fornire un prezioso riferimento alla pratica clinica per uno scenario complesso. Ulteriori studi real-world sono attesi per guidare l'impiego ottimale di SG, in particolare nelle popolazioni "speciali" di pazienti⁷.

Conflitto di interessi: l'autrice ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico.

Dichiarazioni: questo lavoro è stato realizzato con un contributo non vincolante di Gilead.

Bibliografia

1. 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.
2. Miglietta F, Fabi A, Generali D, et al. Optimizing choices and sequences in the diagnostic-therapeutic landscape of advanced triple-negative breast cancer: an Italian consensus paper and critical review. *Cancer Treat Rev* 2023; 114: 102511.
3. Dent R, Hanna WM, Trudeau M, Rawlinson E, Sun P, Narod SA. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 423-8.
4. Radica MK, Fabbri N, Santandrea G, Bonazza S, Stefanelli A, Carcoforo P. Use of electrochemotherapy in a voluminous chest wall recurrence of triple-negative breast cancer: case report. *AME Case Reports* 2020; 4: 30.
5. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto Trodelvy. Agosto 2023.
6. Caputo R, Buono G, Piezzo M, et al. Sacituzumab govitecan for the treatment of advanced triple negative breast cancer patients: a multi-center real-world analysis. *Front Oncol* 2024; 14: 1362641.
7. Reinisch M, Bruzas S, Spoenlein J, et al. Safety and effectiveness of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer in real-world settings: first observations from an interdisciplinary breastcancer centre in Germany. *Ther Adv Med Oncol* 2023; 15: 17588359231200454.
8. Di Mauro P, Schivardi G, Pedersini R, et al. Sacituzumab govitecan and radiotherapy in metastatic, triple-negative, and BRCA-mutant breast cancer patient with active brain metastases: a case report. *Front Oncol* 2023; 13: 1139372.
9. Krasniqi E, Pizzuti L, Valerio MR, et al. Second-line eribulin in triple negative metastatic breast cancer patients. Multicentre retrospective study: The TETRIS trial. *Int J Med Sci* 2021; 18: 2245-50.
10. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
11. 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.
12. Carey LA, Loirat D, Punie K, et al. Sacituzumab govitecan as second-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer-phase 3 ASCENT study subanalysis. *NPJ Breast Cancer* 2022; 8: 72.
13. De Moura A, Loirat D, Vaillant S, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer patients treated at Institut Curie Hospitals: efficacy, safety, and impact of brain metastases. *Breast Cancer* 2024; Apr. 10.
14. Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *Eur J Cancer* 2023; 178: 23-33.