

Utilizzo del sacituzumab govitecan in paziente fragile con malattia cutanea

EUGENIA ARRIVAS BAJARDI¹

¹UO Oncologia Medica clinica la Maddalena, Palermo.

Pervenuto il 17 giugno 2024. Accettato il 24 giugno 2024.

Riassunto. Il caso clinico descritto è relativo a una paziente di 53 anni, con malattia triplice negativa, metastatica a livello cutaneo, fragile, non per comorbidità, ma per le tossicità ai precedenti trattamenti antitumorali. Le maggiori tossicità riportate, anche in precedenza, sono state inerenti alla funzionalità midollare, con neutropenie prolungate, nonostante l'utilizzo del fattore di crescita granulocitario (G-CSF). La paziente non ha familiarità per tumore mammario, non presenta mutazione dei geni BRCA1/2. In anamnesi patologica, solamente ipertensione arteriosa in terapia medica con nebivololo.

Parole chiave. Malattia triplice negativa, metastasi cutanee, tossicità midollare.

Use of sacituzumab govitecan in frail patients with skin disease.

Summary. The clinical case described concerns a 53-year-old patient with triple-negative disease, metastatic to the skin, fragile, not due to comorbidities, but due to toxicities from previous antitumor treatments. The major toxicities reported, even previously, were inherent to bone marrow function, with prolonged neutropenia, despite the use of granulocyte growth factor (G-CSF). The patient has no family history of breast cancer and does not have a mutation in the BRCA1/2 genes. In pathological history, only arterial hypertension under medical therapy with nebivolol.

Key words. Bone marrow toxicity, skin metastases, triple negative disease.

Introduzione

Il 15% delle nuove diagnosi di tumore mammario riguarda il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC), chiamato così perché non esprime sulla superficie cellulare i recettori per gli estrogeni, per il progesterone e per il fattore di crescita HER2. Questo sottotipo è anche caratterizzato da una prognosi peggiore e da una maggiore aggressività, con una più alta frequenza delle recidive a distanza.

Le pazienti che hanno una ricaduta di malattia entro i 12 mesi dal completamento del trattamento neoadiuvante sono quelle con una prognosi maggiormente infausta e una notoria non responsività alle successive linee di trattamento proposte.

La prognosi del TNBC è migliorata nel corso degli ultimi anni grazie ai progressi nella conoscenza molecolare e biologica di questo sottotipo istologico e ai progressi ottenuti con la disponibilità di nuove molecole nel panorama di cura della malattia. Sappiamo che tra i sottotipi istologici di tumore mammario, il TNBC è ancora orfano di una terapia mirata a bersaglio molecolare. Negli ultimi anni, alla chemioterapia, trattamento standard, si sono aggiunti l'immunoterapia, che è efficace nel 40% dei casi, e i PARP inibitori, farmaci indicati nel 17% delle forme, cioè quelle legate alla mutazione dei geni BRCA1/2. E da poco gli anticorpi farmaco coniugati (ADC), come il sacituzumab govitecan (SG)¹.

Secondo le indicazioni dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), attualmente il SG è indicato per il trattamento di pazienti adulti con TNBC metastatico o non resecabile, che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche con perlomeno una per la malattia avanzata.

Il SG è il primo anticorpo diretto contro l'antigene di superficie delle cellule trofoblastiche (Trop-2), che ha dato ottimi risultati di risposta e sopravvivenza nel setting metastatico.

Lo studio di fase 3 ASCENT², multicentrico, randomizzato, in aperto, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di SG in pazienti con TNBC metastatico recidivante o refrattario che avevano ricevuto almeno 2 linee di trattamento. Fra i trattamenti precedenti doveva essere compresa una terapia con taxano. Le pazienti con metastasi cerebrali erano eleggibili purché in stabilità di malattia da almeno 4 settimane. Le pazienti erano randomizzate in un rapporto 1:1 tra SG e un trattamento antitumorale a scelta dello sperimentatore (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina). Obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS); tra gli obiettivi secondari la sopravvivenza globale (OS) e la overall response rate (ORR). Con un follow-up mediano di 17,7 mesi, è stata riscontrata nel braccio sperimentale una PFS di 5,6 mesi e di 1,7 mesi con la chemioterapia. La OS mediana è stata di 12,1 mesi con SG e di 6,7 mesi con la chemioterapia. La tossicità più frequente è di grado 3

o superiore è stata la neutropenia. In conclusione, il trattamento con SG ha mostrato un incremento statisticamente significativo sia della PFS che della OS².

Caso clinico

La paziente, 53 anni, ad aprile 2021, tramite autopalpazione, si accorge di un nodulo al QSE della mammella destra. Il 21 aprile viene effettuata una agobiopsia ecoguidata di due noduli della mammella destra; uno al prolungamento ascellare di 7,5 mm e uno al QSE di 3 cm. L'esame istologico era positivo per entrambe le localizzazioni, per un carcinoma duttale infiltrante, ER 0%, PgR 0%, HER2-0, Ki67 30%, per il nodulo del prolungamento ascellare destro, e 10% per il nodulo del QSE.

Il 23 maggio una ulteriore agobiopsia ecoguidata di un linfonodo al cavo ascellare destro deponava per presenza di colonizzazione metastatica del linfonodo. Dopo stadiazione sistemica, negativa, previo posizionamento di repere in entrambe le localizzazioni mammarie e inserimento PICC, la paziente è stata sottoposta a trattamento antitumorale neoadiuvante con 4 cicli di EC q21, dal 29 giugno al 31 agosto, e a 12 settimane di paclitaxel settimanale, dal 21 settembre al 7 dicembre 2021. La paziente, inoltre, è risultata essere BRCA1/2 non mutata.

Il trattamento neoadiuvante è stato condizionato da una tossicità midollare, con neutropenie G2/3, e con frequente ricorso a terapia con fattore di crescita granulocitario (G-CSF).

Il 20 gennaio 2021, la paziente è stata sottoposta a intervento chirurgico di QUAD QSE mammella destra e sampling linfonodale. Con esito istologico di carcinoma infiltrante NST plurifocale, G2, PgR 0%, ER 0%, HER2-0, Ki67 15%, ypT1c (12 mm, 5 mm), ypN1a (1/4 linfonodi positivi + microfocolai di emboli perilinfonodali). A seguire, il 4 marzo la paziente è stata avviata a dissezione ascellare destra, con esito istologico di multipli focolai di localizzazione neoplastica in almeno 5 linfonodi, ypN1c. Successivamente la paziente ha ricevuto radioterapia adiuvante su mammella destra e, a seguire, da giugno a novembre 2023, chemioterapia adiuvante con capecitabina, per un totale di 6 cicli. Anche questo trattamento è stato gravato da insorgenza frequente di tossicità midollare G2 ed epatica G2.

A gennaio 2023, compare, sull'estremità ascellare della cicatrice chirurgica di pregresso svuotamento ascellare, una neoformazione sospetta, anche ecograficamente, BI-RADS US IVB. Il 10 febbraio la paziente è nuovamente sottoposta a intervento chirurgico di asportazione della neoformazione cutanea in regione ascellare di destra, con esito istologico di infiltrazione dermo-ipodermica di carcinoma: ER 0%, PgR 0%, HER2-0; Ki67 35%. A seguire, dopo esito negativo di stadiazione sistemica strumentale, viene effettuata

una radioterapia di salvataggio delle stazioni linfonodali ascellari.

A maggio 2023, nuova comparsa, in sede cutanea pericatrizziale mammaria destra e in ipocondrio destro, di multipli noduli che, sottoposti a biopsia escissionale, sono risultati essere localizzazioni dermo-ipodermiche di carcinoma, ER 0%, PgR 0%, HER2-0; Ki67 12%, PDL1 in Ventana <1%. Dopo stadiazione sistemica strumentale negativa, il 7 luglio la paziente viene sottoposta a elettrochemioterapia con bleomicina delle lesioni della mammella destra e del solco sottomammario.

Il 28 agosto, una TC TB evidenzia una progressione linfonodale locoregionale e clinicamente si obiettivizza una nuova progressione cutanea, sia a livello della mammella destra che sinistra che in ipocondrio destro.

Dal 30 agosto 2023 a gennaio 2024, la paziente è stata sottoposta a sei cicli di chemioterapia di prima linea con carboplatino, AUC 5, in associazione a gemcitabina, 1,8 q21. Anche durante questo trattamento antitumorale, una caratteristica della paziente è stata una tossicità midollare, G2/3, sia come neutropenia che piastrinopenia; con utilizzo costante in profilassi primaria sia di G-CSF che steroide. A gennaio, a discapito di una stadiazione strumentale con TC e PET negative, si è assistito a un'ulteriore progressione cutanea di malattia, con una soffiatura di micro-nodulazioni cutanee, diffuse a tutto il tronco.

In considerazione della progressione di malattia entro i 12 mesi dalla fine del trattamento adiuvante, la paziente è candidabile, secondo le indicazioni Aifa, a trattamento di seconda linea con SG 1,8 q21³.

Quindi, il 7 febbraio 2024, la paziente ha iniziato il primo giorno del primo ciclo di chemioterapia di seconda linea con SG, mantenendo, secondo scheda tecnica, il dosaggio raccomandato di 10 mg/kg, con una premedicazione per l'emesi acuta con netupitant e palonosetron per os. In considerazione delle peggiori tossicità midollari della paziente a tutti i trattamenti antitumorali precedenti, è stato utilizzato in profilassi primaria, sia dopo il primo che dopo l'ottavo giorno, il G-CSF, tre fiale dopo il primo giorno, quattro fiale dopo l'ottavo giorno. Nonostante questo, nella settimana di intervallo tra il primo e secondo ciclo di chemioterapia, la paziente è stata ricoverata, in ricovero ordinario nel reparto di oncologia medica, per tossicità gastrointestinale, nausea, vomito, diarrea G3 e neutropenia febbrile G3. La ripresa delle condizioni cliniche d'ingresso, con risoluzione della tossicità, è avvenuta, con supporto di G-CSF, antibiotico terapia, idratazione ev e loperamide, in 5 giorni⁴.

Al secondo ciclo, si è deciso di ridurre il dosaggio del SG a 7,5 mg/kg, continuando con la profilassi primaria di G-CSF, e aggiungendo, prima della somministrazione di SG, atropina sc.

La paziente ha proseguito la chemioterapia e ha effettuato i successivi cicli senza più manifestare una

tossicità di grado 3; si è riscontrata solamente una tossicità midollare G1/2, gestita, occasionalmente con il rinvio di 1 settimana della somministrazione di chemioterapia prevista, oltre che con la costante profilassi primaria con GCSF.

Le rivalutazioni strumentali effettuate, sia TC che PET, hanno mostrato una riduzione della captazione del mezzo di contrasto a livello dei linfonodi locoregionali, coinvolti inizialmente, e contestualmente si è avuta una riposta clinica delle metastasi cutanee al tronco. Attualmente la paziente è giunta al sesto ciclo di somministrazione di SG.

Discussione

L'algoritmo terapeutico nel TNBC avanzato ha subito, nel corso di questi ultimi anni, importanti modifiche e una significativa rivoluzione in merito ai trattamenti impiegati, grazie all'introduzione in pratica clinica di farmaci innovativi altamente performanti, quali gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) e gli ADC. I risultati del trial di fase III ASCENT, presentato all'ASCO del 2022, mostrano miglioramento della PFS mediana rispetto alla chemioterapia a scelta dello sperimentatore ed estensione della OS mediana di queste pazienti di quasi 5 mesi.

Per la nostra paziente l'efficacia dei precedenti trattamenti, sia nel setting neoadiuvante, adiuvante, che metastatica, e anche dei trattamenti locoregionali per ritardare i successivi trattamenti sistemici, è stata nulla dal punto di vista dell'efficacia terapeutica, a discapito di una notevole tossicità.

Questo caso clinico dimostra come anche una paziente fragile, per precedenti e ripetute tossicità ematologiche, con una malattia poco responsiva ai precedenti trattamenti antiblastici effettuati in tutte le linee di trattamento, neoadiuvante, adiuvante e metastatica, possa beneficiare di un trattamento con SG, garantendo efficacia, fattibilità e soprattutto un impatto importante sulla qualità di vita della paziente, con la regressione delle metastasi cutanee. Che per sede ed estensione rappresentavano per lei una importante fonte di problematiche, non solo fisiche ma anche psicologiche.

Inoltre, la presenza di dolore urente e il fastidio ricevuto anche dal contatto con i vestiti dava alla paziente un impatto negativo importante sui suoi rapporti sociali e sulla possibilità di condurre una normale vita di relazione e lavorativa.

Gli effetti collaterali sono stati in linea con quelli riportati dalla scheda tecnica e dallo studio clinico registrativo. Nonostante una tossicità G3, subito dopo la fine del primo ciclo, che ha richiesto un ricovero ospedaliero, dopo il recupero della tossicità, con la riduzione di dose prevista in scheda tecnica e l'utilizzo dei farmaci profilattici per nausea, diarrea e

neutropenia, la gestione della paziente per gli effetti collaterali e la tolleranza al trattamento si è dimostrata ottimale, permettendo di raggiungere un'ottima risposta clinica delle metastasi cutanee. Anche con notevole soddisfazione da parte della paziente, che con l'evidenza obiettiva della regressione delle lesioni cutanee ha avuto un notevole miglioramento del tono dell'umore, che si è ripercosso sia sulla sua sfera sociale sia sull'aderenza al trattamento.

Conclusioni

Il SG rappresenta un'importante ed efficace chance terapeutica, attualmente approvata per le pazienti che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, una delle quali per la malattia avanzata; SG ha anche una robusta evidenza randomizzata e un vantaggio in sopravvivenza rispetto alle opzioni standard chemioterapiche di trattamento. Il profilo di tolleranza per la nostra paziente si è dimostrato in linea con quello dello studio clinico e gli effetti collaterali gestibili con la riduzione del dosaggio. Mantenere un equilibrio tra il controllo della malattia e la gestione degli effetti collaterali è stato essenziale per garantire una buona qualità di vita per la paziente, un'ottima aderenza al trattamento, mantenendo al contempo un efficace controllo della malattia⁵.

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

Bibliografia

1. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer - expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; 19: 91-113.
2. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1529-41.
3. 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.
4. Schlam I, Tarantino P, Tolaney S. Managing adverse events of sacituzumab govitecan. *Expert Opin Biol Ther* 2023; 23: 1103-11.
5. 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.

Indirizzo per la corrispondenza:
Eugenia Arrivas Bajardi
E-mail: bajardi.eugenia@lamaddalenanet.it