

# **Efficacia e sicurezza durature con sacituzumab govitecan in paziente con carcinoma della mammella triplo negativo, pluritrattata e con alto indice di massa corporea**

**MARIA MORRITTI<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Oncologia Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (Foggia).

*Pervenuto il 5 giugno 2024. Accettato il 10 giugno 2024.*

**Riassunto.** Il carcinoma della mammella triplo negativo (TNBC) metastatico rappresenta una forma di carcinoma della mammella particolarmente aggressiva che colpisce frequentemente donne giovani al di sotto dei 50 anni. L'obesità al momento della diagnosi di carcinoma della mammella si associa a prognosi peggiore. Rispetto a un recente passato, aumentare l'aspettativa e la qualità della vita per le pazienti con TNBC metastatico risulta oggi una sfida possibile, grazie a un nuovo farmaco, il sacituzumab govitecan (SG), un anticorpo farmaco coniugato anti-Trop-2 approvato in monochimioterapia per il trattamento di queste pazienti. Il caso clinico presentato documenta l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento di lunga durata con SG in una giovane donna obesa affetta da TNBC metastatico e già pluritrattata. La paziente è ancora in risposta dopo 20 mesi di trattamento con buona qualità di vita e di relazione.

**Parole chiave.** Anticorpo farmaco coniugato, carcinoma della mammella triplo negativo, obesità, qualità della vita.

*Long-term efficacy and safety with sacituzumab govitecan in a patient with triple-negative breast cancer, multi-treated and high body mass index.*

**Summary.** The metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) represents a particularly aggressive form of breast cancer that frequently affects young women under the age of 50. Obesity at the time of breast cancer diagnosis is associated with a worse prognosis. Compared to the recent past, increasing life expectancy and quality of life for patients with mTNBC is now a possible challenge, thanks to a new drug, sacituzumab govitecan (SG), an anti-Trop-2 antibody drug conjugate approved as monotherapy for the treatment of these patients. The presented clinical case documents the efficacy and safety of long-term treatment with SG in an obese young woman with mTNBC who has already undergone multiple treatments. The patient is still responding after 20 months of treatment with good quality of life and social interactions.

**Key words.** Antibody-drug conjugate, breast cancer, obesity, quality of life.

## **Introduzione**

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta il 20% dei carcinomi della mammella. È un tumore eterogeneo e aggressivo, con esordio frequente in giovane età, con maggiore ricaduta dopo 2-5 anni e maggiore propensione a sviluppare metastasi viscerali<sup>1</sup>.

L'obesità, al momento della diagnosi di carcinoma della mammella, si associa a prognosi peggiore sia negli studi clinici sia in quelli osservazionali<sup>2</sup>. Il TNBC metastatico ha una prognosi peggiore rispetto ad altri sottotipi molecolari.

Per decenni l'assenza di target specifici ha reso la chemioterapia uno standard di trattamento per queste pazienti. Tuttavia i chemioterapici disponibili sono associati spesso a scarsa efficacia e a impatto negativo sulla qualità della vita (QoL), principalmente a causa della tossicità correlata.

Di recente nuovi scenari e terapie innovative sono diventate disponibili per le pazienti affette da ma-

lattia TNBC metastatico, quali l'immunoterapia in presenza di espressione di PD-L1, il trattamento con inibitori di PARP in presenza di mutazione BRCA e gli anticorpi farmaco coniugati (ADC) come il sacituzumab govitecan (SG)<sup>3,4</sup>.

SG è un ADC diretto contro l'antigene di superficie delle cellule trofoblastiche (Trop-2), sovra-espresso in quasi il 90% dei TNBC<sup>5</sup>. In Italia, l'indicazione autorizzata e rimborsata per il farmaco è «in monoterapia in pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza due o più terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata».

In uno studio multicentrico randomizzato di fase 3 (ASCENT) sono state arruolate pazienti con TNBC metastatico o localmente avanzato/non resecabile, pretrattate con almeno due linee di chemioterapia, di cui una con un taxano<sup>6</sup>.

Il disegno dello studio prevedeva una randomizzazione 1:1 con SG (n=235) e la chemioterapia (TPC) scelta dall'investigatore (n=233) a base di eribulina, gemcitabina, vinorelbina o capecitabina.

A un follow-up mediano di 17,7 mesi, le pazienti nel braccio sperimentale hanno avuto un vantaggio in sopravvivenza libera da progressione (PFS) (5,6 mesi vs 1,7 mesi del braccio di controllo, con un HR di 0,41) e vantaggio in sopravvivenza globale (OS) (OS mediana di 12,1 mesi vs 6,7 del braccio di controllo). Il tasso di risposte obiettive è stato del 35% per le pazienti trattate con SG rispetto al 5% delle pazienti trattate con chemioterapia. Gli effetti indesiderati più frequenti includevano neutropenia, diarrea, nausea, alopecia, astenia e anemia.

Descriviamo il caso clinico di una donna di 40 anni obesa al momento della diagnosi e durante l'evoluzione della malattia, affetta da TNBC metastatica e trattata con SG dopo tre linee precedenti di chemioterapia. Dopo 20 mesi di trattamento, la paziente presenta ancora buona risposta al trattamento con buona QoL e qualità di relazione.

### Caso clinico

Nel gennaio 2020, una giovane imprenditrice di 40 anni si rivolge al nostro nosocomio dopo aver effettuato in altra sede uno studio senologico. A causa della persistenza di una tumefazione al QSI della mammella destra successiva a un trauma accidentale, si era sottoposta a una Rx mammografica e a una RNM mammaria che avevano evidenziato una «neoformazione della mammella dx a contenuto fluido, sovrafluido, sepiementata di circa 18 x 8 x 8 cm di diametro con estrinsecazione nella parete toracica anteriore, con crescita nello spazio intercostale e associata a linfadenopatie della catena mammaria interna, sospetta per sarcoma». La paziente riferisce in anamnesi un ipotiroidismo su base autoimmune trattato farmacologicamente, nessuna familiarità neoplastica.

Preso in carico dalla nostra Breast Unit, viene sottoposta a ulteriori indagini quali:

- TAC total body con mdc che conferma «la formazione espansiva con componente di tipo fluido della regione mammaria del QSI dx, localizzata nel pannicolo adiposo mammario, inferiormente alle inserzioni costali del muscolo grande pettorale e a quelle del muscolo grande dentato di destra. Accanto a tale neoformazione, di 11 x 9 cm di diametro è presente anche una nodulazione satellite di 15 mm di diametro, localizzata in sede sottocutanea, nel versante esterno della neoformazione stessa. In profondità la lesione maggiore si modella sulla parete toracica anteriore dx e sull'arco anteriore della VI costa di dx senza apparentemente infiltrazione, si infila nello spazio intercostale tra VI e VII costa ed è indissociabile dalle strutture muscolari intercostali. Piccole strutture linfonodali si rilevano in sede ascellare destra. Non lesioni ossee».

- PET total body con evidenza di ipercaptazione esclusivamente a carico della mammella destra e a livello della VI costa di dx.
- Biopsie mammarie multiple e del nodulo satellite. Esame istologico: «infiltrazione neoplastica da carcinoma scarsamente differenziato ER 0% - PgR 0% - HER2 neu 0% Ki67 70%».
- Biopsia ascellare dx. Esame istologico: «Tessuto fibroso esente da neoplasia».
- CEA= 0,78; CA 15-3= 17,40.

Alla luce di un quadro di malattia localmente avanzata, il team multidisciplinare indirizza la paziente a un trattamento chemioterapico secondo schema EC (epirubicina e ciclofosfamide) x 4 cicli e successivo taxolo settimanale x 12 settimane.

A fine trattamento la rivalutazione con TAC total body con mdc e RNM mammaria evidenzia una minima progressione locale della lesione mammaria con infiltrazione delle strutture muscolo fasciali della parete toracica. Dopo ulteriore discussione multidisciplinare in Breast Unit, non essendo la malattia reseccabile, in assenza di mutazione BRCA 1/2 (non mutato) e PDL1 <1% (ventana), si avvia la paziente a chemioterapia con schema carboplatino e gemcitabina. Il trattamento chemioterapico è stato effettuato per circa 6 mesi. Questo trattamento è stato spesso gravato da neutropenia e piastrinopenia. Dopo una iniziale risposta al trattamento, a giugno 2021 una TAC total body con mdc evidenziava un incremento dimensionale della nota formazione espansiva della ghiandola mammaria di dx (68 mm vs 40), una nodulazione di 20 mm lungo la catena mammaria interna, l'aumento di dimensioni di un linfonodo dotato di CE in sede ascellare sx (13 mm vs 8 mm), millimetriche focalità al VII e V segmento epatico e un micronodulo precissurale del LID.

La paziente esegue un consulto presso altra sede e ritorna presso il nostro nosocomio, dopo essere stata sottoposta ad agosto 2021 a mastectomia radicale dx. L'esame istologico evidenzia: CA duttale infiltrante G3, infiltrante il derma cutaneo e muscolare ypT3 ypN1 ER 0% PgR 0% Ki67: 90% HER2 negativo).

Prima di ulteriori decisioni terapeutiche, sottoponiamo la paziente a una PET di restaging che evidenzia «patologico accumulo su tessuto solido localizzato posteriormente all'arco anteriore VI costa dx con estensione allo spazio intercostale tra VI e VII costola (SUV 21) come da persistenza di malattia, accumulo in corrispondenza di grossolane adenopatie ascella sx (SUV 11) e catena mammaria interna (SUV 28)». La captazione a carico del micronodulo lobo inferiore polmone destro è al di sotto della significatività.

A novembre 2021, la paziente viene sottoposta a radioterapia su parete toracica destra, catena mammaria interna omolaterale (DTF 54 Gy /27 frazioni) e

ascella sx (DTF 24Gy 12 frazioni). Viene quindi avviata a un trattamento con capecitabina per os, che viene effettuato fino a luglio 2022.

Dopo un'iniziale risposta al trattamento, una nuova PET/TAC total body evidenzia progressione di malattia (figura 1): «si conferma significativamente aumentata sia come dimensioni, che gradiente di uptake (SUV max 15,5) precedente 6,0, l'area di iperaccumulo di radiofarmaco già descritta in corrispondenza dei tessuti molli della parete toracica ant di destra che interessa il muscolo grande pettorale e i tessuti molli del V-VI spazio intercostale in sede paramediana. Accumulo in corrispondenza di un addensamento a livello del cavo ascellare dx nella sede della pregressa linfadenectomia (SUV 17,3) da riferire a recidiva di malattia. Multipli linfonodi iperfissanti sono documentabili caudalmente al processo xifoideo dello sterno (SUV 3,1)».

Il 28-7-2022 viene effettuata una biopsia del cavo ascellare destro e parete toracica, che evidenzia «tessuto fibroso sede di infiltrazione da carcinoma scarsamente differenziato riferibile alla nota neoplasia mammaria (ER 0% PGR 0% Ki67 80% HER2 neu 2+, FISH negativa).

La nostra paziente è in ottime condizioni generali, ha un performance status ECOG 0, VAS 0, senza ulteriori comorbidità.

Da poco abbiamo avuto l'approvazione della rimborsabilità del SG a seguito dei risultati dello studio ASCENT. Il farmaco in monoterapia è indicato «per il trattamento di pazienti adulti con TNBC metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata».

Alla luce dei trattamenti precedenti effettuati dalla nostra paziente, previo consenso informato, a ottobre 2022 iniziamo il trattamento con SG. La nostra paziente pesa 95 kg, con un indice di massa corporea (body mass index - BMI) pari a 40. Non avendo dati in letteratura sull'eventuale adeguamento di dosaggio per i pazienti obesi, si procede con il trattamento standard di SG 10 mg/kg (dose totale 950 mg) giorno 1-8.

Per il riscontro di neutropenia G4 si soprassiede alla somministrazione dell'ottavo giorno di trattamento con SG sia al primo che al secondo ciclo.

Come da scheda tecnica, pertanto, la paziente dal 1 giorno del 3 ciclo di trattamento assume SG a dose ridotta al 75%.

Dopo 3 cicli di trattamento si esegue una PET di restaging che evidenzia una stabilità di malattia.

Dopo 6 mesi di trattamento una PET/TAC «conferma l'area di iperaccumulo a livello della nota lesione parete toracica dx con riduzione di estensione e SUV immutato (SUV max 14,9 vs 14,6). Non è più documentabile l'accumulo a livello dei linfonodi in parasternale sx e ascellare profonda dx».

L'ultima PET/TAC effettuata evidenzia ulteriore risposta al trattamento (figura 1a,b,c,d,e): «si conferma patologico accumulo della nota lesione parete toracica ant dx con interessamento del muscolo grande pettorale e i tessuti molli del V e VI spazio intercostale con riduzione di gradiente rispetto al precedente studio (SUV max di 10,72 vs 14,6)».

Il trattamento è ancora in corso durante la stesura del caso (dopo oltre 20 mesi) ed è ben tollerato dalla paziente. Si sono verificati alcuni episodi di diarrea G1 solo a seguito dei primi due cicli di trattamento, risolti efficacemente con dieta e tempestiva assunzione di loperamide.

L'educazione della paziente alla gestione di potenziali effetti collaterali ha consentito il mantenimento di una buona QoL e normale attività lavorativa.

---

## Discussione

La prognosi dei pazienti con TNBC metastatico è spesso infausta, con una sopravvivenza mediana inferiore rispetto agli altri sottotipi biologici.

È una neoplasia particolarmente difficile da trattare perché non presenta i bersagli molecolari contro i quali sono dirette le terapie mirate oggi disponibili per altri tipi di cancro della mammella.

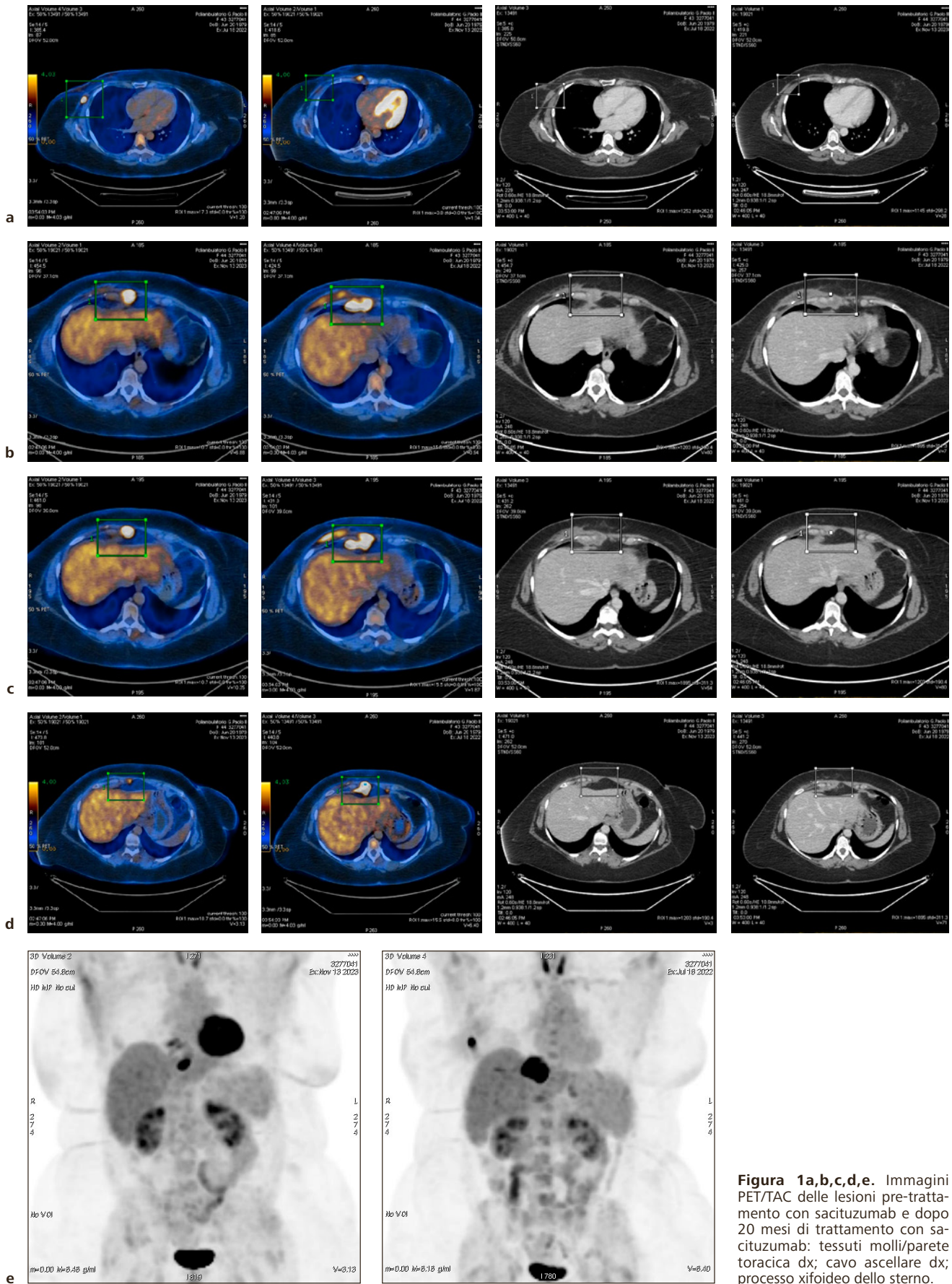
Il caso clinico presentato dimostra come nella pratica clinica il SG abbia buoni risultati in termini di efficacia con un profilo di sicurezza gestibile.

Più frequentemente i TNBC si manifestano in donne giovani, in premenopausa. È dimostrato che le donne affette da sindrome metabolica (obesità, intolleranza glucidica o diabete, dislipidemia) sono più frequentemente soggette a sviluppare un TNBC.

La nostra paziente ha 40 anni, è in premenopausa ed è obesa (BMI 40). Il trattamento con SG è stato effettuato dopo tre linee chemioterapiche comprendenti antracicline, taxani, sali di platino, gemcitabina, capecitabina. Nello studio registrativo ASCENT a un follow-up mediano di 17,7 mesi, è stata riscontrata nel braccio sperimentale una PFS di 5,6 mesi (IC 95%: 4,3-6,3) e di 1,7 mesi (IC 95%: 1,5-2,6) con la chemioterapia standard (HR 0,41; IC 95%: 0,32-0,52;  $p < 0,001$ ). La OS mediana è stata di 12,1 mesi (IC 95%: 10,7-14,0) con SG e di 6,7 mesi (IC 95%: 5,8-7,7) con la chemioterapia (HR 0,48; IC 95%: 0,38-0,59;  $p < 0,001$ )<sup>6</sup>.

La nostra paziente è attualmente, dopo 20 mesi di trattamento, in risposta parziale (nello studio registrativo il 31% delle pazienti trattate con SG ha avuto una risposta parziale).

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  (SG vs TPC): sono stati la neutropenia (51% vs 33%), diarrea (10% vs <1%), leucopenia (10% vs 5%), anemia (8% vs 5%), la neutropenia febbrile (6% vs 2%).



G-CSF è stato usato nel 49% vs 23%. La riduzione di dose è stata simile nei due bracci come gestione della tossicità e non ha avuto un impatto sull'efficacia.

La nostra paziente, come da scheda tecnica, a seguito della neutropenia ha effettuato la riduzione di dose a 7,5 mg/kg a partire dal terzo ciclo a oggi. La nostra paziente ha presentato diarrea dopo il primo ciclo con una durata di circa una settimana in linea con quanto riportato nello studio ASCENT. L'educazione della paziente a questo evento avverso è stata importante per la gestione del sintomo e l'aderenza al trattamento.

Secondo una meta-analisi su 8.944 pazienti TNBC, essere sovrappeso o obesa al momento della diagnosi di TNBC è associato a sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival - DFS) e OS inferiori di quasi il 30%. L'impatto del BMI sui risultati del trattamento, specialmente per gli ADC come SG, che hanno un dosaggio basato sul peso, non è chiaro e rimane un aspetto oggetto di studio<sup>7</sup>. Di recente sono stati presentati i dati di sottogruppo relativi all'impatto dell'alto BMI sulla sicurezza e l'efficacia di SG in pazienti con TNBC nello studio ASCENT<sup>8</sup>.

I pazienti non avevano un trattamento con dosaggio limitato per BMI, il trattamento era di 10 mg/kg di peso corporeo. Il BMI è stato valutato al basale ed è stato classificato: sottopeso/normale (<25 kg/m<sup>2</sup>), sovrappeso (da 25 a <30 kg/m<sup>2</sup>), obeso (≥30 kg/m<sup>2</sup>).

La chemioterapia standard ha mostrato tassi di risposta oggettiva ridotti nei pazienti in sovrappeso e obesi rispetto a quelli del sottogruppo sottopeso/normale; tuttavia, l'attività di SG è stata mantenuta in tutti i sottogruppi BMI. Il trattamento con SG ha presentato una PFS e OS più lunghi, un tasso di risposta oggettiva e tasso di beneficio clinico più elevati vs TPC in tutti i sottogruppi valutati in base al BMI.

La nostra paziente presentava un BMI di 40. Nello studio ASCENT, 132 pazienti (25%) erano obese. La PFS nelle pazienti obese (BMI >30) è stata in media di 5,9 mesi (vs 2,6); RO 40% vs 2% e CBR 50% vs 6%.

La nostra paziente dal terzo ciclo di trattamento è stata trattata con riduzione di dosaggio a 7,5 mg/kg. Nello studio registrativo, il 24% dei pazienti in sovrappeso e il 41% dei pazienti obesi hanno avuto una riduzione della dose di SG a causa di un evento avverso (un maggior numero rispetto ai partecipanti sottopeso e normopeso). Tuttavia in questi pazienti è stata mantenuta l'efficacia di SG. Il 3% e l'8% dei pazienti, rispettivamente, hanno interrotto la terapia a causa di un evento avverso.

Gli eventi avversi seri sono stati più evidenti nelle pazienti sovrappeso o obese. L'evento avverso principale (>5%) è stata la neutropenia<sup>8</sup>.

Anche nel caso della nostra paziente la neutropenia è stata la causa della riduzione del dosaggio. I risultati ottenuti in termini di efficacia e buona tollerabilità al trattamento, con una risposta persisten-

te nonostante la riduzione di dose, sono in linea con quanto evidenziato nell'analisi di sottogruppo dello studio ASCENT in base al BMI. Ciò dimostra come un BMI elevato non abbia un impatto negativo sugli esiti di efficacia con SG nei pazienti con TNBC metastatico recidivante o refrattario.

Inoltre, la nostra paziente, grazie al miglioramento clinicamente significativo ottenuto durante il trattamento ha ripreso la sua intensa attività lavorativa e la vita di relazione, intraprendendo anche frequenti viaggi. Questo conferma quanto evidenziato anche in una sottoanalisi dello studio ASCENT, ovvero che il farmaco mantiene o migliora la qualità di vita (HRQoL)<sup>9,10</sup>.

---

## Conclusioni

Il caso presentato documenta l'efficacia e la tollerabilità di un trattamento di lunga durata con SG in una paziente affetta da TNBC pluritratata. Nonostante un BMI di 40 (obesità), la nostra paziente ha ottenuto una risposta persistente al SG (RP) associata a una buona qualità di vita di relazione e lavorativa dopo circa 20 mesi di trattamento. Questo caso dimostra come i dati dello studio registrativo siano confermati nella pratica clinica e come un alto BMI non influisca negativamente sull'efficacia con SG in pazienti con TNBC metastatico.

L'alto BMI non comporta una variazione di dosaggio all'inizio del trattamento. Il beneficio clinico con SG può essere mantenuto utilizzando le strategie di gestione degli eventi avversi disponibili, come la riduzione di dose.

*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. Li Y, Zhang H, Merkher Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J Hematol Oncol* 2022; 15: 121.
2. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 627-35.
3. AIOM linee guida carcinoma della mammella avanzato 2023.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. Harborg S, Zachariae R, Olsen J, et al. Overweight and prognosis in triple-negative breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7: 119.
8. García-Estévez L, Bardia A, Rugo HS, et al. The impact of high Body Mass Index on the safety and efficacy of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer from ASCENT. *ESMO BC 2024. Abstract 189 P.*
9. Rugo HS, Tolaney 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.
10. 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.