



CARCINOMA MAMMARIO ALL'ORIZZONTE NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE

**Il farmaco sotto i riflettori è il Sacituzumab Govitecan
A spiegarne i vantaggi Michelino de Laurentiis (Istituto Pascale di Napoli)**

di **Chiara Di Martino**

Il carcinoma mammario è il tumore più comune tra le donne a livello globale. La maggior parte dei casi - 90-94% - insorge in forma precoce e guaribile; una piccola percentuale insorge in fase metastatica, ma a queste si aggiungono le malattie che, non raggiungendo la guarigione definitiva, recidivano sviluppando metastasi anche a distanza di anni dalla diagnosi iniziale. Complessivamente, si stima che in Italia insorgano ogni anno 12.000 tumori mammari metastatici. Nuove opportunità, però, si celano oggi dietro un farmaco, il Sacituzumab Govitecan, della categoria degli Antibody-Drug Conjugates (ADC), che ha infatti avuto nuova indicazione Aifa per la cura del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

Contemporaneamente, ne è stato anticipato l'impiego alla seconda linea per la cura di un'altra forma di tumore al seno metastatico, quello triplo negativo (mTNBC). A parlarne è Michelino De Laurentiis, direttore del Dipartimento Corp-S assistenziale e di ricerca dei percorsi oncologici del Distretto Toracico Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale di Napoli, che ne spiega i vantaggi.

Partiamo dalle definizioni

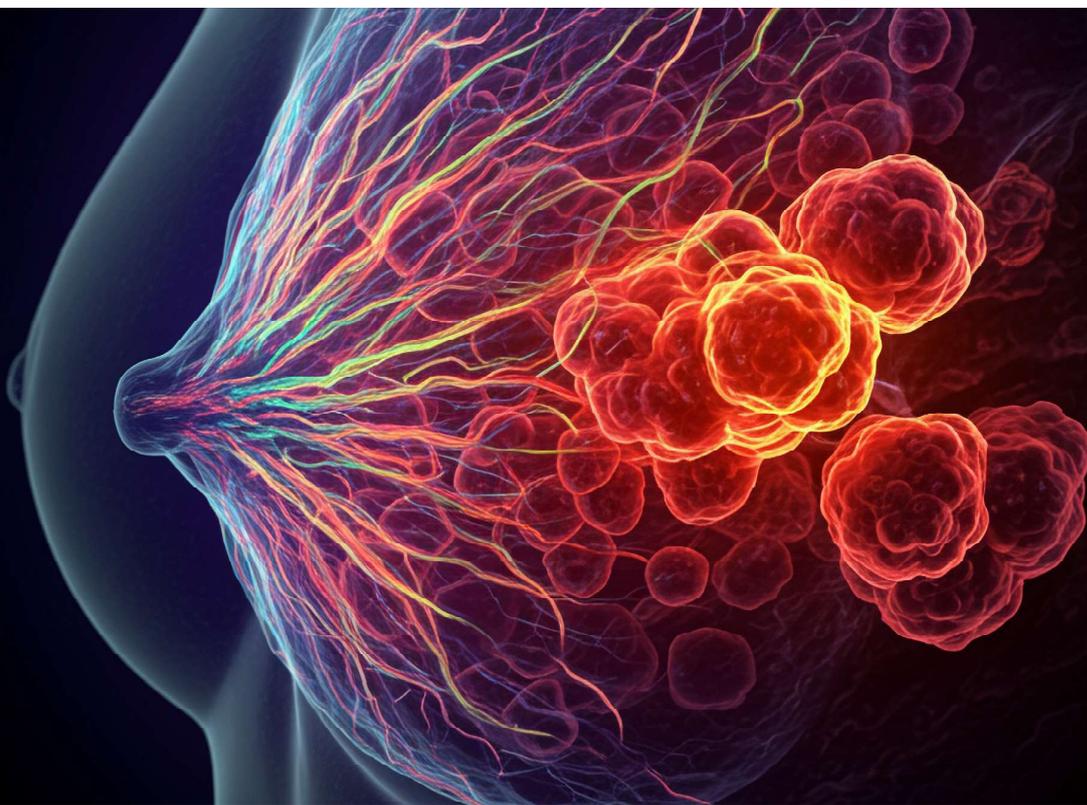
Il carcinoma mammario metastatico è lo

stadio più avanzato del tumore al seno, in cui le cellule si diffondono ad altri organi come ossa, fegato, polmoni o cervello. È considerato inguaribile, ma cronicizzabile e trattabile a lungo termine. Se ne distinguono diversi sottotipi in base ai recettori: ormonali (HR) e HER2. Il carcinoma HR+/HER2- è generalmente meno aggressivo, risponde bene alle terapie ormonali e progredisce più lentamente.

Il tumore metastatico triplo negativo non esprime ER, PR né HER2; è molto aggressivo, progredisce rapidamente e ha meno opzioni terapeutiche; spesso si tratta con chemioterapia, anche se con benefici limitati nel tempo. Il carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- rappresenta la forma più comune e comprende circa il 70% di tutti i casi diagnosticati (circa 6-8mila/anno), mentre i mTNBC costituiscono circa il 10-15% di tutti i tumori al seno metastatici (circa 1500/anno).

In che direzione guarda oggi la ricerca?

Verso terapie sempre più mirate e personalizzate. Nel carcinoma HR+/HER2-, la resistenza alle terapie endocrine ha portato allo sviluppo di inibitori CDK4/6, mTOR, PI3K e più recentemente degli anticorpi farmaco-coniugati (ADC), molecole formate da un anti-



© Shutterstock AI/shutterstock.com

corpo monoclonale legato a un potente chemioterapico. Nel mTNBC, privo di recettori bersaglio, si sono esplorate l'immunoterapia, gli inibitori PARP (per pazienti BRCA-mutati) e gli ADC. L'anticorpo agisce come un "drone" che riconosce antigeni tumorali, come Trop-2, e rilascia il farmaco direttamente nella cellula tumorale. Questo consente una maggiore efficacia e una tossicità ridotta rispetto alla chemioterapia tradizionale.

Cosa può dirci di questo farmaco oggi sotto i riflettori?

Uno dei protagonisti degli ultimi anni è il Sacituzumab Govitecan. Si tratta di un anticorpo monoclonale sviluppato per colpire in modo selettivo le cellule tumorali esprimenti l'antigene Trop-2 (Sacituzumab), coniugato a un potente chemioterapico (SN-38 o Govitecan). Il meccanismo d'azione è duplice: l'anticorpo si lega a Trop-2, una proteina di superficie altamente espressa nei tumori mammari; una volta legato, il farmaco-coniugato viene internalizzato nella cellula, dove, come un 'cavallo di troia' farmacologico, rilascia il chemioterapico (SN-38, un derivato dell'irinotecano), determinando la morte cellulare.

Il Sacituzumab Govitecan è stato inizialmente sviluppato per il trattamento del mTNBC, ma è stato successivamente studiato anche nel carcinoma HR+/HER2- metastatico resistente alle terapie endocrine e chemioterapiche. Il farmaco ha ottenuto l'approvazione della FDA e dell'EMA per

il trattamento del mTNBC refrattario e, più recentemente, ha mostrato dati promettenti anche nella popolazione HR+/HER2-.

Qual è lo studio di riferimento?

Il TROPiCS-02, uno studio di fase III, randomizzato e internazionale, pubblicato su riviste scientifiche autorevoli. Ha confrontato l'efficacia e la sicurezza del farmaco con la chemioterapia standard (capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina) in pazienti pretrattate con terapie endocrine e almeno due linee di chemioterapia.

Tra i risultati principali, un +34% di riduzione del rischio di progressione; -21% del rischio di morte; maggiore riduzione del tumore rispetto alla chemioterapia e migliore qualità della vita. Gli effetti collaterali più comuni sono stati neutropenia, diarrea e nausea, in genere ben gestibili. È una svolta per pazienti con malattia avanzata.

Cosa possiamo aspettarci dal prossimo futuro?

Il panorama terapeutico sta cambiando rapidamente. Per quanto riguarda gli ADC, il successo del Sacituzumab Govitecan e del Trastuzumab Deruxtecan (altro ADC indicato nei tumori HER2+ e nei tumori HER2-low) ha aperto la strada a una nuova generazione di farmaci ADC. Diversi studi clinici sono in corso per testare ADC diretti contro nuovi bersagli molecolari, anche in combinazione con altre terapie, particolarmente l'immunoterapia. ■

Michelino de Laurentiis.



Il carcinoma mammario metastatico è lo stadio più avanzato del tumore al seno, in cui le cellule si diffondono ad altri organi come ossa, fegato, polmoni o cervello. Nuove opportunità terapeutiche si celano oggi dietro un farmaco, il Sacituzumab govitecan, un anticorpo monoclonale sviluppato per colpire in modo selettivo le cellule tumorali esprimenti l'antigene Trop-2 (Sacituzumab), coniugato a un potente chemioterapico (SN-38 o Govitecan).