

Sacituzumab govitecan nel trattamento delle pazienti con fenotipo biologico iniziale non triplo negativo e importanza della ricaratterizzazione di malattia

ROBERTA CAPUTO¹

¹Ssd Ricerca clinica e traslazionale in senologia, Irccs Fondazione G. Pascale, Napoli.

Pervenuto su invito l'11 maggio 2026. Non sottoposto a revisione critica esterna alla redazione della rivista.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta il 15%-20% circa delle neoplasie mammarie e si caratterizza generalmente per l'esordio in giovane età con relative implicazioni anche di carattere sociale¹.

Sebbene rappresenti il sottotipo tumorale meno frequente, si contraddistingue da sempre per la sua aggressività con tendenza sia alla recidiva precoce entro i primi tre anni, qualora diagnosticato in un stadio precoce, sia al coinvolgimento degli organi viscerali in fase avanzata di malattia²⁻⁴.

Oggi, con la definizione di "tumore triplo negativo" non facciamo più riferimento a un'unica entità biologica, aggredibile soltanto con l'approccio chemioterapico convenzionale che fino a pochi anni fa ha rappresentato l'unica opzione terapeutica – fatta eccezione per il piccolo sottogruppo di tumori con mutazione germinale a carico dei geni BRCA-1 e BRCA-2 che si avvantaggiano di una terapia target con gli inibitori di PARP^{5,6} –, ma a una classe di entità che si caratterizza per l'eterogeneità istopatologica, genomica e trascrittomica^{6,7}.

La principale rivoluzione nel management del tumore triplo negativo metastatico è stata rappresentata dall'individuazione di biomarcatori come la valutazione dell'iperespressione di PD-L1, che consente una terapia personalizzata come la combinazione di chemioterapici e inibitori dei checkpoint immunitari (ICI).

L'immunoterapia ha rappresentato una svolta terapeutica significativa con l'introduzione di farmaci che danno un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (OS). Resta però il vincolo alla determinazione dell'espressione del PD-L1 e alla prescrittibilità ed efficacia soltanto nei casi di validata iperespressione alla valutazione immunoistochimica^{8,9}.

Ne deriva che l'introduzione in questo panorama clinico di un anticorpo farmaco coniugato (ADC) anti-TROP2 come il sacituzumab govitecan (SG) abbia drasticamente cambiato la prognosi delle pazienti con TNBC metastatico¹⁰.

Il farmaco è stato approvato in base ai risultati dello studio registrativo di fase III ASCENT, che ha dimo-

strato la superiorità di SG rispetto alla chemioterapia classica a scelta dello sperimentatore (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina) in questa popolazione. Nello studio sono state randomizzate un totale di 529 pazienti in un rapporto 1:1 e tra queste pazienti erano incluse 61 pazienti con metastasi cerebrali stabili. Le pazienti trattate con SG hanno dimostrato un più lungo tempo a progressione di malattia (PFS) e una migliore OS rispetto alle pazienti trattate con la sola monochemioterapia. L'end-point primario della PFS era rilevato nella popolazione senza metastasi cerebrali. All'analisi finale la PFS mediana è risultata di 4,8 vs 1,7 mesi (hazard ratio [HR] 0,41; 95% CI 0,33-0,52) e l'OS mediana di 11,8 vs 6,9 mesi (HR 0,51; 95% CI 0,42-0,63)¹¹.

Concettualmente, l'importanza del beneficio in termini di PFS e ancor di più di OS riportato nello studio registrativo ASCENT si deduce andando a contestualizzare il dato dei dodici mesi di sopravvivenza mediana ottenuto in un setting di pazienti che avevano effettuato almeno due precedenti trattamenti sistemici per la malattia avanzata.

Un aspetto estremamente intrigante dello studio ASCENT è rappresentato dal sottogruppo di pazienti con diagnosi iniziale di tumore mammario con fenotipo biologico diverso dal triplo negativo.

Si tratta di un sottogruppo numeroso che rappresenta circa il 30% di tutta la casistica inclusa nello studio ASCENT¹².

Le linee guida ESMO raccomandano di caratterizzare istologicamente la malattia metastatica sia nel caso di malattia metastatica *ab initio* sia nel caso di malattia metastatica ricorrente¹³. Qualora dovessero esserci delle discordanze importanti nell'assetto recettoriale tra tumore primitivo e sito metastatico, le medesime linee guida suggeriscono di impostare le decisioni terapeutiche in accordo al fenotipo della malattia metastatica.

Nel corso dell'iter terapeutico, la ricaratterizzazione di malattia spesso si rende necessaria anche quando l'evoluzione clinica risulti incongruente con le caratteristiche biologiche iniziali.

In una percentuale variabile a seconda delle differenti casistiche dal 14% fino anche al 20% delle neoplasie, si assiste a uno shift dell'espressione dei

recettori ormonali¹⁴⁻¹⁶. Nella maggior parte dei casi (circa il 79% dei casi) si nota una perdita della positività dell'espressione dei recettori per gli estrogeni e il progesterone con acquisizione del fenotipo triplo negativo.

È chiaro che la caratterizzazione e l'identificazione di questi casi rappresenti un nodo cruciale, aprendo la possibilità a nuovi risvolti terapeutici come l'utilizzo tempestivo di SG che altresì, in una malattia luminale, verrebbe usato in una fase più avanzata di trattamento.

Casi clinici

I casi clinici pubblicati sul numero di giugno di *Recenti Progressi in Medicina* offrono spunti di riflessione su possibili differenti scenari che potrebbero presentarsi in un contesto di pratica clinica reale. Fondamentale, sospettare che lo shift fenotipico possa essere avvenuto in caso di breve durata temporale con la terapia di prima linea con gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti. Altresì, è possibile riscontrare casi in cui il fenotipo della recidiva metastatica alla determinazione immunohistochimica riveli un TNBC con le relative implicazioni terapeutiche.

L'identificazione di questi casi è fondamentale non solo per l'impostazione di un corretto iter terapeutico ma anche ai fini prognostici. Il viraggio del fenotipo biologico verso il TNBC si associa a degli outcome in termini di sopravvivenza peggiori rispetto al fenotipo originariamente luminale che preserva la sua identità originale.

Il primo caso, descritto da Cona et al.¹⁷, riporta la storia clinica di una paziente che all'età di 75 anni ha ricevuto la diagnosi di neoplasia mammaria destra con fenotipo luminal-B like (ER:95%, PgR:0%, Ki67:42%, HER2:0) per cui è stata sottoposta a intervento chirurgico e successivamente a trattamento chemioterapico precauzionale e ormonoterapia con inibitore dell'aromatasi (IA). Dopo circa due anni di terapia ormonale con letrozolo, la paziente ha sviluppato metastasi cutanee a carico della parete toracica che, alla ricaratterizzazione, hanno confermato istotipo luminale; come da linee guida, ha avviato quindi una prima linea per setting metastatico luminale endocrino-resistente con fulvestrant + inibitore delle chinasi ciclino-dipendenti.

Purtroppo, la paziente va in rapida progressione alla prima linea dopo 4 mesi di trattamento e, in virtù dell'evidenza di un quadro di endocrino-resistenza primaria, si opta per una monochimioterapia con capecitabina. Alla seconda rivalutazione dopo 6 mesi complessivi di terapia con capecitabina, evidenziandosi una progressione clinica di malattia, si decide di ricaratterizzare la malattia. Alla seconda re-biopsia si evidenzia un fenotipo

triplo negativo per cui viene avviato il trattamento con SG. Questo caso è patognomonico di come sia fondamentale non solo ricaratterizzare, qualora possibile, la malattia alla prima evidenza di recidiva, ma anche nel corso della storia di malattia facendosi guidare da criteri clinici. In questo caso, ma in generale nella pratica clinica, l'evidenza di una scarsa se non nulla risposta alla terapia di prima linea con gli inibitori delle cicline (endocrino-resistenza primaria) può rappresentare un primo campanello d'allarme per un viraggio fenotipico e rappresentare già di per sé l'indicazione a nuova ricaratterizzazione di malattia che, in questo caso, viene effettuata dopo evidenza di una discreta risposta alla capecitabina.

L'avvio della terapia con SG ha determinato una svolta nello scenario clinico comportando una risposta rapida e visibilmente obiettivabile.

Il secondo caso clinico, riportato da Merloni¹⁸, risulta ancora più intrigante per la singolarità del quadro clinico. Si tratta di una donna in post-menopausa con diagnosi precoce di neoplasia mammaria lobulare infiltrante luminal-A like ormono-responsiva per cui viene effettuato trattamento chirurgico conservativo, radioterapia metachirurgica e terapia ormonale con IA.

Dopo circa 3 anni dal termine della terapia ormonale la paziente sviluppa una lesione ossea al femore che veniva biopsata evidenziando un tumore lobulare infiltrante triplo negativo. Questo scenario richiede chiaramente una valutazione meticolosa in virtù del rischio di incorrere in una falsa negatività relativamente all'espressione dei recettori ormonali e dell'HER2-neu sul tessuto osseo. In questi casi è fondamentale l'impiego di strategie volte a minimizzare il rischio di artefatti come l'uso di decalcificanti come l'EDTA che preservano meglio le proteine e gli acidi nucleici nonché l'adeguato campionamento della lesione. Tra l'altro, sebbene l'incidenza sia bassa, sono descritti in letteratura casi di neoplasie lobulari infiltranti luminali che perdono la positività dei recettori ormonali virando verso il raro fenotipo lobulare infiltrante triplo negativo¹⁷.

La paziente dopo una prima linea di chemioterapia inizia SG in seconda linea. In considerazione della fragilità della paziente, legata sia alla frattura patologica del femore sia all'infiltrazione osteomidollare, si è deciso di effettuare profilassi primaria per l'evento avverso "neutropenia" in modo da garantire l'intensità di dose.

Il terzo caso clinico, di Tornincasa e Montedoro²⁰, ci riporta a uno scenario di malattia luminale diagnosticata in fase iniziale con recidiva precoce di malattia entro i primi due anni di trattamento ormonale precauzionale. Alla ritipizzazione si evidenzia una ripresa di malattia con fenotipo triplo negativo e da linee guida viene avviata la determi-

nazione del PD-L1 che risulta iperespresso (PD-L1 >1% alla valutazione con test Ventana). La paziente veniva quindi trattata con una chemio-immunoterapia di prima linea secondo lo schema dello studio IMpassion130 (atezolizumab e nab-paclitaxel), in considerazione della positività immunoistochimica per PD-L1 (test Ventana) eseguito sulla metastasi linfonodale ascellare. Dopo 8 mesi circa di trattamento, in linea con la mediana di PFS riscontrata nello studio IMpassion130, la paziente iniziava terapia di seconda linea con eribulina per evidenza di progressione viscerale e a carico dei tessuti molli. La svolta si è avuta quando la paziente ha iniziato terapia con SG ottenendo come best response una risposta completa. Questo caso va enfatizzato non soltanto per l'importanza della ricaratterizzazione di malattia, ma anche per il management multidisciplinare che ha visto coinvolti vari professionisti con differenti specialità all'evidenza di oligoprogressione linfonodale ascellare dopo circa 15 mesi di terapia con SG.

Conclusioni

Gli ADC hanno rivoluzionato la prognosi e nello specifico il decorso di malattia delle pazienti con malattia metastatica. Nel caso del TNBC questo ruolo è rivestito da SG che si è mostrato un'alternativa estremamente valida nei casi di malattia chemio-refrattaria e nei casi di viraggio fenotipico.

Come evidenziato nei casi clinici discussi, la ricaratterizzazione di malattia è estremamente importante nell'approccio alla malattia metastatica. Fondamentale la ricaratterizzazione anche in tutti quei casi in cui la clinica e la biologia di base della neoplasia differiscono dal decorso atteso. Inoltre, non solo la ricaratterizzazione di malattia, ma anche l'approccio multidisciplinare con l'intervento di varie figure professionali tra cui anatomo-patologo, biologo molecolare, radioterapista, radiologo interventista rappresentano gli elementi portanti dei tre casi discussi, delineando in alcune situazioni di oligoprogressione la possibilità di trattamenti loco-regionali mirati, non precludendo al paziente la prosecuzione di terapia con SG oltre l'oligoprogressione.

Conflitto di interessi: l'autrice ha effettuato consulting/advisor per: Roche, AstraZeneca, Lilly, Daiichi Sankyo, Novartis, Seagen, MSD, Gilead, Pfizer, Pierre-Fabre, Menarini; ricevuto honoraria da: Novartis, Lilly, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Veracyte, Pfizer, Gilead, MSD; ricevuto research funding to the institution da: Gilead; ricevuto travel, accomodation, expenses da: Lilly, Novartis, Gilead, Accord. Ha inoltre percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico-scientifico.

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

Bibliografia

1. 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.
2. Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007; 109: 1721-8.
3. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-8.
4. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3271-7.
5. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New Engl J Med* 2018; 379: 753-63.
6. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New Engl J Med* 2017; 377: 523-33.
7. Marra A, Trapani D, Viale G, Criscitiello C, Curigliano G. Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. *NPJ Breast Cancer* 2020; 6: 54.
8. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2018; 379: 2108-21.
9. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al.; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020; 396: 1817-28.
10. 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.
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. O'Shaughnessy J, Brufsky A, Rugo HS, et al. Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2022; 195:127-39.
13. 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.
14. Grinda T, Joyon N, Lusque A, et al. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. *NPJ Breast Cancer* 2021; 7: 41.
15. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, et al. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 101-8.

16. Morganti S, Marra A, Gandini S, et al. Clinicopathological features and survival outcomes of luminal-like breast tumors with estrogen receptor loss at metastatic recurrence: a case-control study. *Eur J Cancer* 2023; 195: 113397.
17. Cona MS, Gambaro AR, De Monte M, La Verde NM. Quando il tumore cambia volto: la re-biopsia come chiave di volta terapeutica nel tumore mammario metastatico. *Recenti Prog Med* 2026; 117: e67-e70.
18. Merloni F. Paziente con recidiva ossea triplo negative di carcinoma mammario lobulare esordito come malattia HR+/HER2-: controllo duraturo di malattia con sacituzumab govitecan in seconda linea. *Recenti Prog Med* 2026; 117: e71-e75.
19. Trillo P, Sandoval J, Trapani D, et al. Evolution of biological features of invasive lobular breast cancer: comparison between primary tumour and metastases. *Eur J Cancer* 2023; 185: 119-30.
20. Tornincasa A, Montedoro M. Successo terapeutico emblematico con l'utilizzo del sacituzumab govitecan nel carcinoma della mammella triplo negativo metastatico. *Recenti Prog Med* 2026; 117: e76-e78.