- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:14:38

Recenti Prog Med 2026; 117: e163-e167

Personalizzazione del trattamento con sacituzumab govitecan in una paziente anziana con carcinoma mammario triplo negativo metastatico e mutazione germinale BRCA2: ruolo della valutazione geriatrica

EMANUELA RISI[1]

[1]SOC Oncologia medica, Nuovo Ospedale di Prato Santo Stefano, Dipartimento oncologico, Azienda Usl Toscana Centro.

Pervenuto il 21 luglio 2026. Accettato il 27 luglio 2026.

Riassunto. Il trattamento del carcinoma mammario triplo negativo metastatico (mTNBC) nella popolazione anziana rappresenta una sfida clinica, poiché richiede un equilibrio tra efficacia terapeutica, tossicità associata alla terapia, e mantenimento dello stato funzionale. La valutazione geriatrica multidimensionale (CGA) costituisce uno strumento fondamentale per definire lo stato di fragilità del paziente e guidare la personalizzazione del trattamento nel tempo. Presentiamo il caso di una donna di 78 anni, portatrice di mutazione germinale patogenetica del gene BRCA2, affetta da mTNBC Ligando di Morte Programmata 1 (PD-L1)-positivo. Dopo progressione durante trattamento di prima linea con paclitaxel e pembrolizumab, la paziente ha iniziato terapia con sacituzumab govitecan. La comparsa di tossicità clinicamente rilevanti ha richiesto una rivalutazione geriatrica, che ha evidenziato il passaggio da un profilo "fit" a uno "vulnerabile", portando all'attivazione di interventi multidisciplinari e una progressiva personalizzazione del trattamento attraverso riduzioni posologiche e misure di supporto. Tale strategia ha permesso il recupero dello stato funzionale, il mantenimento della qualità di vita e un beneficio clinico prolungato. In presenza di oligoprogressione mammaria, il trattamento sistemico è stato mantenuto associando radioterapia stereotassica sulla sede di progressione. Questo caso sottolinea il valore della CGA come strumento dinamico nella gestione delle pazienti anziane con mTNBC, dimostrando come la personalizzazione terapeutica possa consentire di preservare l'efficacia del trattamento e l'autonomia della paziente.

Parole chiave. Carcinoma mammario triplo negativo, oligoprogressione, paziente anziano, sacituzumab govitecan, valutazione geriatrica multidimensionale.

Tailoring treatment with sacituzumab govitecan in an elderly patient with metastatic triple-negative breast cancer and a germline BRCA2 mutation: the role of geriatric assessment.

Summary. Management of metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) in older patients remains challenging, requiring a careful balance between treatment efficacy, tolerability, and preservation of functional status. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) represents a valuable tool for identifying patient fitness and guiding treatment personalization throughout the disease course. We report the case of a 78-year-old woman carrying a pathogenic germline BRCA2 mutation who developed Programmed Death-Ligand 1(PD-L1)-positive mTNBC. Following disease progression during first-line paclitaxel plus pembrolizumab, she received sacituzumab govitecan. Treatment-related toxicity prompted repeat geriatric assessment, which documented a transition from a "fit" to a "vulnerable" profile, leading to multidisciplinary supportive interventions and progressive treatment individualization through dose reductions and supportive care. This strategy resulted in recovery of functional status, maintenance of quality of life, and prolonged clinical benefit. Upon isolated breast oligoprogression, systemic therapy was successfully continued beyond progression in combination with stereotactic radiotherapy. This case highlights the role of repeated CGA as a dynamic tool to support treatment decision-making in older patients with mTNBC, allowing maintenance of an effective therapy through individualized dose adaptation and the patient's autonomy.

Key words. Comprehensive geriatric assessment, older adults, oligoprogression, sacituzumab govitecan, triple-negative breast cancer.

Introduzione

Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) rappresenta circa il 12% di tutte le neoplasie mammarie ed è caratterizzato da un comportamento biologico particolarmente aggressivo, da un'elevata probabilità di recidiva precoce e da una prognosi peggiore rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario[1]. Benché l'età avanzata sia associata con maggiore probabilità all'insorgenza di tumori mammari con recettori ormonali positivi e recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2) negativo, circa il 15% dei pazienti con più di 70 anni sviluppa tumori triplo negativi.

Nonostante i recenti progressi terapeutici, il trattamento della malattia metastatica continua a rappresentare una sfida, soprattutto nella popolazione anziana, frequentemente sottorappresentata negli studi registrativi[2].

Negli ultimi anni, l'introduzione degli anticorpi farmaco coniugati (ADC) ha modificato significativa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:14:38

mente l'algoritmo terapeutico del TNBC metastatico (mTNBC)[3]. In particolare, sacituzumab govitecan (SG), diretto contro Trop-2 e coniugato con SN-38, ha dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia standard nelle pazienti precedentemente trattate, affermandosi come nuovo standard terapeutico per il TNBC metastatico[4].

Nella pratica clinica, tuttavia, la gestione dei pazienti anziani richiede particolare attenzione. Le tossicità associate al trattamento, quali astenia, diarrea e neutropenia, possono determinare un rapido declino funzionale, compromettendo l'autonomia e la qualità di vita. In questo contesto, la valutazione geriatrica multidimensionale (CGA) rappresenta uno strumento fondamentale per identificare la riserva funzionale del paziente, stimare la vulnerabilità e pianificare interventi multidisciplinari finalizzati a mantenere la migliore qualità di vita possibile durante il trattamento oncologico[5].

Sebbene le principali linee guida internazionali raccomandino l'impiego della CGA nei pazienti oncologici anziani, il suo utilizzo è spesso limitato alla valutazione pre-trattamento. Al contrario, la rivalutazione geriatrica nel corso della terapia potrebbe consentire di intercettare precocemente il deterioramento funzionale, orientare gli interventi di supporto e favorire una reale personalizzazione del trattamento[6].

È qui riportato il caso clinico di una paziente di 78 anni affetta da mTNBC e portatrice di mutazione germinale BRCA2, nel quale la rivalutazione geriatrica seriale ha guidato le decisioni terapeutiche durante il trattamento con SG, permettendo di mantenere un beneficio clinico duraturo nonostante la comparsa di tossicità e la successiva gestione di un'oligoprogressione mediante radioterapia stereotassica.

Caso clinico

Una donna di 78 anni giungeva alla nostra osservazione nel gennaio 2024 per la gestione di un mTNBC. La paziente era portatrice di una mutazione germinale patogenetica del gene BRCA2 e presentava una lunga storia di neoplasie mammarie primitive multiple.

La prima diagnosi risaliva al febbraio 1994, quando era stata sottoposta a quadrantectomia della mammella sinistra con biopsia del linfonodo sentinella per carcinoma duttale infiltrante positivo ai recettori ormonali (recettore estrogenico (ER)+/recettore progestinico (PR)+), HER2 negativo. Aveva successivamente ricevuto radioterapia adiuvante sulla mammella residua e terapia endocrina con triptorelina e tamoxifene.

Dopo undici mesi di trattamento endocrino veniva diagnosticato un secondo tumore primitivo controlaterale, anch'esso positivo per i recettori ormonali e HER2 negativo, associato a coinvolgimento linfonodale ascellare. Nel febbraio 1995 la paziente veniva sottoposta a quadrantectomia della mammella destra e dissezione ascellare, seguite da sei cicli di chemioterapia adiuvante secondo schema ciclofosfamide – methotrexate – 5 fluorouracile (CMF) e radioterapia.

Nel 2013 sviluppava una recidiva locale della mammella destra. L'esecuzione del test genetico documentava la presenza di una mutazione germinale patogenetica di BRCA2. Nel novembre dello stesso anno veniva sottoposta a mastectomia destra e salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica. L'esame istologico evidenziava un carcinoma duttale infiltrante di 10 mm (pT1b G1, ER 90%, PR 90%, Ki67 5%, HER2 0), mentre gli annessi risultavano indenni da patologia. Dopo l'intervento chirurgico la paziente intraprendeva un trattamento endocrino con anastrozolo, sospeso dopo pochi mesi per intolleranza. Proseguiva pertanto un trattamento con tamoxifene per circa otto anni.

Nel gennaio 2024 veniva posta diagnosi di mTNBC con estesa infiltrazione della mammella sinistra e interessamento dei linfonodi sopraclaveari bilateralmente, mammari interni sinistri e laterocervicali sinistri, documentato mediante TC total body con mezzo di contrasto e PET con 18F-FDG. La biopsia della lesione mammaria dimostrava un carcinoma mammario scarsamente differenziato infiltrante cute e sottocute, con fenotipo ER negativo, PgR negativo, HER2-low (score 1+), Ki67 85% e PD-L1 positivo (CPS 10).

Al momento della diagnosi metastatica la paziente viveva con il marito, disponeva di un adeguato supporto familiare garantito dai due figli ed era completamente autonoma nelle attività quotidiane. Manteneva uno stile di vita attivo, dedicandosi regolarmente a passeggiate in montagna e ad attività di giardinaggio.

L'anamnesi patologica remota comprendeva ipertensione arteriosa in trattamento con atenololo e clortalidone, diabete mellito di tipo 2 in terapia con metformina e artrosi poliarticolare trattata con farmaci antinfiammatori non steroidei al bisogno.

Lo screening geriatrico mediante G8 evidenziava un punteggio di 15, indicativo di una paziente potenzialmente "fit". La successiva CGA confermava un buon livello di autonomia funzionale, l'assenza di deficit cognitivi o nutrizionali clinicamente significativi e la mancanza di controindicazioni all'avvio di un trattamento chemioterapico.

Tra marzo 2024 e gennaio 2025 la paziente riceveva trattamento di prima linea con paclitaxel e pembrolizumab nell'ambito dello studio

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:14:38

ASCENT-03 (braccio di controllo). Nell'ottobre 2024 pembrolizumab veniva sospeso per incremento asintomatico di amilasi e lipasi (grado 2 CTCAE), mentre paclitaxel veniva proseguito fino alla progressione di malattia.

Il trattamento risultava gravato da neuropatia periferica sensitivo-motoria di grado 2, con parestesie a mani e piedi e progressivo peggioramento dell'equilibrio durante la deambulazione.

La rivalutazione geriatrica eseguita nel febbraio 2025 documentava un significativo peggioramento dello stato funzionale rispetto alla valutazione iniziale, prevalentemente correlato alla tossicità neurologica cumulativa del trattamento. Si osservavano riduzione della mobilità, iniziale perdita dell'autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana, calo ponderale secondario a ridotto introito alimentare e deflessione del tono dell'umore. La paziente veniva pertanto riclassificata come "vulnerabile".

La CGA orientava l'attivazione di un programma multidisciplinare comprendente supporto nutrizionale, introduzione di terapia antidepressiva con paroxetina e presa in carico fisiatrica con avvio di un percorso riabilitativo finalizzato al recupero della forza muscolare e dell'equilibrio. Pur in assenza di controindicazioni assolute alla prosecuzione del trattamento oncologico, veniva raccomandato uno stretto monitoraggio clinico durante le successive linee terapeutiche.

Nel marzo 2025 veniva documentata progressione di malattia con comparsa di una lesione mammaria periareolare sinistra ulcerata e progressivamente vegetante.

Alla luce della progressione, il 21 marzo 2025 veniva avviato trattamento di seconda linea con SG al dosaggio standard di 10 mg/kg nei giorni 1 e 8 ogni 21 giorni. Non veniva eseguita la determinazione del genotipo UGT1A1 prima dell'inizio della terapia. Considerato il rischio di tossicità ematologica, veniva prescritta profilassi primaria con fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) per cinque giorni a partire dal giorno 9 di ciascun ciclo.

Dopo il primo ciclo la paziente sviluppava astenia di grado 3, associata a diarrea persistente di grado 1 e nausea di grado 1. Si decideva pertanto una riduzione posologica a 7,5 mg/kg dal secondo ciclo.

Nonostante tale modifica, persistevano astenia di grado 2 e diarrea di grado 1. Dal terzo ciclo il dosaggio veniva ulteriormente ridotto a 5 mg/kg, con netto miglioramento della tollerabilità e riduzione dell'astenia a grado 1.

Nei cicli successivi il trattamento veniva mantenuto al dosaggio di 5 mg/kg. In presenza di episodi di maggiore affaticamento, gli intervalli terapeutici venivano occasionalmente prolungati, introducendo due settimane di pausa anziché una, sulla base delle condizioni cliniche della paziente.

Parallelamente, gli interventi nutrizionali e riabilitativi consentivano un progressivo recupero ponderale e funzionale. Pur non riuscendo più a riprendere le abituali escursioni in montagna, la paziente recuperava progressivamente l'autonomia nelle attività quotidiane e riprendeva le consuete attività domestiche e di giardinaggio, con evidente miglioramento della qualità di vita.

Le rivalutazioni radiologiche, eseguite mediante TC total body con mezzo di contrasto ed ecografia mammaria ogni quattro cicli circa, documentavano una risposta parziale sia a livello mammario sia linfonodale, con la migliore risposta osservata dopo circa otto cicli di trattamento. Tale beneficio veniva successivamente mantenuto nel tempo con una prolungata stabilizzazione della malattia.

Nel marzo 2026 la TC di rivalutazione mostrava il mantenimento della risposta linfonodale, ma evidenziava una progressione esclusivamente a carico della lesione mammaria periareolare sinistra, configurando un quadro di oligoprogressione.

Il caso veniva discusso in sede multidisciplinare, dove si decideva di preservare il beneficio ottenuto con SG, trattando localmente la sede di progressione mediante radioterapia stereotassica (24 Gy in tre frazioni da 8 Gy) e proseguendo contestualmente il trattamento sistemico.

Dal 29 aprile 2026 la paziente riprendeva pertanto SG (14° ciclo complessivo) al dosaggio di 5 mg/kg nei giorni 1 e 8 ogni 28 giorni.

L'ultima rivalutazione radiologica disponibile, effettuata nel giugno 2026, confermava il mantenimento del controllo della malattia linfonodale e una risposta parziale della lesione mammaria precedentemente irradiata. Al momento della stesura del presente lavoro la paziente prosegue il trattamento con beneficio clinico persistente e buona tollerabilità. In caso di futura progressione sistemica, considerata la presenza della mutazione germinale patogenetica di BRCA2, verrà presa in considerazione una terapia con olaparib.

Discussione

La gestione del mTNBC nella popolazione anziana rappresenta una sfida clinica particolarmente complessa. Sebbene l'introduzione di nuovi farmaci, come il SG, abbia significativamente migliorato gli outcome di queste pazienti[7], la tossicità del trattamento può compromettere rapidamente lo stato funzionale, rendendo necessaria una costante rivalutazione del rapporto rischio-beneficio.

Nel caso presentato, il principale elemento di interesse non risiede esclusivamente nell'utilizzo di SG, bensì nella modalità con cui il trattamento è stato personalizzato. La paziente, inizialmente classificata co-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:14:38

me "fit" mediante CGA, ha sviluppato nel corso della terapia di prima linea un deterioramento funzionale correlato principalmente alla neuropatia periferica indotta da paclitaxel. La rivalutazione geriatrica ha documentato il passaggio a un profilo "vulnerabile", modificando l'approccio terapeutico e consentendo l'attivazione precoce di interventi multidisciplinari comprendenti supporto nutrizionale, riabilitazione fisiatrica e trattamento farmacologico dei sintomi depressivi.

Questo aspetto appare particolarmente rilevante perché evidenzia come la CGA non debba essere considerata unicamente uno strumento di selezione pre-trattamento, ma un processo dinamico da ripetere nel corso della storia clinica del paziente. Le principali linee guida internazionali raccomandano infatti l'impiego della valutazione geriatrica negli anziani candidati a trattamento oncologico sistemico[5,8,9]; tuttavia, nella pratica clinica la sua applicazione seriale rimane ancora limitata. Il presente caso dimostra come una rivalutazione periodica possa identificare precocemente il declino funzionale, consentendo interventi mirati prima che la fragilità determini l'interruzione definitiva di trattamenti potenzialmente efficaci.

La gestione della tossicità rappresenta un ulteriore elemento di interesse. Dopo l'insorgenza di astenia di grado 3 e tossicità gastrointestinale persistente, il dosaggio di SG è stato progressivamente ridotto da 10 a 7,5 e successivamente a 5 mg/kg. Sebbene tali riduzioni posologiche siano previste dalla scheda tecnica, le evidenze disponibili sul loro impatto sull'efficacia, soprattutto nella popolazione anziana, sono ancora limitate. Nel nostro caso, la riduzione della dose, associata agli interventi di supporto derivati dalla rivalutazione geriatrica, ha consentito di migliorare sensibilmente la tollerabilità senza compromettere il controllo della malattia, permettendo alla paziente di mantenere il trattamento per oltre un anno e di recuperare una buona autonomia nelle attività quotidiane.

Un ulteriore elemento di originalità è rappresentato dalla gestione dell'oligoprogressione. Dopo un'iniziale risposta parziale, la paziente ha sviluppato una progressione limitata esclusivamente alla mammella, mentre il controllo della malattia linfonodale risultava mantenuto. La discussione multidisciplinare ha portato alla scelta di trattare localmente la sede di progressione mediante radioterapia stereotassica, proseguendo contestualmente SG oltre la progressione. Sebbene le evidenze sull'utilizzo degli ADC oltre oligoprogressione siano ancora limitate, tale strategia appare coerente con il principio di preservare un trattamento sistemico ancora efficace sulla maggior parte delle sedi di malattia, ritardando il passaggio a linee terapeutiche successive[10].

Infine, il caso assume ulteriore interesse per la presenza di una mutazione germinale patogenetica di BRCA2, che consentirà, in caso di futura progressione sistemica, l'impiego di un PARP-inibitore, mantenendo un approccio terapeutico sequenziale basato sulle caratteristiche biologiche della neoplasia[11].

Conclusioni

Questo caso evidenzia come la personalizzazione della terapia nelle pazienti anziane con mTNBC non debba limitarsi alla scelta del trattamento sistemico, ma debba integrare in modo continuo la rivalutazione dello stato geriatrico, gli interventi multidisciplinari di supporto e l'adattamento della strategia terapeutica. La CGA, utilizzata come strumento dinamico nel corso della malattia, ha consentito di guidare le decisioni cliniche, ottimizzare la gestione della tossicità e preservare il beneficio di un trattamento efficace. Questo approccio rappresenta un modello di oncologia geriatrica di precisione, nel quale le caratteristiche biologiche del tumore e la vulnerabilità del paziente contribuiscono congiuntamente alla definizione del percorso terapeutico.

Conflitto di interessi: l'autrice ha 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. 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.
2. Aapro M, Wildiers H. Triple-negative breast cancer in the older population. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 6: vi52-5.
3. Schettini F, Nucera S, Pascual T, et al. Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in pretreated HER2-low metastatic breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. Cancer Treat Rev 2025; 132: 102865.
4. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2021; 384: 1529-41.
5. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Lancet Oncol 2021; 22: e327-e340.
6. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). J Geriatr Oncol 2022; 13: 761-77.
7. Hurvitz SA, Bardia A, Punie K, et al. Subgroup analyses from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab gov-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:14:38

itecan in metastatic triple-negative breast cancer. NPJ Breast Cancer 2024; 10: 33.
8. Dotan E, Walter LC, Browner IS, et al. NCCN Guidelines® Insights: Older Adult Oncology, Version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw 2021; 19: 1006-19.
9. Dale W, Klepin HD, Williams GR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2023; 41: 4293-312.
10. Christ SM, Breitenstein M, Heesen P, et al. Clinical management of oligometastatic cancer: Applying multidisciplinary tumor board recommendations in practice. Clin Transl Radiat Oncol 2024; 48: 100838.
11. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol 2019; 30: 558-66.

Indirizzo per la corrispondenza:
Emanuela Risi
E-mail: emanuela.risi@uslcentro.toscana.it