- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:47:42

Recenti Prog Med 2026; 117: e104-e107

Utilizzo di sacituzumab govitecan nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- dopo progressione a terapia endocrina e chemioterapia: descrizione di un caso clinico in accordo con i risultati dello studio TROPiCS-02

RAFFAELLA RUOCCO[1], ROBERTO ESPOSITO[1], GIOVANNI FIORE[1], CARMEN MOCERINO[1]

[1]Uoc Oncologia, Aorn Antonio Cardarelli, Napoli.

Pervenuto il 26 marzo 2026. Accettato il 7 aprile 2026.

Riassunto. Il carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- rappresenta la forma biologica più frequente di neoplasia mammaria avanzata. Nonostante i significativi progressi ottenuti con l'introduzione degli inibitori di CDK4/6 associati alla terapia endocrina, la progressione di malattia rimane inevitabile per una quota rilevante di pazienti, rendendo necessario il ricorso a ulteriori strategie terapeutiche. In questo contesto, gli anticorpi farmaco coniugati rappresentano una delle innovazioni più rilevanti degli ultimi anni. Si descrive il caso di una donna di 60 anni con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- a livello epatico, linfonodale e scheletrico alla diagnosi. Dopo un iniziale trattamento con letrozolo e abemaciclib, ottenendo un controllo di malattia per circa 18 mesi, la paziente ha presentato progressione radiologica. Successivamente ha ricevuto chemioterapia con paclitaxel in associazione a bevacizumab, seguita da capecitabina con successiva progressione epatica e ossea. In considerazione della storia terapeutica e delle evidenze disponibili in letteratura, è stata avviata terapia con sacituzumab govitecan. Il trattamento è attualmente in corso con stabilità di malattia documentata da circa 10 mesi e buona tollerabilità clinica. Il caso conferma, nella pratica clinica reale, l'efficacia e la gestibilità del farmaco osservate nello studio TROPiCS-02 e sottolinea il ruolo crescente degli anticorpi farmaco coniugati nella sequenza terapeutica del carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico.

Parole chiave. Anticorpi farmaco coniugati, carcinoma mammario metastatico, HER2-, HR+, sacituzumab govitecan.

Use of sacituzumab govitecan in HR+/HER2- metastatic breast cancer following progression on endocrine therapy and chemotherapy: a case report in line with the results of the TROPiCS-02 study.

Summary. Metastatic hormone receptor-positive HR+/HER2- breast cancer represents the most common biological subtype of advanced breast cancer. Despite the significant improvements achieved with the introduction of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy, disease progression eventually occurs in a substantial proportion of patients, requiring additional therapeutic strategies. In this context, antibody-drug conjugates have emerged as one of the most relevant therapeutic innovations in recent years. We report the case of a 60-year-old woman with metastatic HR+/HER2- breast cancer with liver, nodal and bone involvement at diagnosis. The patient initially received first-line endocrine therapy with letrozole combined with abemaciclib, achieving disease control for approximately 18 months before radiological progression. She subsequently underwent chemotherapy with paclitaxel plus bevacizumab, followed by capecitabina with further progression of liver and bone metastases. Based on her treatment history and current evidence, chemotherapy with sacituzumab govitecan was initiated. Treatment is currently ongoing with radiological disease stability lasting about 10 months and good tolerability. This clinical case reflects the efficacy and manageable safety profile observed in the TROPiCS-02 trial and highlights the growing role of antibody-drug conjugates in the treatment sequence of metastatic HR+/HER2- breast cancer.

Key words. Antibody-drug conjugates, HER2-, HR+, metastatic breast cancer, sacituzumab govitecan.

Introduzione

Il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia più frequentemente diagnosticata nella popolazione femminile e circa il 70% dei casi presenta espressione dei recettori ormonali in assenza di amplificazione di HER2. Nei pazienti con malattia metastatica HR+/HER2- la terapia endocrina rappresenta storicamente il cardine del trattamento sistemico, con l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza mantenendo una buona qualità di vita[1,2]. Negli ultimi anni, l'introduzione degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti CDK4/6 in combinazione con terapia endocrina ha modificato significativamente la storia naturale della malattia, determinando un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e, in alcuni studi, anche della sopravvivenza globale (OS)[3]. Nonostante questi progressi, la maggior parte delle pazienti sviluppa nel tempo meccanismi di resistenza alla terapia endocrina, rendendo necessario il passaggio a linee successive di trattamento[4]. Dopo progressione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:47:42

a terapia endocrina e CDK4/6 inibitori, le opzioni terapeutiche includono ulteriori strategie endocrine, quando appropriate, oppure il ricorso alla chemioterapia sistemica. In questo scenario, lo sviluppo degli anticorpi farmaco coniugati (ADC) ha aperto nuove prospettive terapeutiche[5]. Questi farmaci combinano la specificità di un anticorpo monoclonale diretto contro un antigene espresso sulla superficie tumorale con la potenza citotossica di un agente chemioterapico, consentendo un rilascio mirato del farmaco all'interno delle cellule neoplastiche (tabella 1)[6-9].

Sacituzumab govitecan (SG) è un ADC diretto contro l'antigene di superficie Trop-2, frequentemente espresso nel carcinoma mammario[10]. Il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato coniugato con SN-38, il metabolita attivo dell'irinotecano, attraverso un linker idrolizzabile che consente il rilascio del farmaco sia all'interno della cellula tumorale sia nel microambiente circostante, favorendo il cosiddetto "effetto bystander"[11]. Lo studio di fase III TROPiCS-02 ha valutato l'efficacia di SG in pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- già trattate con terapia endocrina, CDK4/6 inibitori e almeno due linee di chemioterapia per malattia avanzata. I risultati hanno dimostrato un miglioramento significativo della PFS (PFS 5,5 mesi vs 4,0 mesi; HR: 0,66) e della OS (OS 14,4 mesi vs 11,2 mesi; HR 0,79) rispetto alla chemioterapia[7]. Il caso clinico presentato descrive l'esperienza di utilizzo di SG in una paziente con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- in progressione dopo terapia endocrina con CDK4/6 inibitore e successiva chemioterapia, evidenziando l'efficacia e la tollerabilità del trattamento nella pratica clinica. SG, già autorizzato in Italia per l'impiego nel tumore alla mammella triplo negativo metastatico (mTNBC), è ora disponibile anche per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-.

Caso clinico

Una donna di 60 anni giunge alla nostra osservazione nel dicembre del 2022 per la comparsa di un nodulo palpabile alla mammella destra. In anamnesi patologica remota si segnala ipotiroidismo in trattamento sostitutivo con levotiroxina, clinicamente stabile. La paziente è nullipara e in menopausa fisiologica da diversi anni. In anamnesi familiare è riportata una sorella affetta da carcinoma mammario.

All'esame clinico si apprezza una formazione retroareolare della mammella destra di consistenza aumentata. Viene pertanto eseguita biopsia della lesione. L'esame istologico documenta un carcinoma mammario invasivo di tipo NST di alto grado (G3). L'immunoistochimica evidenzia una forte positività per i recettori estrogenici (ER 90%), positività per i recettori progestinici (PgR 40%), indice proliferativo elevato (Ki-67 60%) e assenza di iperespressione/amplificazione di HER2 (score 0).

La stadiazione mediante TC total body evidenzia un quadro compatibile con malattia metastatica alla diagnosi. A livello toracico sono presenti segni suggestivi di linfangite carcinomatosa e numerosi linfonodi patologici in sede mediastinica (prevascolare, paratracheale, Barety), nella finestra aorto-polmonare, oltre a stazioni sottocarenali e ilo-polmonari bilaterali. Il linfonodo di maggiori dimensioni è localizzato in sede paratracheale destra (18×11 mm). A livello mammario si conferma una massa solida di circa 60×45 mm associata a numerosi linfonodi ascellari omolaterali aumentati di volume. A livello epatico si osservano due noduli solidi sospetti per metastasi nei segmenti VI-VII (35 mm) e V (13 mm). Nel compartimento addominale inferiore viene inoltre evidenziata una formazione fluida di ampie dimensioni (147×127×116 mm) a margini regolari.

Tabella 1. ADC nel carcinoma mammario metastatico luminale.

Farmaco (ADC)	Target	Studio principale	Popolazione	Risultati	Implicazioni cliniche
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	HER2	DESTINY-Breast04[6]	MBC HER2-low (IHC 1+ o 2+/ISH-), ~89% HR+	PFS 10,1 vs 5,4 mesi (HR 0,51); OS 23,9 vs 17,5 mesi	Nuovo standard dopo 1-2 linee di chemio in HER2-low
Sacituzumab govitecan	TROP-2	TROPiCS-02[7]	HR+/HER2- pretrattate con endocrine + >2 linee di chemio	PFS 5,5 vs 4,0 mesi; OS 14,5 vs 11,2 mesi	Opzione dopo fallimento di terapie endocrine e chemio
Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)	TROP-2	TROPION-Breast01[8]	HR+/HER2- MBC pretrattato	PFS 6,9 vs 4,9 mesi vs chemio	ADC emergente (probabile nuova opzione terapeutica)
Sacituzumab tirumotecan	TROP-2	OptiTROP-Breast01[9]	HER2- avanzato/ metastatico	PFS 6,7 vs 2,5 mesi vs chemio	ADC in sviluppo/ approvazioni regionali

Legenda: ADC= anticorpi farmaco-coniugati; PFS= sopravvivenza libera da progressione; OS= sopravvivenza globale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:47:42

La PET-TC documenta intensa captazione della lesione mammaria principale (SUV max 12,3) con presenza di piccoli noduli satelliti. Risultano ipermetaboliche numerose stazioni linfonodali toraciche e ascellari (SUV max 6,4). Sono inoltre confermate metastasi epatiche e multiple localizzazioni scheletriche con maggiore attività metabolica a livello di L1, processo spinoso di L2 e bacino (SUV max 14,8). Alla luce del quadro di carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-, la paziente inizia trattamento sistemico di prima linea con letrozolo 2,5 mg una compressa (cpr) al giorno in associazione ad abemaciclib 150 mg due cpr al giorno[12]. Contestualmente viene eseguito test genetico germinale per BRCA1 e BRCA2, risultato negativo. Considerata la presenza di dolore osseo e il rischio di complicanze scheletriche, la paziente viene sottoposta anche a radioterapia palliativa sul bacino.

Il trattamento endocrino con CDK4/6 inibitore consente un controllo di malattia protratto per circa 18 mesi. Nel corso del follow-up radiologico mediante PET/TC si documenta successivamente progressione con incremento delle dimensioni delle metastasi epatiche e delle localizzazioni scheletriche. Viene eseguita biopsia liquida per la ricerca di mutazioni del gene ESR1, risultata negativa.

Si decide quindi di avviare chemioterapia di prima linea per malattia metastatica con paclitaxel 80 mg/m^2 g1, g8, g15 in associazione a bevacizumab g1, g15, q 28. Dopo quattro mesi di trattamento la rivalutazione radiologica evidenzia progressione di malattia con incremento delle lesioni epatiche e scheletriche. La PET-TC documenta iperaccumulo a livello della mammella destra (SUV 5,9), progressione dell'interessamento scheletrico diffuso (SUV fino a 25) e numerose lesioni secondarie epatiche con elevata attività metabolica (SUV fino a 22,1). La TC conferma inoltre incremento dimensionale delle metastasi epatiche e delle lesioni ossee. Viene quindi intrapresa una successiva linea chemioterapica con capecitabina. Tuttavia anche in questo caso le rivalutazioni successive evidenziano ulteriore progressione epatica (figura 1).

Alla luce della progressione dopo terapia endocrina con CDK4/6 inibitore e due linee di chemioterapia, si decide di iniziare trattamento con SG (10 mg/kg somministrati nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 21 giorni).

La paziente avvia la terapia secondo schema standard. Il trattamento risulta complessivamente ben tollerato, con evidenza al terzo ciclo di una neutropenia G1 e diarrea G1. Alla prima rivalutazione dopo quattro mesi di terapia con SG si documenta una risposta metabolica (figura 2).

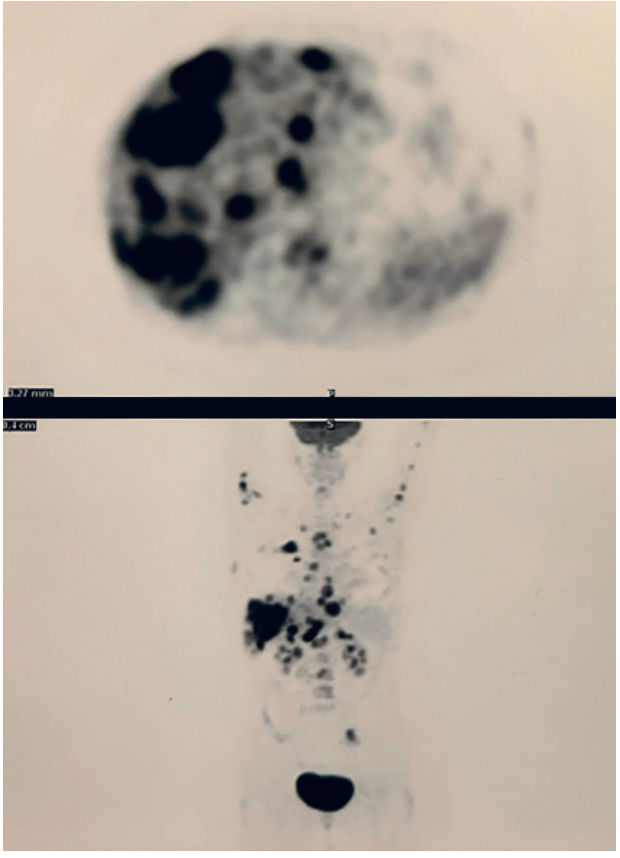

Figura 1. Progressione epatica alle rivalutazioni dopo linea chemioterapica con capecitabina.

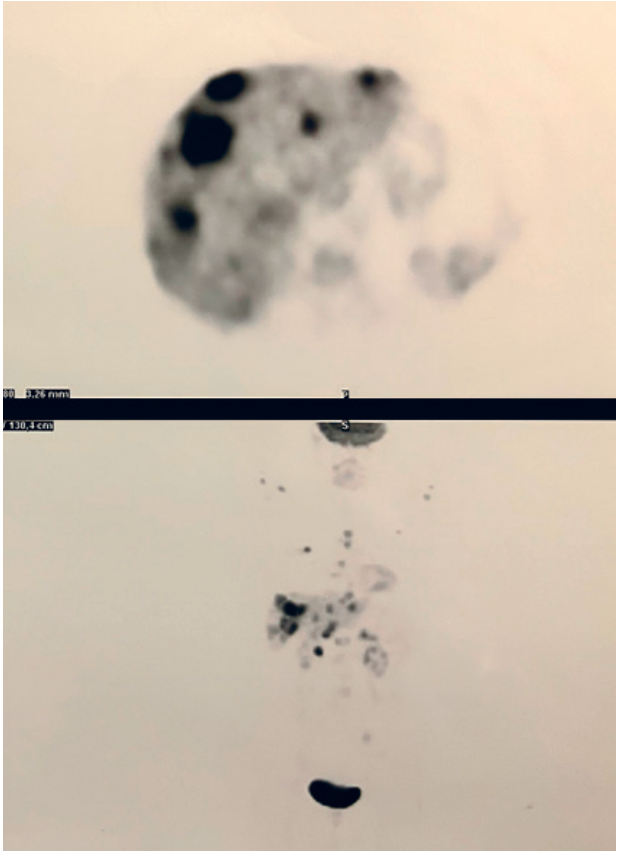

Figura 2. Alla prima rivalutazione dopo quattro mesi di terapia con sacituzumab govitecan si evidenzia una risposta metabolica.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:47:42

Le rivalutazioni radiologiche successive documentano una stabilità di malattia. Attualmente il trattamento è in corso con controllo radiologico stabile da circa 10 mesi e mantenimento di buone condizioni cliniche generali.

Discussione e conclusioni

La gestione del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-rappresenta una sfida clinica complessa, soprattutto nelle fasi avanzate della sequenza terapeutica. L'introduzione degli inibitori di CDK4/6 ha migliorato significativamente gli outcome delle pazienti, ma la progressione di malattia rimane inevitabile nella maggior parte dei casi[4].

Dopo fallimento della terapia endocrina e delle prime linee chemioterapiche, le opzioni terapeutiche sono storicamente limitate e caratterizzate da benefici modesti in termini di PFS. In questo contesto, gli ADC rappresentano una strategia terapeutica innovativa in grado di migliorare l'efficacia mantenendo un profilo di tossicità generalmente gestibile[5,7]. SG è un ADC diretto contro Trop-2 che ha dimostrato attività significativa nel carcinoma mammario metastatico fortemente pretrattato. Lo studio di fase III TROPiCS-02 ha confrontato SG con la chemioterapia scelta dal medico (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- precedentemente trattate con terapia endocrina, CDK4/6 inibitori e almeno due linee di chemioterapia[7,11].

I risultati dello studio hanno evidenziato un miglioramento significativo della PFS e della OS nel braccio trattato con SG, confermando il valore clinico del farmaco in questa popolazione di pazienti.

Il caso presentato riflette i risultati osservati negli studi clinici. La paziente, dopo progressione a terapia endocrina con CDK4/6 inibitore e successiva chemioterapia con taxano, ha ottenuto una stabilità di malattia prolungata con SG, con una durata di controllo radiologico attualmente pari a circa 10 mesi. Il trattamento è stato inoltre ben tollerato, permettendo la prosecuzione della terapia senza impatto rilevante sulle condizioni generali della paziente.

Questo caso evidenzia come l'impiego degli ADC possa rappresentare un'opzione terapeutica efficace nella sequenza di trattamento del carcinoma mammario metastatico HR+/HER2-. L'esperienza della pratica clinica reale appare coerente con i risultati degli studi registrativi e conferma il ruolo crescente di queste molecole nella gestione della malattia avanzata[5].

Ulteriori studi e dati di real-world evidence contribuiranno a definire in modo sempre più preciso il posizionamento ottimale di SG nella sequenza terapeutica del carcinoma mammario metastatico.

Conflitto di interessi: RR ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. Gli altri autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

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

Bibliografia

1. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020; 31: 1623-49.
2. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2024; 22: 331-57.
3. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2022; 40: 3365-76.
4. Dawood S, Konstantionva M, Dent R, et al. Optimizing treatment selection, and sequencing decisions for Management of HR-Positive, HER2-Negative advanced breast cancer - Proceedings from breast cancer expert group meeting. BMC Proc 2021; 15 (Suppl 10): 15.
5. Pondé N, Aftimos P, Piccart M. Antibody-drug conjugates in breast cancer: a comprehensive review. Curr Treat Options Oncol 2019; 20: 37.
6. Yamashita T, Sohn JH, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in previously treated Asian patients with HER2-low unresectable/metastatic breast cancer: subgroup analysis of the DESTINY-Breast04 study. Breast Cancer 2024; 31: 858-68.
7. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023; 402: 1423-33.
8. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, Pernas S. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01. J Clin Oncol 2025; 43: 285-96.
9. Yongmei Y, Ying F, Quchang O. Sacituzumab tirumotecan in previously treated metastatic triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med 2025; 31: 1969-75.
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. Shastry M, Jacob S, Rugo HS, Hamilton E. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: clinical development in metastatic breast cancer. Breast 2022; 66: 169-77.
12. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017; 35: 3638-46.

Indirizzo per la corrispondenza:
Raffaella Ruocco
Uoc Oncologia
Aorn Antonio Cardarelli
Via Antonio Cardarelli 9
80131 Napoli
E-mail: raffaella.ruocco@aocardarelli.it