- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:42:20

Recenti Prog Med 2026; 117: e95-e98

Sacituzumab govitecan nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico ormonoresponsivo (HR+/HER2-)

ROBERTA CAPUTO[1]

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

Pervenuto su invito il 27 luglio 2026. Non sottoposto a revisione critica esterna alla redazione della rivista.

Introduzione

Il tumore della mammella rappresenta il primo tumore nel sesso femminile sia in termini di incidenza che di mortalità.

In Italia, nel 2024, sono state stimate circa 53.686 nuove diagnosi di tumore della mammella, con una prevalenza che si attesta a 925.000 donne viventi con questa diagnosi[1].

È chiaro che di fronte a questa ondata epidemiologica lo screening, la diagnosi precoce nonché la possibilità di approcci diagnostici e terapeutici innovativi e personalizzati consentono non solo di curare e guarire la stragrande maggioranza delle donne, ma di preservare anche la qualità di vita (quality of life - QoL).

Si stima che solo il 6-7% circa dei tumori della mammella si presenta metastatico *ab initio* (*de novo disease*), mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il follow-up successivo a trattamenti per la malattia localizzata.

Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche a un diverso organo-tropismo da parte di cellule neoplastiche derivanti da diversi sottotipi molecolari che definisco pattern di siti metastatici caratteristici (maggiore rischio di metastasi ossee nelle neoplasie HR+/HER2-, maggiore rischio di metastasi viscerali nei tumori triplo-negativi, maggiore rischio di metastasi cerebrali nei tumori HER2+ e triplo negativi). Inoltre, anche la tempistica varia in accordo al fenotipo tumorale.

Tendenzialmente, i tumori luminali nel 50% dei casi tendono a recidivare nei primi 5 anni, ma una quota significativa tende a recidivare tardivamente anche dopo il termine della terapia ormonale precauzionale e non è raro osservare recidive anche 20 anni dopo la diagnosi[2,3].

Diversamente, i tumori triplo-negativi tendono a recidivare precocemente entro i primi 3 anni dalla diagnosi[2].

Attualmente, gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti (CDK 4/6 inhibitors), in associazione alla terapia endocrina (inibitore dell'aromatasi - IA, o fulvestrant) e in associazione ad analogo LHRH in donne in premenopausa, rappresentano la pietra miliare del trattamento di prima linea metastatica in virtù del vantaggio raggiunto nei trial registrativi sia in termini di progressione libera da malattia (progression-free survival - PFS) sia di sopravvivenza globale (overall survival - OS)[4].

Queste molecole, note come palbociclib, ribociclib e abemaciclib, sono capaci di determinare un aumento clinicamente e statisticamente significativo in PFS rispetto all'endocrinoterapia standard con delle mediane di PFS che si aggirano tra i 24,8 mesi nello studio PALOMA-2 (studio registrativo che nella malattia ormono-sensibile ha confrontato la combinazione di palbociclib con letrozolo vs il letrozolo associato al placebo)[5] e i 33,6 mesi nello studio MONALEESA-3[6] (studio registrativo che ha visto confrontato il ribociclib + fulvestrant sia nella malattia ormono-sensibile sia ormono-resistente versus endocrinoterapia + placebo). L'aspetto rivoluzionario è stato raggiunto poi con il dato di OS. In particolare, nello studio MONARCH-3[7], abemaciclib associato alla terapia ormonale con IA può prolungare l'OS nella malattia ormono-sensibile di circa 13,1 mesi arrivando a una mediana di OS di 66 mesi circa che, sebbene non statisticamente significativa per il disegno dello studio, risultata ampiamente significativa da un punto di vista clinico (HR=0,804; 95% CI 0,637-1,015; p=0,0664).

Gli inibitori di CDK4/6 possono inoltre essere considerati anche nella malattia viscerale sintomatica, sulla base dei risultati dello studio di fase II RIGHT Choice e dello studio ABIGAIL[8,9].

Nello studio RIGHT Choice la combinazione di ribociclib + letrozolo ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS rispetto a una doppietta di chemioterapia a scelta del clinico (HR=0,61; 95% CI 0,43-0,87; p=0,003) con simili tempi alla risposta e tassi di risposta obiettiva (ORR=66,1% vs 61,8%, tempo mediano di risposta: 4,9 vs 3,2 mesi nei bracci ribociclib rispetto a CT; HR=0,76; 95% CI 0,55-1,06])[8].

Grazie all'introduzione nella pratica clinica di queste molecole si è iniziato a parlare di "cronicizzazione" della malattia luminale metastatica, potendo osservare che metà delle pazienti è viva e con una buona QoL a distanza di 5 anni dalla diagnosi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:42:20

La seconda ondata rivoluzionaria nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- è arrivata con l'approvazione degli anticorpi farmaco coniugati (antibody-drug conjugates - ADC).

Nelle pazienti una volta considerate HER2 negative, le più recenti evidenze hanno dimostrato l'esistenza di due sottogruppi definiti HER2-low e HER2-ultralow, che identificano un differente spettro di espressione immunoistochimica della proteina HER2 con score rispettivamente pari a 1+,2+ ISH non amplificata per il sottotipo HER2-low e HER2 compreso tra 0 e 1+ ma di fatto negativo all'immunoistochimica per il sottotipo HER2-low[10,11].

Sulla scorta dello studio DESTINY-Breast04 (coorte HR+), il trastuzumab deruxtecan (T-DXd) è indicato per il trattamento di pazienti con cancro della mammella HR+/HER2-low non resecabile o metastatico, refrattario al trattamento endocrino, che hanno ricevuto almeno 1 e massimo 2 linee precedenti di chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante[12].

Nello studio DESTINY-Breast04, T-DXd è stato confrontato con la mono-chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) dimostrando una PFS mediana (nella coorte con malattia HR+) di 10,1 mesi nel braccio sperimentale e di 5,0 mesi nel braccio di controllo, mentre l'OS è stata 23,9 mesi vs 17,6 mesi, rispettivamente[12].

Sacituzumab govitecan (SG) si posiziona, invece, a un livello differente nell'algoritmo della malattia luminale metastatica.

SG diretto contro l'antigene 2 della superficie cellulare del trofoblasto umano (Trop-2), legato al chemioterapico SN-38, è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- endocrino resistente sottoposto ad almeno 2 e fino a 4 linee di chemioterapia nel setting avanzato. Tale indicazione deriva dai risultati positivi dello studio clinico registrativo TROPiCS-02, che ha confrontato SG con la chemioterapia a scelta dello sperimentatore (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina) dimostrando un beneficio dell'ADC sia in termini di PFS (5,5 vs 4,0 mesi), con una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione del 34% (Stratified HR 0,66, 95% 0,53-0,83), sia di OS (14,4 vs 11,3 mesi) con una riduzione del rischio di morte del 21% (HR 0,79, 95% CI 0,65-0,96; p=0,020)[13,14].

L'approvazione della European medicines agency (Ema) è datata luglio 2023, a cui ha fatto seguito quella AIFA il 13 marzo 2025 (pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.51 del 03 marzo 2025). Inoltre, non è necessaria la valutazione dell'espressione di TROP-2 (target dell'anticorpo) essendo il beneficio indipendente dal grado di espressione di quest'ultimo, ma è mandatorio aver ricevuto ed essere progrediti a un tassano in qualsiasi setting e avere una malattia viscerale. SG, oggi, rappresenta anche l'unico ADC a essere utilizzato nella malattia HER2 con score zero all'immunoistochimica. Una analisi *post hoc* presentata da Frederik Marmé al congresso ESMO del 2022 ha mostrato come SG sia attivo sia nella malattia HER2 IHC 0 sia nella malattia HER2-low[15].

La PFS mediana (mPFS) è risultata di 6,4 vs 4,2 mesi nel sottogruppo di pazienti con malattia HER2-low (HR=0,58; p<0,001) e di 5,0 vs 3,4 mesi nel sottogruppo di pazienti con malattia HER2 IHC 0 (HR=0,72; p=0,05)[15].

I casi clinici qui riportati sono relativi proprio a pazienti con malattia HR+/ HER2 IHC 0 e riportano situazioni emblematiche, e per alcuni aspetti clinicamente difficili, in cui SG performa bene, consentendo al contempo di preservare la QoL. Infatti, dallo studio TROPiCS-02 è emerso anche che SG migliora la QoL sia rispetto ai vari sintomi, tra cui l'insonnia, la fatigue e la dispnea, sia rispetto ai vari domini funzionali[16].

Casi clinici

I casi clinici che seguiranno ci offrono la possibilità di valutare in contesti emblematici di pratica clinica reale l'efficacia di SG.

Il primo caso, riportato da Martinelli[17], descrive la storia clinica di una paziente di 70 anni la cui malattia esordisce metastatica *ab initio* (*de novo disease*) rientrando in quella piccola percentuale del 6-7% dei casi.

All'esame istologico si era evidenziato un carcinoma lobulare pleomorfo che si caratterizza come la variante classica per la particolare affinità per le sierose, dando luogo a sviluppo di versamento pleurico e ascite nonché a quadri insidiosi di carcinosi peritoneale[18,19].

Si tratta di sottotipi particolarmente aggressivi e con un indice di proliferazione (Ki-67) piuttosto elevato e in genere poco responsivi al trattamento chemioterapico[19].

Inoltre, il carcinoma lobulare è una variante poco rappresentata negli studi registrativi e oggi l'uso degli ADC rappresenta una strategia addizionale quando la malattia acquisisce la refrattarietà alle terapie endocrine classiche e alla target therapy[20].

La possibilità di avere un'arma come SG, caratterizzato da un linker idrolizzabile e da un payload (SN-38) membrana-permeabile, fa sì che il citotossico possa raggiungere anche siti difficili come il peritoneo.

Il caso è singolare non solo per la variante istopatologica e per l'elevato burden di malattia, ma anche per il fatto che al momento di iniziare SG la paziente avesse un'insufficienza renale moderata-severa a eziopatogenesi mista pre-renale e post-renale, che aveva anche richiesto prima un intervento di nefrostomia monolaterale e poi l'inserimento di uno stent ureterale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:42:20

Il metabolismo epatico tramite glucuronidazione (UGT1A1) con conseguente escrezione biliare consente la somministrazione di SG anche nei casi di insufficienza renale con relativo stretto monitoraggio[21].

Ne deriva che gli scenari della vita reale possono essere molto diversi dai casi inclusi nei trial registrativi e informativi sia sull'effectiveness sia sulla safety di SG, anche in quadri clinici complessi come questo relativo a una donna con ECOG 2, in polifarmacoterapia e in insufficienza renale.

L'approccio multidisciplinare, in questo caso clinico che ha visto coinvolte più figure, dal nefrologo, al farmacologo, al geriatra e la scelta di prevenire la neutropenia febbrile effettuando profilassi primaria fin dal principio, ha consentito il raggiungimento di un'ottima risposta con miglioramento del performance status (PS)[22].

Il secondo caso, riportato da Ruocco et al.[23], descrive una donna di 60 anni con malattia *de novo* HR+/ HER2 IHC 0 a elevato carico. La paziente presenta un quadro di crisi viscerale per la presenza di una linfangite polmonare e multipli secondarismi epatici. Inizia una prima linea con abemaciclib + letrozolo con un rapido beneficio clinico e una mPFS di 18 mesi. In assenza di target molecolare alla progressione e con quadro di nuovo imminente rischio di crisi viscerale legato alla progressione epatica, la paziente inizia chemioterapia di prima linea, a cui di fatto non risponde. La paziente inizia SG dopo due linee di CT con un quadro di chiara chemiorefrattarietà e un carico elevato di malattia. Questo caso di ottima e rapida risposta, evidenziata alla prima rivalutazione, con una mPFS raggiunta di oltre 10 mesi in un contesto di endocrinoresistenza e chemiorefrattatrietà, mostra come SG funzioni anche in casi complessivi e per giunta con una buona tollerabilità.

Un aspetto importante di SG è rappresentato anche dal potere di debulking e dal beneficio clinico (clinical benefit - CB). Nello studio TROPiCS-02 la percentuale di pazienti con risposte obiettive (objective response - OR) è stata del 21% con SG contro il 14% del sottogruppo di pazienti trattate con monochemioterapia. È stato, inoltre, riportato un beneficio clinico nel 34% dei casi contro il 22% dei pazienti trattati con schedule convenzionali[14].

Il terzo caso, descritto da Scortichini e Battelli[24], riproduce uno scenario classico di una donna di 65 anni la cui malattia si ripresenta dopo ben 11 anni dalla diagnosi in fase iniziale. All'esordio in fase metastatica la principale caratteristica era rappresentata dall'interessamento per i tessuti molli con malattia prevalentemente cutanea, sottocutanea e linfonodale. La paziente inizia SG dopo 4 linee di trattamento chemioterapico e dopo fallimento delle due linee di endocrinoterapia con i CDK4/6 inhibitors e successivamente con la combinazione di everolimus + exemestane. Si tratta di un caso emblematico che dimostra come SG rappresenti una validissima opzione terapeutica anche in pazienti fortemente pretrattate. Da notare il rapido beneficio clinico che la paziente ha ottenuto con miglioramento dell'obiettività clinica e della QoL in linea con i dati dello studio TROPiCS-02[13,14,25].

Conclusioni

Gli ADC hanno determinato una svolta epocale nel management terapeutico del carcinoma mammario metastatico.

In particolare, nel caso del tumore HR+/HER2 negativo, hanno consentito di aggiungere tasselli decisivi al puzzle dell'algoritmo terapeutico con sopravvivenze globali molto lunghe che non rappresentano più l'eccezione bensì la regola.

Inoltre, la particolarità intrinseca del linker idrolizzabile di SG nonché il noto effetto "bystander" consentono la diffusione del farmaco in siti difficili come i tessuti molli e il peritoneo.

È indubbio che il mantenimento dell'intensità di dose, ricorrendo alle misure necessarie di profilassi con i fattori di crescita per i globuli bianchi (G-CSF), quando necessario, e la profilassi primaria per la nausea e il vomito rappresentino il gold standard delle misure di supporto di fronte a una malattia la cui caratteristica intrinseca è la refrattarietà alla terapia endocrina e alla chemioterapia nel momento in cui viene trattata con SG.

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. Ministero della Salute. I numeri del cancro in Italia 2025. Disponibile su: https://short.do/WfacRI [ultimo accesso 27 giugno 2026].
2. Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. Mol Oncol 2017; 11: 62-78.
3. Pederson RN, Christiansen P, Ejlertsen B, et al. The incidence of breast cancer recurrence 10-32 years after primary diagnosis. J Natl Cancer Inst 2022; 114: djab202.
4. de Azambuja E, Barrios CH, Bartsch R, et al.; ESMO Guidelines Committee. Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2026: S0923-7534(26)00902-6.
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1925-36.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:42:20

6. Slamon DJ, Neven P, Chia S. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2020; 382: 514-24.
7. Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HRD, HER2L advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. Ann Oncol 2024; 35: 718-27.
8. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, et al. Final results of RIGHT Choice: ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative advanced breast cancer. J Clin Oncol 2024; 42: 2812-21.
9. Llombart-Cussac A, Gligorov J, Di Cosimo S, et al. Abstract OT2-19-06: Phase 2 study of abemaciclib in combination with endocrine therapy with or without paclitaxel induction in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer and aggressive disease criteria: ABIGAIL. Cancer Res 2022; 82 (4_Supplement): OT2-19-06.
10. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical lanscape. J Clin Oncol 2020; 38: 1951-62.
11. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, et al. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. Eur J Cancer 2022; 163: 35-43.
12. Modi S, Iacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med 2022; 387: 9-20.
13. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Primary results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. 2022 ASCO Annual Meeting; J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 17; abstr LBA1001)
14. 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.
15. 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.
16. Schmid P, Cortes J, Marmé F, et al. Sacituzumab govitecan efficacy in HER+/HER2– metastatic breast cancer by HER2 immunohistochemistry status in the phase 3 TROPiCS-02 study. ESMO Congress 2022. Abstract 214MO. Presented September 10, 2022.
17. Martinelli C. Efficacia e sicurezza di sacituzumab govitecan nel carcinoma mammario lobulare pleomorfo metastatico HR+/HER2- complicato da insufficienza renale. Recenti Prog Med 2026; 117: e99-e103.
18. Corso G, Shen S, Criscitiello C, et al. Invasive lobular carcinoma: strategies and perspectives from the lobular breast cancer research group. Cancer Treat Rev 2025; 140: 103001.
19. Zhang Y, Luo X, Chen M, et al. Biomarker profile of invasive lobular carcinoma: pleomorphic versus classic subtypes, clinicopathological characteristics and prognosis analyses. Breast Cancer Res Treat 2022; 194: 279-95.
20. Martín-Quesada AI, Martín-Abreu C. Advances in the management of metastatic lobular breast cancer: current evidence and emerging treatments. Semin Oncol 2026; 53: 152466.
21. Sathe AG, Singh I, Singh P. Population pharmacokinetics of sacituzumab govitecan in patients with metastatic triple-negative breast cancer and other solid tumors. Clin Pharmacokinet 2024; 63: 669-81.
22. Pérez-García JM, Gion M, Ruiz-Borrego M, et al. Prevention of sacituzumab govitecan-related neutropenia and diarrhea in patients with HER2-negative advanced breast cancer (PRIMED): an open-label, single-arm, phase 2 trial. EClinicalMedicine 2025; 85: 103309.
23. Ruocco R, Esposito R, Fiore G, Mocerino C. 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. Recenti Prog Med 2026; 117: e104-e107.
24. Scortichini L, Battelli N. Sacituzumab govitecan nel tumore della mammella ER+/HER2-: un'opzione necessaria nelle pazienti pluritrattate. Recenti Prog Med 2026; 117: e108-e111.
25. Rugo HS, Schmid P, Tolaney SM, et al. Health-related quality of life with sacituzumab govitecan in HR+/HER2– metastatic breast cancer in the phase III TROPiCS-02 trial. Oncologist 2024; 29: 768-79.

Indirizzo per la corrispondenza:
Roberta Caputo
E-mail: r.caputo@breastunit.org