- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:34:24

Recenti Prog Med 2026; 117: e99-e103

Efficacia e sicurezza di sacituzumab govitecan nel carcinoma mammario lobulare pleomorfo metastatico HR+/HER2- complicato da insufficienza renale

CLAUDIA MARTINELLI[1]

[1]Dipartimento Corp-S assistenziale e di ricerca dei percorsi oncologici del distretto toracico, SC Oncologia clinica sperimentale di senologia, Istituto nazionale tumori Irccs "Fondazione G. Pascale", Napoli.

Pervenuto il 7 aprile 2026. Accettato il 13 aprile 2026.

Riassunto. Il caso clinico descritto riguarda una paziente di 68 anni affetta da carcinoma mammario lobulare pleomorfo HR+/HER2- metastatico, con insufficienza renale cronica severa e sottoposta a multiple linee di trattamento oncologico. Alla diagnosi, nel settembre 2021, la malattia si presentava già in fase metastatica con interessamento osseo, linfonodale e pleurico. Nel corso della storia clinica, la paziente ha ricevuto multiple linee terapeutiche, tra cui terapia endocrina associata a inibitori di CDK4/6, chemioterapia e terapie a bersaglio molecolare, con successive progressioni di malattia multiorgano. Il decorso è stato ulteriormente complicato dalla persistenza dell'insufficienza renale severa, che ha richiesto nel tempo procedure di derivazione urinaria, eseguite prima dell'inizio del trattamento con sacituzumab govitecan. Nel novembre 2025 si osservava una progressione multiorgano e peggioramento delle condizioni cliniche generali (ECOG 2), comparsa di ascite, edemi declivi, dispnea e inappetenza. Dopo valutazione multidisciplinare, nel dicembre 2025 veniva avviato un trattamento con sacituzumab govitecan a dose piena (10 mg/kg), associando profilassi primaria con filgrastim. Durante il primo ciclo si verificava un peggioramento della funzionalità renale associato a tossicità di grado 2, che determinava sospensione della somministrazione al giorno 8. Alla ripresa del trattamento, veniva effettuata una riduzione posologica a 7,5 mg/kg, con successiva buona tollerabilità, stabilizzazione della funzione renale e beneficio clinico. Alla rivalutazione eseguita a marzo 2026 si è documentata una risposta parziale di malattia. Attualmente, la paziente prosegue il trattamento con una buona tollerabilità complessiva. Il caso evidenzia la fattibilità e l'efficacia di un approccio terapeutico personalizzato con sacituzumab govitecan anche in pazienti fragili con insufficienza renale severa e carcinoma lobulare, popolazioni non adeguatamente rappresentate nei trial clinici.

Parole chiave. Anticorpi farmaco coniugati, carcinoma lobulare pleomorfo, carcinoma mammario metastatico, insufficienza renale, real-world, sacituzumab govitecan.

Efficacy and safety of sacituzumab govitecan in patients with metastatic HR+/HER2- pleomorphic lobular breast cancer complicated by renal impairment.

Summary. The case concerns a 68-year-old female patient with metastatic HR-positive/HER2-negative pleomorphic lobular breast carcinoma and severe chronic renal impairment since diagnosis, previously treated with multiple lines of therapy. At diagnosis in September 2021, the disease was already metastatic, with bone, nodal, and pleural involvement. The patient received endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors, chemotherapy, and targeted agents, with subsequent multiorgan progression. The clinical course was further complicated by persistent severe renal impairment requiring urinary diversion procedures prior to sacituzumab govitecan initiation. In November 2025, the patient experienced multiorgan progression and clinical deterioration (ECOG PS 2), including ascites, peripheral edema, dyspnea, and anorexia. Following multidisciplinary evaluation, sacituzumab govitecan was initiated in December 2025 at full dose (10 mg/kg), with primary prophylaxis using filgrastim. During the first cycle, worsening renal function and grade 2 toxicity occurred, leading to omission of day 8 administration. Treatment was subsequently resumed at a reduced dose (7.5 mg/kg), achieving good tolerability, stabilization of renal function, and clinical benefit. At reassessment in March 2026, a partial response was documented. The patient is currently continuing treatment with overall good tolerability. This case highlights the feasibility of a personalized approach with sacituzumab govitecan in frail patients with severe renal impairment and lobular breast cancer, populations underrepresented in clinical trials.

Key words. Antibody-drug conjugate, metastatic breast cancer, pleomorphic lobular carcinoma, real-world, renal impairment, sacituzumab govitecan.

Introduzione

Il carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali (HR+/HER2-) metastatico rappresenta il sottotipo più frequente di neoplasia mammaria ed è caratterizzato da una storia naturale segnata dallo sviluppo progressivo di resistenza alle terapie endocrine e alle combinazioni con agenti a bersaglio molecolare[1].

Nonostante l'introduzione degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) abbia significativamente migliorato gli outcome clinici, la maggior parte delle pazienti evolve verso una fase di endocrino-resistenza, rendendo necessario il ricorso a linee sequenziali di chemioterapia[1].

Il carcinoma lobulare invasivo (ILC) rappresenta circa il 10-15% dei tumori mammari e si distingue dal carcinoma duttale per peculiari caratteristiche

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:34:24

biologiche e cliniche, tra cui la perdita di E-caderina, responsabile di una crescita discoesiva e di un pattern infiltrativo, con maggiore tendenza alla diffusione in sedi atipiche quali peritoneo e tratto gastrointestinale[2].

La variante lobulare pleomorfa del carcinoma lobulare rappresenta una forma più aggressiva, caratterizzata da maggiore atipia nucleare, elevato indice proliferativo e prognosi meno favorevole rispetto al lobulare classico[3].

Inoltre, questo sottotipo può mostrare una minore sensibilità ai trattamenti sistemici convenzionali, contribuendo alla complessità della gestione clinica nelle fasi avanzate di malattia[4].

In questo contesto, gli anticorpi farmaco coniugati (ADC) rappresentano una strategia terapeutica innovativa, in grado di combinare la selettività degli anticorpi monoclonali con la potenza citotossica dei chemioterapici. Sacituzumab govitecan (SG) è un ADC diretto contro l'antigene 2 del trofoblasto umano (Trop-2), una glicoproteina transmembrana sovraespressa in numerosi tumori epiteliali, incluso il carcinoma mammario. Il farmaco veicola SN-38, metabolita attivo dell'irinotecano, attraverso un linker idrolizzabile che consente anche un effetto "bystander", rilevante nei tumori eterogenei[5].

Lo studio di fase III TROPiCS-02 ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia standard in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- metastatico pretrattati[6,7]. Tuttavia, tali risultati derivano da popolazioni altamente selezionate, con esclusione o sottorappresentazione di pazienti con compromissione renale severa, rendendo limitata l'applicabilità dei dati in questo setting.

Considerando che l'eliminazione di SN-38 avviene prevalentemente per via epatica, ma che la compromissione sistemica può alterare la tollerabilità globale del trattamento, la gestione di questi pazienti nella pratica clinica rappresenta una sfida[8].

Il presente caso descrive l'impiego di SG in una paziente con carcinoma lobulare pleomorfo metastatico e insufficienza renale cronica severa, esplorando un approccio terapeutico personalizzato in un contesto di elevata complessità clinica.

Caso clinico

Il caso clinico riguarda una donna di 68 anni affetta da insufficienza renale cronica severa, ipotiroidismo e dislipidemia quali comorbilità, candidata a terapia con SG dopo plurimi trattamenti.

Nel settembre 2021 la paziente, all'età di 64 anni, veniva ricoverata per anemia severa e condizioni generali compromesse; in tale occasione si documentava insufficienza renale severa e veniva avviato un iter diagnostico. La TC total body evidenziava malattia neoplastica avanzata con diffuso interessamento scheletrico a prevalente componente litica, versamento pleurico bilaterale, ascitico e sospetto coinvolgimento polmonare, mediastinico e peritoneale, associati a segni di compromissione renale bilaterale con possibile dilatazione calico-pielica.

Durante il ricovero la paziente veniva sottoposta a emotrasfusioni, consulenza nefrologica con impostazione di terapia di supporto (eritropoietina e diuretici), posizionamento di drenaggio toracico per versamento pleurico massivo. Le condizioni cliniche generali risultavano compromesse, con quadro di cachessia e stato ansioso-depressivo reattivo.

La biopsia mammaria confermava la diagnosi di carcinoma mammario lobulare invasivo, variante pleomorfa (G3), ER 90%, PgR 80%, Ki67 50-60% e HER2 0.

In considerazione del quadro clinico, veniva inizialmente impostata terapia endocrina con letrozolo e attivazione di assistenza domiciliare integrata; successivamente, dopo rivalutazione oncologica, veniva avviata prima linea con ribociclib in associazione a letrozolo, con significativo beneficio clinico, evidenza di risposta parziale e controllo di malattia fino a luglio 2023.

Nell'aprile 2023 la paziente veniva inoltre sottoposta a radioterapia sulla lesione vertebrale D6 per sospetta oligoprogressione.

A luglio 2023 si documentava una progressione con coinvolgimento peritoneale e osseo; alla luce delle comorbilità veniva intrapresa chemioterapia metronomica con capecitabina, ottenendo risposta parziale e netta riduzione dei marcatori tumorali.

A maggio 2024, per ulteriore progressione ossea, pleurica e peritoneale veniva avviata terapia ormonale con everolimus e fulvestrant fino a gennaio 2025; a successiva progressione la paziente iniziava chemioterapia con taxolo settimanale, con stretto monitoraggio della funzione renale.

Parallelamente all'evoluzione oncologica, il quadro nefrologico risultava progressivamente ingravescente richiedendo nel marzo 2025 il posizionamento di nefrostomia destra e successivo stent ureterale per uropatia ostruttiva in rene controlaterale atrofico.

Ad agosto 2025, in seguito a progressione peritoneale, veniva avviata terapia con vinorelbina e ciclofosfamide per via orale (figura 1).

Per ulteriore peggioramento clinico con comparsa di ascite, edemi declivi, dispnea e inappetenza, la paziente veniva ricoverata a novembre 2025. In tale occasione venivano eseguite RMN addome e PET che documentavano franca progressione di malattia multiorgano con incremento del burden peritoneale, pleurico e scheletrico, ascite significativa e sospetto coinvolgimento epatico e splenico, e veniva sottoposta a paracentesi evacuativa.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:34:24

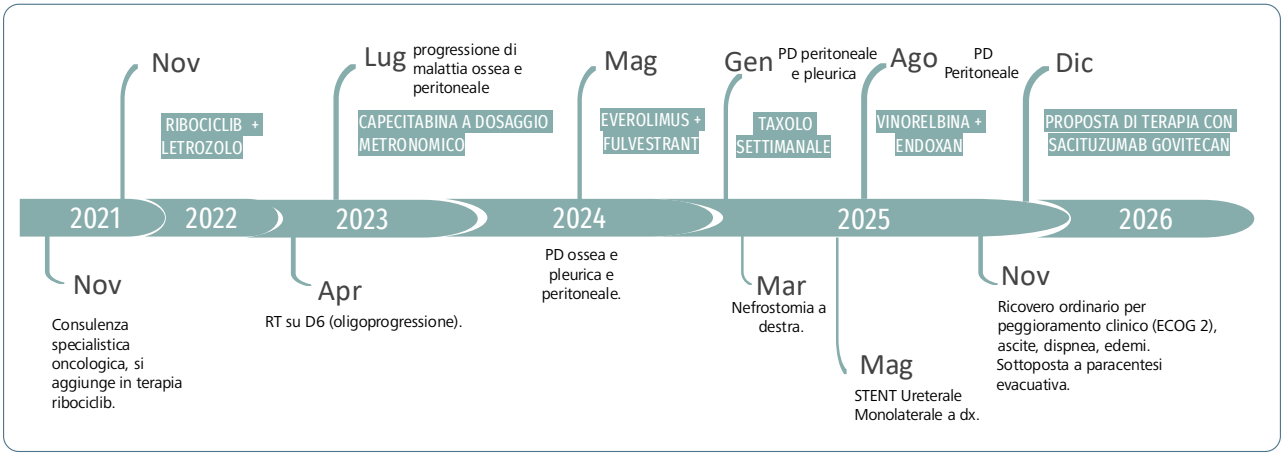

Figura 1. Timeline dei trattamenti.

Alla luce dell'elevato carico di malattia veniva posta indicazione a trattamento con SG.

A dicembre 2025, dopo valutazione multidisciplinare con nefrologo e nutrizionista, comprensiva di rivalutazione della terapia nefrologica domiciliare e dell'impostazione di un supporto nutrizionale, la paziente iniziava terapia con SG al dosaggio pieno di 10 mg/kg, nonostante la severa insufficienza renale (creatinina 2,4 mg/dL; GFR 20,8 mL/min), in assenza di dati specifici in tale setting. Al momento dell'avvio la terapia domiciliare comprendeva pantoprazolo, levotiroxina, bisoprololo, atorvastatina/ezetimibe, darbepoetina alfa 60 mcg/mese, omega-3, Carecyst, calcitriolo, sevelamer carbonato, patiromer, bicarbonato di sodio, vortioxetina e chetoanaloghi degli aminoacidici essenziali.

Considerata la fragilità clinica (ECOG PS 2), veniva inoltre impostata profilassi primaria con il fattore di crescita stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) filgrastim dopo il giorno 8 di ogni ciclo.

Al giorno 8 del primo ciclo, si osservava un peggioramento della funzione renale (creatinina 3,46 mg/dL; GFR 13,4 mL/min), associato a tossicità di grado 2 (astenia e diarrea), con sospensione della somministrazione.

In occasione del g1 del secondo ciclo si registrava miglioramento della funzione renale (creatinina 2,3 mg/dL; GFR circa 20 mL/min) e risoluzione della diarrea. Si decideva pertanto di riprendere il trattamento con riduzione al primo livello di dose (7,5 mg/kg). In tale fase la paziente riferiva un iniziale beneficio clinico, con riduzione della nausea e dell'inappetenza; all'esame obiettivo si documentava inoltre una riduzione dell'ascite.

I cicli successivi venivano somministrati alla dose di 7,5 mg/kg, senza ulteriori peggioramenti significativi della funzione renale (GFR stabile ~ 20 mL/min, mai <15 mL/min) né tossicità rilevanti; si osservavano esclusivamente diarrea e crampi addominali di grado 1, ben controllati con terapia sintomatica, e anemia di grado 1-2. In assenza di neutropenia clinicamente significativa, la profilassi con filgrastim risultava efficace.

Alla rivalutazione radiologica di marzo 2026, dopo quattro cicli di trattamento, si documentava una risposta parziale di malattia, associata a stabilizzazione della funzione renale e notevole miglioramento clinico.

Attualmente, la paziente prosegue il trattamento con SG al dosaggio di 7,5 mg/kg, con buona tollerabilità complessiva (figura 2).

Discussione

Il caso presentato evidenzia diversi aspetti di rilevanza clinica, in particolare riguardo l'impiego di SG in una popolazione non rappresentata negli studi registrativi, quale quella dei pazienti con insufficienza renale severa.

I trial clinici, incluso TROPiCS-02, hanno generalmente escluso pazienti con clearance della creatinina <30 mL/min, limitando l'estrapolazione dei dati di sicurezza ed efficacia in questo setting[6,7,9]. Ne deriva che la gestione clinica si basa prevalentemente su evidenze indirette e sull'esperienza real-world, in assenza di dati prospettici dedicati o analisi farmacocinetiche specifiche nei pazienti con compromissione renale avanzata.

Dal punto di vista farmacologico, SG presenta caratteristiche potenzialmente favorevoli in presenza di insufficienza renale, poiché il payload SN-38 è metabolizzato prevalentemente a livello epatico tramite glucuronidazione (UGT1A1) con escrezione biliare[8]. Tuttavia, condizioni di fragilità sistemica e lo stato nutrizionale possono influenzare la tollerabilità, rendendo necessario un attento monitoraggio clinico e laboratoristico.

Nel caso descritto, l'approccio multidisciplinare e l'uso precoce di profilassi con G-CSF hanno consenti-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:34:24

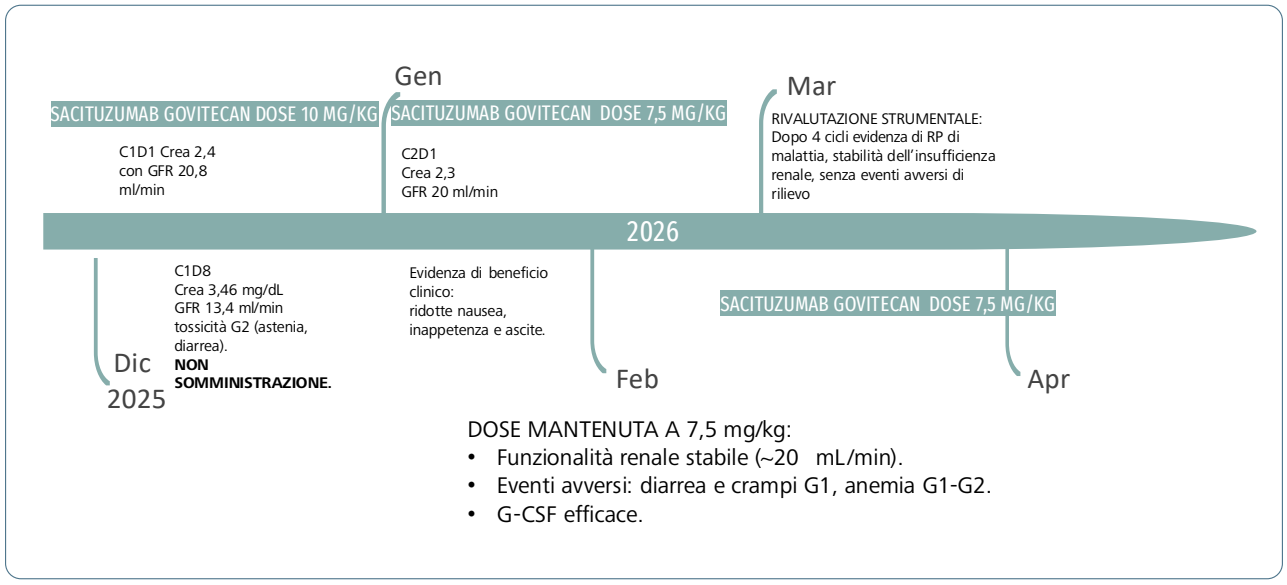

Figura 2. Timeline terapia con sacitzumab govitecan.

to una gestione sicura del trattamento. L'inizio a dose piena seguito da riduzione ha permesso di bilanciare efficacia e tollerabilità.

Un ulteriore elemento di complessità gestionale è rappresentato dalla politerapia domiciliare, comprendente farmaci nefroprotettivi, regolatori del metabolismo minerale e terapie di supporto ematologico e cardiovascolare. Pur in assenza di interazioni farmacologiche dirette note con SG, la presenza di tale terapia concomitante riflette uno stato di fragilità globale che può influenzare la tollerabilità del trattamento. In questo contesto, l'integrazione tra valutazione oncologica, nefrologica e nutrizionale ha consentito non solo l'ottimizzazione della terapia antitumorale, ma anche il mantenimento dell'equilibrio clinico complessivo, permettendo la prosecuzione del trattamento in sicurezza.

L'episodio di peggioramento della funzione renale osservato durante il trattamento appare verosimilmente multifattoriale, correlato alla malattia avanzata, alla carcinosi peritoneale, a possibili fenomeni di disidratazione e alle condizioni generali. La successiva stabilizzazione dopo adeguamento posologico supporta la gestibilità del trattamento anche in questo contesto complesso.

Dal punto di vista dell'efficacia, la risposta parziale ottenuta in una paziente fortemente pretrattata e con elevato burden di malattia conferma l'attività clinica del farmaco anche in setting complessi, in linea con i dati degli studi registrativi[6,7,9].

Un ulteriore elemento di interesse riguarda l'istologia lobulare, sottotipo sottorappresentato negli studi clinici e caratterizzato da crescita infiltrativa, frequente coinvolgimento peritoneale e minore sensibilità ai trattamenti convenzionali[4]. Sebbene i dati clinici siano limitati, il razionale biologico per l'impiego del SG è supportato dall'espressione, seppur eterogenea, di Trop-2 anche nei carcinomi lobulari, seppure mediamente inferiore rispetto ai duttali[10].

Il meccanismo d'azione del farmaco, caratterizzato da un linker idrolizzabile e da un payload membrana-permeabile, consente il rilascio extracellulare di SN-38 e determina un effetto "bystander", permettendo di colpire cellule tumorali con bassa o eterogenea espressione del target[9]. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei carcinomi lobulari, caratterizzati da crescita discoesiva e distribuzione infiltrativa, legata alla perdita di E-caderina, che contribuisce alla minore sensibilità ai citotossici convenzionali[4].

In questo contesto, la capacità degli ADC di agire anche sul microambiente tumorale circostante può risultare determinante, soprattutto nei siti di diffusione atipica come il peritoneo[11].

Nel caso presentato, la risposta clinica osservata, nonostante l'istologia lobulare pleomorfa e l'elevato coinvolgimento peritoneale, supporta ulteriormente l'attività del farmaco anche in questo sottotipo.

Conclusioni

Nel complesso, questo caso suggerisce che SG possa rappresentare un'opzione terapeutica praticabile anche nei pazienti con insufficienza renale severa, purché gestito con un approccio personalizzato, multidisciplinare e con adeguato supporto clinico e attento monitoraggio clinico e laboratoristico.

Dal punto di vista pratico, emerge come una valutazione integrata oncologica, nefrologica e nutrizio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 14:34:24

nale, associata a strategie di supporto precoce, possa consentire l'utilizzo sicuro di terapie innovative anche in pazienti fragili.

Rimane tuttavia necessaria la conduzione di studi prospettici e analisi farmacocinetiche dedicate per definire con maggiore precisione il profilo di sicurezza e le strategie posologiche ottimali in questa popolazione.

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. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, et al. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. Curr Oncol 2018; 25 (Suppl 1): S131-S141.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Goldenberg DM, Sharkey RM. Sacituzumab govitecan, a novel, third-generation, antibody-drug conjugate (ADC) for cancer therapy. Expert Opin Biol Ther 2020; 20: 871-85.
6. 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(29): 3365-76.
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. European Medicines Agency. Trodelvy (sacituzumab govitecan): Summary of Product Characteristics. [Internet].
9. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2021; 384: 1529-41.
10. Ambrogi F, Fornili M, Boracchi P, et al. Trop-2 is a determinant of breast cancer survival. PLoS One 2014; 9: e96993.
11. Shastry M, Jacob S, Rugo HS, et al. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: clinical development in metastatic breast cancer. Breast 2022; 66: 169-77.

Indirizzo per la corrispondenza:
Claudia Martinelli
E-mail: claudia.martinelli@istitutotumori.na.it