- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 13:59:25

Recenti Prog Med 2026; 117: e108-e111

Sacituzumab govitecan nel tumore della mammella ER+/HER2-: un'opzione necessaria nelle pazienti pluritrattate

LAURA SCORTICHINI[1], NICOLA BATTELLI[1]

[1]Uoc Oncologia, Ospedale Generale Provinciale di Macerata.

Pervenuto il 23 marzo 2026. Accettato il 31 marzo 2026.

Riassunto. Il presente articolo descrive il caso di una donna di 65 anni sottoposta nel 2010 a mastectomia radicale destra per carcinoma duttale infiltrante G3. Caratteri biologici di malattia: ER=95% PgR=18% ki67= 25% HER2= 0. Stadio pT2(30 mm)pN1(2/10)M0. Seguivano chemioterapia adiuvante e terapia ormonale. A marzo 2021 una TC T/A mostrava una sospetta recidiva mammaria destra e linfonodale ascellare; la biopsia confermava il fenotipo luminal B HER2-. Verificata l'inoperabilità, iniziava trattamento con inibitore delle cicline (CDK4/6i) e letrozolo. Dopo circa un anno la paziente si sottoponeva a trattamento radioterapico palliativo in sede ascellare. Per ulteriore progressione cutanea e linfonodale, a luglio 2023 la paziente iniziava everolimus ed exemestane. Tale terapia veniva mantenuta solo per tre mesi, perché una nuova rivalutazione TC mostrava una progressione cutanea, sottocutanea e linfonodale ascellare di malattia. La paziente iniziava quindi trattamento chemioterapico con capecitabina e vinorelbina. I successivi esami radiologici mostravano progressione di malattia per lo più in sede ascellare destra, rivelando un tessuto neoformato che, ostruendo il drenaggio linfatico, determinava una condizione di elefantiasi dell'arto superiore. Si associavano multipli noduli cutanei che interessavano l'emitorace di destra. La paziente indossava un manicotto contenitivo per limitare l'edema e si candidava a ulteriori linee chemioterapiche, senza nessun miglioramento della clinica e con successive progressioni strumentali epatiche e ossee. A marzo 2025 iniziava terapia di quinta linea con sacituzumab govitecan (SG): dopo il primo ciclo l'obiettività clinica evidenziava una remissione parziale delle nodularità sottocutanee e del tessuto neoformato a livello dell'ascella di destra, portando la paziente a eliminare il manicotto. L'estensione del SG alle pazienti luminal ha rappresentato una possibilità per questa donna, in uno scenario povero di valide alternative.

Parole chiave. Pazienti pluritrattate, sacituzumab govitecan, tumore della mammella HR+/HER2-.

Sacituzumab govitecan in ER+/HER2- breast cancer: a necessary treatment option for patients who have undergone multiple prior treatments.

Summary. A 65-years-old woman underwent right mastectomy in 2010 for invasive ductal carcinoma of the breast (HR=95% PgR=18% ki67= 25% HER2= 0). Stage pT2(30mm)pN1(2/10)M0. She started adjuvant chemotherapy then endocrine therapy. In March 2021 a CT scan showed suspected right breast and axillary lymph node recurrence; a biopsy confirmed the luminal B, HER2- phenotype. Surgery was excluded, so she started CDK4/6 inhibitor and letrozole. One year later she started palliative radiotherapy. Because of further skin and lymph node progression, the patient began everolimus and exemestane in July 2023. The patient continued this treatment for only three months, because a new CT scan showed skin, subcutaneous and axillary lymph nodes progression. The patient started capecitabine and vinorelbine. Subsequent CT scans showed further disease progressions especially in the right axilla, leading to obstructed lymphatic drainage and consequently to upper right limb elephantiasis. Several skin nodules involving the right hemithorax were associated. The patient wore a cuff to limit oedema and started further chemotherapies, without any clinical improvement. Subsequent CT scans otherwise revealed radiological liver and bones lesions. In March 2025 she began sacituzumab govitecan (SG): after the first month, clinical examination revealed partial remission of subcutaneous nodules and pathological lymph nodes in the right axilla, gradually leading to cuff removal. The possibility to use SG in luminal breast cancer patients gave this woman a chance, in a scenario poor in exciting options.

Key words. Advanced chemotherapy lines, breast cancer ER+/HER2-, sacituzumab govitecan.

Introduzione

Il tumore della mammella rappresenta la principale causa di mortalità per neoplasia nel sesso femminile[1]. Il 5-10% esordisce con secondarismi di malattia, mentre il 20-30% dei tumori in stadio precoce può ripresentarsi in forma diffusa a distanza di anni dalla chirurgia primaria[2]. Si identificano quattro sottotipi molecolari sulla base della presenza o meno di espressione dei recettori ormonali, dell'amplificazione di HER2(HER2+) e dall'attività proliferiativa (ki-67). In ordine di frequenza sono: fenotipo luminal A, luminal B, HER2 positivo e triplo negativo[3]. Nel setting metastatico in assenza di crisi viscerale il trattamento ormonale di prima linea è un CDK4/6i associato a terapia ormonale: un inibitore dell'aromatasi (IA) in caso di malattia endocrino-sensibile oppure fulvestrant (appartenente alla categoria dei selective estrogen receptor degrader - SERD) in presenza di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 13:59:25

malattia endocrino-resistente[4]. Esistono tre differenti CDK4/6i: ribociclib palbociclib e abemaciclib. Tutti e tre hanno dimostrato nei trial registrativi un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS)[5]; ribociclib ha dimostrato anche efficacia in termini di sopravvivenza globale (OS) sia nella malattia endocrino-sensibile sia in quella endocrino-resistente, mentre i risultati dello studio MONARCH 2 hanno messo in evidenza come l'associazione tra abemaciclib e fulvestrant migliori l'OS nei pazienti con malattia endocrino-resistente[6-8]. Palbociclib e abemaciclib rimangono delle valide alternative in questo setting di pazienti, come descritto negli studi PALOMA-2/3 e MONARCH 3[9-11]. A progressione dalla prima linea ormonale si apre oggi uno scenario terapeutico guidato dai profili molecolari della malattia. Lo studio di fase III EMERALD ha dimostrato come un nuovo SERD orale, l'elacestrant, determini un miglioramento della PFS in maniera statisticamente significativa nei pazienti con mutazione di ESR1 rispetto all'OT standard (26,8% vs 8,2%,)[12]. Lo studio CAPItello-291 ha invece evidenziato il ruolo di capivasertib in associazione a fulvestrant nelle pazienti con mutazione del pathway PI3K-AKT-PTEN: l'attivazione di questa via si verifica in circa il 50% dei casi. La PFS mediana (mPFS) è risultata maggiore nel gruppo sperimentale nei pazienti con mutazione di AKT (7,3 vs 3,1 mesi)[13]. Altri due farmaci che inibiscono lo stesso pathway sono alpelisib, inibitore alfa-selettivo di PI3K, ed everolimus, inibitore di mTOR. In caso di crisi viscerale o in assenza di mutazioni driver il trattamento di scelta rimane la chemioterapia. Negli ultimi anni l'oncologo può usufruire anche di una nuova classe di farmaci, gli anticorpi farmaco coniugati (ADC). Nei pazienti con malattia luminal, in particolare, il sacituzumab govitecan (SG) e il trastuzumab deruxtecan (T-DXd) sono recentemente stati approvati grazie ai risultati degli studi TROPiCS-02 e DESTINY-Breast04, che hanno dimostrato di migliorare la PFS e l'OS rispetto alla chemioterapia standard[14,15]. Il caso clinico che descriveremo è emblematico: la paziente, seppur sottoposta a due linee ormonali e quattro linee chemioterapiche, manteneva un buon ECOG-PS e la rimborsabilità del SG in Italia ha rappresentato una valida alternativa terapeutica, in uno scenario povero di ulteriori possibilità.

Caso clinico

Descriviamo il caso di una paziente di 65 anni, sottoposta nel 2010 a mastectomia radicale destra e posizionamento di espansore per carcinoma duttale infiltrante G3. Caratteri biologici di malattia: ER=95% PgR=18% ki67= 25% HER2= 0. Stadio pT2(30 mm) pN1(2/10)M0. Nessuna familiarità per neoplasia. Il programma chemioterapico adiuvante prevedeva inizialmente 3 cicli secondo schema FEC (fluorouracile, 500 mg/mq g1q21, epirubicina 100 mg/mq g1q21 e ciclofosfamide 500 mg/mq g1q21), seguiti da 3 cicli con docetaxel (100 mg/mq g1q21). In seguito ad allergia al taxano, si modificava lo schema chemioterapico adiuvante e la paziente eseguiva un totale di 6 cicli FEC. Esclusa la necessità di trattamento radioterapico, iniziava ormonoterapia con tamoxifene 20 mg/die protratta per 5 anni. Nel marzo del 2021, in corso di follow-up, per rialzo dei marcatori tumorali eseguiva una TC T/A che mostrava un pacchetto linfonodale ascellare destro di circa 7 cm, associato a grossolana massa di natura neoformata delle stesse dimensioni che si localizzava posteriormente all'espansore mammario. La biopsia diagnostica confermava il sospetto di recidiva di neoplasia mammaria a fenotipo luminal B (ER=95% PgR=1% ki67=25% HER2=0). Constatata l'inoperabilità della lesione, la paziente iniziava ad aprile 2021 trattamento con CDK4/6i ribociclib in associazione a letrozolo. A giugno 2021 per rialzo delle transaminasi G3 si decideva di modificare il CDK4/6i passando a palbociclib, successivamente somministrato alla prima riduzione di dose per tossicità ematologica G4. Ad aprile 2022, a circa un anno dall'inizio della terapia ormonale, per progressione di malattia in sede ascellare destra, si proponeva trattamento radioterapico palliativo proseguendo la terapia sistemica. A luglio del 2023 la rivalutazione strumentale mostrava una progressione cutanea mammaria destra e linfonodale omolaterale di malattia e, eliminata l'ipotesi di un nuovo trattamento radioterapico palliativo, si candidava la paziente a terapia ormonale con everolimus 10 mg/die ed exemestane 25 mg/die. A dicembre 2023 una rivalutazione strumentale mostrava una progressione cutanea, linfonodale e sottocutanea di malattia, nuovamente a livello dell'ascella di destra. Si richiedeva una nuova valutazione radioterapica, ma non veniva posta indicazione a radioterapia palliativa; pertanto, si candidava la paziente a trattamento chemioterapico di prima linea. In assenza di mutazioni a carico di BRCA, veniva candidata a trattamento chemioterapico di prima linea con capecitabina (2000 mg/mq/die g1-14 q21) in associazione a vinorelbina orale (60 mg/mq/die g1,8q21), previa valutazione dei polimorfismi della DPYD, iniziato a dicembre 2023. La rivalutazione strumentale TC di aprile 2024 confermava nuova progressione cutanea e sottocutanea di malattia, già evidenti obiettivamente. Si decideva di ricaratterizzare la malattia tramite biopsia cutanea: si confermava localizzazione di carcinoma con caratteristiche riferibili a primitività mammaria. Caratteri biologici di malattia: ER=85% PgR=0% ki-67=38% HER2=0. Si candidava quindi la paziente a trattamento di seconda linea con nab-paclitaxel 260 mg/mq g1q21. Il progressivo rialzo dei marcatori tumorali ha indotto a eseguire uno stretto monitoraggio strumentale: l'indagine TC eseguita a luglio 2024 ha mostrato una nuova progressione di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 13:59:25

malattia cutanea, sottocutanea e comparsa di lesioni ossee nonché di noduli a livello del muscolo pettorale di destra.

Alla luce dei precedenti trattamenti eseguiti e delle buone condizioni cliniche della paziente si è deciso di intraprendere trattamento di terza linea con doxorubicina cloridrato in forma liposomiale pegilata 50 mg/mq g1q28 con stretto monitoraggio ecocardiografico, tenuto conto della dose cumulativa di antracicline già ricevuta durante il trattamento adiuvante. Si proponeva alla paziente di aggiungere denosumab, ma la stessa rifiutava. La rivalutazione strumentale di ottobre 2024 mostrava progressione pluridistrettuale di malattia, con evidenza di innovativi secondarismi polmonari, plurime lesioni ossee litiche e di una lesione epatica. La paziente lamentava dispnea e dolore a livello lombo-sacrale; pertanto, veniva sottoposta a trattamento radioterapico palliativo in multiple sedi ossee. Iniziava quindi terapia di quarta linea con eribulina 1,23 mg/mq g1,8 q21. Si sottoponeva anche a drenaggio toracico per evidenza di versamento pleurico: il citoincluso confermava localizzazione di carcinoma di origine mammaria. Le condizioni cliniche della paziente persistevano mediocri per la ricomparsa della dispnea e per evidenza di edema all'arto superiore di destra, causato dai secondarismi linfonodali ascellari ostruenti il deflusso linfatico, edema sottocutaneo che si estendeva all'emitorace ed emiaddome di destra. Una rivalutazione strumentale TC di febbraio 2025 ha mostrato progressione cutanea e pleurica di malattia: la paziente iniziava, a marzo 2025, trattamento chemioterapico di quinta linea con SG 10 mg/mq g1,8q21, subito dopo pubblicazione in Gazzetta Ufficiale della rimborsabilità AIFA. Fin da subito le nodularità cutanee e sottocutanee si sono ridotte, contestualmente all'edema dell'arto superiore di destra. La prima rivalutazione TC a tre mesi dall'inizio confermava i buoni esiti del trattamento e il miglioramento clinico, evidenziando una risposta parziale di malattia. La paziente ha eseguito l'ultima rivalutazione TC a novembre 2025: si mantiene la stabilità di malattia.

Discussione e conclusioni

Circa il 70% dei tumori della mammella esprimono il recettore per gli estrogeni (ER+), il recettore per il progesterone (PgR+) o entrambi, in assenza di amplificazione di HER2. Sia nel setting adiuvante sia nella malattia metastatica la pietra miliare del loro trattamento rimane la terapia ormonale. Nello stadio avanzato di malattia i CDK4/6i hanno rivoluzionato la prognosi delle pazienti mostrando, negli studi registrativi, una mPFS variabile tra 24,8 e 28,2 mesi[16]. La paziente descritta nel caso clinico è stata trattata inizialmente con ribociclib. La tossicità epatica ha portato allo switch del CDK4/6i. La progressione di malattia si può accompagnare alla endocrino-resistenza. Sono stati recentemente identificati molteplici meccanismi di resistenza innata o acquisita ai CDK4/6i, unitamente ai pathway cellulari che diventano dei bersagli terapeutici. Le mutazioni attivanti di PIK3CA/AKT e le alterazioni inattivanti di PTEN si ritrovano nel 40% delle neoplasie e possono identificarsi sin dalla diagnosi o rappresentare un meccanismo di resistenza acquisito. Le mutazioni a carico di ESR1 (EStrogen Receptor 1), rilevabili nel 30-40% delle pazienti esposte a endocrinoterapia, sono un esempio di endocrino-resistenza acquisita: sono responsabili dell'attivazione del recettore indipendentemente dalla presenza del ligando, della proliferazione cellulare e della progressione tumorale. Nel caso clinico descritto, purtroppo, nessuno di questi farmaci era ancora stato approvato; inoltre, la paziente non era risultata portatrice di mutazioni patogenetiche a carico di BRCA. Tenuto conto dell'assenza di un alto carico di malattia e di crisi viscerale, la paziente veniva candidata a trattamento con everolimus ed exemestane. Everolimus interviene nel pathway di PIK3CA/AKT/PTEN ed è stato approvato grazie ai risultati dello studio BOLERO-2, che ha dimostrato come l'associazione di questo inibitore di mTOR con exemestane si accompagni a una PFS maggiore (7,8 mesi) rispetto alla sola terapia ormonale (3,2 mesi)[17], in assenza di vantaggio in OS[18]. A progressione dalla seconda terapia ormonale, il trattamento di scelta rimaneva la chemioterapia sistemica. Non c'è una strategia di sequenza ottimale, in assenza di trial clinici di confronto tra le differenti terapie sistemiche, che vengono scelte in base ai precedenti trattamenti, alle comorbilità e alla tolleranza della paziente.

Nel caso clinico presentato, la paziente era già stata esposta alle antracicline nel setting adiuvante (sei cicli di FEC a causa della reazione allergica al paclitaxel), pertanto la prima scelta è ricaduta sull'associazione di capecitabina e vinorelbina. La paziente si è dimostrata però refrattaria a tutte le chemioterapie successive cui è stata esposta, mostrando sempre una PFS di circa quattro mesi. L'introduzione nella pratica clinica degli ADC ha rappresentato una speranza per questa come per milioni di pazienti in tutto il mondo. Sono due i trial clinici di fase III che hanno stabilito la loro efficacia anche nella malattia HR+/HER2-, il DESTINY-Breast04 e il TROPiCS-02. Il primo, in particolare, ha valutato il T-DXd nei pazienti con tumore della mammella metastatico HER2-low[15]. Il TROPiCS-02, invece, è un trial di fase III in cui pazienti con malattia avanzata HR+/HER2- pretrattate, sia con endocrinoterapia sia con almeno due e massimo quattro linee chemioterapiche, sono state randomizzate a SG o una chemioterapia a scelta dell'investigatore. L'ADC ha raggiunto il suo endpoint primario, dimostrando una mPFS di 5,5 mesi, risultato statisticamente significati-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Mon, 07 Sep 2026, 13:59:25

vo[19]. Inoltre, anche l'endpoint secondario è stato raggiunto: il SG ha evidenziato anche un miglioramento in OS rispetto al braccio di controllo: 14,4 mesi vs 11,2 mesi, così come l'ORR (objective response rate), raggiunta dal 21% dei pazienti con l'ADC rispetto al 14% della chemioterapia[14]. La rimborsabilità AIFA di SG a marzo 2025 ha rappresentato una vera opportunità per la paziente, perché dopo l'ultima progressione di malattia a febbraio 2025 le possibilità terapeutiche efficaci erano esaurite. Il beneficio clinico si è visto già dopo la prima somministrazione: le nodularità cutanee e sottocutanee visibili all'esame obiettivo erano notevolmente ridotte e con questa l'edema dell'arto superiore di destra esteso all'emiaddome omolaterale, causato dall'ostruzione del drenaggio linfatico. Inoltre, la paziente ha manifestato una ottima tolleranza: la diarrea è sempre stata gestibile, la tossicità ematologica sempre G1, consentendo una adeguata continuità terapeutica.

La possibilità di trattare le pazienti con neoplasia mammaria a fenotipo luminal HER2- con SG ci ha permesso di regalare del tempo alla paziente, unitamente a una discreta qualità della vita. Durante le visite cliniche, infatti, il sintomo principalmente lamentato dalla paziente è stato il dolore secondario alle lesioni ossee, controllato con l'adeguamento della terapia antalgica.

Conflitto di interessi: LS ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore – soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico. NB dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

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

Bibliografia

1. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponibile su: gco.iarc.fr [ultimo accesso 22 aprile 2026].
2. Bochenek-Cibor J, Górecka M, Storman D, Bała MM. Support for metastatic breast cancer patients: a systematic review. J Cancer Educ 2020; 35: 1061-7.
3. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018; 27: 619-26.
4. Fontanella C, Giorgi CA, Russo S, et al. Optimizing CDK4/6 inhibitors in advanced HR+/HER2- breast cancer: A personalized approach. Crit Rev Oncol Hematol 2022; 180: 103848.
5. Mazzoli G, Provenzano L, Dieci MV, et al.; PALMARES-2 study group; Vernieri C. Effectiveness comparison of first-line CDK4/6 inhibitors in patients with hormone-positive HER2-negative advanced breast cancer according to tumor histology: a sub-analysis of the real-world, multicenter, Italian study PALMARES-2. Breast 2026; 86: 104692.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2022; 386: 942-50.
7. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2020; 382: 514-24.
8. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-Negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020; 6: 116.
9. Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer. J Clin Oncol 2024; 42: 994-1000.
10. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in women with HR+/HER2- ABC: updated exploratory analyses of PALOMA-3, a double-blind, phase III randomized study. Clin Cancer Res 2022; 28: 3433-42.
11. Goetz MP, Toi M, Huober J, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. Ann Oncol 2024; 35: 718-27.
12. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol 2022; 40: 3246-56.
13. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al.; CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2023; 388: 2058-70.
14. 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.
15. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-Low advanced breast Cancer. N Engl J Med 2022; 387: 9-20.
16. Tracy PD, Bopp E, Milner E, et al. Management of metastatic hormone receptor-positive breast cancer beyond CDK4/6 inhibitors. Curr Oncol Rep 2025; 27: 915-33.
17. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther 2013; 30: 870-84.
18. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Ann Oncol 2014; 25: 2357.
19. 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.

Indirizzo di corrispondenza:
Laura Scortichini
E-mail: laura.scortichini@sanita.marche.it