- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:31:39

Recenti Prog Med 2026; 117: e131-e134

Sacituzumab govitecan nel trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico ormonoresponsivo in contesti clinici controversi

ROBERTA CAPUTO[1]

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

Pervenuto su invito il 28 settembre 2026. Non sottoposto a revisione critica esterna alla redazione della rivista.

Introduzione

Il carcinoma mammario ormonoresponsivo rappresenta la forma più comune di neoplasia a essere riscontrata nel setting metastatico.

Negli ultimi anni abbiamo assistito a una completa inversione della curva di sopravvivenza con un incremento di pazienti lungosopravviventi (*long-term survivors*) e questo grazie all'introduzione, in pratica clinica, di trattamenti non solo sempre più innovativi, ma soprattutto personalizzati.

Si stima che solo il 6-7% circa dei tumori della mammella si presenti 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.

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[1,2].

Attualmente, gli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti (CDK 4/6 inhibitors) in associazione alla terapia endocrina rappresentano il gold standard 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)[3].

Fino a qualche anno fa pochi erano i trattamenti disponibili in seconda linea dopo progressione dai CDK4/6 inhibitors e la scelta, tra le poche opzioni disponibili, verteva su una terapia endocrina di seconda linea (fulvestrant, everolimus + exemestane, IA di classe diversa) nei casi di endocrino-resistenza secondaria (*secondary endocrine resistance*) o su un trattamento chemioterapico convenzionale nei casi di endocrinorefrattarietà (*endocrine-refractory*)[3].

Attualmente, l'approccio al paziente in progressione dopo una prima linea di trattamento non richiede solo la valutazione delle caratteristiche cliniche, del carico di malattia e dell'intervallo temporale di recidiva, ma necessita di un'attenta profilazione molecolare[4].

La rilevazione della mutazione a carico del gene per il recettore dell'estrogeno 1 (*Estrogen Receptor 1*, *ESR1 mutation*) rappresenta uno dei principali meccanismi di resistenza indotta alla terapia con gli inibitori dell'aromatasi. Nelle pazienti con mutazione di ESR1, progredite dopo almeno una linea di terapia endocrina associata a un inibitore di CDK4/6, elacestrant, il capostipite di una nuova classe di farmaci conosciuti come Selective Estrogen Receptor Degraders (SERD) orali, rappresenta un'opzione terapeutica raccomandata sulla base dei risultati dello studio registrativo EMERALD. Lo studio ha dimostrato un miglioramento della PFS rispetto alla terapia endocrina standard (3,8 vs 1,9 mesi nella popolazione con mutazione ESR1, HR=0,55; 95% CI 0,39-0,77; p=0,0005), con un beneficio ancora più marcato nelle pazienti che avevano ottenuto un controllo di malattia prolungato con il precedente trattamento con CDK4/6-inibitori per almeno 12 mesi (8,61 vs 1,91, HR [95% CI], 0,410 [0,262-0,634])[5,6].

Contestualmente dovrebbe essere valutata la presenza di alterazioni della via PI3K-AKT-PTEN, generalmente *costitutive* e pertanto non richiedenti rivalutazioni seriali[3,4].

L'iperattivazione della phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-AKT-PTEN signaling pathway si verifica in circa la metà delle neoplasie HR+/HER2- e si caratterizza per mutazioni attivanti in PIK3CA e AKT1 e alterazioni inattivanti in PTEN[7].

Lo studio CAPItello-291 ha dimostrato che l'inibizione di AKT con capivasertib, in associazione a fulvestrant, prolunga significativamente la PFS nelle pazienti con alterazioni della via PI3K-AKT-PTEN (7,3 vs 3,1 mesi; HR per progressione o morte, 0,60; 95% CI, 0,51-0,71; p<0,001), rappresentando un'ulteriore strategia terapeutica *biomarker-guided*[8].

Se da un lato i CDK4/6 inhibitors hanno ridisegnato la prognosi delle pazienti con neoplasia mammaria metastatica HR+/HER2-, l'introduzione in pratica clinica degli anticorpi farmaco-coniugati (antibody drug conjugates - ADC) ha rivoluzionato un approccio basato su endocrinoterapia e chemioterapia offrendo un'opzione terapeutica unica a pazienti con neoplasie sia endocrinorefrattarie sia chemioresistenti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:31:39

Nelle pazienti HER2- è fondamentale ricercare e individuare i due sottogruppi definiti HER2-low ed 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 ed HER2 compreso tra 0 e 1+ ma di fatto negativo all'immunoistochimica per il sottotipo HER2-low[9,10].

L'individuazione di una neoplasia HER2-low o HER2-ultralow è fondamentale ai fini terapeutici.

Infatti, sulla scorta dei risultati 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[11].

Nello studio DESTINY-Breast04, T-DXd confrontato con un trattamento monochemioterapico a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) ha dimostrato una PFS mediana nella coorte con malattia HR+ di 10,1 mesi nel braccio sperimentale e di 5,0 mesi nel braccio di controllo con una riduzione del rischio di progressione o morte del 49% (HR per progressione o morte, 0,51; p<0,001), mentre la OS è stata di 23,9 mesi vs 17,6 mesi (HR per morte, 0,64; p=0,003), rispettivamente[11].

Sacituzumab govitecan (SG), ADC diretto contro l'antigene 2 della superficie cellulare del trofoblasto umano (Trop-2) legato al chemioterapico SN-38, potente derivato dell'irinotecano, si posiziona a un livello differente nell'algoritmo della malattia luminale metastatica.

SG 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 gemcitabine), dimostrando un beneficio di SG sia in termini di PFS (5,5 vs 4,0 mesi), con una riduzione statisticamente significativa del rischio di progressione del 34% (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)[12-14].

Uno dei temi più discussi è relativo alla sequenza (*sequencing*) dei due ADC disponibili. Va *in primis* ricordato che T-DXd e SG hanno due differenti target come antigeni di superficie e questo rende in ogni caso plausibile una possibile sequenza diretta nell'ambito dell'algoritmo, eliminando almeno uno dei possibili meccanismi di resistenza derivanti proprio da alterata espressione del target di superficie[15]. Inoltre, va ricordato che una delle principali proprietà intrinseche di SG risiede anche nell'unicità del linker, che è idrolizzabile, e questo consente al payload di poter penetrare nei tessuti indipendentemente dalla formazione del complesso endo-lisosomiale[16].

Va infine considerato che nella malattia HER2 null (HR+/ HER2 IHC 0) SG rappresenta l'unico ADC al momento utilizzabile e l'unica opzione terapeutica innovativa in un contesto clinico di endocrino e chemio-refrattarietà[14].

I casi clinici qui riportati sono relativi a pazienti con malattia HR+/ HER2 IHC 0 e malattia HER2 low, riportando in quest'ultimo scenario quadri clinici di sequencing diretto T-DXd → SG con risposte concrete e durature indipendentemente dalla durata della risposta a T-DXd.

Casi clinici

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

Il primo caso, descritto da Donati e Fontana[17], ci pone di fronte a una paziente anziana di 76 anni con malattia endocrino-sensibile (*endocrine-sensitive*) e malattia bone-only che inizia una classica prima linea con IA e palbociclib. La paziente ha una storia lunga di malattia che prevede l'alternarsi di sequenze terapeutiche come da linee guida. Il caso è intrigante per l'utilizzo di SG dopo progressione rapida, alla prima rivalutazione con T-DXd a cui la paziente mostra una resistenza intrinseca e una scarsa tolleranza.

Questo caso è emblematico perché ci proietta nell'ambito del tema dibattuto del sequencing diretto.

Sebbene, gli studi di real-world abbiano dato dei risultati discordanti circa l'utilità della sequenza diretta di due ADC, evidenziando in alcuni casi dei benefici clinici con l'uso di due ADC sequenziali che non condividessero lo stesso target di superficie, bisogna anche evidenziare il limite di questi studi e l'eterogeneità della popolazione inclusa in essi che ne riduce la generalizzazione[18-20].

In questo caso la paziente ottiene una buona e duratura risposta epatica di malattia con una mediana di PFS che supera i 5,5 mesi dello studio TROPiCS-02 dandoci la prova diretta dell'efficacia di SG anche in contesti apparentemente controversi.

Il secondo caso, presentato da Quaranta[21], descrive una donna in post-menopausa che recidiva in corso di terapia ormonale precauzionale. In questo caso di endocrino-resistenza secondaria, per cui la paziente effettua una prima linea con fulvestrant e CDK4/6

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:31:39

inhibitor, SG viene effettuato in terza linea dopo diretto fallimento di terapia con T-DXd.

Si tratta di un caso in cui l'utilizzo di SG in sequenza diretta ha consentito il prolungamento della sopravvivenza in un quadro di malattia viscerale epatica e di scarsa risposta ai trattamenti convenzionali.

Il terzo caso, esposto da Scagnoli[22], riporta la storia clinica di una paziente di 75 anni con comorbilità e in polifarmacoterapia che ha richiesto una valutazione geriatrica (*geriatric assessment*) per valutare lo stato di fragilità della paziente.

Il caso della paziente, considerata fit dopo una rapida progressione verificatasi dopo 6 mesi da una prima linea con CDK4/6i (quadro di endocrino-resistenza primaria), ci riporta a una situazione paradigmatica e poco rappresentata nei trial registrativi e che ha richiesto un management certosino.

La difficoltà del quadro clinico, il burden di malattia elevato, la rapida progressione alla prima linea di endocrinoterapia e l'evidenza di un HER2 null all'assessment patologico hanno reso indispensabile e prioritario l'uso di SG dopo due linee di trattamento chemioterapico.

La singolarità del caso deriva anche dalle localizzazioni di malattia a livello peritoneale e mesenterico, che rappresentano dei siti di difficile distribuzione e diffusione dei farmaci convenzionali e che non sono un limite all'attività di SG grazie al linker idrolizzabile e al noto effetto bystander[16].

In questi casi, di fronte a una paziente anziana e pluritrattata, è fondamentale assumere un atteggiamento pro-attivo, come fatto dall'autore del caso, prescrivendo i fattori di crescita per i globuli bianchi (Granulocyte Colony-Stimulating Factor - G-CSF) come misura di profilassi primaria e adottare, qualora necessario, la riduzione di dose[23].

Conclusioni

Gli ADC stanno ridisegnando la storia clinica del tumore mammario metastatico anche nel sottotipo luminale.

Fino a qualche anno fa sarebbe sembrato poco realistico avere a disposizione un farmaco come SG che consentisse di arrivare a delle sopravvivenze mediane superiori all'anno in setting pesantemente pretrattati.

In questi casi clinici si conferma la plasticità e la capacità di SG di funzionare in differenti scenari confermandosi un farmaco maneggevole e che preserva la qualità di vita delle pazienti.

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. Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. Mol Oncol 2017; 11: 62-78.
2. 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.
3. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2021; 32: 1475-95.
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; 37: 1203-19.
5. 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.
6. Bardya A, Cortés J, Bidard FC, et al. Elacestrant in ER+, HER2– metastatic breast cancer with *ESR1*-mutated tumors: subgroup analyses from the phase III EMERALD trial by prior duration of endocrine therapy plusCDK4/6 inhibitor and in clinical subgroups. Clin Cancer Res 2024; 30: 4299-309.
7. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19784 diverse solid tumors. JAMA Oncol 2016; 2: 1565-73.
8. 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.
9. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical lanscape. J Clin Oncol 2020; 38: 1951-62.
10. 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.
11. 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.
12. 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 2022: 40 suppl 17: abstr LBA1001.
13. 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.
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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:31:39

metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023; 402: 1423-33.
15. Valle I, Grinda T, Antonuzzo L, et al. Antibody-drug conjugates in breast cancer: mechanisms of resistance and future therapeutic perspectives. NPJ Breast Cancer 2025; 11: 102.
16. Kopp A, Hofsess S, Cardillo TM, et al. Antibody-drug conjugate sacituzumab govitecan drives efficient tissue penetration and rapid intracellular drug release. Mol Cancer Ther 2023; 22: 102-11.
17. Donati C, Fontana A. Efficacia di sacituzumab-govitecan dopo un trattamento con trastuzumab-deruxtecan in una paziente con tumore mammario metastatico HR+/HER2-low. Recenti Prog Med 2026; 117: 135-9.
18. Huppert LA, Mahtani R, Fisch S et al. Multicenter retrospective cohort study of the sequential use of the antibody-drug conjugates (ADCs) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and sacituzumab govitecan (SG) in patients with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). NPJ Breast Cancer 2025; 11: 34.
19. Fenton MA, Tarantino P, Graff SL, et al. Sequencing antibody drug conjugates in breast cancer: exploring future roles. Current Oncology 2023; 30: 10211-23.
20. Poumeaud F, Morisseau M, Cabel L, et al. Efficacy of administration sequence: sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer. Br J Cancer 2024; 131: 702-8.
21. Quaranta A. Dal CDK4/6 inhibitor agli antibody-drug conjugates nel carcinoma mammario metastatico HER2-low: gestione terapeutica sequenziale di un caso clinico. Recenti Prog Med 2026; 117: 140-2.
22. Scagnoli S. Prolungato controllo di malattia con sacituzumab govitecan in paziente affetta da carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- endocrino-resistente con alto carico di malattia e scarso beneficio dalla chemioterapia standard. Recenti Prog Med 2026; 117: 143-7.
23. 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.

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