- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:59:30

Recenti Prog Med 2026; 117: e140-e142

Dagli inibitori di CDK4/6 agli anticorpi farmaco coniugati nel carcinoma mammario metastatico HER2-low: gestione terapeutica sequenziale di un caso clinico

ANNAMARIA QUARANTA[1]

[1]Oncologia medica, Asl Brindisi.

Pervenuto il 23 marzo 2026. Accettato il 14 aprile 2026.

Riassunto. Presentiamo il caso di una donna con carcinoma mammario metastatico luminale HER2-low, gestita mediante un percorso terapeutico sequenziale personalizzato. Il trattamento di prima linea è stato avviato con abemaciclib in associazione a fulvestrant, ottenendo inizialmente stabilità di malattia. Alla progressione è stata introdotta chemioterapia con paclitaxel. Nella linea successiva è stato somministrato trastuzumab deruxtecan, sfruttando l'efficacia degli anticorpi farmaco coniugati nei tumori HER2-low, con ottenimento di una risposta parziale. Alla successiva progressione è stato avviato trattamento con sacituzumab govitecan come linea avanzata di terapia. Questo caso evidenzia come l'integrazione sequenziale di terapia endocrina, chemioterapia e anticorpi farmaco coniugati possa essere adattata in modo dinamico alle caratteristiche biologiche del tumore e all'evoluzione clinica della malattia, consentendo un controllo terapeutico prolungato nel carcinoma mammario metastatico HER2-low.

Parole chiave. Anticorpi farmaco coniugati, carcinoma mammario metastatico, HER2-low, sacituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan.

CDK4/6 inhibitor to antibody-drug conjugates in HER2-low metastatic breast cancer: sequential therapeutic management of a case report.

Summary. We report the case of a woman with HER2-low luminal metastatic breast cancer, managed through a personalized sequential therapeutic approach. First-line treatment was initiated with abemaciclib in combination with fulvestrant, achieving initial disease stabilization. Upon progression, chemotherapy with paclitaxel was introduced. In the subsequent line, trastuzumab deruxtecan was administered, leveraging the efficacy of antibody-drug conjugates in HER2-low tumors, resulting in a partial response. At further disease progression, treatment with sacituzumab govitecan was initiated as an advanced-line therapy. This case highlights how the sequential integration of endocrine therapy, chemotherapy, and antibody-drug conjugates can be dynamically adapted to tumor biology and clinical disease evolution, enabling prolonged therapeutic control in HER2-low metastatic breast cancer.

Key words. Antibody-drug conjugates, HER2-low, metastatic breast cancer, sacituzumab govitecan, trastuzumab deruxtecan.

Introduzione

Il carcinoma mammario metastatico luminale con bassa espressione di HER2 (HER2-low) rappresenta una sottopopolazione biologica di crescente rilevanza clinica, la cui gestione terapeutica è stata recentemente ridefinita dall'introduzione degli anticorpi farmaco coniugati (antibody-drug conjugates - ADC)[1].

Nelle pazienti con malattia HR positiva/HER2 negativa, la combinazione di terapia endocrina e inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti 4 e 6 (CDK4/6) rappresenta lo standard di prima linea, avendo dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza globale (OS) rispetto alla sola terapia endocrina[2].

Alla progressione di malattia, la chemioterapia citotossica rimane un'opzione consolidata; tra i regimi più utilizzati, il paclitaxel rappresenta una scelta frequente grazie al favorevole equilibrio tra efficacia e tollerabilità[3].

La successiva linea con trastuzumab deruxtecan (T-DXd) riflette l'evoluzione del paradigma terapeutico nei tumori HER2-low, sottogruppo definito da espressione immunoistochimica HER2 1+ o 2+ senza amplificazione genica. I risultati dello studio DESTINY-Breast04 hanno dimostrato un significativo beneficio in OS e PFS rispetto alla chemioterapia standard in pazienti pretrattate, rendendo questo ADC una delle opzioni preferenziali dopo almeno una linea di chemioterapia[4,5]. Alla progressione è stato quindi utilizzato sacituzumab govitecan (SG), ADC diretto contro Trop-2, il cui beneficio nel carcinoma mammario HR+/HER2-negativo pesantemente pretrattato è stato dimostrato nello studio TROPiCS-02[6].

L'utilizzo sequenziale di ADC con bersagli differenti rappresenta oggi una strategia razionale nei tumori metastatici refrattari largamente utilizzata nella pratica clinica.

Caso clinico

Una donna di 63 anni, menopausa fisiologica a 52 anni, tre gravidanze a termine, senza familiarità oncolo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:59:30

gica mammaria o ovarica e priva di comorbilità, è stata sottoposta a screening mammografico nell'agosto 2017. L'esame ha rilevato una lesione disomogenea di 18 mm nel quadrante superiore esterno della mammella sinistra. La biopsia ha documentato carcinoma duttale infiltrante moderatamente differenziato, ER 90%, PgR 60%, Ki-67 12%, HER2 negativo.

A settembre 2017 la paziente ha eseguito quadrantectomia con biopsia del linfonodo sentinella. La diagnosi istologica è di carcinoma duttale infiltrante di 2,1 cm, scarsamente differenziato (G3), ER 90% PgR 20% Ki67 8% HER2 score 0, associato a carcinoma duttale in situ solido e cribriforme (<25% della massa tumorale), margini indenni e linfonodi negativi (pT2pN0). Gli esami di stadiazione erano negativi per metastasi a distanza. La paziente ha quindi iniziato terapia endocrina adiuvante con letrozolo e radioterapia complementare.

Nel giugno 2023, durante follow-up, un'ecografia addominale ha rilevato sospette lesioni epatiche; la successiva TAC total-body ha documentato metastasi epatiche e polmonari, con versamento pleurico e una lesione ossea alla II costa sinistra.

La biopsia epatica di luglio 2023 ha confermato localizzazione metastatica di carcinoma mammario HR+ (ER 90%, PgR 20%), HER2 +1.

Da agosto 2023 la paziente ha iniziato trattamento con fulvestrant e abemaciclib. La rivalutazione di dicembre 2023 ha evidenziato risposta parziale polmonare, stabilità epatica e nuove lesioni ossee, confermate successivamente da scintigrafia ossea.

La strategia terapeutica è stata discussa in riunione multidisciplinare, e alla luce della risposta ottenuta a livello viscerale è stato deciso di proseguire la terapia in corso ed eseguire radioterapia palliativa su sedi ossee.

A febbraio 2024, durante la TAC di centratura per la radioterapia, si è evidenziato massivo versamento pleurico, gestito inizialmente con toracentesi e successivamente con talcaggio pleurico. Il trattamento radiante è stato eseguito su ala iliaca sinistra, vertebre dorsali e II costa sinistra; la terapia con abemaciclib è stata temporaneamente sospesa, continuando solo fulvestrant fino ad aprile 2024.

Alla TAC di fine aprile 2024 si è documentata progressione linfonodale ed epatica. Da maggio ad agosto 2024 la paziente ha ricevuto paclitaxel settimanale per 4 cicli.

Alla progressione epatica e ossea successiva, è iniziato T-DXd (11 cicli) con stabilità di malattia, seguita, all'ulteriore progressione epatica, da SG (giugno-settembre 2025, 6 cicli).

Il trattamento con SG è stato avviato alla posologia di 10 mg/mq e l'utilizzo di fattori di crescita granulocitari in profilassi primaria ha consentito di mantenere la medesima posologia e la schedula di trattamento. Non si sono verificati effetti collaterali gastro-intestinali.

La paziente è stata trattata con radioterapia stereotassica cerebrale e avviata a ulteriore linea di chemioterapia con eribulina (ottobre 2025), sospesa a gennaio 2026 per peggioramento clinico e comparsa di versamento ascitico e ittero.

La paziente è attualmente in terapia di supporto.

Discussione

Negli ultimi anni, lo sviluppo degli ADC ha profondamente modificato il panorama terapeutico del carcinoma mammario metastatico. Queste molecole combinano la specificità degli anticorpi monoclonali con farmaci citotossici ad alta potenza, consentendo un rilascio selettivo del payload all'interno delle cellule tumorali e potenziando l'effetto antitumorale[1]. Tradizionalmente, i tumori con espressione HER2 IHC 1+ o IHC 2+ con FISH negativa venivano classificati come HER2-negativi e trattati secondo gli algoritmi terapeutici della malattia luminale metastatica. Lo studio DESTINY-Breast04 trial ha ridefinito questo paradigma introducendo la categoria biologica di HER2-low e dimostrando che il trattamento con T-DXd determina un miglioramento significativo della PFS e della OS rispetto alla chemioterapia standard[4,5].

Sulla base di questi risultati, le linee guida internazionali della European Society for Medical Oncology e della American Society of Clinical Oncology raccomandano T-DXd come opzione terapeutica preferenziale nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-low dopo progressione alle terapie endocrine e alla chemioterapia[7,8].

Un'ulteriore strategia terapeutica è rappresentata da SG, ADC diretto contro il recettore TROP-2 e coniugato con il metabolita attivo dell'irinotecan (SN-38). Nello studio TROPiCS-02 trial, SG ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore in pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- pesantemente pretrattate, con un beneficio confermato anche in termini di sopravvivenza globale[6].

La disponibilità di più ADC nello stesso contesto clinico pone tuttavia il problema del sequencing terapeutico. Attualmente non esistono studi randomizzati che confrontino direttamente T-DXd e SG né trial prospettici dedicati alla sequenza di due ADC. Di conseguenza, la scelta terapeutica si basa principalmente su evidenze indirette, caratteristiche biologiche del tumore e condizioni cliniche della paziente[1,7,8].

T-DXd e SG condividono un payload citotossico appartenente alla classe degli inibitori della topoisomerasi I, ma differiscono per target anticorpale (HER2 vs TROP-2), drug-to-antibody ratio e caratteristiche del linker, che influenzano la biodistribuzione e l'effetto "bystander"[1]. Analisi retrospettive e dati

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.87 Sat, 14 Nov 2026, 00:59:30

preliminari suggeriscono che l'utilizzo sequenziale di due ADC possa mantenere attività antitumorale anche dopo progressione a un precedente ADC, probabilmente grazie a differenze nei meccanismi di internalizzazione e nell'espressione dei target tumorali[1,8].

Nel caso clinico, la sequenza T-DXd seguita da SG ha consentito un ulteriore controllo di malattia, indicando che un approccio terapeutico flessibile, guidato dalle caratteristiche biologiche del tumore e dalla tollerabilità del trattamento, può rappresentare una strategia valida nelle fasi avanzate della malattia metastatica.

Un ulteriore elemento di interesse riguarda la possibile resistenza crociata tra questi farmaci. Entrambi gli ADC utilizzano infatti payload appartenenti alla classe degli inibitori della topoisomerasi I, sebbene differiscano per target anticorpale e caratteristiche farmacologiche. Queste differenze potrebbero consentire un beneficio clinico anche dopo esposizione a un precedente ADC, probabilmente grazie a differenti meccanismi di internalizzazione cellulare e all'effetto "bystander"[1].

La selezione della sequenza terapeutica deve inoltre considerare il profilo di tossicità dei singoli farmaci. T-DXd è associato a un rischio specifico di pneumonite o malattia interstiziale polmonare farmaco-correlata[9], mentre SG è più frequentemente associato a neutropenia e diarrea[6]. Le comorbilità della paziente e le caratteristiche cliniche della malattia rivestono pertanto un ruolo determinante nella scelta terapeutica.

Infine, numerosi studi clinici sono attualmente in corso per valutare l'impiego degli ADC in linee terapeutiche più precoci e per sviluppare nuove molecole dirette contro differenti target tumorali. Tra queste, datopotamab deruxtecan rappresenta uno degli ADC più promettenti attualmente in fase di sviluppo clinico[10,11].

Conclusioni

Questo caso illustra la complessità della gestione dei carcinomi mammari metastatici HER2-low HR+, evidenziando l'importanza di un approccio sequenziale personalizzato che integri terapia endocrina, inibitori di CDK4/6, chemioterapia e ADC, supportato da valutazioni radiologiche e multidisciplinari continue. La risposta temporanea agli ADC conferma il ruolo emergente di queste molecole nel trattamento di pazienti pesantemente pretrattate.

In conclusione, gli ADC hanno rivoluzionato il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-low, offrendo nuove opportunità terapeutiche a pazienti precedentemente trattate con opzioni limitate. Tuttavia, la definizione della sequenza ottimale di questi farmaci rappresenta ancora una sfida clinica rilevante.

Studi prospettici e l'identificazione di biomarcatori predittivi saranno fondamentali per ottimizzare la personalizzazione terapeutica e migliorare ulteriormente gli outcome clinici.

Conflitto di interessi: l'autrice dichiara di aver effettuato consulenze scientifiche e di aver partecipato ad advisory board per AstraZeneca, Lilly, Gilead Sciences, Novartis; 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. Tarantino P, Modi S, Tolaney SM, et al. Antibody-drug conjugates in breast cancer: current status and future directions. Nat Rev Clin Oncol 2023; 20: 362-78.
2. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol 2017; 35: 2875-84.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol 2020; 31: 1623-49.
4. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med 2022; 387: 9-20.
5. Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-low metastatic breast cancer (DESTINY-Breast04): updated overall survival results. Ann Oncol 2023; 34: 904-15.
6. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02). N Engl J Med 2022; 387: 1390-400.
7. Giordano SH, Franzoi MA, Temin S, et al. Systemic therapy for advanced human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2023; 41: 4315-34.
8. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 6th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 6). Ann Oncol 2022; 33: 942-68.
9. Jerusalem G, Park YH, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan safety analysis and management of interstitial lung disease in breast cancer trials. Ann Oncol 2023; 34: 196-205.
10. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced or metastatic HR-positive/HER2-negative breast cancer. J Clin Oncol 2023; 41: 2763-73.
11. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. Datopotamab deruxtecan in metastatic breast cancer: results from the phase I TROPION-PanTumor01 study. Lancet Oncol 2023; 24: 1430-41.

Indirizzo per la corrispondenza:
Annamaria Quaranta
E-mail: annamaria.quaranta@asl.brindisi.it;
oncologia.perrino@asl.brindisi.it