



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E  
CHIRURGIA**

**Dipartimento di Scienze chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche-  
DiSCOG**

**Direttore: Ch.mo prof. Umberto Cillo**

**UOC ONCOLOGIA 2 – ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO I.R.C.C.S.**

**Direttore ch.ma prof.ssa Valentina Guarnieri**

**TESI DI LAUREA**

**Valutazione di attività, efficacia e sicurezza del  
trattamento con Sacituzumab Govitecan in uno scenario  
real-world nell'ambito del carcinoma mammario triplo-  
negativo metastatico**

**RELATRICE: dott.ssa Federica Miglietta**

**CORRELATORE: dott. Tommaso Giarratano**

**LAUREANDO: Roberto Bianchi**

## Anno accademico 2023-2024

<b>RIASSUNTO</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
1.1. Epidemiologia .....	5
1.2 Classificazione del tumore mammario .....	6
1.3. Focus sul tumore della mammella triplo negativo (TNBC) .....	8
1.3.2 Terapia sistemica del TNBC in setting metastatico (mTNBC).....	9
1.4 Focus sull'ADC anti-Trop2 Sacituzumab Govitecan.....	11
1.4.2 struttura, azione, farmacodinamica e farmacocinetica di Sacituzumab Govitecan.....	12
1.4.3 Indicazioni e linee guida .....	13
1.4.4 Risultati dei trials registrativi e studi real-world di Sacituzumab Govitecan, con focus sul mTNBC .....	14
1.4.5 Profilo di tossicità di Sacituzumab Govitecan.....	16
1.4.6 Efficacia e sicurezza di Sacituzumab Govitecan in un contesto di real-world .....	18
<b>2. SCOPO DELLO STUDIO</b> .....	<b>23</b>
<b>3. MATERIALI E METODI</b> .....	<b>24</b>
3.1 Popolazione dello studio .....	24
3.2 Protocollo terapeutico.....	25
3.3 Metodologia dell'analisi statistica.....	26
<b>4. RISULTATI</b> .....	<b>28</b>
4.1 Caratteristiche della popolazione e del tumore .....	28
4.2 Pregresse terapie per malattia avanzata .....	29
4.3 Intervallo tra diagnosi di neoplasia e recidiva.....	31
4.4 Risultati del trattamento con Sacituzumab Govitecan e profilo di sicurezza .....	33
4.4.2 time to treatment failure .....	34

4.4.3 mPFS e interruzioni di trattamento .....	35
4.4.4 mOS .....	37
4.4.5 Eventi avversi ed effetti collaterali .....	37
<b>5. <i>DISCUSSIONE</i>.....</b>	<b>43</b>
<b>6. <i>CONCLUSIONI</i>.....</b>	<b>46</b>

## **ABBREVIAZIONI**

**AE:** adverse event

**AIFA:** Agenzia Italiana del farmaco

**AJCC:** American joint committee on cancer

**BC:** breast cancer (carcinoma mammario)

**CTCAE:** common terminology criteria for adverse events

**ECOG-PSS:** Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

**ER:** estrogen receptor

**FDA:** Food and drugs administration

**FISH:** fluorescent in-situ hybridization

**HER2:** Human epitelial growth factor receptor 2

**HR:** hormone receptor

**IC:** intervallo di confidenza

**mOS:** mediane overall survival

**mPFS:** mediane progression free survival

**mTNBC:** metastatic triple negative breast cancer

**NACT:** neoadjuvant chemotherapy

**OMS:** Organizzazione mondiale della sanità

**OS:** overall survival

**PD:** progression of disease

**PFS:** progression free survival

**PR:** partial response

**PR:** progesterone receptor

**RCT:** randomized clinical trial

**SD:** stability of disease

**TK:** tyrosin-kinase

**TKI:** tyrosin-kinase inhibitor

**TKR:** tirosina-kinase receptor

**TNBC:** triple negative breast cancer (carcinoma mammario triplo negativo)

*In memoria di Enzo Montanari,  
e di tutti coloro  
che non abbiamo potuto salvare.*

*If i can stop one Heart from breaking,  
I shall not live in vain;  
if I can ease one life the aching,  
or cool one pain,  
or help one fainting robin  
unto his nest again,  
I shall not live in vain,  
I shall not live in vain.*

*E. Dickinson*

## RIASSUNTO

**Presupposti dello studio.** Sacituzumab Govitecan è un anticorpo monoclonale coniugato, la cui componente anticorpale è diretta contro la glicoproteina transmembrana Trop2, iperespressa dalle cellule tumorali. Tale componente anticorpale veicola all'interno della cellula neoplastica una molecola tossica per il fuso mitotico, determinando la morte cellulare per apoptosi. Approvato recentemente in USA e in Europa per la terapia del carcinoma mammario triplo negativo in fase metastatica (dopo la prima linea di trattamento), è necessario confermare e valutare ulteriormente l'efficacia clinica e il profilo di sicurezza del farmaco in un contesto real-world.

**Scopo dello studio.** Il presente studio osservazionale, retrospettivo monocentrico è stato eseguito su una coorte real-world di pazienti con carcinoma mammario triplo negativo in stadio metastatico. Lo studio si riproponeva di valutare il profilo di efficacia e di sicurezza di Sacituzumab Govitecan in una coorte real-world.

**Materiali e metodi.** E' stata analizzata una coorte di 37 pazienti trattate presso l'UOC di oncologia 2 dello IOV di Padova. Sono stati raccolti dati clinico-patologici relativi a caratteri demografici, caratteri patologici del carcinoma mammario alla diagnosi, linee di trattamento per il carcinoma mammario in fase precoce ed avanzata, eventi avversi incorsi durante il trattamento con Sacituzumab Govitecan secondo criteri CTCAE v 5.0, riduzioni di dose, sospensioni o interruzioni del trattamento, efficacia del farmaco.

**Risultati.** Nel corso del trattamento con Sacituzumab Govitecan, 35 pazienti hanno manifestato effetti collaterali correlati alla terapia (95%), mentre 2 pazienti (5%) non hanno dichiarato alcun effetto collaterale durante il trattamento. Gli effetti collaterali più frequentemente rilevati sono stati neutropenia (24 pazienti, 65%), astenia (20 pazienti, 54%), nausea (18 pazienti, 49%), alopecia (35%) e diarrea (12 pazienti, 32%). 3 pazienti (9%), hanno manifestato neutropenia febbrile. Gli eventi avversi hanno portato a riduzione di dose in 14 pazienti (38%) e hanno provocato almeno una sospensione in 20 pazienti (54%); di questi 6 pazienti hanno avuto una sospensione per motivi non correlati al farmaco (sindrome influenzale o necessità personali). Si sono registrate solo 3 interruzioni di trattamento per tossicità (8%), dovute a reazione allergica (1 caso) o



ipertransaminasemia di grado > 2 (2 casi). La prima causa di sospensione del trattamento è risultata essere la neutropenia, con 8 pazienti che hanno manifestato neutropenia G3 (22%) e 6 pazienti che hanno manifestato neutropenia G4 (16%). La neutropenia ha provocato una sospensione del trattamento in 14 pazienti (38%), seguita da stati febbrili non farmaco-correlati, anemia di grado > 2, ipertransaminasemia di grado G3 in 3 pazienti (9%) e di grado G4 in 2 pazienti (5%) e diarrea di grado > 2. L'elevato rischio di neutropenia ha richiesto profilassi primaria o secondaria con G-CSF in 14 pazienti (38%).

L'incidenza di effetti collaterali ed eventi avversi è risultata in linea con quella rilevata dai trials randomizzati e dagli studi di real-world, ma si è rilevata una minor incidenza di effetti collaterali di grado >2 rispetto ai trials randomizzati, giustificata dall'esperienza acquisita nel tempo e dalla impostazione di adeguate premedicazioni.

La mPFS è risultata essere di 3 mesi, mentre la mOS è risultata essere di 7,5 mesi. Tali dati di efficacia, in linea con quanto riportato nel contesto dei trials registrativi e negli altri studi di real-world, depongono per la conferma dell'efficacia di Sacituzumab Govitecan nel trattamento del carcinoma mammario triplo negativo in fase metastatica.

**Conclusioni.** Nella nostra popolazione, Sacituzumab Govitecan è risultato efficace, e non sono emersi nuovi sospetti di sicurezza rispetto ai trials registrativi. Gli effetti collaterali sono stati prevalentemente di grado lieve; da non sottovalutare l'alta incidenza di neutropenia potenzialmente in grado di ridurre la compliance del paziente a causa delle ripetute sospensioni. Un'adeguata premedicazione e la conoscenza dei possibili effetti collaterali e della loro gestione possono ridurre significativamente incidenza e severità degli stessi.

## ABSTRACT

**Background.** Sacituzumab Govitecan is an antibody drug conjugate, whose antibody component is directed against the transmembrane glycoprotein Trop2, overexpressed by cancer cells. This antibody component conveys a molecule toxic to the mitotic spindle inside the neoplastic cell, causing their death by apoptosis. Recently approved in the USA and Europe for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer, it is necessary to further confirm its clinical efficacy in a real-world context and to thoroughly evaluate its safety profile.

**Aim of the study.** The present observational, retrospective single-center study was performed on a real-world cohort of patients with metastatic triple-negative breast cancer. The study aimed to evaluate the efficacy and safety profile of Sacituzumab Govitecan in a real-world cohort.

**Materials and methods.** A cohort of 37 patients treated at the Oncology Unit 2 of the IOV in Padua was analyzed. Clinicopathologic data, including demographic features, pathologic features of breast cancer at diagnosis, treatment patterns for early and advanced breast cancer, adverse events during treatment with Sacituzumab Govitecan according to CTCAE v5.0 criteria, dose reductions, Suspensions or interruptions of treatment, efficacy of the drug.

**Results.** During treatment with Sacituzumab Govitecan, 35 patients experienced therapy-related side effects (95%), while 2 patients (5%) reported no side effects during treatment and the follow-up period. The most frequently reported side effects were neutropenia (24 patients, 65%), fatigue (20 patients, 54%) nausea (18 patients, 49%) and diarrhea (12 patients, 32%). Only 3 patients (9%) experienced febrile neutropenia. Adverse events resulted in dose reduction in 14 patients (38%) and resulted in at least one discontinuation in 14 patients (38%) There were only 3 treatment interruptions due to toxicity (8%), allergic reaction (1 case) or grade > 2 hypertransaminasemia (2 cases). The first cause of treatment discontinuation was grade > 2 neutropenia, which required treatment discontinuation in 14 patients (38%), followed by non-drug-related febrile states, grade > 2 anemia, grade > 2 hypertransaminasemia and grade > 2 diarrhea. The high risk of neutropenia required primary or secondary prophylaxis with G-CSF in 14 patients (38%).

The incidence of side effects and adverse events was in line with the incidence found in randomized trials and real-world studies, but there was a lower incidence of grade >2 side effects compared to randomized trials, justified by the experience gained over time and the setting of adequate premedications.

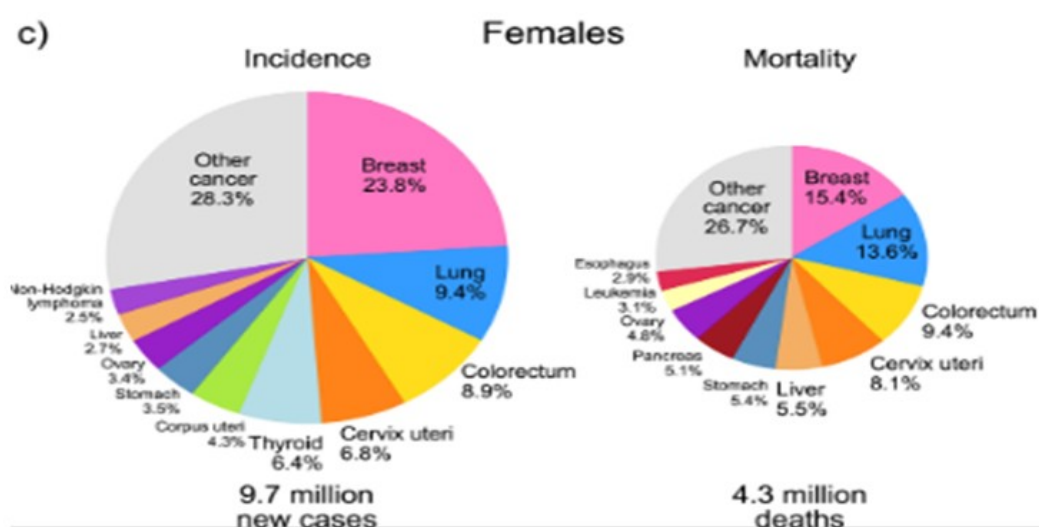
In our population, we detected mPFS of 3 months, and mOS of 7.5 months. These efficacy data, in line with that reported in the context of pivotal trials and other real-world studies, support the efficacy of Sacituzumab Govitecan in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer.

**Conclusions.** In our population, Sacituzumab Govitecan was effective, with no new safety signals compared to pivotal trials. Side effects were mainly mild; The high incidence of neutropenia potentially able to reduce patient compliance due to repeated suspensions should not be underestimated. Adequate premedication and knowledge of possible side effects and their management can significantly reduce their incidence and severity.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1. Epidemiologia

Il tumore della mammella rappresenta, ad oggi, la prima neoplasia più frequentemente diagnosticata nel sesso femminile, occupando il 23,8% del totale delle diagnosi, con un'incidenza in aumento negli ultimi decenni. Tuttavia, solo il 15,4% dei decessi totali per patologia oncologica è riconducibile ad esso, a sottolineare l'importante diminuzione di mortalità conseguente non solo al miglioramento delle terapie, ma anche alla diffusione di sempre più efficaci programmi di prevenzione nei paesi del primo e del secondo mondo. (Fig 1) (1)



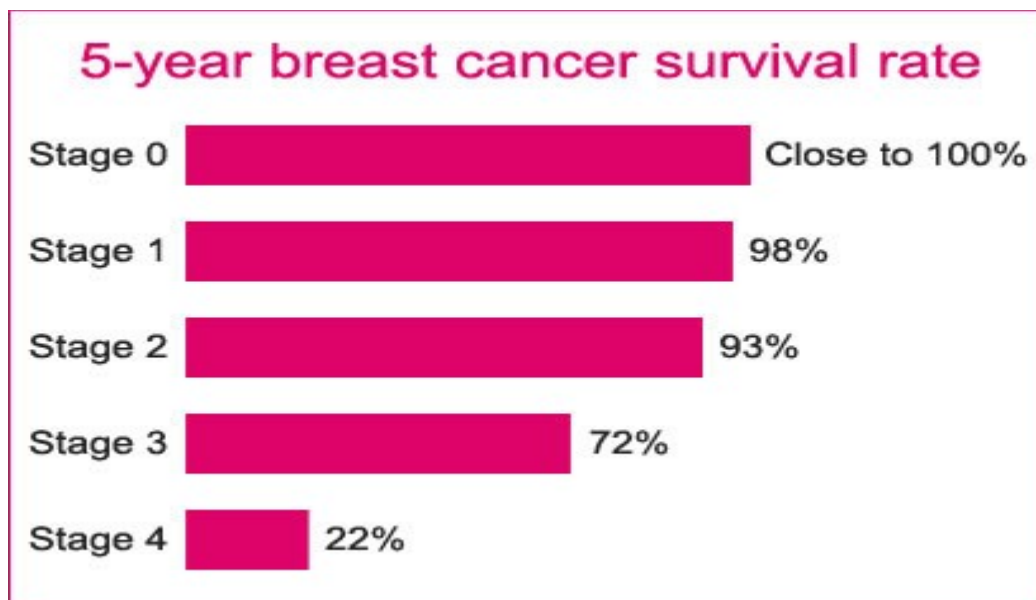
**Figura 1: incidenza e mortalità delle principali neoplasie nel sesso femminile**

In Italia, il tumore alla mammella rappresenta il 30% delle neoplasie diagnosticate nella popolazione femminile, e si stima per l'anno 2024 e successivi un aumento diagnostico pari ad un ulteriore 0,2% per anno.

Come nel resto del mondo, anche in Italia si è osservata una progressiva diminuzione della mortalità per tumore alla mammella, pari ad un -0,8% per anno a partire dal 1990, anno di introduzione dello screening mammario gratuito per le pazienti di età compresa tra 50 e 69 anni.

Il miglioramento della sopravvivenza si rispecchia inoltre in un complessivo aumento della prevalenza della patologia, con oltre 834.000 pazienti viventi attualmente affette, in Italia, da tumore mammario. (2)

La sopravvivenza a 5 anni al tumore alla mammella è oggi più che buona, con più dell'85% delle pazienti ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (3)(Fig 2). Tuttavia, il rischio di recidiva rimane non trascurabile, e in circa il 5% dei casi la neoplasia esordisce già in stadio avanzato. Quando metastatico, il carcinoma mammario rimane una condizione virtualmente non guaribile. (4)



**Figura 2: sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi suddivisa per stadio tumorale**

### **1.2 Classificazione del tumore mammario**

Il tumore della mammella viene ad oggi classificato sulla base dell'espressione recettoriale delle cellule neoplastiche dei seguenti biomarcatori prognostico-predittivi:

- RECETTORI ESTROGENICI (ER) e RECETTORI PROGESTINICI (PR), definiti nel complesso recettori ormonali.
- HER2/Neu: una proteina con funzione di recettore tirosin-chinasico (TKR) di membrana appartenente alla famiglia dei recettori per il fattore di crescita EGF. Nonostante si tratti di un recettore orfano, presenta una spiccata capacità di dimerizzare con altri componenti della famiglia EGFR, attivando una cascata di segnale con effetti proliferativi e di sopravvivenza.

- Ki67: un antigene nucleare rilevabile durante l'interfase mitotica, utilizzato per esprimere la capacità proliferativa della popolazione cellulare neoplastica.

L'asset recettoriale viene indagato mediante tecniche di immunoistochimica e attraverso l'uso della FISH per la determinazione dello stato di HER2, e permette di suddividere il tumore mammario in quattro fenotipi, caratterizzati da distinte caratteristiche clinico-patologiche, sensibilità ai trattamenti e prognosi:

- LUMINAL A-like: Caratterizzati dal pattern ER+, PR+, HER2- e Ki67<20%, sono il fenotipo di diagnosi più comune (50-60% del totale) e presentano scarsa aggressività biologica, scarsa tendenza alla recidiva e ottima risposta alla terapia endocrina.
- LUMINAL B-like: Caratterizzati dal pattern ER+, PR+/-, HER2+/- e Ki67>20%, presentano un comportamento più aggressivo, un maggior tasso di recidiva e una minor risposta alla terapia endocrina. Tuttavia, tendono ad essere chemiosensibili. Rappresentano il 15-20% delle diagnosi.
- HER+: Rappresentano il 15-20% delle diagnosi. Caratterizzati da un fenotipo clinico aggressivo, una significativa tendenza alla metastatizzazione e una forte propensione alla recidiva, in passato erano caratterizzati da una diagnosi tendenzialmente infausta. Tuttavia, lo sviluppo di terapie target dirette contro HER2 ne ha rivoluzionato la prognosi.
- TRIPLO NEGATIVO: Caratterizzati dal pattern ER-, PR-, HER2- e alto Ki67, si caratterizzano per un vasto e aspecifico pattern mutativo e un fenotipo clinico estremamente aggressivo. L'assenza di recettori ormonali li rende insensibili all'endocrinoterapia, pertanto vengono approcciati con chemioterapia tradizionale. Rappresentano il 10-15% delle neoplasie mammarie diagnosticate, e tendono a colpire pazienti più giovani e spesso prive di familiarità classica.

La sottoclassificazione del carcinoma mammario nei suddetti sottotipi ha, ad oggi, importanza cruciale, in quanto guida la stratificazione prognostica e le scelte terapeutiche. (5-8)

### **1.3. Focus sul tumore della mammella triplo negativo (TNBC)**

Il TNBC rappresenta, a seconda della letteratura e della popolazione di riferimento, tra il 10 e il 20% del totale delle diagnosi di tumore alla mammella, con un'incidenza in progressivo aumento.

Storicamente i TNBC sono stati considerati come una singola entità, ma recentemente grazie ai progressi nei profili di espressione genica e in altre tecniche diagnostiche molecolari, è stata rilevata una notevole eterogeneità biologica. Dal punto di vista degli istotipi, per esempio, vi sono forme a prognosi più favorevole (apocrino, midollare) e forme a prognosi decisamente più sfavorevole (duttale infiltrante a grado elevato, lobulare pleomorfo, metaplastico). Nel 2000 sono stati pubblicati da Perou e altri i risultati di uno studio in cui, attraverso l'uso di microarray cDNA, è stato possibile classificare il tumore della mammella sulla base del profilo di espressione genica in quattro grandi sottotipi: luminale (successivamente differenziato in Luminal A e Luminal B); HER2 +; basal-like; normal-breast-like. (9) Nel 2007 è stato individuato un altro sottotipo molecolare definito claudin-low e caratterizzato da cattiva prognosi (10). Sebbene tutti i tumori basal-like e claudin-low fossero considerati TNBC non era possibile affermare il contrario, suggerendo una notevole eterogeneità nell'ambito dei TNBC. Nel tentativo di comprendere meglio l'eterogeneità del TNBC, nel 2011 Lehmann e altri hanno pubblicato uno studio dove sono stati analizzati i profili di espressione genica di 587 carcinomi mammari triplo negativi permettendo di identificare almeno 6 genotipi molecolari, caratterizzate da comportamenti clinici e sensibilità terapeutiche differenti, ovvero: (11,12)

- BASAL-LIKE 1: è il sottotipo genomicamente più instabile, con associate mutazione di TP53 e aumentata espressione dei geni coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA (BRCA2) e nel ciclo cellulare.
- BASAL-LIKE 2: presenta up-regolazione della pathway del segnale dei fattori di crescita (EGF, NGF) e della pathway di MET nonché in geni coinvolti nella glicolisi e nella gluconeogenesi. E' in linea ipotetica possibile un ruolo terapeutico degli inibitori della pathway dei fattori di crescita.

- IMMUNOMODULATORIO: caratterizzato da importante infiltrato infiammatorio e linfocitario. Si caratterizza per espressione di geni inibitori del check-point immunitario quali PD1, PDL1 e CTLA4.
- MESENCHIMALE: mostra una up-regolazione delle vie che conducono alla transizione epitelio-mesenchimale (geni coinvolti nella motilità cellulare, nella differenziazione e nell'interazione con la matrice extracellulare. Sono inoltre molto attivate le vie che conducono all'angiogenesi.
- MESENCHIMALE STEM-LIKE: simile al mesenchimale, presenta cellule esprimenti geni staminali, e si caratterizza per l'iperattivazione delle vie di signalling di PI3K/Akt/mTOR.
- LUMINALE CON ESPRESSIONE DEI RECETTORI ANDROGENICI: associato all'espressione di geni coinvolti nel metabolismo di androgeni ed estrogeni ed è associato a bassi tassi di risposta alla chemioterapia. La maggior parte di questi tumori presenta una positività per i recettori degli androgeni in IHC.

Circa il 60-70% dei TNBC e l'80-90% dei tumori della mammella BRCA mutati hanno un profilo di espressione genica assimilabile al sottotipo basal-like.

Un altro possibile sottotipo, non descritto da Lehmann ma identificato successivamente, è il sottogruppo HER2 enriched, ovvero un gruppo di neoplasie TN con un profilo di espressione genica simile al cluster HER2+ descritto da Perou. (13)

Il TNBC presenta un'elevato tasso di recidiva precoce, con un picco di incidenza a 2-3 anni dalla diagnosi. Inoltre, la recidiva di TNBC tende a mostrare un elevato organo-tropismo per i siti di meta statizzazione viscerale, particolarmente spiccato per polmone ed encefalo, superiore a quello che caratterizza le recidive degli altri istotipi di carcinoma mammario. (14)

### **1.3.2 Terapia sistemica del TNBC in setting metastatico (mTNBC)**

La terapia sistemica del TNBC beneficia di un armamentario terapeutico più ristretto rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario, a causa della mancata



espressione dei recettori ormonali da parte del tumore e della assenza di over-espressione di HER2. Pertanto, la terapia endocrina non risulta utilizzabile, e i farmaci target anti-HER2 risultano limitati a Trastuzumab Deruxtecan nei casi HER2 low (studio Destiny-Breast04), come dettagliato in seguito. Pertanto, le principali opzioni terapeutiche per il TNBC sono:

- CHEMIOTERAPIA TRADIZIONALE: sono l'attuale cardine della terapia sistemica nel TNBC. (15)
- IMMUNOTERAPIA: immune checkpoint-inhibitors (Pembrolizumab o Atezolizumab), in associazione a chemioterapia, in caso di neoplasie PD-L1 positive. (16)
- PARP-INIBITORI: in presenza di mutazione germinale BRCA1/2.(17)
- ANTICORPI FARMACO-CONIUGATI (ADC): Non si avevano, sino a pochi anni fa, target terapeutici bersagliabili. Tuttavia, l'avanzamento della ricerca ha portato allo sviluppo di farmaci che sfruttano l'antigene di membrana Trop2, e di HER2 (bassa espressione, HER2-low) per veicolare all'interno della cellula agenti chemioterapici. E' il caso del Sacituzumab Govitecan, oggetto del nostro studio. (18) Inoltre, lo studio Destiny-Breast04 ha mostrato l'efficacia di Trastuzumab Deruxtecan (un anti-HER2) nelle pazienti con espressione HER2 low. (19)

Le linee guida della società europea di oncologia (ESMO) raccomandano, alla diagnosi di mTNBC, la ricerca di biomarcatori teragnostici quali l'espressione di PD-L1 e la presenza della mutazione germinale di BRCA. Infatti, in presenza di mutazione germinale BRCA1/2 si potranno utilizzare PARP-inibitori secondo i risultati degli studi registrativi OlympiAd (Olaparib) ed EMBRACA (Talazoparib). In caso di positività di PD-L1 sarà possibile impiegare Atezolizumab-nab-Paclitaxel oppure Pembrolizumab associato ad altri farmaci di chemioterapia classica, secondo i risultati degli studi registrativi Impassion130 e Keynote355, rispettivamente.

Qualora nessuno di questi marker venga rilevato, il trattamento di prima linea si avvale di chemioterapia tradizionale, prioritizzando agenti appartenenti alle classi di antracicline, taxani e sali di platino.

In pazienti pre-trattati per malattia metastatica, è possibile impiegare Sacituzumab Govitecan sino a tossicità intollerabile o progressione di malattia (come estesamente dettagliato successivamente) Ulteriori opzioni terapeutiche in pazienti pre-trattate includono l'ADC anti-HER2 Trastuzumab Deruxtecan in caso di fenotipo HER2 low (studio registrativo: Destiny-Breast04), oltre ad ulteriori agenti di chemioterapia tradizionale quali Eribulina, Capecitabina, Vinorelbina o Gemcitabina. (Fig 3) (20)

## ESMO LIVING GUIDELINES

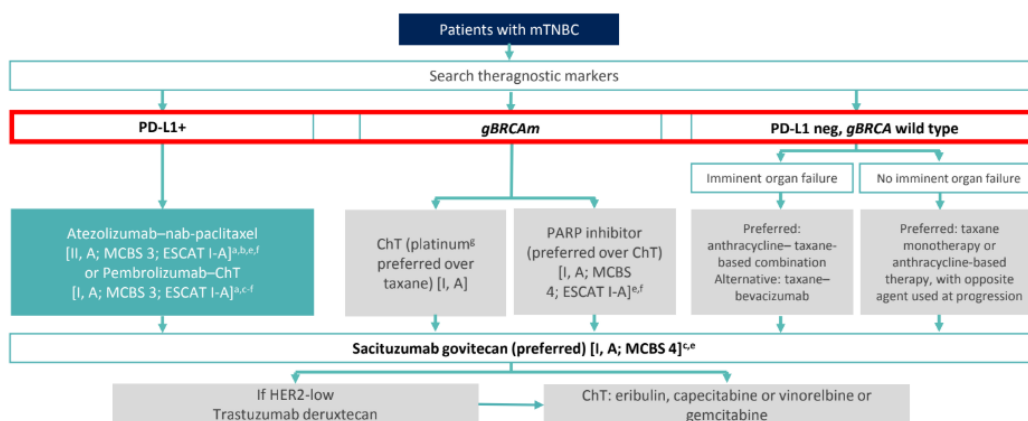


Figura 3: linee guida ESMO per il mTNBC.

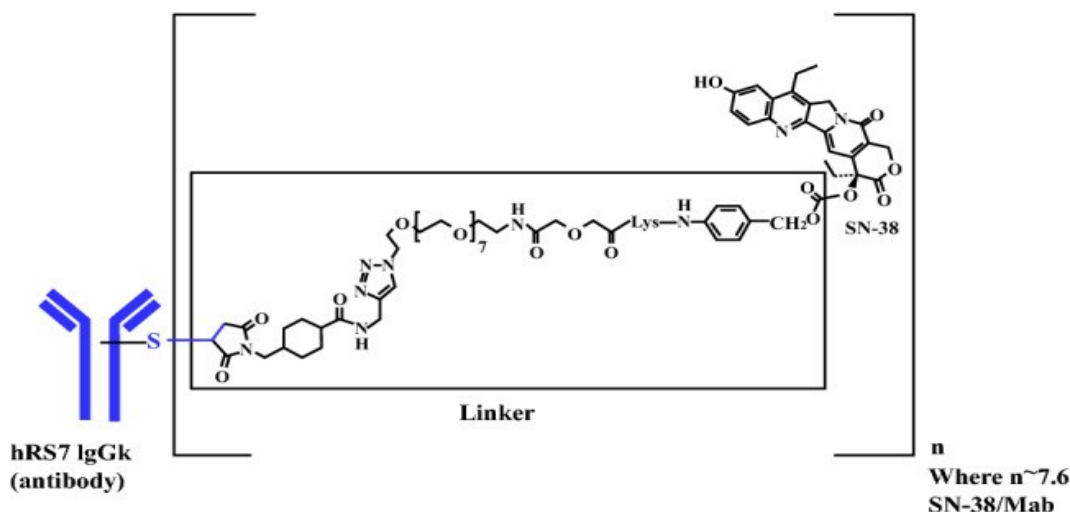
### 1.4 Focus sull'ADC anti-Trop2 Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab Govitecan appartiene alla famiglia degli ADC, molecole caratterizzate da una struttura costituita da un anticorpo monoclonale diretto contro un target molecolare della cellula bersaglio, associate mediante un linker ad una molecola citotossica (payload). L'obiettivo della terapia con ADC è infatti quella di facilitare l'ingresso della molecola chemioterapica nella cellula tumorale, potenziandone l'effetto ed aumentandone la specificità, in modo da ridurre gli effetti collaterali sui tessuti sani. Inoltre, qualora il target cellulare selezionato sia implicato nelle vie di signalling correlate al tumore stesso, l'azione dell'anticorpo andrà a sommarsi a quella del chemioterapico citotossico, compromettendo ulteriormente la sopravvivenza della cellula bersaglio. A partire dal 2000, quando fu approvato il primo ADC (Gemtuzumab+Ozogamicina), decine di molecole sono entrate nella pratica clinica e svariate centinaia sono attualmente in fase di sperimentazione per le più svariate neoplasie.

Grazie a tale approccio, è possibile combinare l'efficacia citotossica della chemioterapia tradizionale con l'elevata selettività cellulare delle terapie target, ottenendo un significativo potenziale antineoplastico al prezzo di effetti collaterali decisamente più tollerabili rispetto alla chemioterapia standard con farmaci citotossici. (21)

#### 1.4.2 struttura, azione, farmacodinamica e farmacocinetica di Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab Govitecan è composto da: anticorpo monoclonale diretto contro l'antigene di membrana Trop2, ampiamente espresso dalle cellule del TNBC, la molecola di payload SN-38, un inibitore della Topoisomerasi I, associati tramite un linker clivabile. (Fig 4)



**Figura 4: Struttura molecolare di Sacituzumab Govitecan**

Sacituzumab Govitecan si lega alle cellule tumorali che esprimono l'antigene Trop2 (codificato dal gene Tacsd2 e implicato nel signalling intracellulare del alcio, sia da extracellulare che da storage intracellulare. Risulta iperespressa in molti tumori e ha un ruolo nell'attivazione di svariate vie di sopravvivenza e proliferazione, quali Myc, MAPK, ERK, PI3K e Src) e viene internalizzato, con successivo rilascio di SN-38 nella sua forma glucoronidata più attiva da un linker idrolizzabile. L'SN-38 interagisce con la topoisomerasi I a livello intracellulare e previene la ri-legatura delle rotture a singolo filamento indotte dalla topoisomerasi I stessa, con conseguente accumulo di progressivi danni al DNA che porta alla morte cellulare della cellula neoplastica per apoptosi. Inoltre, la clivabilità del

linker e la permeabilità trans membrana del payload, garantiscono a Sacituzumab Govitecan la capacità di elicitare un potente effetto bystander, con conseguente azione antitumorale anche a carico di cellule neoplastiche limitrofe indipendentemente dalla loro espressione del target.

Non chiari sono invece gli effetti operati da Sacituzumab stesso, poiché il ruolo di Trop2 nel patrimonio biologico della neoplasia non è ancora del tutto accertato, benché si supponga che possa essere implicata in signalling, proliferazione e interazione con altre vie molecolari più spiccatamente oncogene.

Il dosaggio standard di Sacituzumab Govitecan, somministrato tramite infusione endovenosa il giorno 1 e il giorno 8 di un ciclo di trattamento di 21 giorni, è di 10 mg/kg, così come validato dai trials randomizzati. Prima di ciascuna dose di Sacituzumab Govitecan, è raccomandato un trattamento per prevenire le reazioni correlate all'infusione e per prevenire la nausea e il vomito indotti dalla chemioterapia. La prima infusione deve essere somministrata in un arco di tempo di 3 ore, le successive in un arco di tempo di 1-2 ore (se le infusioni precedenti sono state tollerate).

Il farmaco è sottoposto all'azione metabolica epatica di UGT1A1, e si è osservato come i pazienti omozigoti per l'allele UGT1A1\*28, che porta ad una ridotta attivazione dell'enzima stesso, abbiano una maggiore incidenza di neutropenia in corso di trattamento. Va pertanto evitata la somministrazione contemporanea di farmaci inibitori di UGT1A1.

L'escrezione renale del farmaco è minima, ma non sono ancora presenti in letteratura studi sufficienti sull'utilizzo del farmaco in pazienti con insufficienza renale cronica. (22,23).

Attualmente, la molecola è allo studio anche per altre neoplasie solide, tra cui adenocarcinoma uroteliale, adenocarcinoma pancreatico, SCLC e glioblastoma. (22)

### **1.4.3 Indicazioni e linee guida**

L'uso di Sacituzumab Govitecan è attualmente autorizzato per l'utilizzo nel mTNBC sia da parte della FDA sia da parte di EMA.(24)(25).

Sacituzumab Govitecan in monoterapia è attualmente indicato per:

- Trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata. Tale indicazione è conseguente ai risultati emersi dallo studio ASCENT. Tale indicazione, in particolare, rappresenta il principale focus del presente studio.
- Trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR) e negativo per il recettore HER2, metastatico o non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza terapia endocrina e almeno altre due terapie sistemiche nel contesto avanzato. Tale indicazione è conseguente ai risultati emersi dallo studio TROPiCS-02. (26)

#### **1.4.4 Risultati dei trials registrativi e studi real-world di Sacituzumab Govitecan, con focus sul mTNBC**

Lo studio ASCENT, uno studio di fase 3 internazionale, multicentrico, in aperto e randomizzato, condotto su 529 pazienti (**Fig 5**) con TNBC metastatico o localmente avanzato non resecabile, pre-trattate con almeno 2 precedenti linee terapeutiche (senza limite superiore), vedeva i 267 pazienti assegnati al braccio di trattamento con Sacituzumab Govitecan in monoterapia confrontarsi con 262 pazienti assegnati al braccio di controllo, trattati con monoterapia a base di Eribulina, Vinorelbina, Gemcitabina o Capecitabina a discrezione del clinico. I pazienti venivano trattati sino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile.

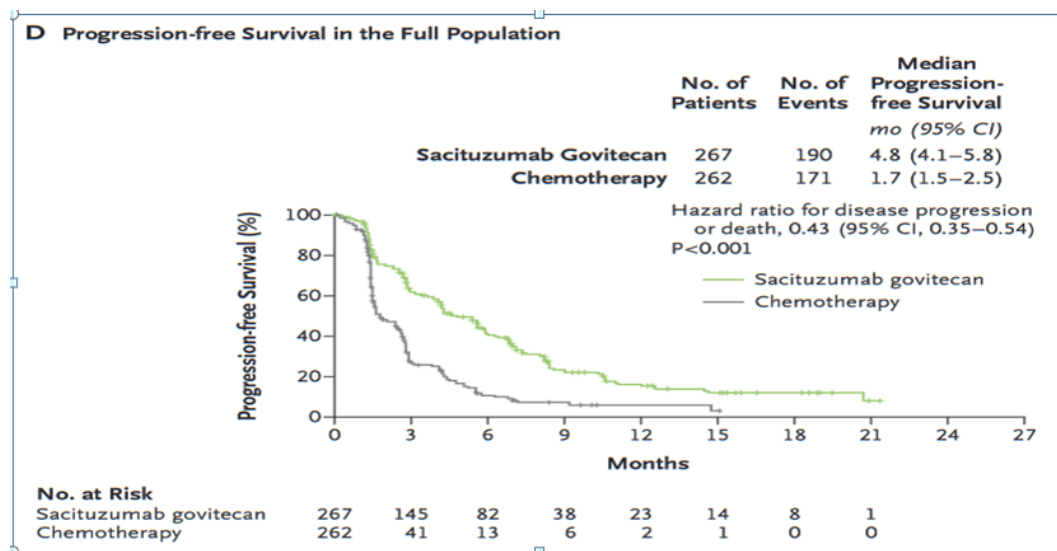
L'endpoint di efficacia primario era la sopravvivenza libera da progressione (mPFS), mentre gli endpoint secondari comprendevano sopravvivenza globale (OS), tasso di risposta obiettiva (ORR) e durata della risposta obiettiva (DOR). I pazienti avevano un'età mediana di 54 anni e l'81% aveva meno di 65 anni. In mediana, i pazienti avevano ricevuto 4 linee terapeutiche precedenti a Sacituzumab Govitecan. Il 69% dei pazienti aveva ricevuto 2 o 3 linee terapeutiche precedenti, mentre il 31% ne aveva ricevute > 3.

Characteristic	SG (n = 258)	TPC (n = 224)
Female, n (%)	256 (99)	224 (100)
Age		
Median, years (range)	54 (27-82)	54 (30-81)
<50 years, n (%)	92 (36)	71 (32)
50-64 years, n (%)	117 (45)	105 (47)
≥65 years, n (%)	49 (19)	48 (21)
ECOG PS, n (%)		
0	117 (45)	93 (42)
1	141 (55)	131 (58)
Race or ethnic group, n (%)		
White	211 (82)	172 (77)
Black	25 (10)	31 (14)
Asian	11 (4)	9 (4)
Other	11 (4)	12 (5)
Brain metastasis at randomization, n (%)		
Yes	30 (12)	23 (10)
No	228 (88)	201 (90)
Median no. prior anticancer regimens <sup>1</sup> , (range)	4 (2-17)	4 (2-14)
Prior chemotherapy regimens from randomization stratification, n (%)		
2-3	178 (69)	158 (71)
>3	80 (31)	66 (29)
BRCA1/2 mutation status <sup>2</sup> , n (%)		
Negative	145 (56)	123 (55)
Positive	19 (7)	20 (9)
Unknown	94 (36)	81 (36)
UGT1A1 variant status <sup>3</sup> , n (%)		
*1/*1 (wild type)	113 (44)	NA
*1/*28 (heterozygous)	96 (37)	NA
*28/*28 (homozygous)	34 (13)	NA
Unknown/other	15 (6)	NA
Original diagnosis of TNBC <sup>4</sup> , n (%)		
Yes	184 (71)	156 (70)
No	74 (29)	68 (30)
Median time from metastatic diagnosis, mo. (range)	17.1 (0.1-202.9)	15.5 (-0.4-95.8)

**Figura 5: caratteristiche della popolazione di ASCENT**

Nell'ambito dell'analisi di efficacia, la sopravvivenza libera da progressione di malattia mediana (mPFS, endpoint primario dello studio, valutata mediante criteri RECIST) è risultata essere di 4,8 mesi nel braccio sperimentale (5,6 se si considerano i soli pazienti senza metastasi cerebrali), contro gli 1,7 mesi nel braccio di controllo (hazard ratio [HR] 0.41, 95% CI 0.32-0.52, p <0.001) La overall survival (OS) mediana è risultata essere di 11,8 mesi nei pazienti trattati con Sacituzumab Govitecan contro 6,9 mesi nei pazienti del gruppo di controllo (HR 0.48, 95%CI 0.38-0.59, p<0.001).

Inoltre, l'efficacia del farmaco sull'endpoint primario è risultata confermata in ogni sottogruppo di pazienti, comprendendo chi aveva esordito con TNBC, chi aveva esordito con un diverso istotipo poi recidivato come TNBC e chi aveva ricevuto immunoterapia in precedenza. (Fig 6)



**Figura 6: endpoint primario nella popolazione complessiva in ASCENT**

Il 35% dei pazienti ha mostrato una risposta oggettiva al trattamento, contro il 5% del braccio di controllo, e la durata della risposta è stata in media di 6,3 mesi contro i 3,6 mesi del gruppo di controllo.(27)

#### 1.4.5 Profilo di tossicità di Sacituzumab Govitecan

Benchè sia un ADC, Sacituzumab Govitecan non è scevro da effetti collaterali ed eventi avversi, ovvero alterazioni di laboratorio o cliniche correlate univocamente con la terapia medica in corso.

Per la classificazione degli eventi avversi, ci si avvale del sistema di criteri CTCAE v 5.0, che suddivide il singolo evento in quattro gradi sulla base del suo impatto sulla salute e sulla vita del paziente. (28)

Lo studio ASCENT, cardine dell'approvazione all'uso clinico di Sacituzumab Govitecan, ha riportato nel braccio di trattamento un'incidenza di neutropenia del 63% con una mediana di insorgenza di 20 giorni (21 giorni per gli eventi di grado >2), di diarrea del 59% con una mediana di insorgenza di 12 giorni e di nausea del 57%, con una mediana di insorgenza di 8 giorni, contro un'incidenza rispettivamente del 43%, 12% e 26% nel gruppo di controllo, trattato con Eribulina, Vinorelbina, Gemcitabina o Capecitabina in monoterapia a discrezione del clinico. L'evento avverso di grado > 2 più comune è stata la neutropenia, con un tasso del 51%, seguita da leucopenia al 10% e diarrea al 10%.

Complessivamente, gli effetti collaterali di grado elevato sono risultati poco frequenti, ad eccezione della neutropenia (44% della popolazione ha avuto grado G3-G4). Effetti collaterali di grado > 2 necessitano di sospensione momentanea del trattamento e conseguente rivalutazione, al fine di confermare la dose oppure ridurla per il prosieguo della cura. L'incidenza di eventi avversi è stata tendenzialmente sovrapponibile nei pazienti con età < 65 anni e > 65 anni.(29) (Fig 7)

**Table 2.** Treatment-related adverse events of all grades reported in >20% and of grade 3 or 4 reported in >5% of patients by age.

TRAE <sup>1</sup> , n (%)	SG						TPC					
	<65 years (n = 209)			≥65 years (n = 49)			<65 years (n = 176)			≥65 years (n = 48)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
<b>Hematologic</b>												
Neutropenia <sup>2</sup>	134 (64)	76 (36)	34 (16)	29 (59)	12 (24)	10 (20)	75 (43)	30 (17)	25 (14)	21 (44)	15 (31)	4 (8)
Anemia <sup>3</sup>	63 (30)	13 (6)	0	26 (53)	7 (14)	0	40 (23)	8 (5)	0	14 (29)	3 (6)	0
Leukopenia <sup>4</sup>	33 (16)	19 (9)	2 (1)	8 (16)	4 (8)	1 (2)	18 (10)	8 (5)	2 (1)	7 (15)	2 (4)	0
Febrile neutropenia	11 (5)	10 (5)	1 (<1)	4 (8)	2 (4)	2 (4)	5 (3)	4 (2)	1 (1)	0	0	0
<b>Gastrointestinal</b>												
Diarrhea	121 (58)	22 (11)	0	32 (65)	5 (10)	0	20 (11)	1 (1)	0	7 (15)	0	0
Nausea	123 (59)	6 (3)	1 (<1)	24 (49)	0	0	48 (27)	0	0	11 (23)	1 (2)	0
Constipation	32 (15)	0	0	12 (24)	0	0	27 (15)	0	0	5 (10)	0	0
Vomiting	63 (30)	2 (1)	1 (<1)	12 (24)	0	0	20 (11)	0	0	3 (6)	1 (2)	0
<b>Other</b>												
Fatigue	91 (44)	6 (3)	0	24 (49)	2 (4)	0	49 (28)	10 (6)	0	19 (40)	2 (4)	0
Alopecia	101 (48)	0	0	18 (37)	0	0	27 (15)	0	0	8 (17)	0	0
Decreased appetite	40 (19)	2 (1)	0	11 (22)	2 (4)	0	25 (14)	1 (1)	0	7 (15)	0	0

AE adverse event, MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities, NCI CTCAE National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AE, SG sacituzumab govitecan, TPC treatment of physician's choice, TRAE treatment-related AE.  
<sup>1</sup>Patients may report more than 1 event per preferred term. AEs were coded using MedDRA v22.1, and AE severity was graded per NCI CTCAE v4.03.  
<sup>2</sup>Combined preferred terms of "neutropenia" and "neutrophil count decreased."  
<sup>3</sup>Combined preferred terms of "anemia," "hemoglobin decreased," and "red blood cell count decreased."  
<sup>4</sup>Combined preferred terms of "leukopenia" and "white blood cell count decreased."

### Figura 7: effetti collaterali rilevati in ASCENT

Altri effetti collaterali rilevati, meno comuni, comprendono vomito, riduzione dell'appetito e stipsi, neuropatia periferica, alopecia e astenia, aumento delle transaminasi, anemia e piastrinopenia. (29).

E' importante sottolineare come il trattamento con sacituzumab govitecan non abbia determinato alcuna morte tossica (evento avverso grado 5).

Per la gestione dei principali eventi avversi di grado > 2, le attuali linee guida indicano: (26)

- NEUTROPENIA: Si classifica come grado > 2 qualora la conta neutrofila sia inferiore a 1000 U/mm<sup>3</sup>. Alla prima occorrenza sospendere il trattamento e somministrare G-CSF, alla seconda occorrenza ridurre il dosaggio del 25% e somministrare G-CSF quando clinicamente indicato, alla terza occorrenza ridurre il dosaggio del 50% e somministrare G-CSF



quando clinicamente indicato, alla quarta occorrenza interrompere il trattamento con Sacituzumab Govitecan. Analogamente, l'interruzione del trattamento è necessaria qualora al momento del trattamento si rilevi una neutropenia di grado  $> 2$  che non rientri in meno di 3 settimane di sospensione e somministrazione G-CSF.

- ALTRE TOSSICITA': alla prima occorrenza ridurre il dosaggio del 25%, alla seconda occorrenza ridurre il dosaggio del 50%, alla terza occorrenza interrompere il trattamento con Sacituzumab Govitecan. Si interrompe il trattamento anche qualora al momento del trattamento si rilevi un evento avverso di grado  $> 2$  che non rientri in meno di 3 settimane di sospensione del trattamento.

Nello studio ASCENT, sospensioni del trattamento conseguenti a neutropenia si sono avute nel 46% dei pazienti, contro il 23% del braccio di controllo, più frequentemente nei primi tre cicli di somministrazione. L'11% dei pazienti ha necessitato di una riduzione di dose, tuttavia nessun paziente ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento in conseguenza a neutropenia o neutropenia febbrile (0%).

Prendendo in considerazione la diarrea, il 5% dei pazienti trattati con Sacituzumab Govitecan è andato incontro ad una sospensione del trattamento contro l'1% del braccio di controllo, il 5% ha necessitato di una riduzione di dose mentre nessun paziente è andato incontro a sospensione definitiva (0%).

In relazione a nausea e vomito, benché l'83% dei pazienti abbia manifestato la necessità di una premedicazione con clorpromazina o ondasetron, solo il 3% ha dovuto sospendere il trattamento, e nessun paziente ha interrotto il trattamento per nausea/vomito (0%). (29)

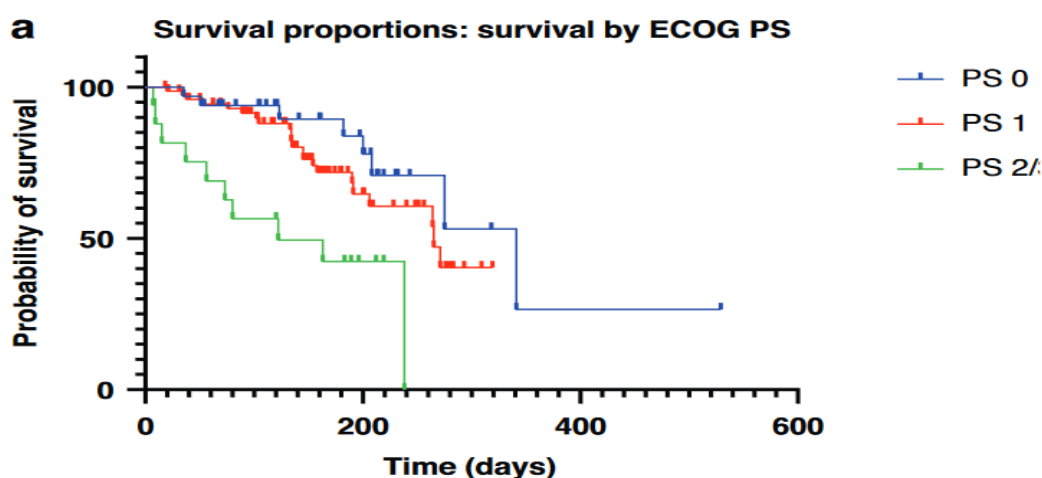
#### **1.4.6 Efficacia e sicurezza di Sacituzumab Govitecan in un contesto di real-world**

Un interessante valutazione degli effetti e dell'efficacia di Sacituzumab Govitecan in un contesto real-world viene dallo studio effettuato da Hanna et al, nel 2024, nel Regno Unito. In tale studio, 132 pazienti (131 donne e 1 uomo), di età mediana 56 anni, sottoposti a trattamento con Sacituzumab Govitecan in seguito

ad almeno una linea di chemioterapia precedente, venivano osservati allo scopo di rilevare la mPFS e outcomes secondari la mOS e la sicurezza del trattamento.

La mPFS rilevata è risultata essere di 5,2 mesi, con un intervallo di confidenza del 95%, mentre la mOS è stata di 8,7 mesi, con un intervallo di confidenza del 95%. La mPFS è risultata significativamente maggiore (7,0 mesi) nei pazienti con ECOG status = 0, così come la mOS (11,2 mesi nei pazienti con ECOG status =0). Al peggiorare dell'ECOG status, entrambi gli endpoint andavano a diminuire progressivamente (**Fig 8**).<sup>(30)</sup>

Lo studio condotto nel Regno Unito ha mostrato l'insorgere di neutropenia nel 55% dei pazienti (29% ha manifestato un evento di grado > 2), diarrea nel 58% dei pazienti (15% di grado > 2) e nausea nel 38% dei pazienti (3% di grado > 2). Inoltre, l'82% ha manifestato astenia (15% di grado > 2), con incidenza più elevata che nello studio ASCENT (dove era stata rilevata nel 45% dei pazienti).



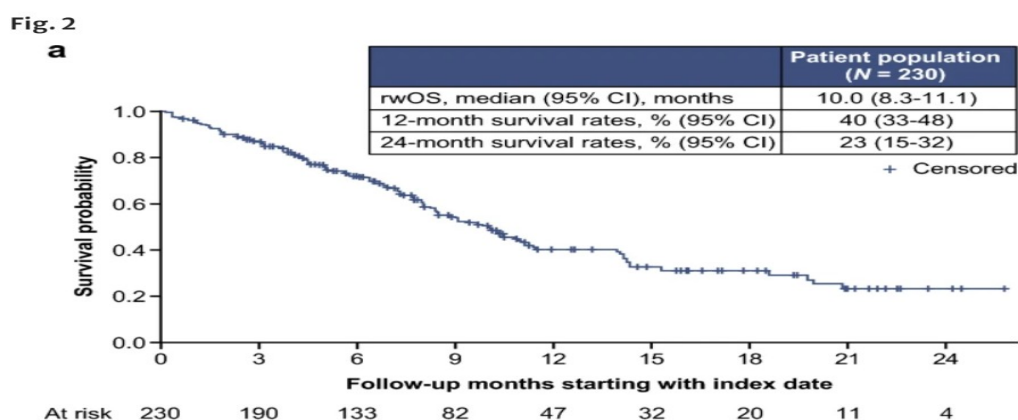
**Figura 8: influenza dell'ECOG status sulla probabilità di sopravvivenza nel tempo.**

Un altro studio osservazionale retrospettivo, svolto negli USA da Kalinsky et al. su una popolazione di 230 pazienti, con età mediana di 60 anni e differente etnicità, allo scopo di rilevare l'efficacia di Sacituzumab Govitecan in seconda linea o in linee successive di trattamento, ha mostrato risultati sovrapponibili. Lo studio prendeva in considerazione pazienti che avessero ricevuto Sacituzumab Govitecan a partire dal 1 aprile 2020, e li seguiva sino al 31 agosto 2022,

valutandoli sino a progressione, decesso, o sino al termine dello studio stesso. Particolarità dello studio era quella di considerare lo switch da un trattamento ad un altro in assenza di progressione di malattia come un passaggio alla linea successiva, fatta eccezione per lo switch tra farmaci simili (ad esempio passaggio da leucovorina e levoleucovorina).

In tale studio, la dose mediana somministrata è stata di 10 mg/kg, e i pazienti hanno ricevuto in mediana 9 dosi (5-16, benché il massimo numero di dosi somministrate a un paziente fosse di 68). Alla fine del periodo di osservazione, il 54% dei pazienti era deceduto, il 9% era ancora in trattamento con Sacituzumab Govitecan e il rimanente 37% era passato alla successiva linea terapeutica per progressione di malattia o interruzione del trattamento. In mediana, i pazienti sono stati seguiti per follow up di 7,2 mesi.

Lo studio ha mostrato una OS mediana di 10,0 mesi, con un intervallo di confidenza del 95%. A 12 e 24 mesi, rispettivamente il 40% e il 23% dei pazienti erano ancora in vita (**Fig 9**). Più nello specifico, i pazienti che ricevevano Sacituzumab Govitecan in seconda linea terapeutica avevano una mOS di 13,9 mesi, mentre chi lo riceveva in linee successive aveva una mOS di 8,4 mesi, mostrando una maggior efficacia terapeutica quando utilizzato in setting terapeutici più precoci.



**Figura 9: curva di Kaplan-Meier relativa alla sopravvivenza nel tempo dei pazienti coinvolti nello studio di Kalinsky et al.**

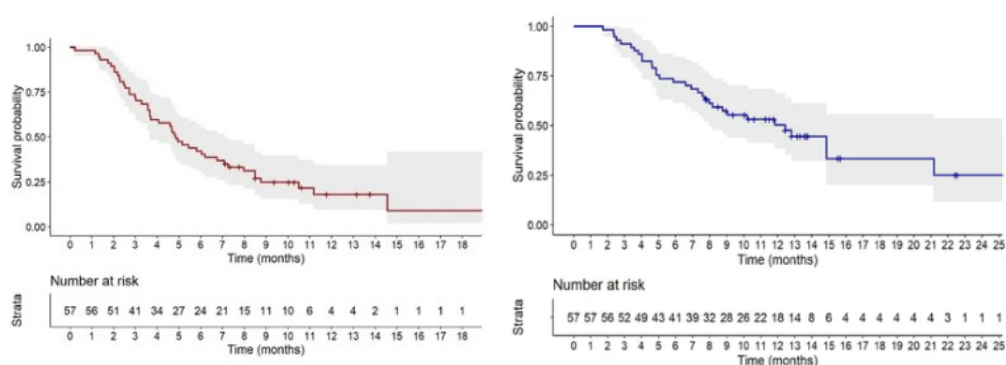
Gli effetti collaterali e la loro incidenza sono risultati sovrapponibili a quelli rilevati nello studio ASCENT. (31)

Un altro studio multicentrico in real-world è quello allestito, in Italia, dal gruppo di Caputo et al. nel 2024. (32).

Si tratta di uno studio osservazionale, multicentrico e retrospettivo, in cui sono stati reclutati 57 pazienti con mTNBC. L'età media dei pazienti era di 53 anni, il 70% presentava una diagnosi all'esordio di TNBC, mentre il 30% era recidivato come tale.

I pazienti avevano iniziato Sacituzumab Govitecan in mediana a 17 mesi dall'esordio di malattia, e lo avevano ricevuto in mediana come terza linea (2-7). La maggioranza dei pazienti presentava metastasi linfonodali (63,1%), seguite per incidenza dalle metastasi polmonari, ossee ed epatiche.

La mPFS fu di 4,9 mesi con un intervallo di confidenza del 95%, mentre la mOS fu di 12,4 mesi con un intervallo di confidenza del 95%. (Fig 10)



**Figura 10: curve di Kaplan-Meyer di PFS (a sx) e mOS (a dx) relative allo studio di Caputo et al.**

19 pazienti hanno mostrato una risposta terapeutica parziale, 16 pazienti hanno mostrato stabilità di malattia durante il trattamento con Sacituzumab Govitecan, mentre 22 pazienti sono andati incontro a progressione di malattia durante i cicli di terapia. A differenza degli studi presi in considerazione in precedenza, il principale evento avverso rilevato è stato l'anemia, con un'incidenza del 66,6%, seguito da alopecia (66,6%) e neutropenia (59,6%). Nausea e diarrea si sono avuti rispettivamente nel 42,1% dei casi e nel 38,6% dei casi.

In ogni caso, l'evento avverso di grado > 2 più frequentemente rilevato è stato la neutropenia (21% dei pazienti ha manifestato una neutropenia di grado 3, 8,7% dei pazienti ha manifestato neutropenia di grado 4). Il 38,6% dei pazienti (32) ha dovuto ridurre la dose somministrata di Sacituzumab Govitecan, mentre il 5,3% dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento.

Gli autori dello studio hanno ipotizzato come la minor incidenza di tossicità a carico dell'apparato gastrointestinale rispetto al trial registrativo fosse da attribuirsi ad una miglior gestione della premedicazione antiemetica e al rapido trattamento terapeutico della diarrea, mentre la minor incidenza di neutropenia grave fosse attribuibile alla miglior expertise gestionale della stessa tipica della pratica clinica di real-world.

In generale, nessuno degli studi di real-world presi in considerazione (Italia, USA, UK) ha mostrato risultati contrastanti con quelli di ASCENT. Le principali differenze rilevate sono infatti a carico dell'incidenza dei principali eventi avversi, e non dell'efficacia o della sicurezza complessiva del trattamento con Sacituzumab Govitecan.

In conclusione, infatti, si può affermare come lo studio registrativo ASCENT, sia gli studi condotti in scenari real-world, abbiano mostrato un profilo di efficacia e di sicurezza validi e soddisfacenti, con un costante aumento sia di mPFS che di mOS, giustificando l'approvazione di Sacituzumab Govitecan all'uso clinico e il suo progressivo utilizzo in linee terapeutiche sempre più precoci.

## **2. SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo del presente studio è quello di valutare, in un contesto di real-world, l'efficacia e il profilo di sicurezza di Sacituzumab Govitecan somministrato in monoterapia in una popolazione di pazienti con diagnosi di mTNBC.

Sono state prese in considerazione l'efficacia terapeutica del farmaco, l'incidenza di eventi avversi e la loro gestione, la necessità di modifiche alla dose somministrata o di sospensioni di trattamento, l'eventuale necessità di interruzione del trattamento stesso.

### 3. MATERIALI E METODI

#### 3.1 Popolazione dello studio

Per la conduzione di questo studio retrospettivo osservazionale monocentrico, in un contesto di real-world, è stata reclutata una popolazione di 37 pazienti affette da mTNBC, esordito come tale o recidivato da forme precedentemente ormonosensibili, trattate presso l'U.O.C di Oncologia 2 dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV)-IRCCS, tra dicembre 2021 e settembre 2024.

Le principali caratteristiche clinico-patologiche della popolazione inclusa nello studio sono mostrate in Tabella I. Si sottolinea come la popolazione del nostro studio sia concettualmente sovrapponibile a quella di ASCENT.

I dati raccolti sono stati ricavati dalle cartelle cliniche digitalizzate delle pazienti reclutate allo studio, e organizzati in un database comprendente:

- Data di nascita
- Data di diagnosi della neoplasia e stato all'esordio (metastatico/non metastatico) e stadio alla diagnosi secondo sistema di classificazione TNM.
- Istotipo primitivo di neoplasia (eventuale data e sede di biopsia)
- Grado istologico della neoplasia primitiva
- Espressione di ER, PR, status HER2, MIB1, Ki67 da parte della neoplasia primitiva
- Eventuali linee terapeutiche adiuvanti
- Data di eventuale chirurgia ed espressione recettoriale rilevata dopo l'atto chirurgico, eventuale espressione di BRAC1/2 mutato e di PDL1.
- Eventuali linee terapeutiche neoadiuvanti
- Data e sede di recidiva
- Espressione recettoriale da parte della recidiva
- Linee terapeutiche sistemiche precedenti il Sacituzumab Govitecan con relativi cicli e motivo dell'interruzione.
- ECOG status al momento di inizio del trattamento con Sacituzumab Govitecan.

- Data di inizio di Sacituzumab Govitecan, dose somministrata, pretrattamento alla somministrazione, numero di cicli eseguiti ed eventuale motivo di aumento di dose, riduzione di dose, sospensioni di trattamento, interruzione di trattamento con relative date.
- Eventi avversi rilevati durante la somministrazione di Sacituzumab Govitecan e loro gradazione secondo sistema CTCAE v5.
- Outcome del trattamento
- Status attuale della paziente (viva e in trattamento, viva e shiftata ad altre linee terapeutiche, deceduta).

### **3.2 Protocollo terapeutico**

Nell'ambito di questo studio, Sacituzumab Govitecan è stato somministrato secondo le modalità riportate in scheda tecnica. In particolare, la somministrazione di Sacituzumab Govitecan è stata eseguita mediante infusione endovena al giorno 1 e al giorno 8 di un ciclo terapeutico di 21 giorni. La dose utilizzata è stata quella standard di 10 mg/kg, validata dai trials ASCENT e TROPiCS-02.

La premedicazione prevedeva combinazioni di paracetamolo, corticosteroidi, antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> e antistaminici. La comparsa di reazioni avverse durante l'infusione veniva gestita mediante l'immediata sospensione dell'infusione e un adeguato trattamento, in seguito al quale veniva valutata l'eventuale interruzione, la riduzione di dose oppure il mantenimento della dose in corso, potenziando la premedicazione.

Durante il trattamento, eventuali sospensioni terapeutiche, aumenti di dose o riduzioni della stessa sono stati valutati sulla base delle indicazioni di sicurezza validate dai grandi trials randomizzati, ovvero:

- Alla seconda occorrenza di neutropenia di grado CTCAE > 2 (riduzione del 25%) o alla terza occorrenza (riduzione del 50%).
- In presenza di altre tossicità di grado CTCAE > 2, secondo le valutazioni del clinico.



In presenza di neutropenia di grado CTCAE  $> 2$ , oppure, a discrezione del clinico, in presenza di neutropenia di grado CTCAE inferiore, il paziente veniva trattato con G-CSF (fattore di crescita granulocitario).

Esami ematochimici completi sono stati eseguiti prima di ogni somministrazione di Sacituzumab Govitecan, al giorno 1 e al giorno 8, al fine di autorizzare o meno la somministrazione della terapia.

Periodicamente il paziente si recava in visita oncologica, portando in visione gli esiti degli ematochimici svolti il giorno stesso in struttura, e in tale sede si raccoglievano dati in merito agli eventuali eventi avversi, classificati secondo sistema CTCAE v 5.0 dell'NCI, aggiornato nel 2017, decidendo, in base a tali parametri, se procedere con la somministrazione della terapia.

A 3 o 4 mesi, oppure in presenza di sospetto di progressione di malattia, il paziente veniva sottoposto a valutazione mediante TC.

Il protocollo terapeutico si interrompeva qualora il paziente avesse manifestato progressione di malattia (PD), operando lo shift verso altre linee, oppure qualora le condizioni del paziente non fossero più permissive per il prosieguo della terapia. Il ricidivare di eventi avversi di grado CTCAE  $> 2$ , nonostante la gestione ottimale degli stessi, era a sua volta motivo di interruzione del trattamento con Sacituzumab Govitecan.

### **3.3 Metodologia dell'analisi statistica**

L'analisi statistica del presente studio si è avvalsa di metodologie di statistica descrittiva per la valutazione delle variabili clinico-patologiche.

Per quanto concerne le variabili continue, si è scelto di valutare primariamente quelle considerate come endpoint primari e secondari dallo studio ASCENT e dagli studi di real-world, ovvero la sopravvivenza mediana libera da malattia (mPFS) e la sopravvivenza mediana complessiva (mOS). Sono stati inoltre considerati l'intervallo diagnosi-ricidiva e il time to treatment failure, ovvero l'intervallo decorso tra l'inizio del trattamento e l'interruzione dello stesso o la fine dello studio. Per la valutazione di tali variabili, inoltre, si sono prese in considerazione media con deviazione standard, quartili e range e si è applicato il modello di sopravvivenza di Cox. Nella valutazione dei parametri oggetto dello

studio si è utilizzato un intervallo di significatività del 5% ( $p < 0.05$ ). Le variabili categoriche sono state confrontate mediante test del chi quadrato. Le analisi statistiche sono state svolte avvalendosi di Jamovi e Alcula.

Poiché la popolazione in studio è risultata essere caratterizzata dalla presenza di pazienti esordite con neoplasie HR+/HER2+ divenute TN alla biopsia di ricaratterizzazione e di pazienti esordite con istotipo di TNBC, si è scelto di analizzare i dati sia della popolazione generale, che di tali sottopopolazioni, così da evidenziare eventuali discrepanze statisticamente significative.

## 4. RISULTATI

### 4.1 Caratteristiche della popolazione e del tumore

Nello studio sono state coinvolte 37 pazienti, tutte di sesso femminile e con diagnosi di mTNBC (4 pazienti, pari all'11% della popolazione studiata, presentavano metastasi viscerali già all'esordio di neoplasia). L'età mediana delle pazienti era di 63 anni, e all'esordio 7 di loro (19%) si presentavano già metastatiche.

Alla diagnosi, 24 pazienti (82%) presentavano istotipo TN, 1 paziente (3%) presentava istotipo HER2+ e 12 pazienti (32%) presentavano istotipo HR+. Nonostante la localizzazione di metastasi non fosse un criterio di selezione dello studio, si sottolinea come, all'inizio del trattamento con Sacituzumab Govitecan in monoterapia, 7 pazienti presentassero metastasi cerebrali (19% della popolazione in studio) 8 pazienti presentassero unicamente localizzazioni linfonodali (22% della popolazione in studio). I dati relativi alla popolazione sono schematizzati in Tabella I.

All'esordio, la maggior parte delle pazienti si presentava con istotipo non special type e con neoplasie scarsamente differenziate (G3) e ad alto tasso mitotico (MIB1 > 20%).

7 pazienti (19%) presentavano fenotipo HER2 low. All'inizio del trattamento con Sacituzumab Govitecan, la maggior parte dei pazienti presentava ECOG status pari ad 1.

In fase precoce, la maggior parte delle pazienti era stata trattata in setting neoadiuvante, mediante l'utilizzo di chemioterapia tradizionale con derivati del platino, taxani e antracicline. 1 paziente aveva ricevuto immunoterapia in associazione alla chemioterapia e 5 pazienti avevano ricevuto Olaparib adiuvante in presenza di mutazione BRCA1/2. Una paziente aveva ricevuto terapia anti-HER2+ prima di recidivare come mTNBC.

Dalla diagnosi di recidiva, tutte le pazienti avevano ricevuto una o più linee di terapia sistemica prima dell'inizio del trattamento con Sacituzumab Govitecan, con una mediana di 2 linee terapeutiche precedenti.

**CARATTERISTICHE DI POPOLAZIONE****PAZIENTI  
n e (%)**

<b>Età alla diagnosi (anni)</b>	
<50	7 (19%)
>50	30 (81%)
<b>Status metastatico alla diagnosi</b>	
M0	30 (81%)
M1	7 (19%)
<b>Istotipo</b>	
Duttale infiltrante	32 (87%)
Lobulare infiltrante	1 (3%)
Altro	4 (10%)
<b>Grading alla diagnosi</b>	
G1	0 (0%)
G2	3 (8%)
G3	34 (92%)
<b>Status alla diagnosi</b>	
ER/PR+	12 (32%)
HER2+ (3+)	1 (3%)
Triplo negativo	24 (65%)
<b>MIB1 (%)</b>	
≥ 20%	30 (81%)
≤ 20%	7 (19%)
<b>ECOG status all'inizio del trattamento con Sacituzumab Govitecan</b>	
0	11 (30%)
1	20 (54%)
2	6 (16%)
>2	0 (0%)

**Tabella I. Caratteristiche della popolazione****4.2 Pregresse terapie per malattia avanzata**

Al momento del reclutamento nello studio, tutte le pazienti erano state trattate in precedenza con almeno due linee terapeutiche successive alla diagnosi di mTNBC, in accordo con quanto previsto dall'indicazione registrativa AIFA, che regola l'utilizzo di Sacituzumab Govitecan in Italia. Nello specifico, 29 pazienti (78%) avevano ricevuto almeno due linee precedenti in seguito a diagnosi di mTNBC, mentre 8 pazienti (22%) hanno ricevuto Sacituzumab avendo ricevuto solo una linea terapeutica successiva alla recidiva. Le pazienti avevano ricevuto una mediana di 2 linee terapeutiche precedenti a Sacituzumab Govitecan (2-7), in linea con la popolazione dei trials ASCENT.

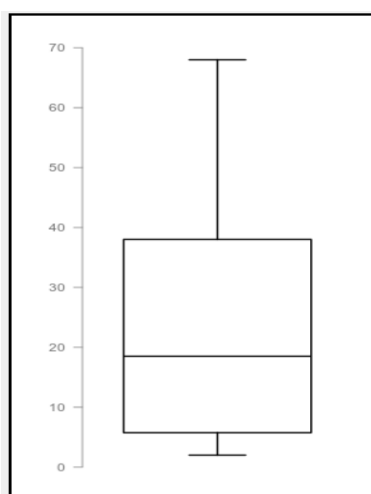
I trattamenti più utilizzati comprendevano, tra gli altri, Carboplatino+Paclitaxel, Carboplatino+Gemcitabina, Nab-Paclitaxel+Atezolizumab nelle pazienti PDL-1+, Olaparib nelle pazienti con mutazione BRCA1/2, Ciclofosfamide+Metotrexate, Capecitabina ed Eribulina. I dati relativi alle pregresse terapie sono riassunti in Tabella II.

<b>Caratteristiche di popolazione</b>	<b>PAZIENTI n e %</b>
<b>Pazienti trattate con terapia neoadiuvante</b>	
Sì	18 (49%)
No	19( 51%)
<b>Pazienti sottoposte a chirurgia</b>	
Sì	31 (84%)
No/NA	6 (16%)
<b>Terapia adiuvante</b>	
Sì	12 (32%)
No	25 (68%)
<b>Trattamento con PARP-inibitori</b>	
Sì (BRCA1/2 +)	5( 14%)
No (BRCA1/2 -)	32 (86%)
<b>Linee precedenti a Sacituzumab Govitecan</b>	
2	23 (62%)
> 2	14 (38%)

**Tabella II: dati inerenti alle precedenti terapie delle pazienti in studio**

In mediana, l’intervallo di tempo tra la recidiva di malattia e l’inizio di Sacituzumab Govitecan è risultato di 18,5 mesi (Q1-Q3 5,5-38 mesi) (**Fig 11**)

I dati completi sono presenti in Tabella III.

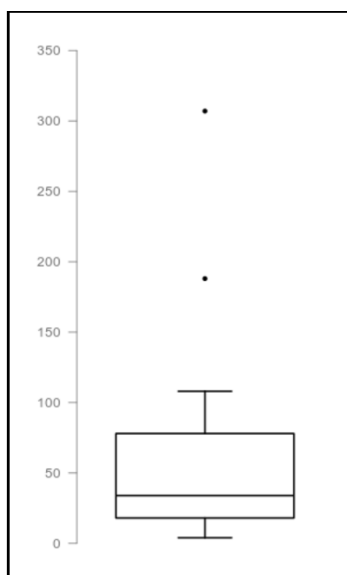


**Figura 11: box plot illustrante la distribuzione del dato “intervallo di tempo tra recidiva e inizio Sacituzumab Govitecan” nella popolazione dello studio.**

### 4.3 Intervallo tra diagnosi di neoplasia e recidiva

Considerando l'intera popolazione, la mediana dell'intervallo diagnosi-recidiva (al netto delle 7 pazienti esordite come metastatiche) è risultata essere di 34 mesi (Q1-Q3 18-78 mesi). (Fig 12)

I dati completi sono presenti in Tabella III.

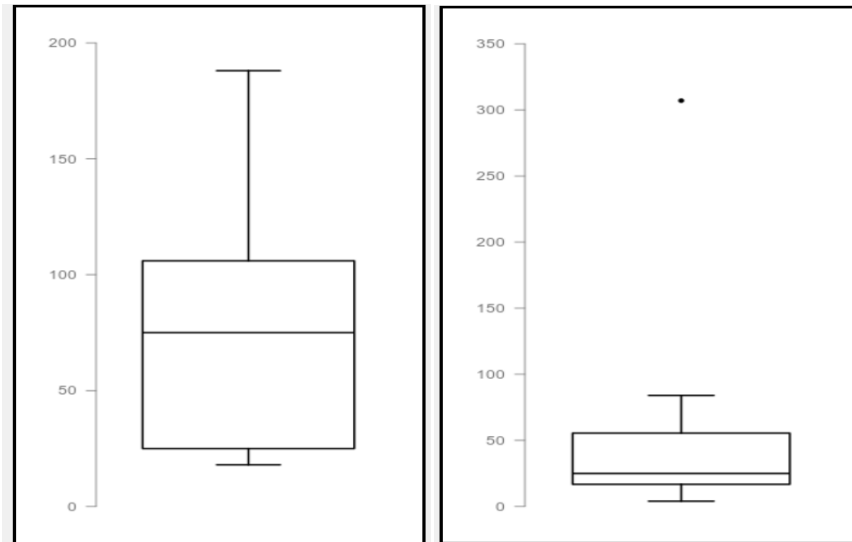


**Figura 12: box plot illustrante la distribuzione del dato “intervallo tra diagnosi di neoplasia e recidiva” nella popolazione in studio. Sono rimossi dal box plot i dati relativi alle due pazienti con ampio intervallo.**

Abbiamo successivamente confrontato i sottogruppi di pazienti definiti sulla base del fenotipo tumorale all'esordio (pazienti esordite come HR+/HER2- versus pazienti esordite come TNBC).

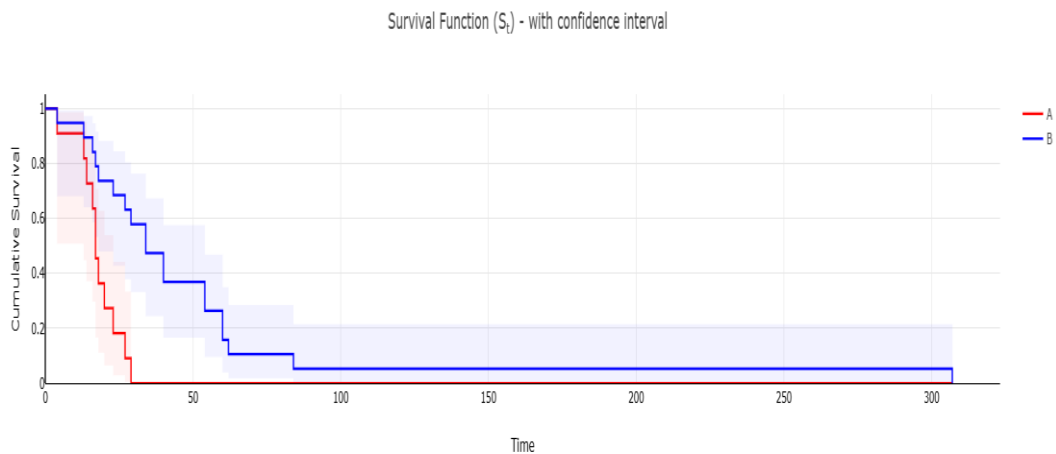
Per quanto riguarda le pazienti esordite come HR+/HER2+, la mediana dell'intervallo tra diagnosi di neoplasia e recidiva è risultata essere di 75 mesi (Q1-Q3 25-106 mesi)

Nella popolazione esordita con istotipo di TNBC, la mediana dell'intervallo tra diagnosi di neoplasia e recidiva è risultata invece essere di 25 mesi (Q1-Q3 16,75-55,5 mesi). (Fig 13).



**Figura 13: box plot illustrante la distribuzione del dato “intervallo tra diagnosi di neoplasia e recidiva” nella sottopopolazione delle pazienti esordite come HR+/HER2+ a sx e TNBC a dx.**

Abbiamo osservato un maggior intervallo libero tra diagnosi e recidiva nelle pazienti HR+/HER2+, mentre, nelle pazienti esordite con TNBC, la recidiva si è verificata più precocemente e il Sacituzumab Govitecan è stato iniziato dopo un minor intervallo di tempo dalla recidiva stessa. **(Fig 14)**

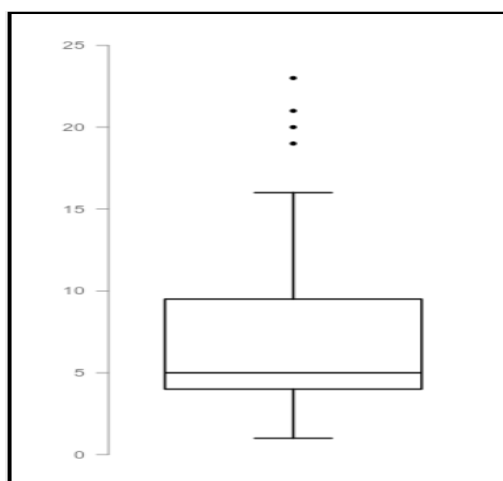


**Fig 14: curve di Kaplan-Meier confrontanti l’intervallo tra diagnosi e recidiva di malattia nelle sottopopolazioni HR+/HER2+ alla diagnosi (B) e TNBC alla diagnosi (A).**

#### 4.4 Risultati del trattamento con Sacituzumab Govitecan e profilo di sicurezza

All'inizio della terapia con Sacituzumab Govitecan, 29 pazienti (78%) presentavano metastasi viscerali (fegato, polmone, cute, rene, milza e altre), e 8 pazienti (22%) presentavano localizzazioni ossee e/o linfonodali, in assenza di metastasi viscerali. 20 pazienti presentavano metastasi ossee (54%), 7 pazienti metastasi encefaliche (19%), 26 pazienti metastasi linfonodali (70%), 1 paziente presentava localizzazione peritoneale (3%).

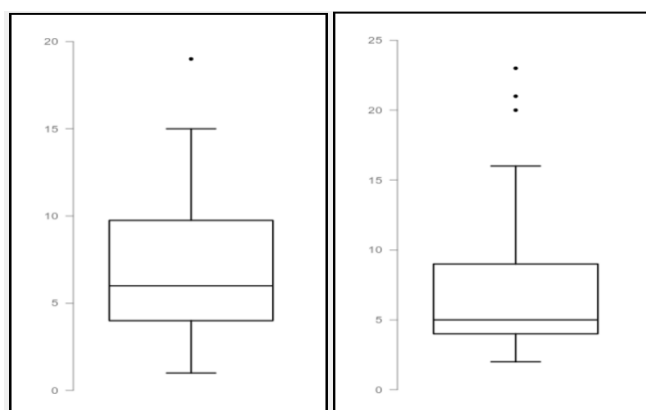
In mediana, le pazienti sono state sottoposte a 5 cicli di terapia. Q1-Q3 4-9,5 cicli. (Fig 15). I dati completi sono presenti in Tabella III.



**Figura 15: box plot rappresentante la suddivisione in quartili del numero di cicli di Sacituzumab Govitecan somministrati alle pazienti in studio. Si osservi la presenza di quattro dati fuori scala, relativi a pazienti con ottima tolleranza al trattamento.**

Relativamente alle pazienti con esordio HR+/HER2+, la mediana di cicli di Sacituzumab Govitecan è stata di 6 cicli. Q1-Q3 4-9,75 cicli.

Nelle pazienti esordite con TNBC, invece, la mediana di cicli di Sacituzumab Govitecan è risultata essere di 5 cicli Q1-Q3 4-8 cicli. (Fig 16)



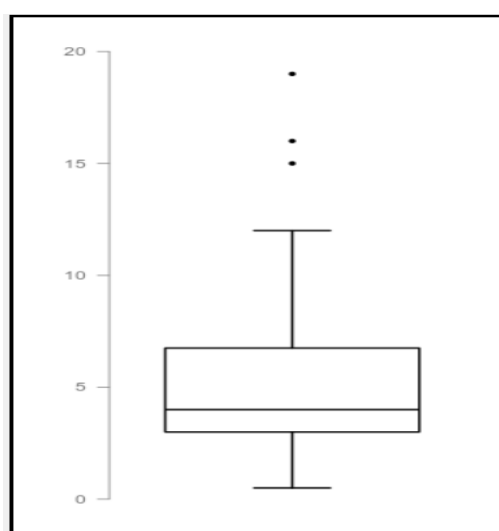
**Figura 16: Box plot illustranti la suddivisione in quartili delle sottopopolazioni esordite come HR+/HER2+ (a sx) ed esordite con TNBC (a dx).**



#### 4.4.2 Time to treatment failure

Dall'inizio del nostro studio, 31 pazienti sono andate incontro a sospensione del trattamento con Sacituzumab Govitecan per decesso (1), progressione di malattia (PD, 27) o tossicità (3). 6 pazienti risultavano invece ancora in trattamento alla conclusione dello studio.

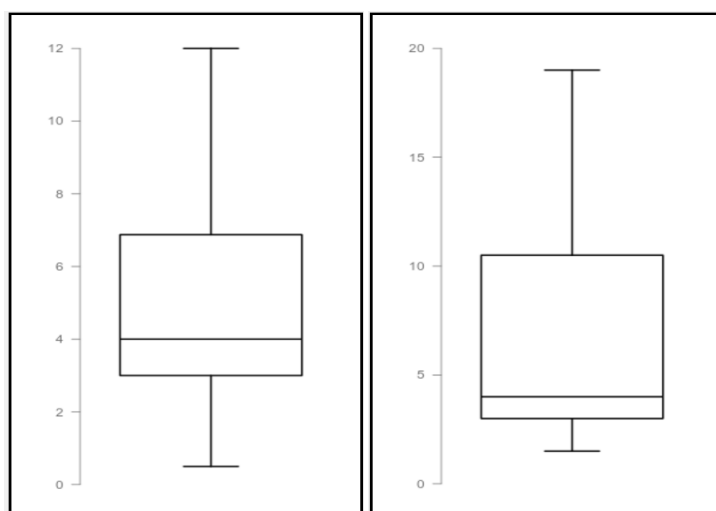
Le pazienti sono state sottoposte a trattamento con Sacituzumab Govitecan per un periodo mediano di 4 mesi. Q1-Q3 3-7 mesi. (**Fig 17**). I dati completi sono presenti in Tabella III.



**Figura 17: Box plot relativo alla suddivisione in quartili della popolazione sulla base del time to treatment failure.**

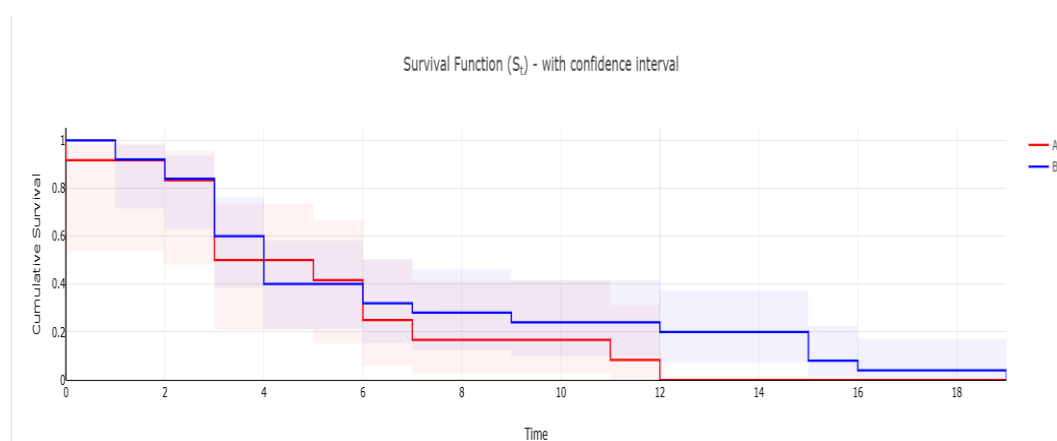
Prendendo in considerazione la popolazione esordita come HR+/HER2+, si è rilevato un periodo di trattamento mediano di 4 mesi. Q1-Q3 3-6,5 mesi.

In relazione alla popolazione esordita con TNBC, invece, il time to treatment failure è stato di 4 mesi. Q1- Q3 3-10,5 mesi. (**Fig 18**)



**Figura 18: Box plot relativi alla suddivisione in quartili della popolazione sulla base della time to treatment failure, suddivisi tra pazienti esordite come HR+/HER2+ (a sx) e pazienti esordite con TNBC (a dx).**

I parametri rilevati non sono, nemmeno in questo caso, caratterizzati da una differenza significativa tra pazienti esordite come HR+/HER2+ e pazienti esordite con TNBC. Gli eventi che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificati con incidenza e temporalità sovrapponibile nelle due sottopopolazioni. **(Fig 19)**



**Fig 19: Curva di Kaplan-meyer relativa all'evento "sospensione Sacituzumab/conclusione dello studio) che mostra la sovrapponibilità del dato nelle sottopopolazioni HR+/HER2+ all'esordio (B) ed esordita con TNBC (A).**

#### 4.4.3 mPFS e interruzioni di trattamento

Nel nostro studio si è deciso di porre tra gli endpoint la sopravvivenza libera da progressione (mPFS). Poiché la popolazione in studio risultava aver intrapreso un numero variabile di linee terapeutiche prima di Sacituzumab Govitecan, si è optato per suddividere la popolazione in due sottopopolazioni che avessero rispettivamente ricevuto  $\geq 4$  linee oppure  $<4$  linee di trattamento precedenti, così da evidenziare eventuali differenze di risposta.

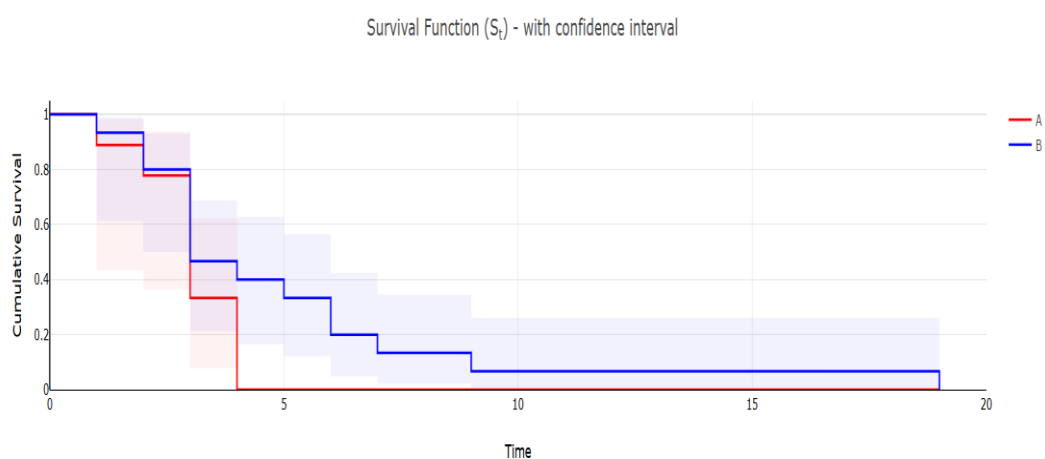
Per l'analisi della mPFS, così come per quella della mOS, si è scelto di considerare anche le pazienti ancora in corso di trattamento, provvedendo poi a censurarle.

In corso di terapia, 23 pz (62%) hanno manifestato PD già al primo follow up radiologico, mentre 9 (24%) hanno presentato stabilità di malattia (SD) e 4 (11%) remissione di malattia (RP). 1 paziente (3%) non è stata mai valutata, poiché il trattamento venne interrotto dopo un solo ciclo per tossicità.

Considerando l'intera popolazione, la mPFS è risultata pari a 3 mesi (1,5-19 mesi), mentre la media è risultata di 4,6 mesi con una deviazione standard di 4,2 mesi. Q1-Q3 è risultato di 3-6 mesi. I dati completi sono presenti in Tabella III.

Considerando la sottopopolazione di pazienti che aveva ricevuto < 4 linee terapeutiche precedenti a Sacituzumab Govitecan, si è rilevata una mPFS 3 mesi (1,5-16 mesi) e una media di 4,9 mesi, con deviazione standard di 3,9 mesi. Q1-Q3 è risultato di 3-6 mesi.

Nella sottopopolazione di pazienti che aveva ricevuto  $\geq 4$  linee terapeutiche precedenti a Sacituzumab Govitecan, la mPFS è risultata ancora una volta pari a 3 mesi (1,5-19 mesi), mentre la media è stata di 5,1 mesi (con un aumento non statisticamente significativo rispetto alla sottopopolazione con <4 linee terapeutiche) con deviazione standard di 4,8 mesi. Q1-A3 è risultato essere di 3-4 mesi. (Fig 20)



**Figura 20: curve di kaplan-Meier relative alla mPFS nella sottopopolazione che aveva ricevuto < 4 linee terapeutiche precedenti (B) e in quella che ne aveva ricevute  $\geq 4$  (A).**

Dopo l'interruzione di trattamento, le pazienti andate incontro a PD sono state sottoposte a linee di terapia successive laddove clinicamente indicato. In mediana le pazienti hanno ricevuto 1 linea di trattamento successiva, con un range di 0-4 linee. Si sottolinea come 6 pazienti (16%) siano state passate ad anti-HER2 in seguito a rilevamento di un profilo HER2+ low, non sufficiente per il trattamento di prima linea con anti-HER2. Tali pazienti hanno fatto registrare i valori più elevati di sopravvivenza dopo l'interruzione di Sacituzumab Govitecan.

#### **4.4.4 mOS**

Per la valutazione della mOS (mediana della sopravvivenza complessiva) si è posto il decesso come evento terminale. Se al termine del periodo di osservazione il paziente risultava ancora vivo, si assegnava 0 come variabile censor, mentre se deceduto durante l'osservazione si assegnava 1, I pazienti con variabile censor 0 sono stati considerati per il calcolo del dato, ma successivamente censurati. 1 solo paziente (3%) è risultato perso al follow up.

Al termine del periodo di osservazione, 17 pazienti erano ancora in vita (46%), benché solamente 6 pazienti (16%) fossero ancora sottoposte a trattamento con Sacituzumab Govitecan.

La mOS della popolazione è risultata essere di 7,5 mesi (2-23 mesi), mentre la media è stata di 8,8 mesi, con deviazione standard di 4,7 mesi. Q1-Q3 è risultato 5,5-11-5 mesi. I dati completi sono presenti in Tabella III.

#### **4.4.5 Eventi avversi ed effetti collaterali**

Uno degli endpoint fondamentali del nostro studio è stato quello di verificare la sicurezza e la tollerabilità del trattamento con Sacituzumab Govitecan, confrontando i dati relativi alle tossicità e agli eventi avversi con quelli emersi dal trial randomizzato ASCENT 3, nonché con gli studi in real-world già eseguiti in precedenza.

Nel corso del trattamento con Sacituzumab Govitecan, 35 pazienti hanno manifestato eventi avversi correlati alla terapia (95%), mentre 2 pazienti non hanno manifestato alcun effetto collaterale (5%). Gli effetti collaterali più frequentemente rilevati sono stati neutropenia (24 pazienti, 65%), astenia (20 pazienti, 54%), nausea (18 pazienti, 49%), alopecia (35%), anemia (35%) e

diarrea (12 pazienti, 32%). 3 pazienti (9%), hanno manifestato neutropenia febbrile. Tra gli altri effetti collaterali rilevati vi sono stati vomito (5%), piastrinopenia (14%), ipertransaminasemia (29%), neuropatia periferica (3%) e reazioni allergiche al farmaco (1 paziente, 3%, è andata incontro alla sospensione del trattamento dopo il primo ciclo di somministrazione). Per una esposizione completa degli effetti collaterali rilevati e della loro gradazione, nonché per un confronto con le incidenze rilevate nei trials randomizzati e nei trials in real-world, si rimanda alla tabella IV A-B.

<b>Effetto collaterale</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>G4</b>
NEUTROPENIA	1 (3%)	9 (24%)	8 (22%)	6 (16%)
NEUTROPENIA FEBBRILE	3 (9%)			
ASTENIA	11 (30%)	9 (24%)	0 (0%)	0 (0%)
NAUSEA	13 (35%)	5 (14%)	0 (0%)	0 (0%)
DIARREA	8 (20%)	3 (9%)	1 (3%)	0 (0%)
VOMITO	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
STIPSI	5 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PIROSI GASTRICA	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
INAPPETENZA	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ANEMIA	5 (14%)	6 (16%)	2 (5%)	0 (0%)
PIASTRINOPENIA	4 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
IPERTRANSAMINASEMIA	6 (15%)		3 (9%)	2 (5%)
ALOPECIA	0 (0%)	13 (35%)	0 (0%)	0 (0%)
ALTRO (mucosite, cistite, parestesie acrali, neuropatia periferica, artralgie/mialgie, iperkaliemia, iponatriemia)	9 (24%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

**(Tabella IV A: effetti collaterali rilevati e loro grado CTCAE v5.0)**

<b>Effetto collaterale/evento avverso e grado CTCAE v5</b>	<b>TRIAL</b>	<b>TROPiCS-02 (n e %)</b>	<b>Trial di real-world (Hanna et Al.), (n e %)</b>	<b>ASCENT (n e %)</b>
NEUTROPENIA	24 (65%)	188 (70%)	73 (55%)	163 (63%)
≤ 2	10 (27%)	52 (19%)	34 (26%)	31 (12%)
>2	14 (38%)	136 (51%)	39 (29%)	132 (51%)
NEUT. FEBBRILE	3 (9%)	14 (5%)	NA	15 (6%)
NAUSEA	18 (49%)	148 (55%)	50 (38%)	147 (57%)
≤ 2	18 (49%)	145 (54%)	46 (35%)	140 (54%)
>2	0 (0%)	3 (1%)	4 (3%)	7 (3%)
ASTENIA	20 (54%)	153 (57%)	108 (82%)	136 (57%)
≤ 2	20 (54%)	133 (49%)	88 (67%)	126 (53%)
>2	0 (0%)	20 (8%)	20 (15%)	10 (4%)
DIARREA	12 (32%)	152 (57%)	77 (58%)	153 (59%)
≤ 2	11 (29%)	127 (48%)	57 (43%)	126 (49%)
>2	1 (3%)	25 (9%)	28 (15%)	27 (10%)
ANEMIA	13 (35%)	91 (34%)	NA	89 (34%)
≤ 2	11 (29%)	74 (28%)	NA	69 (26%)
>2	2 (5%)	17 (6%)	NA	20 (8%)
PIASTRINOPENIA	5 (14%)	NA	NA	14 (4%)
≤ 2	4 (11%)	NA	NA	10 (3%)
>2	1 (3%)	NA	NA	4 (1%)
IPERTRANSAMINAS.	11 (29%)	NA	NA	NA
≤ 2	6 (15%)	NA	NA	NA
>2	5 (14%)	NA	NA	NA
VOMITO	2 (5%)	59 (19%)	NA	72 (29%)
≤ 2	2 (5%)	58 (19%)	NA	69 (28%)
>2	0 (0%)	1 (<1%)	NA	3 (1%)
ALOPECIA	13 (35%)	123 (46%)	NA	119 (46%)
≤ 2	13 (35%)	123 (46%)	NA	119 (46%)
>2	0 (0%)	0 (0%)	NA	0 (0%)
DOLORE ADDOMINALE	2 (5%)	34 (13%)	NA	29 (11%)
>2	2 (5%)	32 (12%)	NA	26 (10%)
≤ 2	0 (0%)	2 (1%)	NA	3 (1%)
LEUCOPENIA	NA	37 (14%)	NA	41 (16%)
>2	NA	14 (5%)	NA	15 (6%)
≤ 2	NA	23 (9%)	NA	26 (10%)

INAPPETENZA	1 (3%)	41 (15%)	NA	51 (20%)
>2	1 (3%)	40 (15%)	NA	47 (18%)
≤ 2	0 (0%)	1 (<1%)	NA	4 (2%)
STIPSI	5 (14%)	49 (18%)	NA	44 (17%)
>2	5 (14%)	49 (18%)	NA	44 (17%)
≤ 2	0 (0%)	0 (0%)	NA	0 (0%)
ALTRO (cistite, parestesie, mucosite...)	9 (24%)	37 (14%)	NA	15 (39%)
≤ 2	9 (24%)	37 (14%)	NA	15 (39%)
>2	0 (0%)	0 (0%)	NA	0 (0%)

**(Tabella IV B: confronto tra studi sugli eventi avversi. Nella colonna a sx, si possono osservare i dati relativi al nostro trial)**

All'inizio del trattamento con Sacituzumab Govitecan, 16 pazienti hanno ricevuto il 100% della dose di riferimento e 21 pazienti hanno ricevuto 75% della dose di riferimento. La decisione in merito alla dose iniziale è stata presa sulla base delle condizioni cliniche generali del paziente (ECOG status), degli esami ematochimici, delle comorbidità, degli eventuali polimorfismi rilevati di UGT1A2 di significato clinico e dei pregressi trattamenti ricevuti.

Gli eventi avversi hanno portato a riduzione di dose in 14 pazienti (38%) e hanno provocato almeno una sospensione in 14 pazienti (38%, altri 6 pazienti hanno avuto una sospensione per motivi non correlati al farmaco, come sindrome influenzale o necessità personali, portando il totale delle sospensioni a 20, pari al 54%), ma si sono registrate solo 3 interruzioni di trattamento per tossicità (8%), dovute a reazione allergica (1) o ipertransaminasemia di grado G4 (2).

Nel corso del periodo di osservazione, si sono verificate 31 interruzioni di trattamento (84%). Oltre alle 3 interruzioni per tossicità, 1 interruzione (3%) è stata conseguente a decesso della paziente durante il trattamento, e 27 (76%) sono state conseguenti a progressione di malattia (PD). 6 pazienti (16%) risultano ancora in corso alla fine del periodo di osservazione.

La prima causa di sospensione del trattamento è risultata essere la neutropenia di grado CTCAE > 2 (8 pazienti, pari al 22% della popolazione, hanno manifestato neutropenia G3, mentre 6 pazienti, pari al 16% della popolazione, hanno

manifestato neutropenia G4), la quale ha richiesto una sospensione del trattamento in 14 pazienti (38%), seguita da stati febbrili non farmaco-correlati, anemia di grado G3 (2 pz, 5%), ipertransaminasemia di grado G3 in 3 pazienti (9%) e di grado G4 in 2 pazienti (5%), diarrea di grado G3 (1 pz, 3%) e motivi personali.

Tuttavia, si sono registrati anche aumenti di dose rispetto al primo ciclo in 10 pazienti (27%), benché 3 di questi siano andati poi incontro ad una riduzione di dose.

Abbiamo osservato un'incidenza di neutropenia del 65%, pari a 24 pazienti. L'incidenza di neutropenia di grado > 2 è risultata essere del 38%, suddivisa tra 8 pazienti che hanno manifestato neutropenia G3 (22%) e 6 pazienti che hanno manifestato neutropenia G4 (16%). Le interruzioni dovute a neutropenia di grado G3 (8 pazienti, 22%) e G4 (6 pazienti, 16%) hanno avuto durata mediana di 8 gg e durata media di 10,2 giorni, non comportando in generale la perdita di più di un ciclo di trattamento.

La nausea si è manifestata con un'incidenza del 49%, pari a 18 pazienti. L'astenia è stata rilevata in 20 pazienti, in nessun caso di grado CTCAE > 2 (54%). La diarrea è stata rilevata in 12 pazienti (32%), con 1 paziente che ha avuto un episodio di grado G3 (3%).

Altri eventi avversi con incidenza significativa sono risultati essere il vomito (5%) e l'alopecia (35%).

Particolare attenzione, nel nostro studio, è stata riservata all'insorgenza di ipertransaminasemia, manifestatasi in 11 pazienti (29%), e caratterizzata in 5 pazienti (14%) da grado CTCAE > 2, con 3 pazienti che hanno manifestato ipertransaminasemia G3 (9%) e 2 pazienti che hanno manifestato ipertransaminasemia G4 (5%). Occorre sottolineare come 2 pazienti siano andati incontro a interruzione del trattamento con Sacituzumab Govitecan per l'insorgere di ipertransaminasemia di grado G4.

Eventi avversi meno comuni rilevati nella popolazione hanno compreso parestesie (1), mucosite (1), cistiti (1), iperkaliemia (1) e iponatriemia (1), pirosi gastrica (1), innalzamento di amilasi e lipasi (1), artralgie (1) e mialgie (1). Tali eventi sono risultati tutti di grado G1.



	Popolazione totale	HR+/HER 2+	TNBC
<b>INTERV. DIAGNOSI-RECIDIVA (mesi)</b>			
Mediana	34	75	25
Media (deviazione standard)	56,9 (61,8)	73,6 (49)	46,6 (66,4)
Q1	18	25	16,75
Q3	78	106	55,5
Q4	304	188	304
<b>INTERV. RECIDIVA-INIZIO ADC (mesi)</b>			
Mediana	18,5	NA	NA
Media (deviazione standard)	23,4 (18)	NA	NA
Q1	5,5	NA	NA
Q3	38	NA	NA
Q4	68	NA	NA
<b>CICLI DI ADC SOMMINISTRATI</b>			
Mediana	5	6	5
Media (deviazione standard)	7,6 (5,6)	7,3 (5,0)	7,7 (6,0)
Q1	4	4	4
Q3	9,5	9,75	8
Q4	23	19	23
<b>INTERV. INIZIO ADC-STOP/FINE</b>			
Mediana	4	4	4
Media (deviazione standard)	5,2 (4,4)	5,2 (3,3)	6,6 (5,3)
Q1	3	3	3
Q3	7	6,5	10,5
Q4	19	12	19
<b>PFS</b>			
mPFS	3	NA	NA
Media (deviazione standard)	4,6 (4,2)	NA	NA
Q1	3	NA	NA
Q3	6	NA	NA
Q4	19	NA	NA
<b>OS</b>			
mOS	7,5	NA	NA
Media (deviazione standard)	8,8 (4,7)	NA	NA
Q1	5,5	NA	NA
Q3	11,5	NA	NA
Q4	23	NA	NA

**Tabella III: risultati**

## 5. DISCUSSIONE

Il TNBC rappresenta, ad oggi, il sottotipo di carcinoma mammario a prognosi più sfavorevole, caratterizzato da un'armamentario terapeutico più ristretto rispetto agli altri sottotipi di carcinoma mammario. Tuttavia, negli ultimi anni, abbiamo assistito a progressivi avanzamenti terapeutici, inclusa l'introduzione del nuovo ADC anti-TROP2 sacituzumab govitecan

L'obiettivo primario di questo studio osservazionale retrospettivo era la valutazione del profilo di sicurezza e di efficacia di una strategia terapeutica di recente introduzione nella pratica clinica, basata sull'impiego dell'ADC anti-Trop2 Sacituzumab Govitecan nell'ambito di un contesto real-world.

Un dato di grande interesse riguarda la sicurezza di Sacituzumab Govitecan in uno scenario real-world. Infatti, benchè gli anticorpi monoclonali permettano, in linea teorica, di ampliare l'indice terapeutico della chemioterapia, i profili di sicurezza di questi agenti nell'ambito dei trial regolatori e di evidenze real-world sono risultati essere meno confortanti rispetto all'atteso.

Nell'ambito del nostro studio real-world, non sono emersi segnali di tossicità distinti rispetto a quanto emerso nell'ambito dello studio regolatorio ASCENT. In particolare, la neutropenia conferma essere l'evento avverso più comune anche nell'ambito dello specifico scenario di real-world del nostro studio, seguita da astenia, diarrea, nausea e vomito.

Tuttavia, relativamente al rischio emetogeno di Sacituzumab Govitecan, i tassi di nausea e vomito nell'ambito del nostro studio sono risultati essere inferiori rispetto a quanto registrato nello studio ASCENT. Tale risultato potrebbe essere giustificato dal fatto che l'utilizzo del farmaco in uno scenario real-world beneficia di una curva di apprendimento tale da permettere di aumentarne la maneggevolezza, con implementazione di protocolli di premedicazione antiemetica più incisivi rispetto a quanto previsto dal protocollo dello studio regolatorio.

Tale considerazione trova ulteriore riscontro dall'osservazione di una minore incidenza di eventi avversi di grado severo rispetto a quanto osservato nello studio ASCENT.

In questo contesto, cenno a parte merita l'insorgenza di neutropenia febbrile. Infatti, nonostante nell'ambito del nostro studio l'incidenza di neutropenia severa (inclusa neutropenia febbrile) sia stato del 38%, questo non ha determinato in nessun caso necessità di discontinuazione definitiva del trattamento.

Una corretta gestione con follow up ravvicinati, somministrazione di G-CSF nei pazienti a rischio e dopo eventuali episodi di neutropenia rilevati, nonché una attenta prevenzione delle neutropenie febbrili e una accurata scelta della dose da somministrare, nonché di eventuali riduzioni o aumenti della stessa, possono ridurre notevolmente il rischio di complicazioni severe e interruzioni di terapia.

Analogamente, una corretta premedicazione personalizzata e una accurata gestione degli eventi avversi al loro esordire possono ridurre notevolmente la necessità di sospensioni e riduzioni di dose, garantendo una miglior compliance e di conseguenza un maggior beneficio clinico per il paziente. Infatti, in ASCENT, la riduzione di dose e la sospensione del trattamento per eventi avversi di grado G3-G4 hanno dimostrato una riduzione degli endpoint di mPFS e mOS statisticamente significativa. (29).

Nell'ambito del nostro studio, la mPFS è risultata essere 3 mesi, mentre la mOS è risultata essere 7,5 mesi, pertanto sostanzialmente in linea con quanto osservato nell'ambito dello studio registrativo ASCENT.

Nell'ambito delle analisi di sottopopolazione il fenotipo di carcinoma mammario all'esordio non è sembrato correlare con significative differenze di mPFS, tasso di interruzione di trattamento o eventi avversi, rendendo conto dell'omogeneità di comportamento clinico del TNBC in fase metastatica, a prescindere da quale esordio abbia caratterizzato la paziente.

Si può segnalare, a tal proposito, come la popolazione esordita come HR+/HER2+ presenti una recidiva di malattia più tardiva, ma qualora tale recidiva si presenti sotto forma di TNBC, come nella popolazione del nostro studio, il comportamento clinico della patologia vada a sovrapporsi con quello delle pazienti esordite come tali.

Gli eventi avversi, invece, così come le conseguenti sospensioni e interruzioni di trattamento, si sono verificati nella sottopopolazione TNBC e HR+/HER2+ con incidenze sovrapponibili.

E' pertanto fondamentale in sede di recidiva la corretta ricaratterizzazione delle pazienti come mTNBC, a prescindere da quale fosse l'istotipo d'esordio.

I principali limiti del nostro studio sono sia intrinseci alla sua natura di trial osservazionale retrospettivo, dunque non randomizzato, sia dovuti alla scarsa numerosità campionaria, giustificata dalla natura monocentrica dello studio stesso. La differente condizione di partenza delle pazienti componenti la coorte ha certamente influito nel determinare i risultati di mPFS e mOS, inferiori rispetto a quelli rilevati dal trial randomizzato ASCENT, probabilmente per il maggior numero di pazienti in gravi condizioni cliniche all'inizio del trattamento con Sacituzumab Govitecan.

Di contro, la natura osservazionale e monocentrica del nostro trial ha permesso di seguire approfonditamente una coorte di pazienti, ricavando dati su ogni aspetto della loro gestione clinica e terapeutica ed escludendo, in fase di reclutamento, pazienti le cui caratteristiche non fossero in linea con quelle decise in fase di disegno dello studio, oppure dubbi o incompleti, ottenendo una riduzione dei bias e una maggiore completezza dei dati raccolti.

Inoltre, la natura real-world dello studio ha certamente permesso di ricavare dati rappresentativi al meglio la condizione clinica e terapeutica delle pazienti che ogni giorno si presentano all'attenzione del clinico, con la loro disomogeneità e la loro complessità.

## 6. CONCLUSIONI

All'attuale stato della ricerca, il TNBC rappresenta una sfida non solo prognostica e di trattamento, essendo ancora, ad oggi, il più infausto istotipo di carcinoma mammario diagnosticato, ma anche di ricerca di base e di ricerca clinica. La necessità di comprenderne i meccanismi molecolari, complessi e stratificati, e le peculiarità biologiche rende conto dell'importante sforzo di ricerca oggi destinato a questa neoplasia.

Sino ad oggi, la scarsa conoscenza delle peculiarità molecolari del TNBC ha sostanzialmente limitato gli approcci terapeutici e compromesso l'aspettativa di vita delle pazienti affette, rendendo complesso sviluppare farmaci target adeguati al trattamento.

Pertanto, le nuove ricerche sull'antigene di superficie Trop2 e sulle sue potenzialità di veicolare un farmaco efficace nell'indurre l'apoptosi della cellula tumorale, e il conseguente sviluppo e approvazione all'uso clinico di Sacituzumab Govitecan hanno aperto nuove e interessanti prospettive su un ampio settore di ricerca clinica ancora poco esplorato.

La necessità di confermare l'efficacia e il profilo di sicurezza di Sacituzumab Govitecan in un contesto di real-world, privo di quella selezione a monte dei pazienti tipica degli studi randomizzati, è alla base del nostro studio. La valutazione del farmaco in una popolazione eterogenea, caratterizzata da diversi esordi di malattia e diversa storia clinica ma accomunate dalla diagnosi di TNBC e dallo stadio metastatico, ci ha permesso di valutare e confermare gli endpoint oggetto di ricerca.

L'efficacia del farmaco risulta infatti confermata dalle rilevazioni di mPFS e di mOS, inferiori a quelle dei grandi trials randomizzati ma statisticamente significative. Sacituzumab Govitecan si è mostrato in grado di indurre solo limitate remissioni di malattia, ma ha dimostrato significativa efficacia nel prolungare l'intervallo libero da progressione e, in generale, la sopravvivenza delle pazienti.

La sicurezza di Sacituzumab Govitecan, inoltre, è risultata soddisfacente. L'incidenza di effetti collaterali e di eventi avversi si è confermata in linea con

quella dei trials randomizzati e degli studi di real-world, e l'incidenza di eventi avversi severi (grado CTCAE > 2) è risultata persino inferiore, grazie alla corretta gestione della premedicazione secondo protocolli collaudati e all'attento follow up del paziente. L'effetto collaterale più comune, tuttavia, rimane la neutropenia, con un significativo tasso di eventi di grado CTCAE > 2 (8 eventi di grado G3, pari al 22% della popolazione, e 6 eventi di grado G4, pari al 16% della popolazione). Tale complicanza non è da sottovalutare, trattandosi di un evento dalle possibili ripercussioni cliniche severe (ciononostante, il tasso di incidenza di neutropenia febbrile è risultato basso) e che può necessitare di sospensione del trattamento sino a risalita dei valori della conta neutrofila.

Nonostante il significativo tasso di sospensioni del trattamento (20 pazienti, 54%), tuttavia, le interruzioni dovute ad eventi avversi sono state poche (3 pazienti, 9%), grazie alla gestione efficace degli eventi avversi al loro esordio e alla corretta impostazione della premedicazione.

E' fondamentale sottolineare la stretta correlazione tra compliance ed efficacia terapeutica. Sia gli studi randomizzati che quelli in real-world hanno mostrato migliori valori di mPFS e di mOS nei pazienti che hanno avuto meno sospensioni di trattamento dovute ad eventi avversi.

Le prospettive future per la terapia del TNBC vedono, ad oggi, in prima linea la terapia target. La scoperta di nuovi bersagli molecolari, insieme alla migliore comprensione della biologia del tumore e delle pathways metaboliche ad esso associate porterà allo sviluppo di sempre nuovi farmaci in grado, come e più di Sacituzumab Govitecan, di migliorare la gestione clinica e la prognosi di una malattia dall'esito ancora infausto. Il nostro studio ha mostrato, insieme ai grandi trial randomizzati di approvazione e agli altri studi di real-world eseguiti in precedenza, le potenzialità di un approccio mirato su bersagli molecolari iperespressi dalla neoplasia, e dalla collaborazione tra ricerca di base e ricerca clinica si genereranno le linee terapeutiche del futuro, con l'obiettivo finale di portare la prognosi del TNBC a sovrapporsi con quella degli istotipi a prognosi più favorevole.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63.
2. I numeri del cancro in Italia 2022. AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* gennaio 2023;73(1):17–48.
4. Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI). Cancro alla mammella: rischio di recidive anche dopo 20 anni dalla prima diagnosi [Internet]. AOGOI; 2017 Nov 24 [cited 2024 Aug 23]. Available from: <https://www.aogoi.it/notiziario/archivio-news/cancro-mammella-recidive/>.
5. Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C, et al. Tumoral heterogeneity of breast cancer. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 dicembre 2016;74(6):653–60.
6. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology (Phila).* febbraio 2017;49(2):111–9.
7. Zhang X. Molecular Classification of Breast Cancer: Relevance and Challenges. *Arch Pathol Lab Med.* 1 gennaio 2023;147(1):46–51.
8. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health.* aprile 2015;11(2):59–66.
9. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 agosto 1999;96(16):9212–7.
10. Dias K, Dvorkin-Gheva A, Hallett RM, Wu Y, Hassell J, Pond GR, et al. Claudin-Low Breast Cancer; Clinical & Pathological Characteristics. *PloS One.* 2017;12(1):e0168669.

11. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* luglio 2011;121(7):2750–67.
12. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PloS One.* 2016;11(6):e0157368.
13. Schettini F, Pascual T, Conte B, Chic N, Brasó-Maristany F, Galván P, et al. HER2-enriched subtype and pathological complete response in HER2-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* marzo 2020;84:101965.
14. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res.* ottobre 2018;8(5):1483–507.
15. MacDonald I, Nixon NA, Khan OF. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Current Curative Intent Therapies. *Curr Oncol Tor Ont.* 7 luglio 2022;29(7):4768–78.
16. Liu Y, Hu Y, Xue J, Li J, Yi J, Bu J, et al. Advances in immunotherapy for triple-negative breast cancer. *Mol Cancer.* 2 settembre 2023;22(1):145.
17. Bergin ART, Loi S. Triple-negative breast cancer: recent treatment advances. *F1000Research.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1342.
18. Sacituzumab Govitecan. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [citato 9 maggio 2024]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589601/>
19. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 7 luglio 2022;387(1):9–20.



20. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. *Ann Oncol*. 1 dicembre 2021;32(12):1475–95.
21. Fu Z, Li S, Han S, Shi C, Zhang Y. Antibody drug conjugate: the «biological missile» for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 22 marzo 2022;7(1):93.
22. Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. *Drugs*. luglio 2020;80(10):1019–25.
23. Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. *The Oncologist*. ottobre 2021;26(10):827–34.
24. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves sacituzumab govitecan-hziy for HR-positive breast cancer [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2023 Feb 3 [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-sacituzumab-govitecan-hziy-hr-positive-breast-cancer>.
25. Tecnomedicina. La Commissione Europea approva sacituzumab govitecan nel carcinoma mammario metastatico HR+/HER2- pretrattato [Internet]. 2023 Feb 22 [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://www.tecnomedicina.it/la-commissione-europea-approva-sacituzumab-govitecan-nel-carcinoma-mammario-metastatico-hr-her2-pretrattato/>.
26. European Medicines Agency. Trodelvy: EPAR - Product Information [Internet]. 2023 Apr 27 [cited 2024 Sep 26]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_it.pdf).
27. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 22 aprile 2021;384(16):1529–41.

28. 81. CTCAE v5.0. Protocol Development | CTEP. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). 2023. Available at [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60).
29. Rugo HS, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Bardia A, Hurvitz SA, et al. Safety analyses from the phase 3 ASCENT trial of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 29 agosto 2022;8(1):98.
30. Hanna D, Merrick S, Ghose A, Devlin MJ, Yang DD, Phillips E, et al. Real world study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer in the United Kingdom. *Br J Cancer*. giugno 2024;130(12):1916–20.
31. Kalinsky K, Spring L, Yam C, Bhave MA, Ntalla I, Lai C, et al. Real-world use patterns, effectiveness, and tolerability of sacituzumab govitecan for second-line and later-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 21 giugno 2024;
32. Caputo R, Buono G, Piezzo M, Martinelli C, Cianniello D, Rizzo A, et al. Sacituzumab Govitecan for the treatment of advanced triple negative breast cancer patients: a multi-center real-world analysis. *Front Oncol*. 2024;14:1362641.

## *RINGRAZIAMENTI*

*Arrivati al termine di questo percorso di tesi, desidero ringraziare UNIPD e lo IOV padovano per la possibilità di ricerca offertami. Nello specifico, desidero ringraziare la dott.ssa Miglietta per l'opportunità di tesi concessami, e il dott. Giarratano per l'assistenza costante, la gentilezza e la disponibilità.*

*Ho sempre avuto chiara l'idea di dedicarmi all'oncologia, e la possibilità di essere accettato come tesista in un centro di eccellenza come lo IOV, sotto la responsabilità didattica di una università storica e prestigiosa come UNIPD e di docenti competenti e appassionati è stata un'esperienza di vita e professionale unica e irripetibile.*

*Ringrazio la mia famiglia per il supporto costante, i miei genitori Renzo e Roberta, mia nonna Rosanna e tutti gli altri per l'aiuto e il sostegno ricevuto in questi sei anni impegnativi e lunghi, anche quando non si riusciva a immaginarne facilmente la fine.*

*Ringrazio i pazienti del nostro studio. Che possiate vivere felici, e che chi non c'è più, trovi la pace e riceva dalla scienza, baluardo infallibile del progresso umano, la giustizia e il senso che la malattia ha strappato dalle loro dita. Che ogni giorno ci possa avvicinare alla realizzazione di un mondo senza dolore.*

*Ringrazio i miei amici di Padova e non, nello specifico, un grazie speciale a Matteo per il supporto in quest'ultimo, lungo e difficile anno accademico. Sarai sempre il mio fornitore quotidiano di casi clinici.*

*Ringrazio Claudia, Angelica, Giacomo, Federico, e tutti gli amici che mi hanno accolto nel loro gruppo in questi anni di università, e gli auguro di NON essere mai miei pazienti.*

*Ringrazio Benedetto, la persona speciale che ho conosciuto il primo giorno della mia nuova vita. Amicus certus in re incerta cernitur.*

*Ringrazio Filippo, una delle persone più cocciute e più profonde che conosca.*

*E infine ringrazio Alessandro, il fratello che mi sono scelto dodici anni fa.*