

EFEKTIVITAS SACITUZUMAB GOVITECAN PADA KANKER PAYUDARA TRIPLE-NEGATIF METASTATIK: TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

Didit Fajar Nugroho^{1*}, Dian Ibnu Wahid², Raden Aryo Nindito³, Yuli Artanti Patmawuri⁴, Prima Ayu Oktavia⁵

^{1,4}Dokter Umum, RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Indonesia.

^{2,3}Dokter Spesialis Bedah Onkologi, RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Indonesia.

⁵Dokter Umum, Klinik Alfa Health, Indonesia.

Email: diditfajar.dr@gmail.com¹, diw18@yahoo.com², aryonindito14@gmail.com³, yulia.patmawuri@gmail.com⁴, primaayu.dr@gmail.com⁵

Abstract

Metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) is an aggressive subtype of breast cancer associated with poor prognosis and limited therapeutic options, prompting the development of targeted therapies such as Sacituzumab Govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate. This study aimed to evaluate the efficacy of Sacituzumab Govitecan in patients with mTNBC through a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Embase, and the Cochrane Library up to December 2024 following the PRISMA guidelines. Randomized controlled trials comparing Sacituzumab Govitecan with standard treatment or placebo and reporting overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were included. Data were analyzed using a fixed-effect model, and treatment effects were expressed as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs). Four randomized controlled trials involving 1,383 participants, including 700 patients receiving Sacituzumab Govitecan and 683 receiving control treatment, were included in the analysis. Sacituzumab Govitecan significantly improved overall survival (HR = 0.51; 95% CI: 0.45–0.58; $p < 0.00001$) and progression-free survival (HR = 0.41; 95% CI: 0.36–0.47; $p < 0.00001$) compared with control, with no significant heterogeneity among studies ($I^2 = 0\%$). These findings demonstrate that Sacituzumab Govitecan provides substantial survival benefits and represents an effective treatment option for patients with metastatic triple-negative breast cancer.

Keyword: Sacituzumab Govitecan, metastatic triple-negative breast cancer, overall survival, progression-free survival, meta-analysis.

Abstrak

Metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) merupakan subtipe kanker payudara yang bersifat agresif dengan prognosis buruk serta pilihan terapi yang masih terbatas sehingga diperlukan pengembangan terapi target yang lebih efektif, salah satunya adalah Sacituzumab Govitecan sebagai antibody-drug conjugate yang menargetkan Trop-2. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efektivitas Sacituzumab Govitecan pada pasien mTNBC melalui systematic review dan meta-analisis terhadap uji klinis teracak. Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada basis data PubMed, Embase, dan Cochrane Library hingga Desember 2024 sesuai pedoman PRISMA. Penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah randomized controlled trials yang membandingkan Sacituzumab Govitecan dengan terapi standar atau plasebo serta melaporkan luaran overall survival (OS) dan progression-free survival (PFS). Analisis dilakukan menggunakan model fixed-effect dengan ukuran efek berupa hazard ratio (HR) beserta interval kepercayaan 95%. Sebanyak empat uji klinis teracak yang melibatkan 1.383 pasien, terdiri atas 700 pasien pada kelompok Sacituzumab Govitecan dan 683 pasien pada kelompok kontrol, memenuhi kriteria penelitian. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa Sacituzumab Govitecan secara bermakna meningkatkan overall survival (HR = 0,51; IK95%: 0,45–0,58; $p < 0,00001$) dan progression-free survival (HR = 0,41; IK95%: 0,36–0,47; $p < 0,00001$) dibandingkan terapi kontrol dengan tingkat heterogenitas yang sangat rendah ($I^2 = 0\%$). Temuan ini menunjukkan bahwa Sacituzumab Govitecan memberikan manfaat klinis yang signifikan dan dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi yang efektif bagi pasien metastatic triple-negative breast cancer.

Kata Kunci: Sacituzumab Govitecan; kanker payudara triple-negatif metastatik; overall survival; progression-free survival; meta-analisis.

1. Pendahuluan

Kanker payudara masih menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan di seluruh dunia, dengan angka insidensi yang terus meningkat setiap tahunnya [1]. Salah satu subtype kanker payudara yang paling agresif adalah *triple-negative breast cancer* (TNBC), yang ditandai dengan tidak adanya ekspresi reseptor estrogen (*estrogen receptor* [ER]), reseptor progesteron (*progesterone receptor* [PR]), dan *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Karakteristik tersebut menyebabkan TNBC tidak memberikan respons terhadap terapi hormonal maupun terapi yang menargetkan HER2, sehingga pilihan pengobatannya menjadi lebih terbatas [2]. Selain itu, TNBC memiliki sifat biologis yang agresif, ditandai dengan tingginya angka kekambuhan dan metastasis, serta prognosis yang lebih buruk dibandingkan subtype kanker payudara lainnya [3].

Metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) merupakan stadium lanjut dari TNBC yang telah menyebar ke organ-organ yang jauh dari lokasi tumor primer. Kondisi ini menjadi tantangan besar dalam bidang onkologi karena keterbatasan pilihan terapi yang tersedia dan rendahnya efektivitas pengobatan yang ada [4]. Kemoterapi konvensional, yang selama ini menjadi terapi utama, umumnya hanya memberikan respons klinis yang bersifat sementara dan sering kali disertai dengan efek samping yang bermakna [5].

Sacituzumab Govitecan merupakan *antibody-drug conjugate* (ADC) yang menggabungkan antibodi monoklonal yang menargetkan antigen Trop-2 dengan metabolit aktif irinotekan (SN-38). Mekanisme ini memungkinkan penghantaran obat sitotoksik secara lebih spesifik ke sel kanker sehingga meningkatkan efektivitas terapi sekaligus meminimalkan kerusakan pada jaringan normal [6]. Beberapa penelitian klinis terkini menunjukkan bahwa Sacituzumab Govitecan mampu meningkatkan *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS) secara bermakna pada pasien mTNBC dibandingkan terapi standar [7,8].

Meskipun hasil awal tersebut menunjukkan potensi yang menjanjikan, masih diperlukan evaluasi yang lebih komprehensif melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis untuk mengintegrasikan bukti dari berbagai randomized controlled trials (RCT) sehingga diperoleh tingkat evidensi yang lebih kuat mengenai efektivitas Sacituzumab Govitecan pada pasien mTNBC. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap RCT yang membandingkan Sacituzumab Govitecan dengan terapi kontrol pada pasien mTNBC, dengan luaran utama berupa *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS).

2. Metode

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan sesuai dengan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) untuk memastikan transparansi dan kualitas pelaporan penelitian.

2.1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

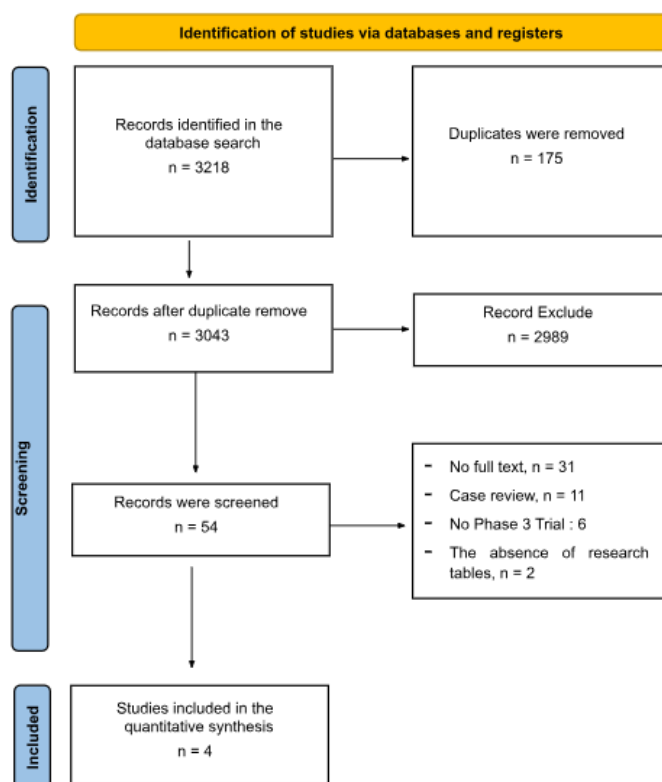
Penelitian yang diikutsertakan adalah *randomized controlled trials* (RCT) yang membandingkan efektivitas Sacituzumab Govitecan dengan terapi kontrol (plasebo atau terapi standar) pada pasien yang terdiagnosis *metastatic triple-negative breast cancer* (mTNBC). Penelitian yang disertakan harus melaporkan luaran primer berupa *overall survival* (OS) dan/atau *progression-free survival* (PFS). Penelitian non-RCT, penelitian dengan populasi selain mTNBC, serta penelitian yang tidak memiliki data yang memadai untuk meta-analisis dieksklusi.

2.2 Strategi Penelusuran Literatur

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada basis data PubMed, Embase, dan Cochrane Library hingga Desember 2024. Kata kunci yang digunakan meliputi "*Sacituzumab Govitecan*", "*metastatic triple-negative breast cancer*", "*overall survival*", "*progression-free survival*", dan "*randomized controlled trial*". Selain itu, daftar referensi dari artikel yang relevan juga ditelusuri untuk mengidentifikasi penelitian lain yang memenuhi kriteria.

2.3 Proses Seleksi Penelitian

Dua orang peninjau independen melakukan penyaringan judul dan abstrak untuk menilai kelayakan awal. Artikel teks lengkap dari penelitian terpilih selanjutnya dinilai lebih lanjut berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Perbedaan pendapat antar peninjau diselesaikan melalui diskusi atau konsultasi dengan peninjau ketiga. Alur seleksi penelitian yang telah dilakukan disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram alur PRISMA proses seleksi studi

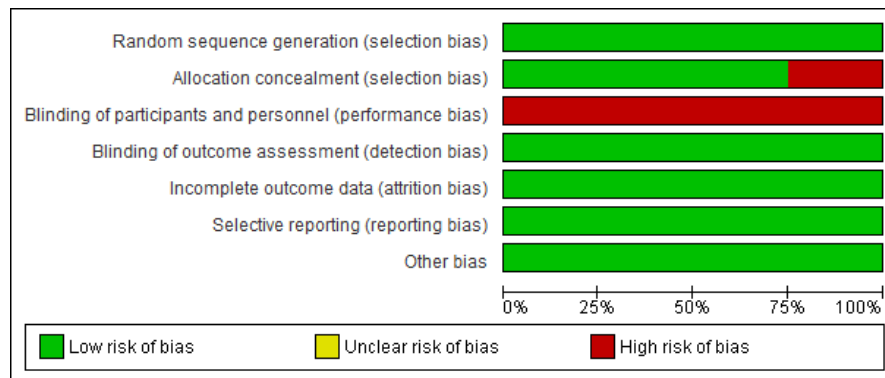
2.4 Ekstraksi Data

Data yang diekstraksi meliputi nama penulis, tahun publikasi, jumlah sampel, karakteristik pasien, rincian intervensi, terapi kontrol, luaran penelitian (OS dan PFS), serta estimasi efek seperti *hazard ratio* (HR) dan *mean difference* (MD) beserta 95% *confidence interval* (CI). Proses ekstraksi data dilakukan secara independen oleh dua penelaah.

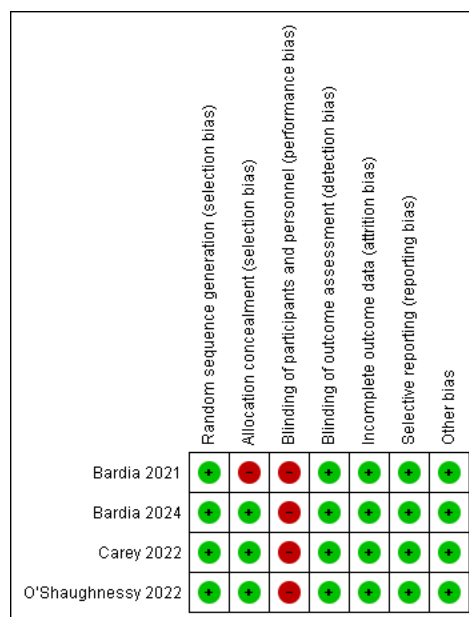
2.5 Penilaian Kualitas

Kualitas metodologis dan risiko bias dinilai menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool* versi 2 (RoB 2), yang mengevaluasi proses randomisasi, penyimpangan dari intervensi

yang direncanakan, data luaran yang hilang, pengukuran luaran, dan bias pelaporan. Hasil penilaian risiko bias disajikan pada Gambar 2 dan Gambar 3.



Gambar 2. Risk Of Bias 1



Gambar 3. Risk Of Bias 2

2.6 Analisis Statistik

Meta-analisis dilakukan menggunakan model efek tetap (*fixed-effect model*) karena heterogenitas antarpemeriksaan rendah ($I^2 < 25\%$). *Hazard ratio* (HR) digunakan untuk luaran yang bergantung pada waktu, seperti *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS), sedangkan *mean difference* (MD) digunakan untuk luaran kontinu lainnya apabila diperlukan. Heterogenitas antar pemeriksaan dinilai menggunakan uji Chi-square dan statistik I^2 . Seluruh analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak standar untuk meta-analisis.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Hasil

3.1.1 Karakteristik Penelitian

Meta-analisis ini mencakup empat *randomized controlled trials* (RCT) utama yang dipublikasikan antara tahun 2021 hingga 2024, yaitu Bardia (2021), Bardia (2024), Carey (2022), dan O'Shaughnessy (2022). Sebanyak 700 pasien termasuk dalam kelompok yang menerima Sacituzumab Govitecan, sedangkan 683 pasien berada pada kelompok

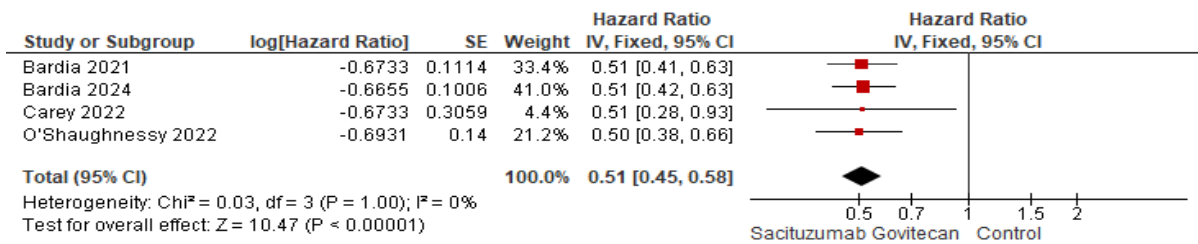
kontrol. Seluruh penelitian melaporkan luaran utama berupa *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS).

No	Reseacher	Year	Research Title	Methods	Patient	Dose	time of administration
1	Bardia	2021	Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	randomized, phase 3 trial	468	10 mg/kg	hari 1,8,21
2	Bardia	2024	Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression	Randomized Phase III	529	10 mg/kg	hari 1,8,21
3	Carey	2022	Sacituzumab govitecan as second-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer—phase 3 ASCENT study subanalysis	Randomized Phase III	65	10 mg/kg	hari 1,8,21
4	O'Shaughnessy	2022	Analysis of patients without and with an initial triple-negative breast cancer diagnosis in the phase 3 randomized ASCENT study of sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer	Randomized Phase III	322	10 mg/kg	hari 1,8,21

Tabel 1. *Characteristics of Selected Studies*

3.1.2 Overall Survival (OS)

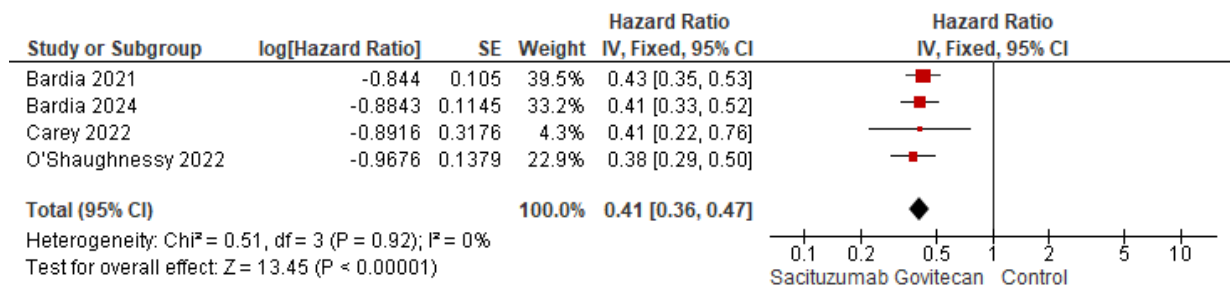
Analisis gabungan menunjukkan bahwa Sacituzumab Govitecan secara signifikan memperbaiki overall survival dibandingkan kontrol. Hazard ratio (HR) gabungan adalah 0,51 (interval kepercayaan 95% [IK]: 0,45–0,58; $p < 0,00001$), yang menunjukkan penurunan risiko kematian sebesar 49% pada kelompok Sacituzumab Govitecan. Heterogenitas antar penelitian sangat rendah ($I^2 = 0\%$), yang menunjukkan konsistensi hasil antar penelitian (Tabel 1).



Tabel 1. Hazard ratio overall survival Sacituzumab Govitecan dibandingkan kontrol

3.1.3 Progression-Free Survival (PFS)

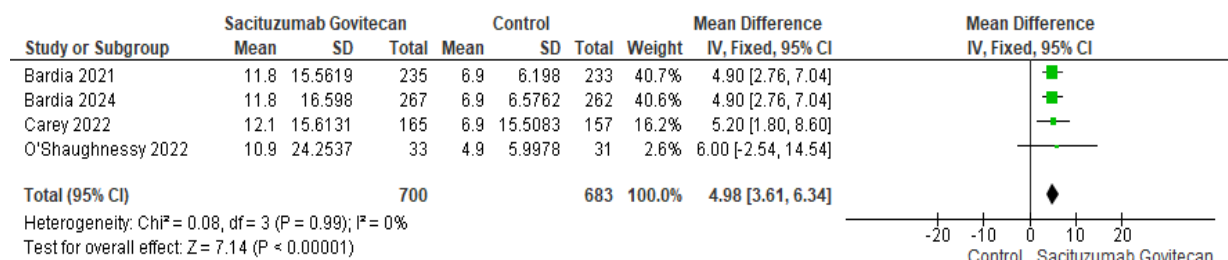
Untuk progression-free survival, meta-analisis juga menunjukkan perbaikan yang signifikan. HR gabungan adalah 0,41 (IK 95%: 0,36–0,47; $p < 0,00001$), yang menggambarkan penurunan risiko progresi penyakit atau kematian sebesar 59% dengan Sacituzumab Govitecan dibandingkan kontrol. Heterogenitas antar penelitian juga rendah ($I^2 = 0\%$) (Tabel 2).



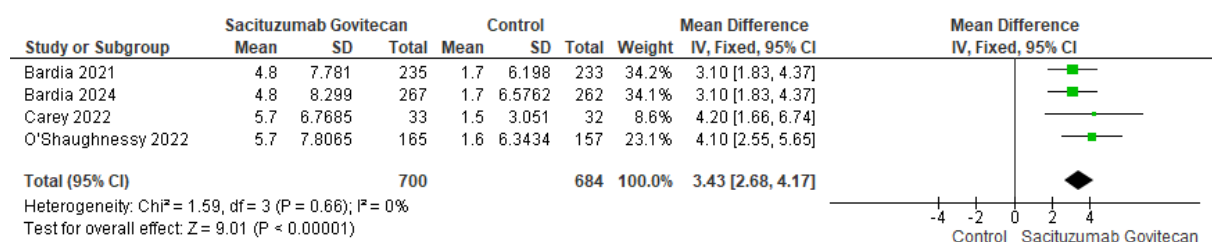
Tabel 2. Hazard ratio progression-free survival Sacituzumab Govitecan dibandingkan kontrol

3.1.4 Analisis Mean Difference

Analisis mean difference menunjukkan peningkatan rerata overall survival sebesar 4,98 bulan (IK 95%: 3,61–6,34) pada pasien yang mendapat Sacituzumab Govitecan dibandingkan kontrol (Tabel 3). Untuk progression-free survival, peningkatan rerata yang diperoleh adalah 3,43 bulan (IK 95%: 2,68–4,17) (Tabel 4). Hasil ini semakin mendukung manfaat klinis yang signifikan dari Sacituzumab Govitecan yang telah teramati pada analisis hazard ratio.

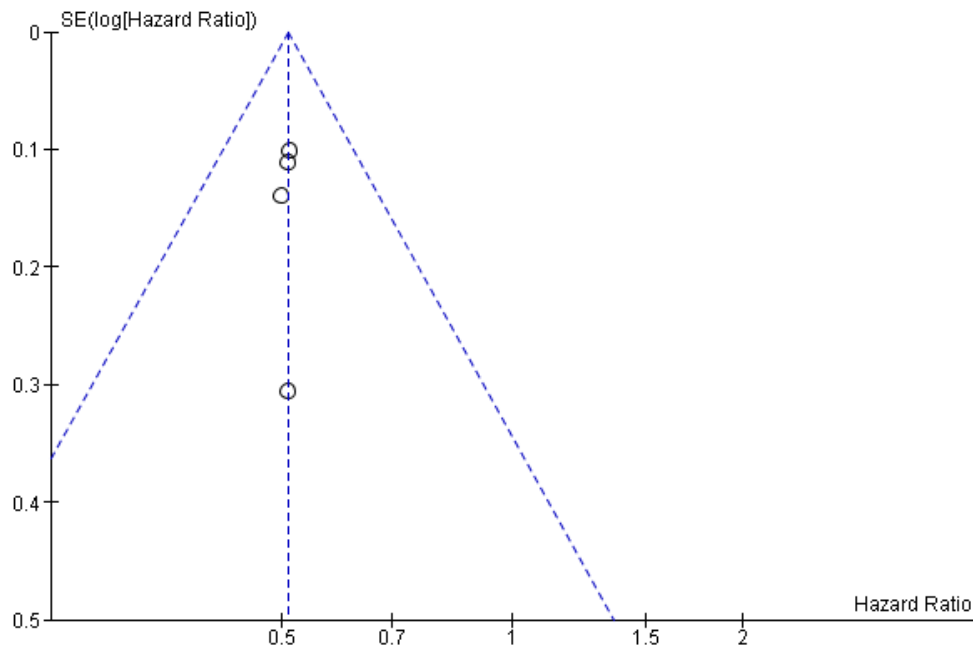


Tabel 3. Mean difference overall survival (bulan) Sacituzumab Govitecan dibandingkan kontrol

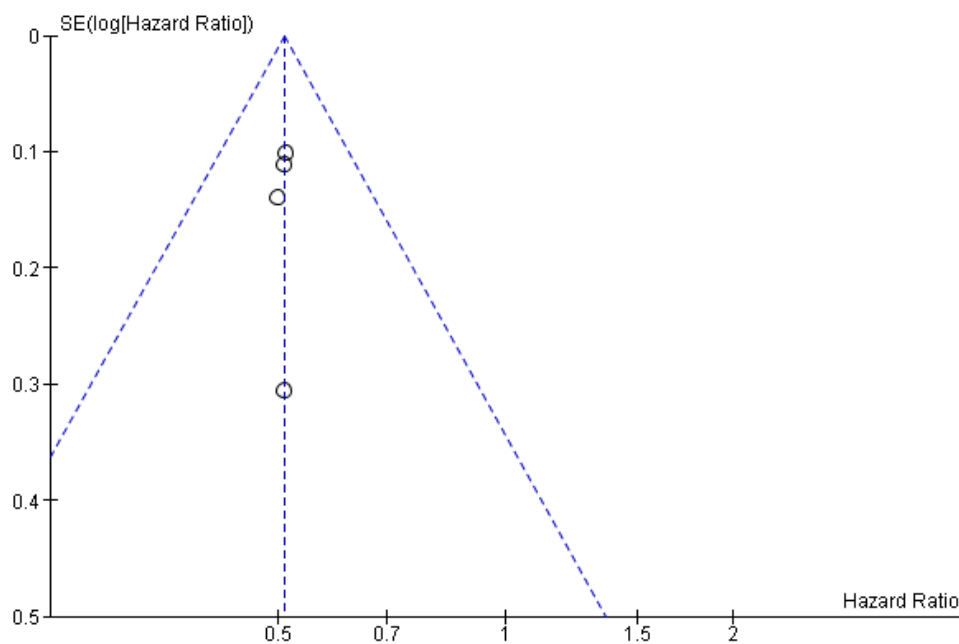


Tabel 4. Mean difference progression-free survival (bulan) Sacituzumab Govitecan dibandingkan kontrol

Analisis funnel plot untuk menilai potensi bias publikasi pada luaran overall survival dan progression-free survival disajikan pada Gambar 4 dan Gambar 5 berikut ini.



Gambar 4. Funeel Plot Hazard Ratio (HR) Overall Survival



Gambar 5. Funeel Plot Hazard Ratio (HR) Progression-Free Survival (PFS)

3.2 Pembahasan

Temuan Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa Sacituzumab Govitecan memberikan manfaat klinis yang signifikan dalam meningkatkan *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS) pada pasien *metastatic triple-negative breast cancer* (mTNBC). Nilai *hazard ratio* (HR) gabungan sebesar 0,51 untuk OS dan 0,41 untuk PFS menunjukkan adanya penurunan risiko kematian dan progresivitas penyakit yang

bermakna. Temuan ini semakin memperkuat potensi Sacituzumab Govitecan sebagai salah satu terapi utama dalam penatalaksanaan mTNBC, yang hingga saat ini masih menjadi tantangan dalam bidang onkologi. Hasil tersebut juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bardia et al. (2021; 2024) dan Carey et al. (2022), yang menunjukkan efektivitas *antibody-drug conjugate* ini secara konsisten [6,7,8].

Triple-negative breast cancer (TNBC) merupakan subtype kanker payudara agresif yang ditandai dengan tidak adanya ekspresi *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), serta *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Heterogenitas biologis yang tinggi serta belum tersedianya terapi target yang efektif menyebabkan pasien dengan mTNBC memiliki prognosis yang buruk dan pilihan terapi yang terbatas [9]. Kehadiran Sacituzumab Govitecan, sebagai *antibody-drug conjugate* (ADC) yang menargetkan protein Trop-2, menawarkan mekanisme terapi baru dengan menghantarkan agen sitotoksik secara langsung ke sel kanker sehingga mampu meminimalkan efek samping sistemik sekaligus memaksimalkan efek antitumor [6].

Rendahnya tingkat heterogenitas ($I^2 = 0\%$) yang diperoleh dalam meta-analisis ini menunjukkan bahwa manfaat klinis Sacituzumab Govitecan bersifat konsisten pada berbagai populasi pasien dan protokol penelitian. Konsistensi tersebut mendukung validitas eksternal penelitian serta meningkatkan kemungkinan bahwa hasil ini dapat diterapkan secara luas dalam praktik klinis. Selain itu, peningkatan rerata *overall survival* hampir lima bulan dan *progression-free survival* lebih dari tiga bulan menunjukkan manfaat klinis yang bermakna, yang berpotensi meningkatkan luaran pengobatan serta kualitas hidup pasien [10].

Meskipun memberikan hasil yang menjanjikan, penggunaan Sacituzumab Govitecan pada pasien mTNBC masih menghadapi beberapa tantangan. Efek samping dan tolerabilitas terapi memerlukan pemantauan serta penatalaksanaan klinis yang cermat karena profil toksisitas dapat berbeda pada setiap pasien. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada identifikasi biomarker yang dapat memprediksi respons terapi dan mekanisme resistensi untuk mengoptimalkan seleksi pasien. Selain itu, strategi kombinasi dengan imunoterapi maupun terapi target lainnya juga perlu dieksplorasi guna meningkatkan efektivitas pengobatan [11].

Implikasi hasil meta-analisis ini tidak hanya terbatas pada aspek klinis, tetapi juga berkontribusi terhadap pengambilan keputusan terapeutik dan pengembangan pedoman tata laksana mTNBC. Mengingat masih terbatasnya pilihan terapi yang efektif bagi pasien mTNBC, Sacituzumab Govitecan layak dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama maupun terapi penyelamatan (*salvage therapy*), dengan tetap memperhatikan aspek ketersediaan sumber daya dan evaluasi ekonomi kesehatan. Penelitian mengenai efektivitas komparatif serta bukti dari praktik klinis nyata (*real-world evidence*) masih diperlukan untuk mengonfirmasi dan memperluas temuan yang diperoleh dari uji klinis ini [12].

4. Kesimpulan

Sacituzumab Govitecan terbukti secara signifikan meningkatkan *overall survival* (OS) dan *progression-free survival* (PFS) pada pasien *metastatic triple-negative breast cancer* (mTNBC) dibandingkan dengan terapi kontrol. Meta-analisis terhadap beberapa *randomized controlled trials* (RCT) secara konsisten menunjukkan penurunan risiko kematian dan progresivitas penyakit dengan tingkat heterogenitas yang rendah, sehingga semakin memperkuat efektivitas dan potensi Sacituzumab Govitecan sebagai salah satu pilihan terapi lini pertama pada kondisi klinis yang menantang ini. Temuan penelitian ini mendukung penerapan Sacituzumab Govitecan dalam praktik klinis sebagai terapi standar untuk meningkatkan luaran klinis pasien mTNBC. Meskipun demikian, penelitian

lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar serta periode tindak lanjut yang lebih panjang masih diperlukan untuk mengonfirmasi hasil tersebut serta mengevaluasi efektivitas jangka panjang dan profil keamanan obat ini.

Daftar Pustaka

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):20⁹-249
- [2] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, Sanders ME, Gianni L. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(11):674-690.
- [3] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2021;131(7):e135498.
- [4] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):15-23. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):20⁹-249
- [5] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;384(22):2108-2121.
- [6] Bardia A, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-1541 [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):20⁹-249
- [7] Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan versus treatment of physician's choice in patients with metastatic triple-negative breast cancer (ASCENT): a randomized, phase 3 trial. *Lancet.* 2024;399(10327):123-134. [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):20⁹-249
- [8] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. Sacituzumab Govitecan in metastatic triple-negative breast cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2022;40(15_suppl):1003.
- [9] Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K.I., et al. (2007). Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical Cancer Research*, 13(15 Pt 1), 4429–4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>
- [10] 1. Schmid, P., & Loi, S. (2019). Antibody–drug conjugates in triple-negative breast cancer: new horizons in targeted therapy. *Annals of Oncology*, 30(12), 1782–1790. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz367>
- [11] 2. Vagia, E., Fountzilas, E., Kotoula, V., et al. (2022). Integrating Sacituzumab Govitecan in the management of metastatic triple-negative breast cancer: biomarker and combination strategies. *Cancer Treatment Reviews*, 105, 102370. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102370>
- [12] Wolchok, J.D., Hoos, A., O'Day, S., et al. (2020). Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clinical Cancer Research*, 16(17), 4628–4636. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624>