

Pautado mama

Parte 1 - 31 de Julio de 2026

Equipo: Dres C. Castillo, N. Camejo, M. Guerrina, V.
Suaya, F. Ripoll, V. Oliveira, F. Lardito, M. Alonzo, S.
Padín.



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.



AGENDA

Día 1: 31 de Julio

- **Destiny Breast 05**
- **Destiny Breast 11**
- **CITRINE**
- **neoCARHP**
- **RJBC 1501**

Día 2: 7 de Agosto

- SONIA: actualización
- Destiny Breast 04: actualización
- INSEMA
- SOUND

Día 3: 14 de Agosto

- Ascent 03
- Ascent 04/ Keynote D19
- PATINA
- HER2Climb - 05



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 26, 2026

VOL. 394 NO. 9

Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer

S. Loibl,^{1,2} Y.H. Park,³ Z. Shao,⁴ C.-S. Huang,⁵ C. Barrios,⁶ J. Abraham,⁷ A. Prat,^{8,9} N. Niikura,¹⁰ S.-A. Im,¹¹ W. Li,¹² H. Li,¹³ Y. Wang,¹⁴ H. Yao,¹⁵ S.-B. Kim,¹⁶ C. Geng,¹⁷ W. Rodriguez Pantigoso,¹⁸ F.J. Ramírez Godínez,¹⁹ C. Song,²⁰ Y. Ching Chang,²¹ A. Antoniazzi,²² S.-C. Chen,²³ Z. Li,²⁴ Z. Nowecki,²⁵ J. Lim,²⁶ E. Mathias,²⁷ Y. Sato,²⁸ W. Lu,²⁹ H. Abdel-Monem,³⁰ M. Untch,³¹ and C.E. Geyer, Jr.,^{32,33} for the DESTINY-Breast05 Trial Investigators*

Hurvitz SA, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine in Patients with Residual Invasive HER2-Positive Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025;393. doi:10.1056/NEJMoa2510891

DESTINY-Breast05 study design

A global, multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (NCT04622319)

Key Eligibility Criteria

- Residual invasive disease in the breast and/or axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy with HER2-directed therapy (NAT)*
- High-risk defined as presentation prior to NAT with:
 - Inoperable eBC (cT4,N0-3,M0 or cT1-3,N2-3,M0) OR
 - Operable eBC (cT1-3,N0-1,M0) with axillary node-positive disease (ypN1-3) after NAT
- Centrally confirmed HER2+ (IHC 3+ or ISH+) eBC
- ECOG PS 0 or 1

Stratification factors

- Extent of disease at presentation (inoperable, operable)
- HER2-targeted NAT (single, dual)
- Hormone receptor status (positive, negative)
- Post-NAT pathologic nodal status (positive, negative)

N ≈ 1600

R
1:1

T-DXd 5.4 mg/kg IV Q3W
for 14 cycles
N ≈ 800

T-DM1 3.6 mg/kg IV Q3W
for 14 cycles
N ≈ 800

40-day safety follow-up

Primary endpoint

- IDFS

Key secondary endpoint

- DFS

Other secondary endpoints

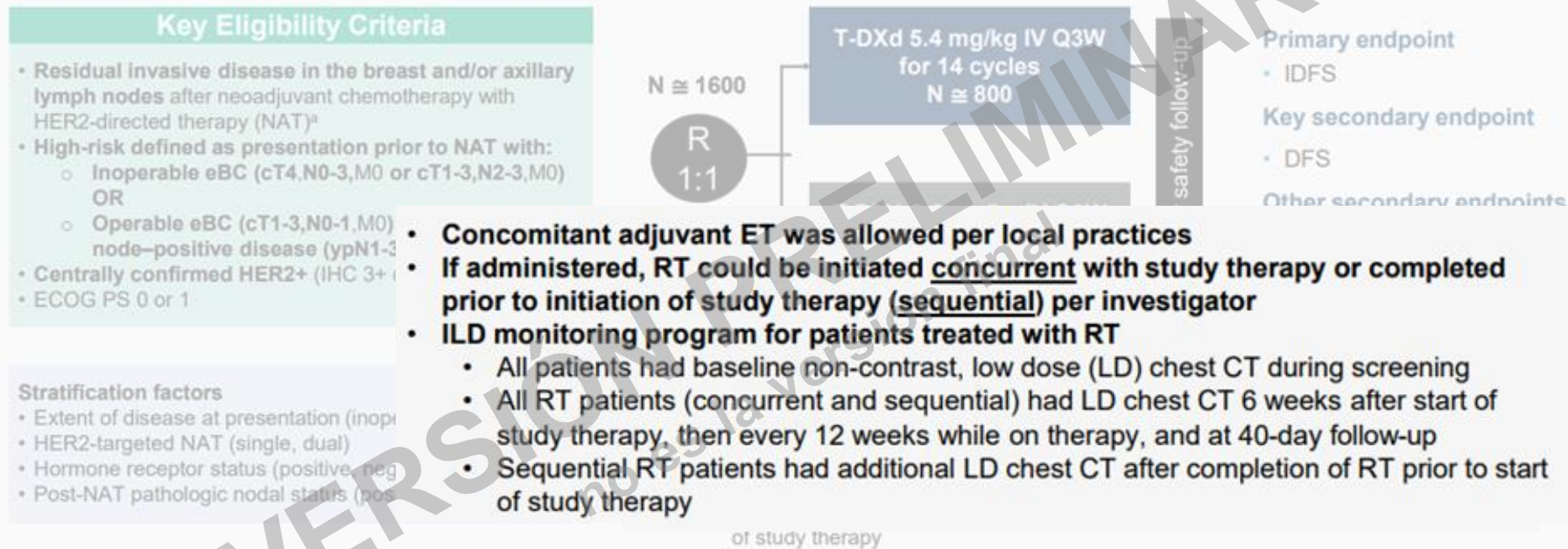
- OS
- BMFI
- DRFI
- Safety

BMFI, brain metastasis-free interval; CT, computed tomography; eBC, early breast cancer; DCO, data cutoff; DFS, disease-free survival; DRFI, distant recurrence-free interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET, endocrine therapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IDFS, invasive disease-free survival; IHC, immunohistochemistry; ILD, interstitial lung disease; ISH, in situ hybridization; IV, intravenous; NAT, neoadjuvant therapy; OS, overall survival; Q3W, every 3 weeks; R, randomization; RT, radiotherapy; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

*NAT is defined as ≥16 weeks' NAT with ≥9 weeks trastuzumab ± pertuzumab and ≥9 weeks taxane-based chemotherapy.

DESTINY-Breast05 study design

A global, multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial (NCT04622319)



BMFI, brain metastasis-free interval; CT, computed tomography; eBC, early breast cancer; DCO, data cutoff; DFS, disease-free survival; DRFI, distant recurrence-free interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET, endocrine therapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IDFS, invasive disease-free survival; IHC, immunohistochemistry; ILD, interstitial lung disease; ISH, in situ hybridization; IV, intravenous; NAT, neoadjuvant therapy; OS, overall survival; Q3W, every 3 weeks; R, randomization; RT, radiotherapy; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.
^aNAT is defined as ≥16 weeks' NAT with ≥9 weeks trastuzumab ± pertuzumab and ≥9 weeks taxane-based chemotherapy.

Características de la población

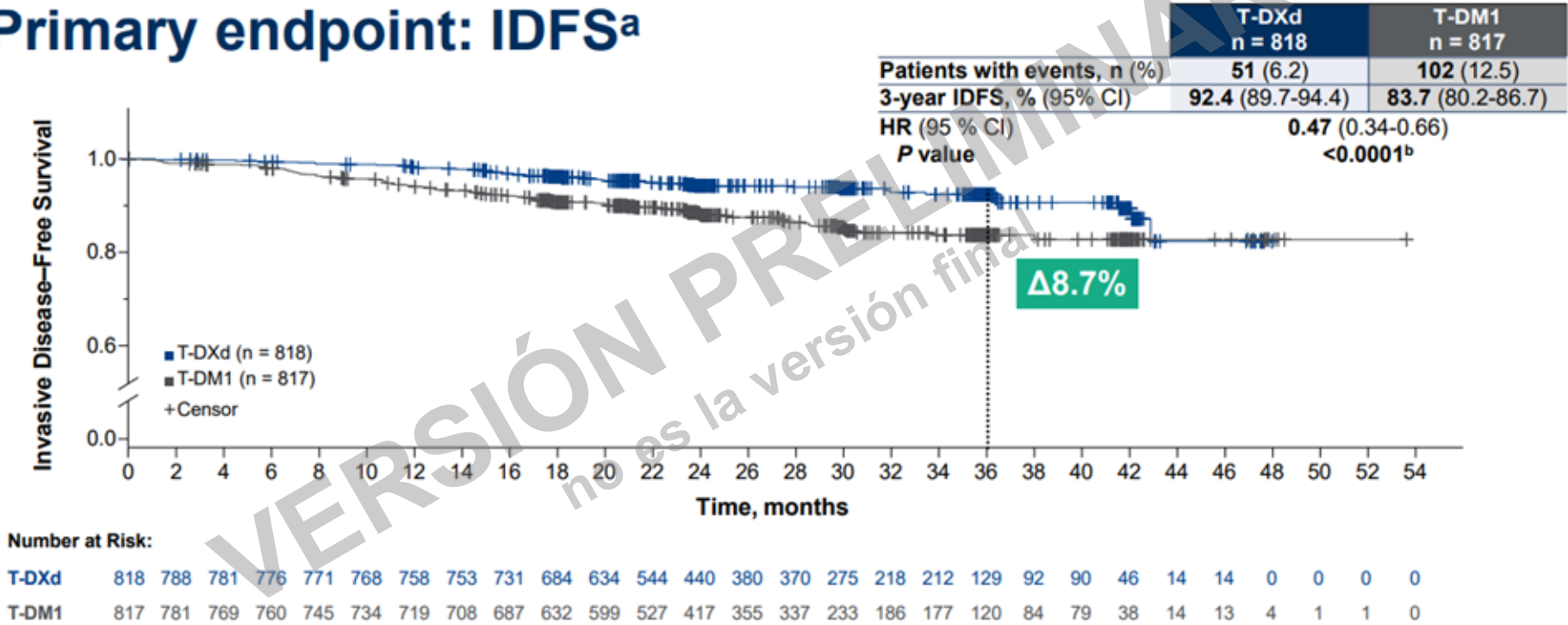
	T-DXd n = 818	T-DM1 n = 817
Age, median (range), years	50.3 (24-78)	50.6 (21-83)
<65	735 (89.9)	736 (90.1)
≥65	83 (10.1)	81 (9.9)
Female sex, n (%)	814 (99.5)	814 (99.6)
Race		
White	301 (36.8)	333 (40.8)
Black or African American	22 (2.7)	13 (1.6)
Asian	399 (48.8)	386 (47.2)
Other	96 (11.7)	85 (10.4)
Region, n (%)		
Asia	392 (47.9)	380 (46.5)
Europe	222 (27.1)	223 (27.3)
North America + Australia	57 (7.0)	72 (8.8)
Rest of world ^a	147 (18.0)	142 (17.4)
ECOG PS score, n (%)		
0	656 (80.2)	652 (79.8)
1	162 (19.8)	165 (20.2)
HER2 expression,^b n (%)		
IHC 3+	676 (82.6)	670 (82.0)
IHC 2+ and ISH+	129 (15.8)	133 (16.3)
IHC 2+ and ISH-	2 (0.2)	0
IHC 1+ and ISH+	11 (1.3)	14 (1.7)
Hormone receptor status,^c n (%)		
Positive	581 (71.0)	583 (71.4)
Negative	237 (29.0)	234 (28.6)

	T-DXd n = 818	T-DM1 n = 817
Operative status at disease presentation,^c n (%)		
Operable (cT1-3, N0-1, M0)	387 (47.3)	393 (48.1)
Inoperable (cT4, N0-3, M0 or cT1-3, N2-3, M0)	431 (52.7)	424 (51.9)
Post-NAT pathologic nodal status,^c n (%)		
Positive	660 (80.7)	658 (80.5)
Negative	158 (19.3)	159 (19.5)
Neoadjuvant HER2-targeted therapy, n (%)		
Trastuzumab alone	176 (21.5)	171 (20.9)
Trastuzumab + pertuzumab	637 (77.9)	641 (78.5)
Trastuzumab + other HER2-targeted therapy	3 (0.4)	3 (0.4)
Trastuzumab + pertuzumab + other HER2-targeted therapy	2 (0.2)	2 (0.2)
Neoadjuvant chemotherapy, n (%)		
Taxanes	818 (100)	817 (100)
Platinum compounds	386 (47.2)	392 (48.0)
Anthracycline	423 (51.7)	399 (48.8)
Radiotherapy treatment, n (%)		
Adjuvant radiotherapy	764 (93.4)	759 (92.9)
Concurrent	438 (53.5)	480 (58.8)
Sequential	326 (39.9)	279 (34.1)
No radiotherapy	54 (6.6)	58 (7.1)

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; NAT, neoadjuvant therapy; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.
^aIncluded regions: Argentina, Brazil, Chile, Czech Republic, Israel, Mexico, Peru, Poland, Romania, Russian Federation. ^bCentrally confirmed. ^cAs reported in electronic data capture.

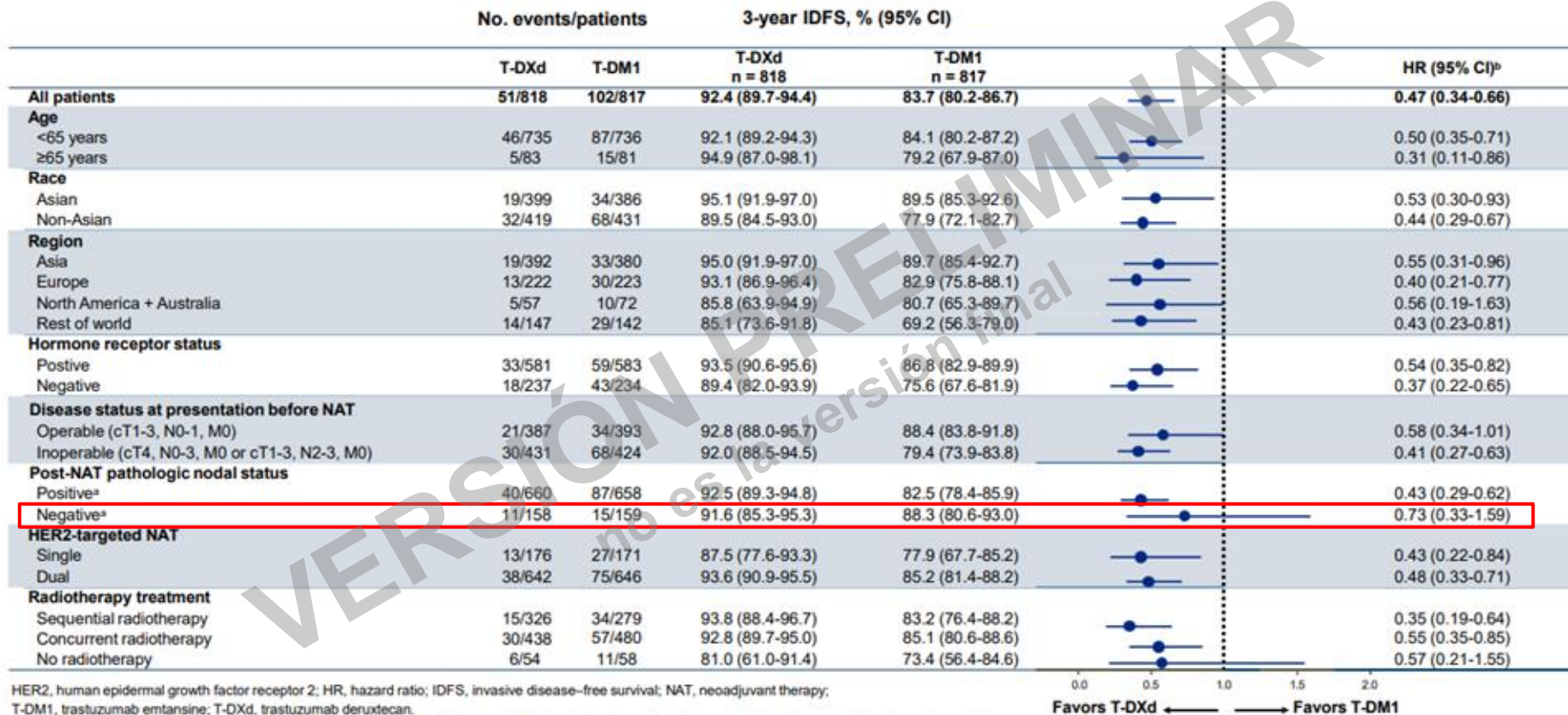
Resultados: Sobrevida libre de enfermedad invasiva a 3 años

Primary endpoint: IDFS^a



Mediana de seguimiento: 29.9 meses con T-DXd y 29.7 meses con T-DM1.

Resultados: Análisis por subgrupo IDFS

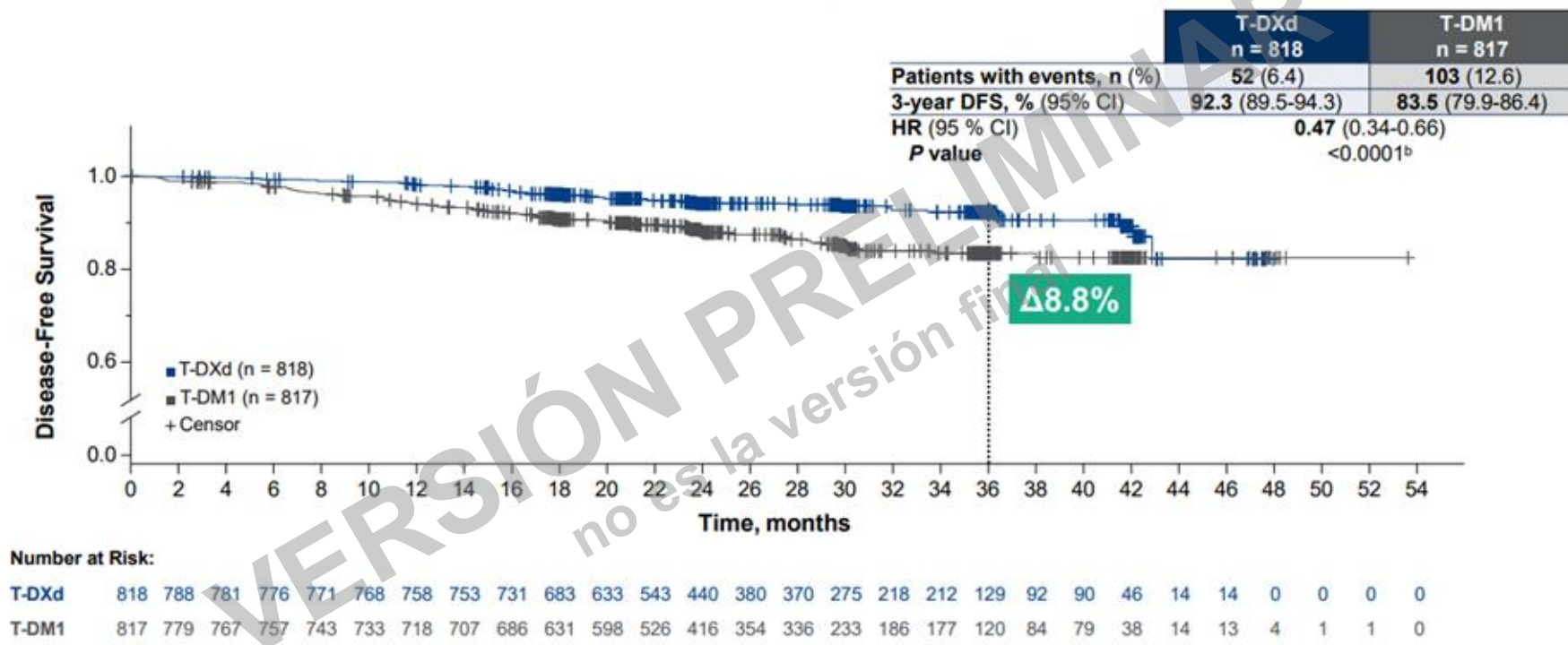


HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; IDFS, invasive disease-free survival; NAT, neoadjuvant therapy;

T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

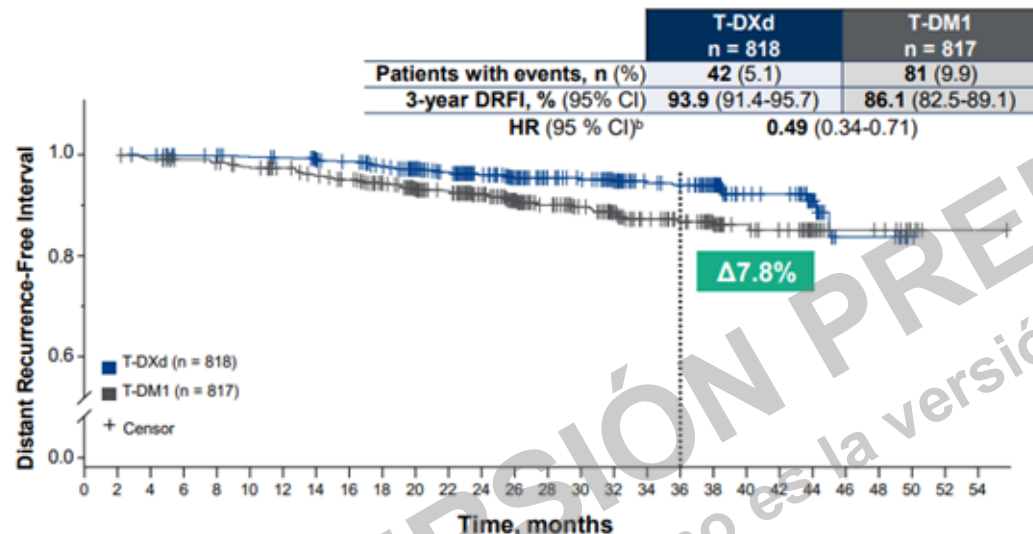
^aPositive pathologic nodal status defined as ypN1-3 and negative pathologic nodal status defined as ypN0. ^aFrom unstratified Cox proportional hazards model.

Resultados: Sobrevida libre de enfermedad a 3 años



DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; INV, investigator assessment; STEEP, Standardized Definitions for Efficacy End Points in adjuvant breast cancer trials; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan. Efficacy stopping boundary, $P = 0.0144$.
^aDFS defined as the time between randomization and the date of the first occurrence of an IDFS event per STEEP criteria, including second primary non-breast cancer event or contralateral or ipsilateral ductal carcinoma in situ. ^bTwo-sided P value from stratified log-rank test. Hazard ratio and 95% CI from stratified Cox proportional hazards model with stratification factor of operative status at disease presentation.

Resultados: Intervalo libre de recurrencia a distancia, intervalo libre de metástasis cerebrales y SG



Number at Risk:

T-DXd 818 786 778 774 770 767 757 753 731 684 635 545 442 382 372 276 219 213 129 92 90 46 14 14 0 0 0 0

T-DM1 817 780 769 761 746 739 724 713 694 639 606 533 424 362 345 240 192 182 121 84 79 38 14 13 4 1 1 0

	T-DXd n = 818	T-DM1 n = 817
BMFI		
Patients with recurrence in CNS, n (%)	17 (2.1)	26 (3.2)
3-year BMFI rate, % (95% CI)	97.6 (96.2-98.5)	95.8 (93.6-97.2)
HR (95% CI) ^b	0.64 (0.35-1.17)	
OS (2.9% maturity)		
Patient deaths, n (%)	18 (2.2)	29 (3.5)
Survival at 3 years % (95% CI)	97.4 (95.8-98.4)	95.7 (93.5-97.2)
HR (95% CI) ^b	0.61 (0.34-1.10)	

BMFI, brain metastasis-free interval; DRFI, distant recurrence-free interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

^aDRFI is defined as the time between randomization and the date of distant breast cancer recurrence. ^bHR and 95% CI from stratified Cox proportional hazards model with stratification factor of operative status at disease presentation.

Tiempo de exposición a tratamientos

	T-DXd n = 806 ^a	T-DM1 n = 801 ^a
Median study treatment duration, months	9.8	9.7
Number of cycles, n (%)		
≥4 cycles	737 (91.4)	747 (93.3)
≥7 cycles	670 (83.1)	704 (87.9)
≥11 cycles	612 (75.9)	649 (81.0)
14 cycles	583 (72.3)	611 (76.3)

- More than 72% of patients completed the planned 14 cycles of therapy in both arms

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; SOC, standard of care; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

^aAll patients who received at least 1 dose of study treatment.

Efectos adversos

TEAEs, n (%)	T-DXd n = 806 ^a	T-DM1 n = 801 ^a
Any grade	802 (99.5)	788 (98.4)
Grade ≥3	408 (50.6)	416 (51.9)
Serious	140 (17.4)	109 (13.6)
Associated with drug discontinuation	144 (17.9)	103 (12.9)
Drug-related ILD/pneumonitis ^b	87 (10.8)	20 (2.5)
Associated with drug interruptions	400 (49.6)	329 (41.1)
Associated with dose reductions	213 (26.4)	213 (26.6)
Associated with deaths	3 (0.4)	5 (0.6)

- In the T-DXd arm, causes of death (n = 3) were 2 ILD/pneumonitis^c and respiratory tract infection (adjudicated as not ILD)
- In the T-DM1 arm, causes of death (n = 5) were leiomyosarcoma of the uterus, aneurysm, non-neutropenic sepsis, ovarian cancer, and traumatic pneumothorax

ILD, interstitial lung disease; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TEAE, treatment-related adverse event.

^aAll patients who received at least 1 dose of study treatment. ^bInvestigator-assessed as drug-related ILD and pneumonitis per preferred term. ^cInvestigator assessed and adjudication committee confirmed.

Efectos adversos

T-DXd: predominan eventos sintomáticos gastrointestinales: náusea (71.3%), constipación (32%), vómitos (31%), **EPI (9.6% vs. 1.6%, con 2 muertes).**

T-DM1: predominan alteraciones hepáticas y hematológicas: AST elevada (50.2%), plaquetopenia (49.8%, con 7.5% grado 4), ALT elevada (45.3%).

Table 3. Most Common Adverse Events (≥15% of Patients in Either Group) and Adjudicated Drug-Related Interstitial Lung Disease.*

Adverse Event	Trastuzumab Deruxtecan (N = 806)						Trastuzumab Emtansine (N = 801)					
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	number of patients (percent)											
Nausea†	575 (71.3)	315 (39.1)	224 (27.8)	36 (4.5)	0	0	235 (29.3)	190 (23.7)	44 (5.5)	1 (0.1)	0	0
Constipation	258 (32.0)	196 (24.3)	62 (7.7)	0	0	0	130 (16.2)	104 (13.0)	25 (3.1)	1 (0.1)	0	0
Neutrophil count decreased	255 (31.6)	39 (4.8)	91 (11.3)	111 (13.8)	14 (1.7)	0	115 (14.4)	42 (5.2)	50 (6.2)	23 (2.9)	0	0
Vomiting†	250 (31.0)	153 (19.0)	88 (10.9)	9 (1.1)	0	0	72 (9.0)	55 (6.9)	16 (2.0)	1 (0.1)	0	0
White-cell count decreased	239 (29.7)	34 (4.2)	124 (15.4)	78 (9.7)	3 (0.4)	0	104 (13.0)	36 (4.5)	58 (7.2)	10 (1.2)	0	0
Fatigue	238 (29.5)	143 (17.7)	74 (9.2)	21 (2.6)	0	0	162 (20.2)	130 (16.2)	28 (3.5)	4 (0.5)	0	0
Radiation pneumonitis	232 (28.8)	195 (24.2)	37 (4.6)	0	0	0	216 (27.0)	167 (20.8)	49 (6.1)	0	0	0
Anemia	228 (28.3)	122 (15.1)	84 (10.4)	22 (2.7)	0	0	136 (17.0)	73 (9.1)	46 (5.7)	16 (2.0)	1 (0.1)	0
AST increased	206 (25.6)	181 (22.5)	19 (2.4)	6 (0.7)	0	0	402 (50.2)	271 (33.8)	105 (13.1)	26 (3.2)	0	0
ALT increased	191 (23.7)	151 (18.7)	33 (4.1)	7 (0.9)	0	0	363 (45.3)	239 (29.8)	94 (11.7)	30 (3.7)	0	0
Diarrhea	187 (23.2)	125 (15.5)	52 (6.5)	10 (1.2)	0	0	69 (8.6)	49 (6.1)	17 (2.1)	3 (0.4)	0	0
Platelet count decreased	171 (21.2)	74 (9.2)	43 (5.3)	35 (4.3)	19 (2.4)	0	399 (49.8)	85 (10.6)	107 (13.4)	147 (18.4)	60 (7.5)	0
Decreased appetite	161 (20.0)	117 (14.5)	37 (4.6)	7 (0.9)	0	0	80 (10.0)	72 (9.0)	8 (1.0)	0	0	0
Asthenia	153 (19.0)	99 (12.3)	38 (4.7)	16 (2.0)	0	0	113 (14.1)	82 (10.2)	27 (3.4)	4 (0.5)	0	0
Radiation skin injury	152 (18.9)	87 (10.8)	53 (6.6)	12 (1.5)	0	0	137 (17.1)	86 (10.7)	48 (6.0)	3 (0.4)	0	0
Covid-19	139 (17.2)	81 (10.0)	54 (6.7)	4 (0.5)	0	0	157 (19.6)‡	103 (12.9)	49 (6.1)	3 (0.4)	0	0
Neutropenia	138 (17.1)	14 (1.7)	58 (7.2)	60 (7.4)	6 (0.7)	0	49 (6.1)	12 (1.5)	24 (3.0)	12 (1.5)	1 (0.1)	0
Headache	127 (15.8)	99 (12.3)	26 (3.2)	2 (0.2)	0	0	166 (20.7)	140 (17.5)	25 (3.1)	1 (0.1)	0	0
Alopecia	125 (15.5)	93 (11.5)	32 (4.0)	0	0	0	10 (1.2)	9 (1.1)	1 (0.1)	0	0	0
Arthralgia	83 (10.3)	64 (7.9)	19 (2.4)	0	0	0	164 (20.5)	131 (16.4)	31 (3.9)	2 (0.2)	0	0
Thrombocytopenia	48 (6.0)	34 (4.2)	7 (0.9)	6 (0.7)	1 (0.1)	0	148 (18.5)	37 (4.6)	60 (7.5)	41 (5.1)	10 (1.2)	0
Interstitial lung disease	77 (9.6)	16 (2.0)	52 (6.5)	7 (0.9)	0	2 (0.2)	13 (1.6)	8 (1.0)	5 (0.6)	0	0	0

Efectos adversos de especial interés: EPI y DVI

n (%)	Adjudicated Drug-related ILD					
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
T-DXd (n = 806) ^a	77 (9.6)	16 (2.0)	52 (6.5)	7 (0.9)	0	2 (0.2)
T-DM1 (n = 801) ^a	13 (1.6)	8 (1.0)	5 (0.6)	0	0	0

Adjuvant radiotherapy timing (sequential or concurrent) showed no differences in adjudicated drug-related ILD

Similar distributions of any grade adjudicated drug-related ILD events were observed with sequential and concurrent radiotherapy in both treatment arms (T-DXd: 10.7% and 9.6.% vs T-DM1: 2.6% and 1.0%, respectively)

n (%)	LV dysfunction					
	Any grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
T-DXd (n = 806) ^a	23 (2.9)	1 (0.1)	20 (2.5)	2 (0.2)	0	0
T-DM1 (n = 801) ^a	14 (1.7)	0	11 (1.4)	3 (0.4)	0	0

CT, computed tomography; ILD, interstitial lung disease; LV, left ventricular; T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

^aAll patients who received at least 1 dose of study treatment.

Conclusiones de los autores

- El estudio demostró una mejora clínica y estadísticamente significativa en sobrevida libre de enfermedad invasiva y sobrevida libre de enfermedad con T-DXd respecto a TDM-1, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y características de alto riesgo.
- Se observó un 53% de reducción en el riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva o muerte.
- El beneficio de IDFS fue consistente en todos los subgrupos
- Las metástasis del SNC y las muertes fueron menores con T-Dxd vs TDM-1.
- El perfil de seguridad de T-Dxd fue manejable, con EPI en un 9.6% de los pacientes en el brazo T-DXd, siendo la mayoría grado 1 o 2 y reversibles, lo que sugiere que el riesgo es manejable con una apropiada vigilancia e intervención a tiempo.

Propuesta de redacción

El estudio DESTINY-Breast05 (*N Engl J Med.* 2026;394(9):845-857. doi: 10.1056/NEJMoa2514661) fase 3, multicéntrico internacional, aleatorizado y abierto evaluó la eficacia y seguridad de T-DXd vs. T-DM1 como tratamiento adyuvante en pacientes con CM HER2 positivo con enfermedad invasiva residual luego de tratamiento neoadyuvante. Se aleatorizaron 1.635 pacientes en proporción 1:1 a recibir T-DXd 5,4 mg/kg IV cada 21 días por 14 ciclos (n=818) o T-DM1 3,6 mg/kg IV cada 21 días por 14 ciclos (n=817). Los criterios de inclusión exigían pacientes de alto riesgo con enfermedad invasiva residual en mama y/o axila luego de neoadyuvancia con al menos 9 semanas de trastuzumab ± pertuzumab y al menos 9 semanas de quimioterapia basada en taxanos (≥16 semanas en total). Se definieron pacientes de alto riesgo: (a) enfermedad inoperable al diagnóstico (cT4,N0-3,M0 o cT1-3,N2-3,M0), o (b) enfermedad operable al diagnóstico (cT1-3,N0-1,M0) con ganglios axilares positivos post-neoadyuvancia (ypN1-3). Los factores de estratificación fueron: estado operatorio al diagnóstico, terapia anti-HER2 neoadyuvante (simple/dual), estado de receptores hormonales (RH) y estado ganglionar post-neoadyuvancia.

Las características basales fueron balanceadas entre los brazos. La edad mediana fue de 50 años; el 71% tenía RH positivos; el 82% expresaba HER2 IHC 3+; el 53% había presentado enfermedad inoperable al diagnóstico; el 81% tenía ganglios positivos post-neoadyuvancia; y el 79% había recibido doble bloqueo anti-HER2 neoadyuvante (trastuzumab + pertuzumab). El 100% recibió taxanos en neoadyuvancia; el 50% antraciclinas; y el 93% recibió radioterapia adyuvante.

El objetivo primario fue la SVLEi. Los objetivos secundarios fueron la SVLE, SVG, sobrevida libre de recurrencia a distancia (SVLRD), intervalo libre de metástasis cerebrales (SVLMC) y seguridad. La RT se podía realizar de forma secuencial (previo al tratamiento sistémico) o concurrente. Se estableció un protocolo con TC tórax de baja dosis para el control de la neumonitis durante todo el tratamiento. La HT adyuvante se podía recibir de forma concurrente con el tratamiento anti her2.

En el análisis interino preespecificado la SVLEI a 3 años de 92,4% vs. 83,7% a favor de T-DXd (HR 0,47 IC95% 0,34-0,66; $p < 0,001$). El beneficio fue consistente en todos los subgrupos preespecificados, incluyendo: pacientes RH positivo (HR 0,54) y RH negativo (HR 0,37); enfermedad inoperable al diagnóstico (HR 0,41); ganglios positivos post-neoadyuvancia (HR 0,43) y negativos (HR 0,73); y tanto con doble bloqueo (HR 0,48) como con monoterapia neoadyuvante (HR 0,43). La SVLRD a 3 años fue de 93,9% vs. 86,1% (HR 0,49; IC95% 0,34-0,71) a favor de T-DXd. Las recurrencias en SNC fueron numéricamente menores con T-DXd (2,1% vs. 3,2%), aunque el HR para el intervalo libre de metástasis cerebrales no alcanzó significancia estadística (HR 0,64; IC95% 0,35-1,17). Los datos de SVG son inmaduros.

En cuanto a seguridad y tolerancia, el 72,3% de las pacientes con T-DXd y el 76,3% con T-DM1 completaron los 14 ciclos. Los EA $G \geq 3$ fueron similares en ambos brazos (50,6% vs. 51,9%). El perfil de toxicidad fue diferencial: T-DXd presentó predominio de efectos gastrointestinales y hematológicos; T-DM1 se asoció a hepatotoxicidad y trombocitopenia. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis se reportó en el 9,6% de las pacientes con T-DXd vs. 1,6% con T-DM1. La mayoría de los casos fueron grado 1-2 y reversibles. Se registraron 2 muertes por EPI en el brazo de T-DXd. El momento de la RT adyuvante (secuencial vs. concurrente) no mostró diferencias en la incidencia de EPI adjudicada. La disfunción ventricular izquierda fue infrecuente en ambos brazos (2,9% vs. 1,7%, con predominio de grado 2). No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Ante estos resultados en pacientes de muy alto riesgo con enfermedad residual (enfermedad inoperable al diagnóstico - cT4 o N2-3) o enfermedad operable con ganglios positivos residuales post-neoadyuvancia (ypN+)), el tratamiento con T-DXd adyuvante por 14 ciclos es una opción a considerar. Sin embargo al momento de la indicación debemos recordar que se desconoce cuál es su impacto en SVG y que la EPI es una toxicidad relevante.

Para pacientes de menor riesgo, no incluidas en el estudio (enfermedad operable al diagnóstico con enfermedad residual exclusivamente en mama, sin compromiso ganglionar residual) se mantiene la recomendación de tratamiento adyuvante con T-DM1 por 14 ciclos y en aquellas con RCp el estándar es continuar trastuzumab para completar un año de terapia anti-HER2.

ORIGINAL ARTICLE

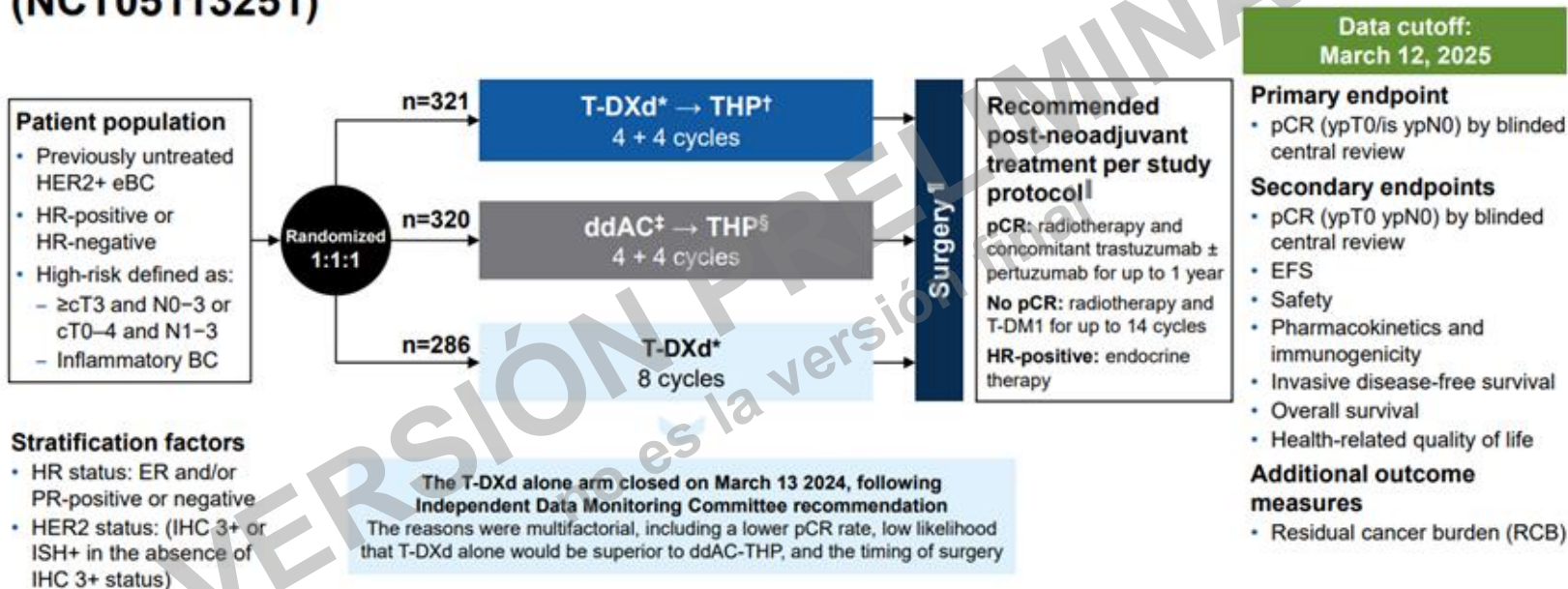
Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial

N. Harbeck^{1*}, S. Modi², L. Pusztai³, S. Ohno⁴, J. Wu⁵, S.-B. Kim⁶, A. Yoshida⁷, A. Fabi⁸, X. Cao^{9,10}, R. Joseph¹¹, R. Li¹², B. Żurawski¹³, S. Escrivá-de-Román^{14,15}, R. Meneguetti¹⁶, A. Supavavej¹⁷, S.-C. Chen¹⁸, Z. Liu¹⁹, C. Kelly^{20,21}, G. Curigliano^{22,23}, W. F. Symmans²⁴, M. Gufran²⁵, J. Ke²⁶, A. Konpa²⁷, P. Herbolzheimer²⁸ & J.-F. Boileau²⁹, for the DESTINY-Breast11 Trial Investigators[†]

Publicado en Octubre 2025 en Annals of Oncology.

DESTINY-Breast11 study design

A randomized, global, multicenter, open-label, Phase 3 study (NCT05113251)



High-resolution computed tomography chest scans were performed every 6 weeks during treatment; if ILD/pneumonitis was suspected while receiving T-DXd, treatment was interrupted and a full investigation completed. Echocardiograms or multigated acquisition scans were performed during screening (<28 days prior to randomization), during treatment (<3 days before Cycle 5), and at end of treatment to assess left ventricular ejection fraction. *5.4 mg/kg Q3W; †paclitaxel (80 mg/m² Q1W) + trastuzumab (6 mg/kg Q3W) + pertuzumab (840 mg loading dose followed by 420 mg Q3W); ‡doxorubicin (60 mg/m² Q2W) + cyclophosphamide (600 mg/m² Q2W); §paclitaxel (80 mg/m² Q1W) + trastuzumab (8 mg/kg loading dose followed by 6 mg/kg Q3W) + pertuzumab (840 mg loading dose followed by 420 mg Q3W); †the recommended window for surgery was 3–6 weeks following administration of the last dose of neoadjuvant study treatment; †administered as part of the patient's SOC at the investigator's discretion. cT, clinical tumor stage; ER, estrogen receptor; IHC, immunohistochemistry; ILD, interstitial lung disease; ISH+, in situ hybridization-positive; N, nodal stage; PR, progesterone receptor; Q3W, every X weeks; T-DM1, trastuzumab emtansine; ypT0/is ypN0, absence of invasive cancer in the breast and axillary nodes; ypT0 ypN0, absence of invasive and in-situ cancer in the breast and axillary nodes

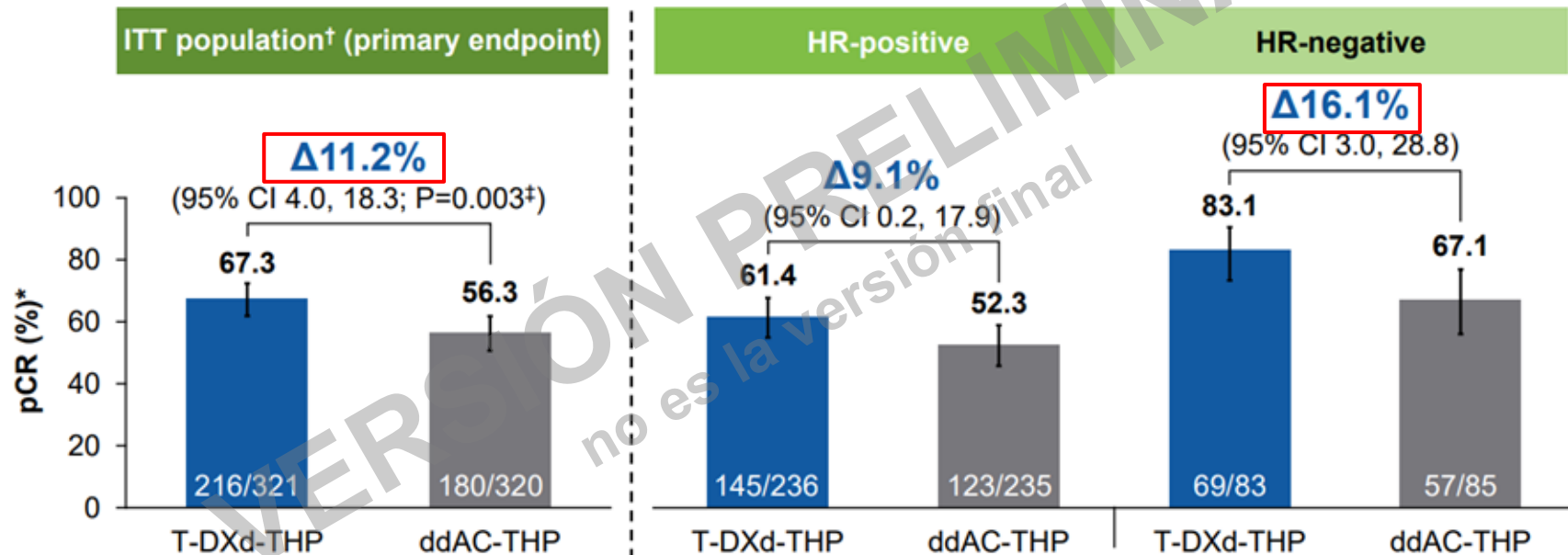
Características de la población

- 88% menores de 65 años
- 88% HER2 +++
- 73% RRHH+
- 49% EII, 50% EIII
- 89% ganglios positivos

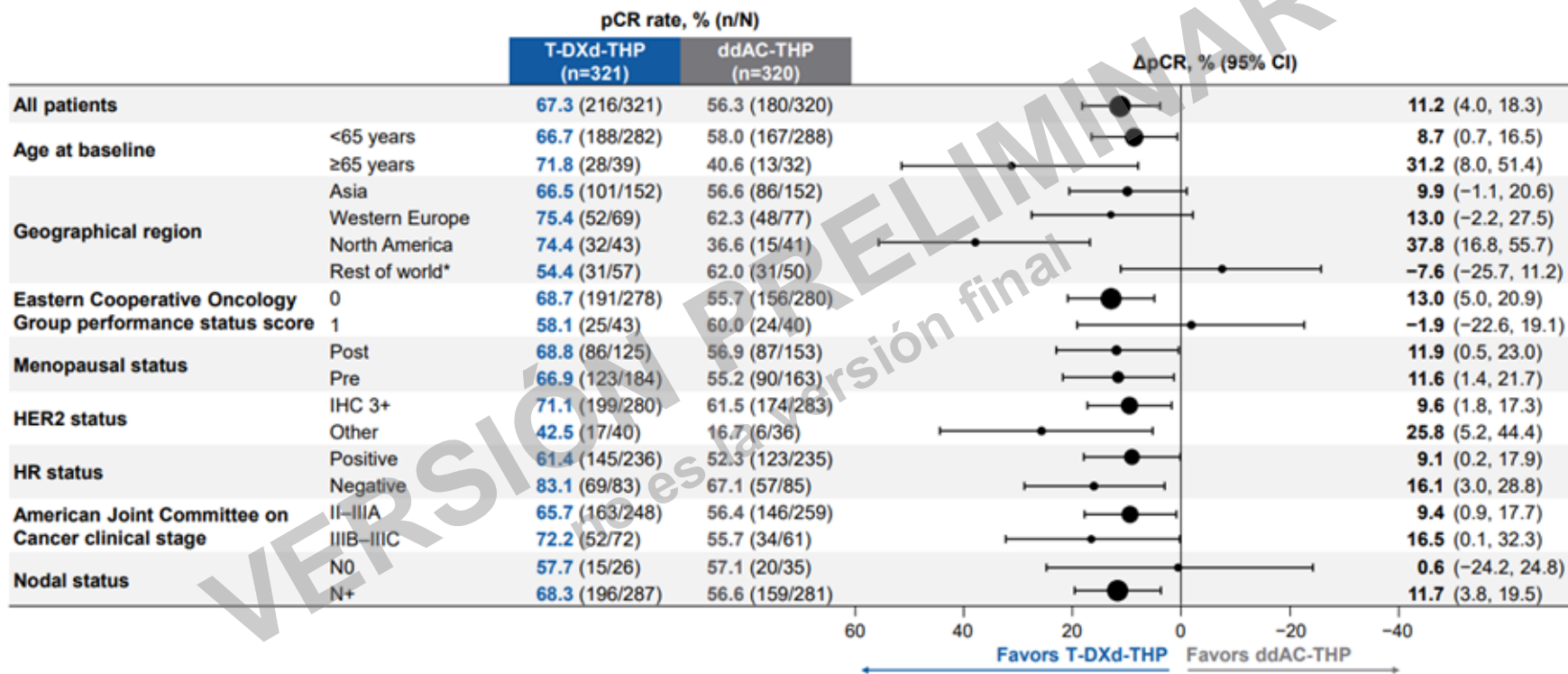
Table 1. Demographics and baseline clinical characteristics in the ITT population

	T-DXd (n = 286)	T-DXd-THP (n = 321)	ddAC-THP (n = 320)	Total (N = 927)
Age, years, median (IQR)	50 (42-59)	50 (41-58)	50 (42-58)	50 (42-58)
Age group, n (%)				
<65 years	252 (88.1)	282 (87.9)	288 (90.0)	822 (88.7)
≥65 years	34 (11.9)	39 (12.1)	32 (10.0)	105 (11.3)
Female sex, n (%)	286 (100)	321 (100)	320 (100)	927 (100)
Race, n (%)				
Asian	127 (44.4)	160 (49.8)	157 (49.1)	444 (47.9)
White	139 (48.6)	140 (43.6)	137 (42.8)	416 (44.9)
Black or African American	7 (2.4)	5 (1.6)	7 (2.2)	19 (2.0)
American Indian or Alaska Native	2 (0.7)	2 (0.6)	0	4 (0.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
Other	6 (2.1)	9 (2.8)	9 (2.8)	24 (2.6)
Not reported	5 (1.7)	4 (1.2)	9 (2.8)	18 (1.9)
Region, n (%)				
Asia	124 (43.4)	152 (47.4)	152 (47.5)	428 (46.2)
Western Europe	66 (23.1)	69 (21.5)	77 (24.1)	212 (22.9)
North America	52 (18.2)	43 (13.4)	41 (12.8)	136 (14.7)
Rest of world ^a	44 (15.4)	57 (17.8)	50 (15.6)	151 (16.3)
ECOG performance status score, n (%)				
0	252 (88.1)	278 (86.6)	280 (87.5)	810 (87.4)
1	34 (11.9)	43 (13.4)	40 (12.5)	117 (12.6)
HER2 status, n (%)				
IHC 3+	254 (88.8)	280 (87.2)	283 (88.4)	817 (88.1)
ISH+ in the absence of IHC 3+ status	32 (11.2)	40 (12.5)	36 (11.3)	108 (11.7)
Not categorised or missing	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)
HR status, n (%) ^b				
ER- and/or PR-positive	205 (71.7)	236 (73.5)	235 (73.4)	676 (72.9)
ER- and PR-negative	80 (28.0)	83 (25.9)	85 (26.6)	248 (26.8)
Missing	1 (0.3)	2 (0.6)	0	3 (0.3)
AJCC stage (AJCC staging system, 8th edition), n (%)				
Stage I	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.4)
Stage II	131 (45.8)	159 (49.5)	166 (51.9)	456 (49.2)
Stage III	153 (53.5)	161 (50.2)	153 (47.8)	467 (50.4)
Clinical tumour stage, n (%)				
cT0-2	157 (54.9)	176 (54.8)	188 (58.8)	521 (56.2)
cT3-4	129 (45.1)	145 (45.2)	132 (41.3)	406 (43.8)
Nodal status, n (%)				
N0	20 (7.0)	26 (8.1)	35 (10.9)	81 (8.7)
N+	254 (88.8)	287 (89.4)	281 (87.8)	822 (88.7)
Unknown	12 (4.2)	8 (2.5)	4 (1.3)	24 (2.6)

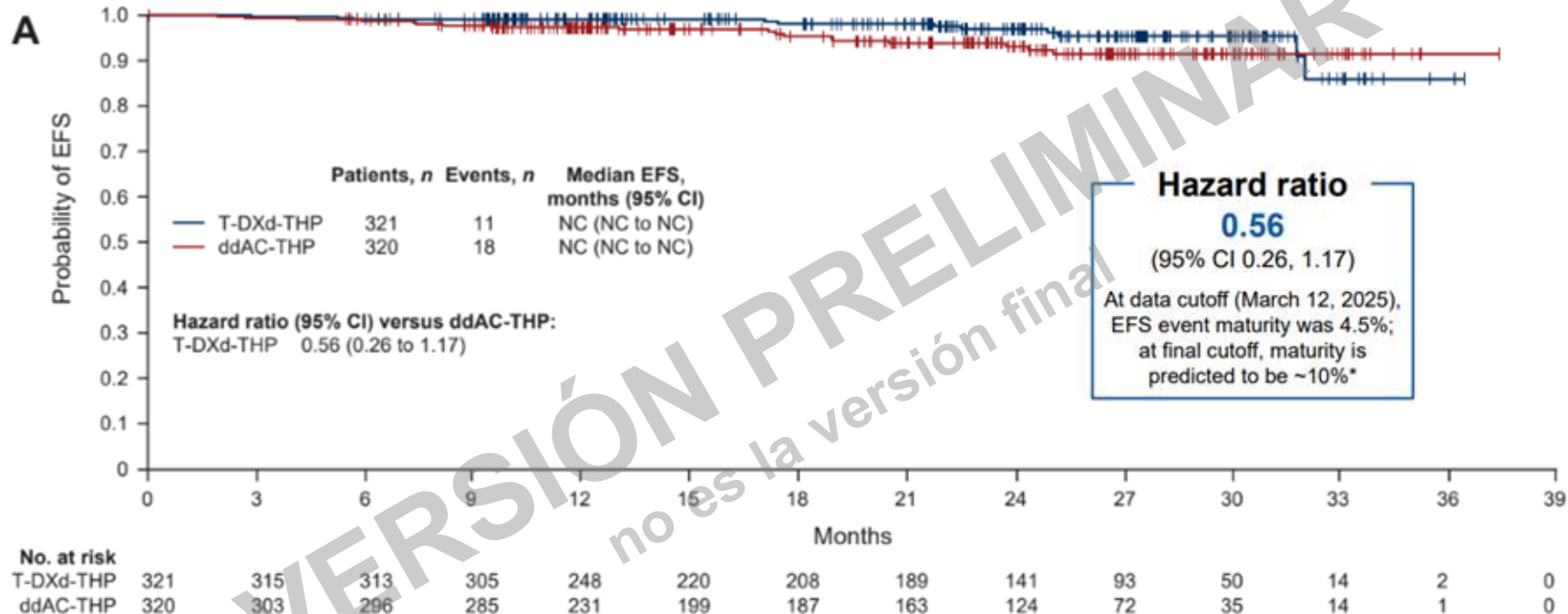
Resultados: pCR (ypT0/is ypN0)



pCR (ypT0/is ypN0) by subgroups



Resultados: SLE



Mediana de seguimiento: 24.3 meses en el brazo T-DXd-THP y 23.6 meses en el brazo ddAC-THP

Tratamiento adyuvante

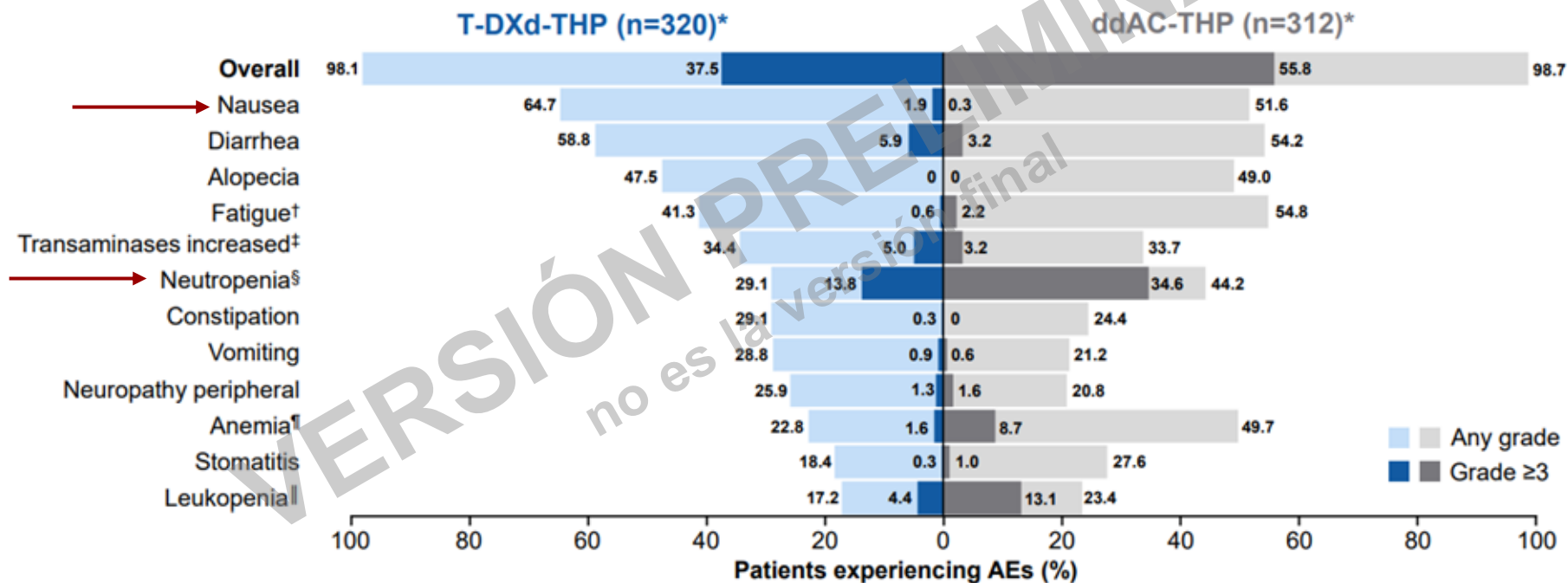
	Patients with pCR*		Patients without pCR*	
	T-DXd-THP (n=226)	ddAC-THP (n=190)	T-DXd-THP (n=95)	ddAC-THP (n=130)
n (%)				
Any adjuvant treatment†	224 (99.1)	187 (98.4)	85 (89.5)	107 (82.3)
Any cytotoxic chemotherapy-containing regimen	13 (5.8)	11 (5.8)	10 (10.5)	12 (9.2)
Any T-DM1-containing regimen	4 (1.8)	4 (2.1)	50 (52.6)	74 (56.9)
Any trastuzumab-containing regimen	213 (94.2)	174 (91.6)	37 (38.9)	34 (26.2)

Efectos adversos

	n (%)	T-DXd-THP (n=320)*	ddAC-THP (n=312)*
Any AE		314 (98.1)	308 (98.7)
Grade ≥3		120 (37.5)	174 (55.8)
Any serious AE		34 (10.6)	63 (20.2)
AE leading to any dose reduction		58 (18.1)	60 (19.2)
AE leading to any drug interruption		121 (37.8)	170 (54.5)
AE leading to any treatment discontinuation		45 (14.1)	31 (9.9)
Any AE with outcome of death†		2 (0.6)	2 (0.6)
AE of special interest			
Drug-related adjudicated ILD/pneumonitis		14 (4.4)	16 (5.1)
Grade ≥3		2 (0.6)	6 (1.9)
Grade 5		1 (0.3)	1 (0.3)
Left ventricular dysfunction		4 (1.3)	19 (6.1)
Grade ≥3		1 (0.3)	6 (1.9)
Grade 5		0	0
AE leading to surgical delay†		11 (3.4)	8 (2.6)

Efectos adversos

TEAEs in at least 20% of patients in either arm



Conclusiones de los autores

- T-Dxd - THP mostró la mayor tasa de pCR en el escenario neoadyuvante en CM temprano HER 2 positivo, a pesar de una alta prevalencia de enfermedad de alto riesgo y RRHH+.
- T-Dxd - THP mostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la tasa de pCR respecto a ddAC-THP Δ 11.2% (95% CI 4.0, 18.3), independientemente del estatus RH.
- El perfil de seguridad fue favorable respecto a ddAC-THP

Propuesta de redacción

TRASTUZUMAB DERUXTECAN

El estudio DESTINY-Breast11 (Ann Oncol. 2026;37(2):166-179. doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.019) fase 3, multicéntrico internacional, aleatorizado y abierto evaluó la eficacia y seguridad de T-DXd solo o seguido de paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (THP) versus doxorubicina + ciclofosfamida dosis densa seguida de THP (ddAC-THP) como tratamiento neoadyuvante en pacientes con CM HER2-positivo de alto riesgo. Se aleatorizaron 927 pacientes en proporción 1:1:1 a recibir: T-DXd 5,4 mg/kg IV cada 21 días por 8 ciclos (n=286); T-DXd 5,4 mg/kg IV cada 21 días por 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal + trastuzumab + pertuzumab c/21 días por 4 ciclos (n=321); o ddAC-THP: doxorubicina + ciclofosfamida por 4 ciclos seguido de THP por 4 ciclos (n=320), a dosis habituales. Los criterios de inclusión exigían CM HER2-positiva (IHC 3+ o ISH+) localmente avanzada o inflamatorio sin tratamiento previo, con estadio tumoral clínico $\geq$ T3, con cualquier N, o cualquier T con compromiso ganglionar (cN1-3). El brazo de T-DXd monoterapia fue cerrado prematuramente ante baja probabilidad de superioridad sobre ddAC-THP. Los factores de estratificación fueron: RH y HER2 por evaluación central (IHC 3+ vs. ISH+ sin IHC 3+). Las características basales estaban balanceadas entre los brazos. La edad mediana fue de 50 años; el 72,9% tenía RH positivos; el 88,1% expresaba HER2 IHC 3+; el 50,4% presentaba estadio clínico III; el 88,7% tenía ganglios positivos al diagnóstico; el 43,8% presentaba tumor clínico cT3-4. El objetivo primario fue la tasa de RCp (ypT0/is ypN0). Los objetivos secundarios incluyeron tasa de RCp (ypT0 ypN0), SVLE, SVLEI, SVG y seguridad.

En el análisis primario, la tasa de RCp fue superior con T-DXd-THP respecto a ddAC-THP (67,3% vs. 56,3%; Δ RCp 11,2%; IC95% 4,0%-18,3%; p=0,003). El beneficio fue consistente en los subgrupos RH-positivo (61,4% vs. 52,3%; Δ RCp 9,1%; IC95% 0,2%-17,9%) y RH-negativo (83,1% vs. 67,1%; Δ RCp 16,1%; IC95% 3,0%-28,8%), así como en los subgrupos por estadio clínico II-IIIa (Δ RCp 9,4%; IC95% 0,9%-17,7%) y IIIB-IIIC (Δ RCp 16,5%; IC95% 0,1%-32,3%). Los datos preliminares de SVLE con una mediana de seguimiento de 24 meses fueron similares en ambos grupos (HR 0,56; IC95% 0,26-1,17), sin alcanzar la mediana en ningún brazo. Los datos de SVG son inmaduros.

En cuanto a seguridad y tolerancia, los EA grado ≥ 3 fueron menos frecuentes con T-DXd-THP (37,5%) que con ddAC-THP (55,8%). Los EA serios ocurrieron en el 10,6% vs. 20,2% respectivamente.

En consecuencia, aunque DESTINY-Breast11 demuestra una mejoría significativa en la tasa de RCp con un perfil de toxicidad favorable frente a ddAC-THP, estos resultados no justifican por el momento reemplazar el esquema estándar TCHP. El comparador utilizado no representa el estándar libre de antraciclinas actualmente preferido, los datos de SVLE y SVG son inmaduros y permanece incierta la estrategia óptima para las pacientes que presentan enfermedad residual tras T-DXd neoadyuvante.

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final



Neoadjuvant Taxane Plus Trastuzumab and Pertuzumab With or Without Carboplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: The Randomized Noninferiority Phase III neoCARHP Trial

Hong-Fei Gao, MD¹; Guo-Lin Ye, MD²; Ying Lin, MD, PhD³ ; Qin Huang, MM⁴; Jie Dong, MM⁵; Yin Cao, MM⁶; Yan-Xia Zhao, MD, PhD⁷; Qian-Jun Chen, MD⁸; Shi-Hui Ma, MD⁹; Jie Ouyang, MD, PhD¹⁰; Jin-Hui Ye, MD¹¹; Hua-Wei Yang, MD¹²; Yuan-Qi Zhang, MD¹³; Yong-Cheng Zhang, MD¹⁴; Gang-Ling Zhang, MM¹⁵ ; Wei Li, MD²; Yunjian Zhang, MD, PhD³ ; Zhi-Yong Wu, MD⁴; Ying-Yi Lin, MM¹⁶; Teng Zhu, MD¹; Liu-Lu Zhang, MD¹; Ci-Qiu Yang, MD¹; Mei Yang, MD¹; Hao Peng, MD¹ ; Bo Chen, MD¹; Yi-Tian Chen, MD¹; Fei Ji, MD¹; Min-Yi Cheng, MD¹; Jie-Qing Li, MD¹; Zefei Jiang, MD, PhD¹⁷ ; and Kun Wang, MD, PhD¹

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-02176>

Introducción

Para el cáncer de mama HER2 enriquecido localizado en estadios II y III, los regímenes de tratamiento NA de elección son aquellos que combinan taxanos, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab (TCbHP).

Sin embargo, la evidencia no es concluyente respecto a la contribución del carboplatino en estos estadios, mientras señala que es posible obtener altas tasas de respuesta patológica completa (RPc) y resultados duraderos a largo plazo utilizando regímenes de taxanos, trastuzumab y pertuzumab (THP) sin carboplatino, con menor frecuencia de eventos adversos hematológicos y digestivos grados 3 o mayores.

Con el objetivo primario de demostrar la no inferioridad en términos de RPc del esquema neoadyuvante THP frente a TCbHP, se desarrolló neoCARHP, un ensayo clínico multicéntrico, abierto, randomizado, fase III de no inferioridad.

neoCARHP Study Design (NCT04858529)

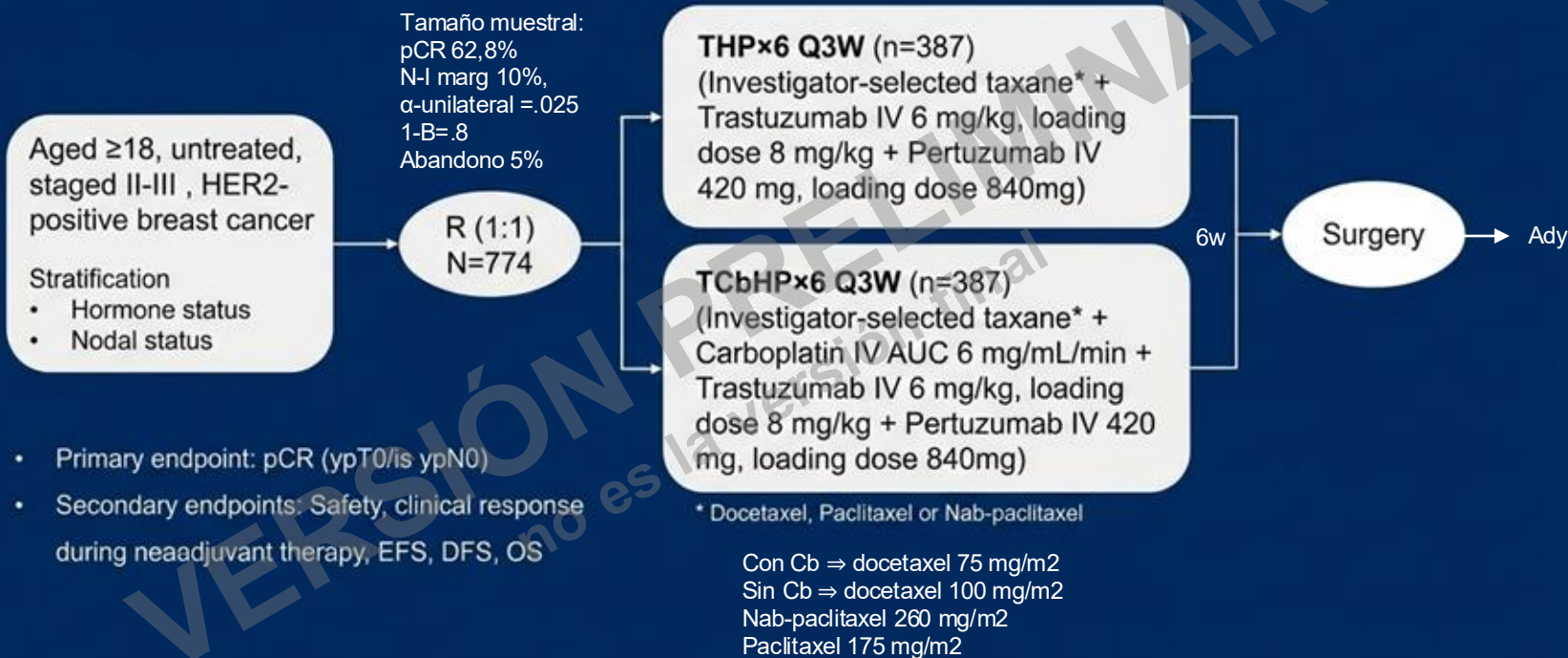


TABLE 1. Baseline Characteristics of the mITT Population

Characteristic	THP (n = 382)	TCbHP (n = 384)
Age, years, median (IQR)	52 (45-58)	51 (44-56)
ECOG performance status, No. (%)		
0	362 (94.8)	364 (94.8)
1	20 (5.2)	20 (5.2)
Menopausal status, No. (%)		
Premenopausal	191 (50.0)	200 (52.1)
Postmenopausal	191 (50.0)	184 (47.9)
T stage, No. (%)		
T1-2	311 (81.4)	302 (78.6)
T3-4	71 (18.6)	82 (21.4)
Nodal status, No. (%)		
Negative	137 (35.9)	138 (35.9)
Positive	245 (64.1)	246 (64.1)
Disease stage, No. (%)		
II	294 (77.0)	275 (71.6)
III	88 (23.0)	109 (28.4)
Histologic tumor type, No. (%)		
Ductal	375 (98.2)	376 (97.9)
Lobular	1 (0.3)	2 (0.5)
Other	6 (1.6)	6 (1.6)
Tumor grading, No. (%)		
I	3 (0.8)	1 (0.3)
II	205 (53.7)	187 (40.7)
III	124 (32.5)	154 (40.1)
Unknown	50 (13.1)	42 (10.9)
HR status, No. (%)		
ER-negative and PR-negative	142 (37.2)	144 (37.5)
ER-positive and/or PR-positive	240 (62.8)	240 (62.5)
HER2 status, No. (%)		
Immunohistochemistry 3+	338 (88.8)	348 (90.6)
Immunohistochemistry 2+ and ISH+	44 (11.5)	36 (9.4)
Ki-67, No. (%)		
≤30%	163 (42.7)	172 (44.8)
>30%	219 (57.3)	212 (55.2)
Taxane therapy, No. (%)		
Nab-paclitaxel	170 (44.5)	171 (44.5)
Docetaxel	137 (35.9)	141 (36.7)
Paclitaxel	75 (19.6)	72 (18.8)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; ISH, in situ hybridization; mITT, modified intention-to-treat; PR, progesterone receptor; TCbHP, taxane, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab; THP, taxane, trastuzumab, and pertuzumab.

Características de la población

- Mediana de edad de 51-52 años,
- Igual proporción de pacientes preM y posM
- T1-T2: aprox. 80%
- GL+: 64%
- EII: 77-71%, EIII 23-28,4%
- HR status: 62% luminales
- Taxano más elegido: nab-paclitaxel 44,5%

EP 1° RPc

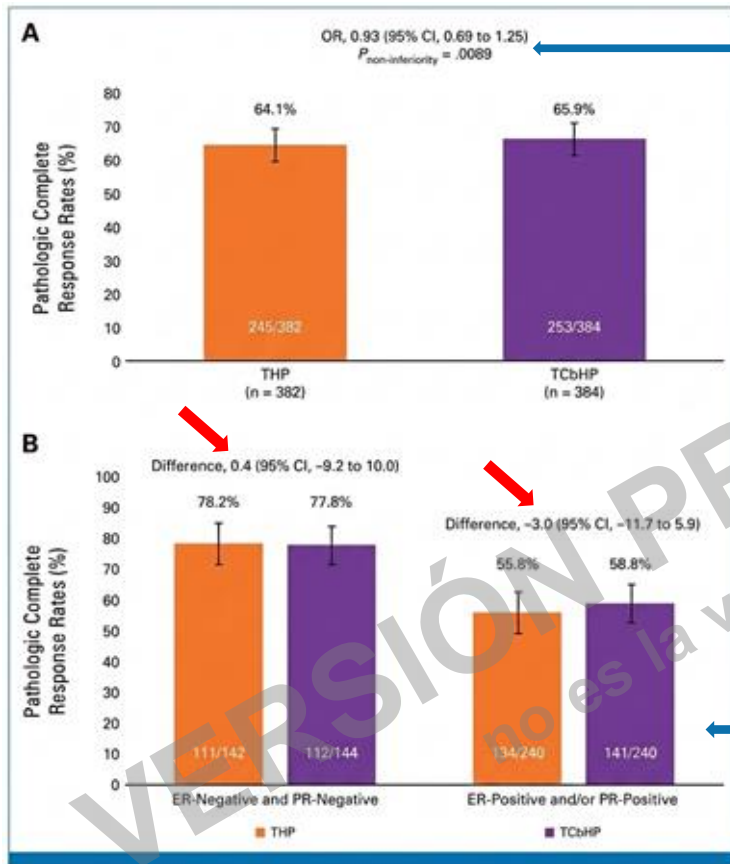


FIG 2. pCRs grouped by treatment arms. (A) pCRs in the mITT population. (B) pCRs stratified by HR status. ER, estrogen receptor; HR, hormone receptor; mITT, modified intention-to-treat; OR, odds ratio; pCR, pathologic complete response; PR, progesterone receptor.

mITT $\Delta_{\text{abs}} = -1,8\%$ [95% CI, **-8.5** to 5.0]

PPS $\Delta_{\text{abs}} = 0\%$ (65,8 %)

Del análisis estadístico: Se aceptó como **no inferior** una frecuencia de **RPc hasta 10%** menor en el brazo sin carboplatino respecto al brazo con carboplatino

Análisis de subgrupo preespecificado por estatus de HR

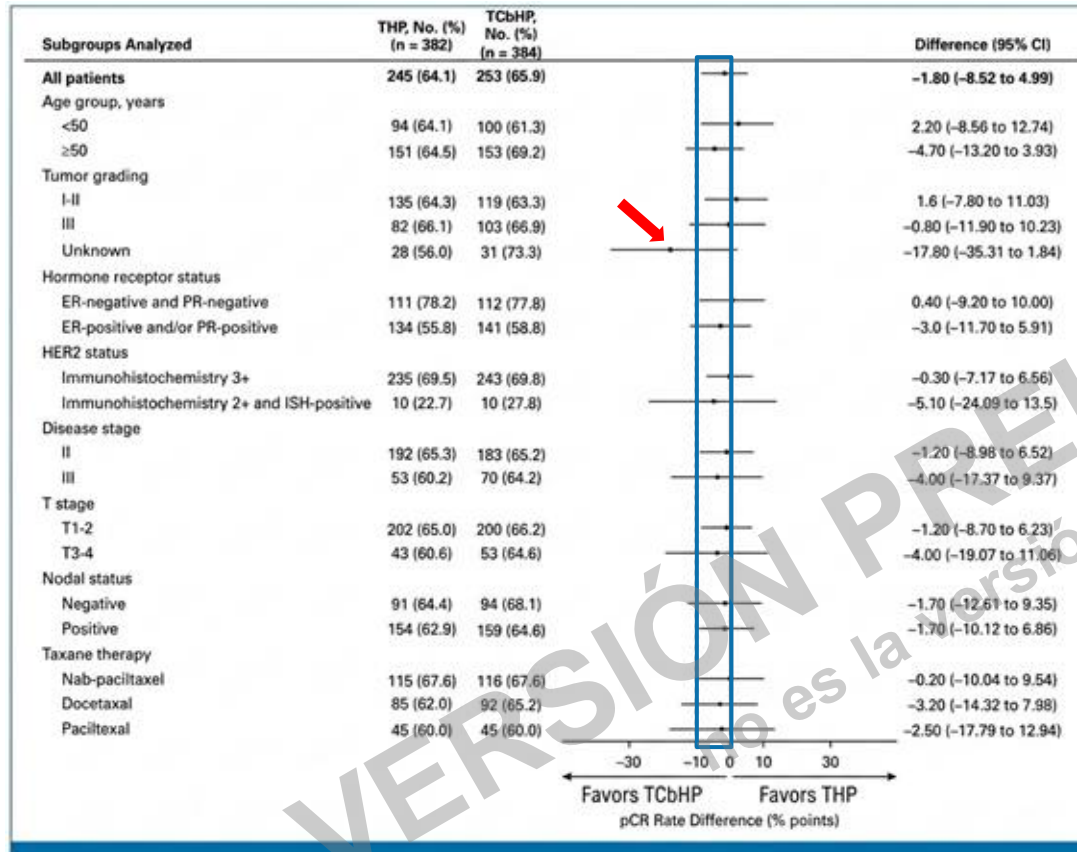


FIG 3. Subgroup analyses of pCR. Nodal status and HR status were prespecified stratification factors. All other subgroup analyses were post hoc. ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; ISH, in situ hybridization; pCR, pathologic complete response; PR, progesterone receptor; TCbHP, taxane, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab; THP, taxane, trastuzumab, and pertuzumab.

El análisis por subgrupos demuestra la no inferioridad de THP respecto a TCbHP en los subgrupos más relevantes

TABLE 2. Most Common Treatment-Related Adverse Events and Serious Adverse Events

Adverse Event	THP (n = 382)			TCbHP (n = 384)		
	All Grades, No. (%)	Grade ≥3, No. (%)	SAE, No. (%)	All Grades, No. (%)	Grade ≥3, No. (%)	SAE, No. (%)
All (at least one event)	357 (93.5)	79 (20.7) ←	5 (1.3) ←	366 (95.3)	133 (34.6) ←	18 (4.7) ←
Alopecia	277 (72.5)	0	0	275 (71.5)	0	0
Neuropathy	167 (43.7)	1 (0.3)	0	188 (49.0)	2 (0.5)	0
Fatigue	160 (41.9)	2 (0.5)	0	170 (44.3)	3 (0.8)	0
Anorexia	159 (41.6) ←	3 (0.5)	0	216 (56.3) ←	6 (1.6)	0
Anemia	134 (35.2)	8 (2.1)	0	193 (50.3)	25 (6.5) ←	1 (0.3)
Insomnia	106 (27.7)	7 (1.8)	0	131 (34.1)	2 (0.5)	0
Nausea	102 (26.7)	0	0	167 (33.5)	1 (0.3)	0
Arthralgia	100 (26.2)	6 (1.6)	0	126 (32.9)	5 (1.3)	0
Dyspepsia	94 (24.6)	0	0	100 (26.0)	0	0
Diarrhea	94 (24.3)	10 (2.6)	0	109 (28.4)	16 (4.2) ←	0
Increased ALT	88 (23)	6 (1.6)	0	113 (29.4)	8 (2.1)	0
Myalgia	85 (22.3)	4 (1.0)	0	94 (24.5)	2 (0.5)	0
Hypoalbuminemia	81 (21.2)	0	0	53 (13.8)	0	0
Leukopenia	79 (20.7)	21 (3.5)	0	155 (40.4)	57 (14.8) ←	0
Increased γ-glutamyltransferase	74 (19.4)	3 (0.8)	0	84 (21.9)	13 (3.4)	1 (0.3)
Neutropenia	69 (18.1)	26 (6.9)	5 (1.3)	141 (26.7)	63 (16.4) ←	11 (2.9)
Vomiting	69 (17.3)	0	0	114 (29.7) ←	2 (0.5)	0
Increased AST	60 (15.7)	3 (0.8)	0	68 (17.7)	5 (1.3)	0
Dysgeasia	59 (15.4)	0	0	89 (23.2)	0	0
Constipation	39 (10.2)	0	0	46 (12.0)	0	0
Edema	38 (9.9)	3 (0.8)	0	47 (12.2)	0	0
Thrombocytopenia	11 (2.3)	1 (0.3)	0	69 (18.0)	16 (4.2) ←	6 (1.6)
Febrile neutropenia	5 (1.3)	5 (1.3)	5 (1.3)	10 (2.6)	10 (2.6) ←	10 (2.6)

Abbreviations: SAE, serious adverse event; TCbHP, taxane, carboplatin, trastuzumab, and pertuzumab; THP, taxane, trastuzumab, and pertuzumab.

Seguridad

THP fue mejor tolerado
dado que presentó menor
frecuencia de EA
hematológicos y
digestivos

Conclusión de los autores

El esquema de THP alcanzó tasas de RPc no inferiores a las de TCbHP con menor incidencia de eventos adversos grado 3-4 y de eventos adversos severos, lo que sustenta la omisión de carboplatino como una alternativa terapéutica razonable para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo localizado.

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

OMISIÓN DE CARBOPLATINO: ESTUDIO neoCARHP

El estudio neoCARHP de origen Chino (Gao et al., J Clin Oncol 2026;44:1587-1596; NCT04858529) es un ensayo fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de no inferioridad, que evaluó la eficacia y seguridad de un esquema de taxano más trastuzumab y pertuzumab con (TCHP) o sin (THP) el agregado de carboplatino, en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo estadio II y III, siendo el objetivo primario la tasa de RCp (ypT0/is ypN0) en mama y axila, con un margen de no inferioridad preespecificado de -10%.

Se aleatorizaron 774 pacientes en proporción 1:1 a recibir seis ciclos cada tres semanas de TCHP (docetaxel 75 mg/m², paclitaxel 175 mg/m² o nab-paclitaxel 260 mg/m², más carboplatino AUC 6, trastuzumab y pertuzumab) o THP (docetaxel 100 mg/m², paclitaxel 175 mg/m² o nab-paclitaxel 260 mg/m², sin carboplatino, más trastuzumab y pertuzumab), con elección del taxano a criterio del investigador. La randomización fue estratificada por estado de receptores hormonales y estado ganglionar.

Los criterios de inclusión exigían mujeres ≥ 18 años con CM HER2-positivo invasor estadio II-III, sin tratamiento sistémico ni radioterapia previos. Se excluyeron pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV), cáncer de mama inflamatorio y cáncer de mama bilateral.

Se incluyeron 766 pacientes en la población mITT (382 en THP, 384 en TCHP). La mediana de edad fue 52 y 51 años respectivamente; el 64,1% tenía ganglios positivos; el 62,6% tenía RH positivos; el 88,5%-90,6% era HER2 IHC 3+; el 80% presentaba tumores T1-2; la mayoría tenía enfermedad estadio II (77,0% en THP, 71,6% en TCbHP).

En la población mITT, la RCp fue del 64,1% (IC95% 59,1-69,0) en el grupo THP versus 65,9% (IC95% 60,9-70,6) en el grupo TCHP (diferencia absoluta -1,8%; IC95% -8,5 a 5,0; odds ratio 0,93; IC95% 0,69-1,25; p de no inferioridad=0,0089), confirmándose la no inferioridad de THP, dado que el límite inferior del IC95% (-8,5%) no superó el margen de -10% preespecificado. Los análisis de subgrupos mostraron consistencia en la no inferioridad de THP en la mayoría de las variables clínicamente relevantes evaluadas, mostrando como era esperable, una mayor RCp en aquellas RRHH negativos.

En cuanto a toxicidad, el grupo THP presentó menor incidencia de eventos adversos grado 3-4 (20,7% vs. 34,6%) y de eventos adversos serios (1,3% vs. 4,7%) respecto a TCHP. Las diferencias más marcadas correspondieron a neutropenia, leucopenia, trombocitopenia y diarrea grado ≥ 3 . El 95,5% de las pacientes en THP y el 94,3% en TCHP completaron los seis ciclos planificados; el grupo TCHP requirió reducciones de dosis con mayor frecuencia (25,3% vs. 8,1%), principalmente por carboplatino.

Limitaciones: el estudio se realizó en población china, con baja representación de tumores T3-4 (18,6-21,4%) y enfermedad estadio III (23-28%), por lo que la extrapolación a enfermedad más avanzada requiere cautela.

Sobre la base de los resultados del estudio neoCARHP, consideramos que la omisión de carboplatino en el esquema neoadyuvante taxano-trastuzumab-pertuzumab constituye una alternativa razonable en términos de respuesta, especialmente en pacientes con enfermedad de menor carga tumoral (estadio II de bajo riesgo), comorbilidades importantes o alto riesgo de toxicidad, recordando que la dosis de docetaxel en el plan THP es de 100 mg/m².

En consecuencia, TCHP (o wPCHP) continúa siendo el esquema neoadyuvante estándar en pacientes con enfermedad estadio II-III candidatas a quimioterapia, dado que dispone de mayor evidencia y aún no existen datos de SVLE y SVG con THP. Sin embargo, los resultados del neoCARHP respaldan THP como una estrategia válida de desescalamiento en pacientes seleccionadas con mayor riesgo de toxicidad o contraindicaciones para carboplatino.

Effect of adjuvant carboplatin intensified chemotherapy versus standard chemotherapy on survival in women with high risk, early stage, triple negative breast cancer (CITRINE): randomised, open label phase 3 trial

Yin Liu,^{1,2} Yue Gong,^{1,2} Xiu-Zhi Zhu,^{1,2} Guang-Yu Liu,^{1,2} Ke-Da Yu,^{1,2} Fan Yang,^{1,2} Li Chen,^{1,2}
Min He,^{1,2} Zhen Hu,^{1,2} Can-Ming Chen,^{1,2} A-Yong Cao,^{1,2} Jun-Jie Li,^{1,2} Yi-Feng Hou,^{1,2}
Gen-Hong Di,^{1,2} Jiong Wu,^{1,2} Yi-Zhou Jiang,^{1,2} Lei Fan,^{1,2} Zhong-Hua Wang,^{1,2} Zhi-Ming Shao^{1,2}

Introducción

El CMTN tiene mayor riesgo de recurrencia que otros subtipos. Si bien el estándar de tratamiento actual para los estadios II y III es un esquema perioperatorio con quimioterapia y pembrolizumab, una proporción no despreciable de pacientes son tratadas con cirugía de inicio y por tanto reciben adyuvancia exclusiva.

El esquema óptimo en adyuvancia exclusiva es el de AC en dosis densas por cuatro ciclos seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas (ddAC x 4c → wP x 12s), a pesar de lo cuál 30-40% de las pacientes experimentan recurrencias tempranas locales o a distancia.

Se sabe que el carboplatino aumenta la tasa de respuestas patológicas completas en el escenario neoadyuvante, pero su rol en adyuvancia permanece inexplorado.

CITRINE es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, de fase III y dos brazos que busca evaluar comparativamente la eficacia y seguridad del esquema adyuvante ddAC x 4c → wP x 12s con o sin carboplatino como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama localizado triple negativo de alto riesgo (definido como N+ o con Ki-67 $\geq 50\%$).

CITRINE study design

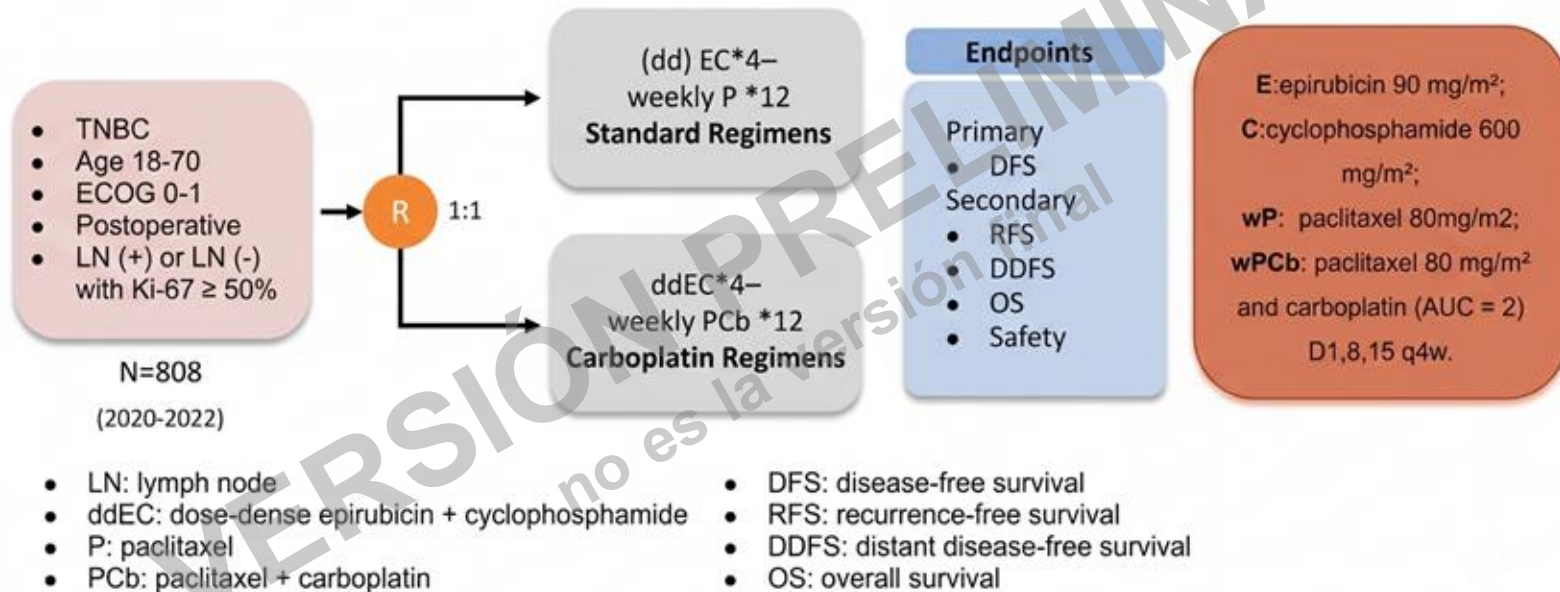


Table 1 | Characteristics of patients in intention-to-treat population at baseline. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

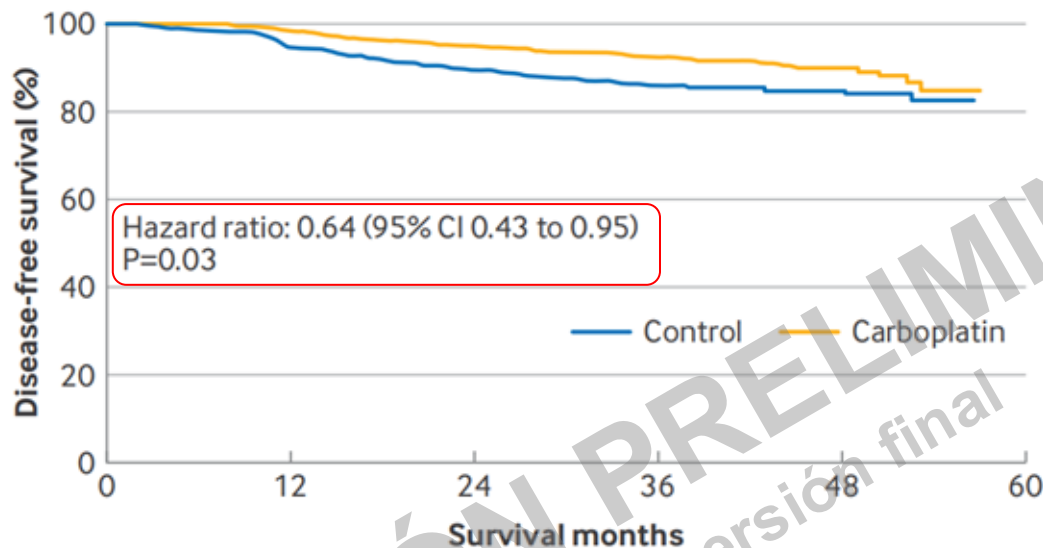
Characteristics	Control (n=404)	Carboplatin (n=404)
Median (range) age, years	48 (24-70)	47 (22-70)
Menopausal status:		
Premenopausal	240 (59.4)	251 (62.1)
Postmenopausal	164 (40.6)	153 (37.9)
Histological grade:		
I-II	38 (9.4)	41 (10.1)
III	366 (90.6)	363 (89.9)
Pathological T stage:		
pT1	183 (45.3)	184 (45.5)
pT2	209 (51.7)	206 (51.0)
pT3	12 (3.0)	14 (3.5)
Pathological N stage:		
pN0	255 (63.1)	257 (63.6)
pN1	99 (24.5)	109 (27.0)
pN2	38 (9.4)	28 (6.9)
pN3	12 (3.0)	10 (2.5)
Pathological tumour stage:		
I	132 (32.7)	125 (30.9)
II	218 (54.0)	237 (58.7)
III	54 (13.4)	42 (10.4)
Lymphovascular invasion:		
Negative	271 (67.1)	273 (67.6)
Positive	133 (32.9)	131 (32.4)
Ki-67 index:		
<50%	48 (11.9)	45 (11.1)
≥50%	356 (88.1)	359 (88.9)
EC schedule:		
Every 2 weeks	381 (94.3)	404 (100.0)
Every 3 weeks	23 (5.7)	0 (0.0)
BRCA1/2 genes:		
Deleterious variant	30 (7.4)	19 (4.7)
No deleterious variant	70 (17.3)	71 (17.6)
Unknown	304 (75.2)	314 (77.7)
HRR related genes		
Deleterious variant	21 (5.2)	20 (5.0)
No deleterious variant	79 (19.6)	70 (17.3)
Unknown	304 (75.2)	314 (77.7)

EC=epirubicin and cyclophosphamide; HRR=homologous recombination repair.

Características de la población

- Mediana de edad de 47-48 años,
- Premenopáusicas: 40%,
- T1-T2: aprox. 95%,
- GL: N0: 63%, N1: 25%,
- EI: 30%, EII 54-58%,
- GH III: 90%,
- Ki67>50%: 88%,
- BRCA desconocido. 76%,
- Brazo control: 94,3% ACdd, 5,7% AC c/3s.

SVLE



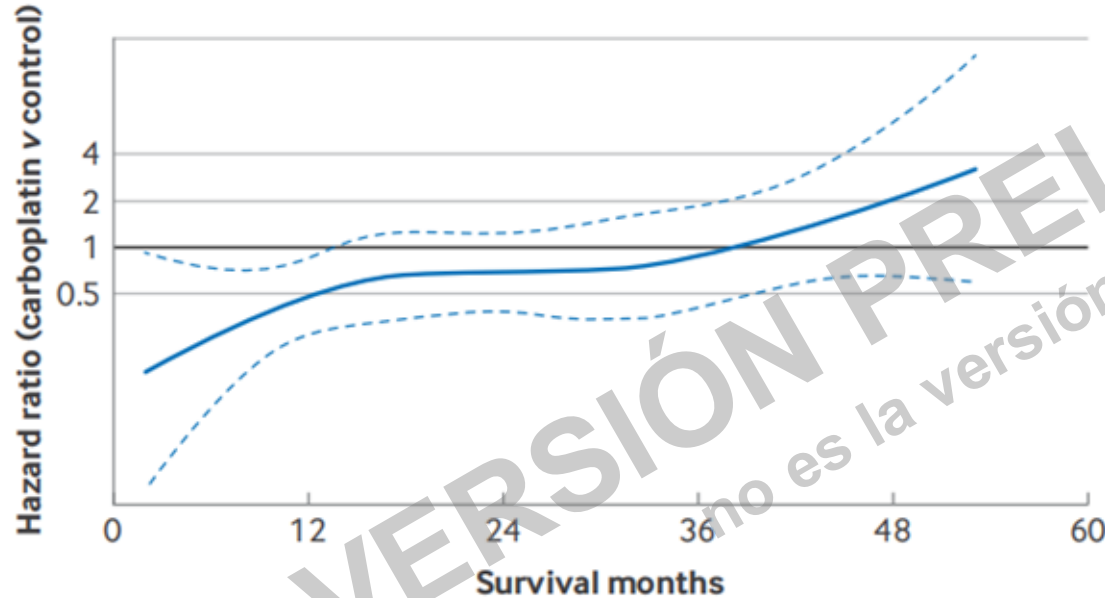
A 3 años: 92,3% vs. 85,8%
 Δ 6,5%

mSeg 44,7m,
Nro. eventos: 104.

No at risk					
Control					
404	384	361	306	122	
Carboplatin					
404	396	383	329	133	

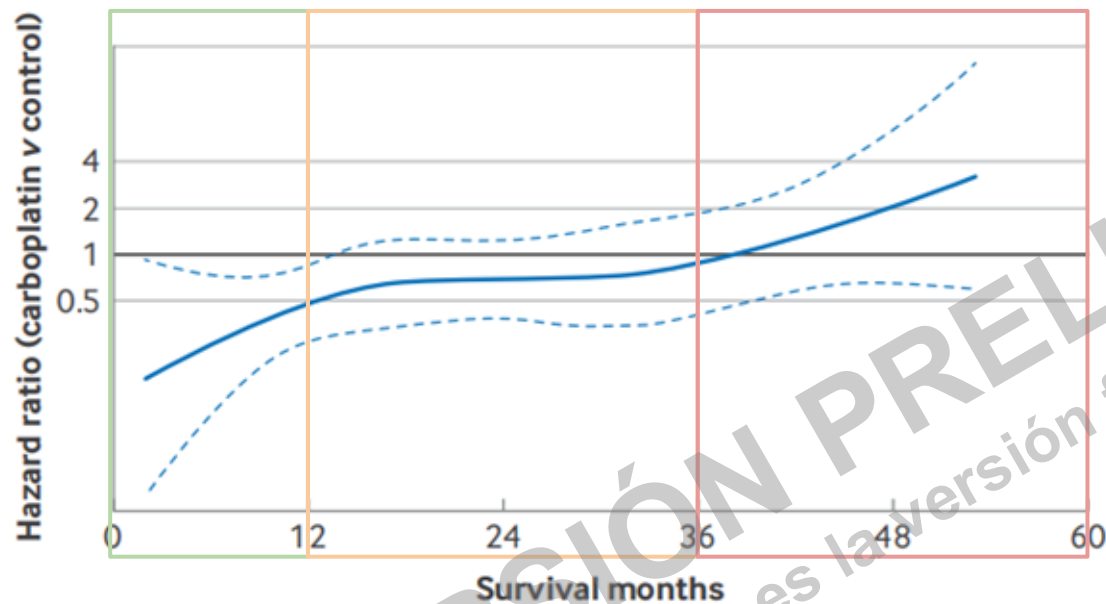
Gráfico de Kaplan-Meier para la sobrevida libre enfermedad

Dado que no se cumplió el supuesto de riesgos proporcionales. $p = 0.02$
 Se analizó el HR en función del tiempo



No of disease trials/total
 No of participants (%)

	0 to 12 months	12 to 36 months	>36 months
Control	22/404 (5.4)	35/381 (9.2)	5/302 (1.7)
Carboplatin	42/404 (10.4)	24/396 (6.1)	11/327 (3.4)
	HR= 0.31 (95% CI 0.13 to 0.73)	HR= 0.65 (95% CI 0.39 to 1.09)	HR= 1.98 (95% CI 0.69 to 5.69)



HR 0,31
(0,13-0,73)

HR 0,65
(0,39-1,09)

HR 1,98
(0,69-5,69)

No of disease trials/total
No of participants (%)

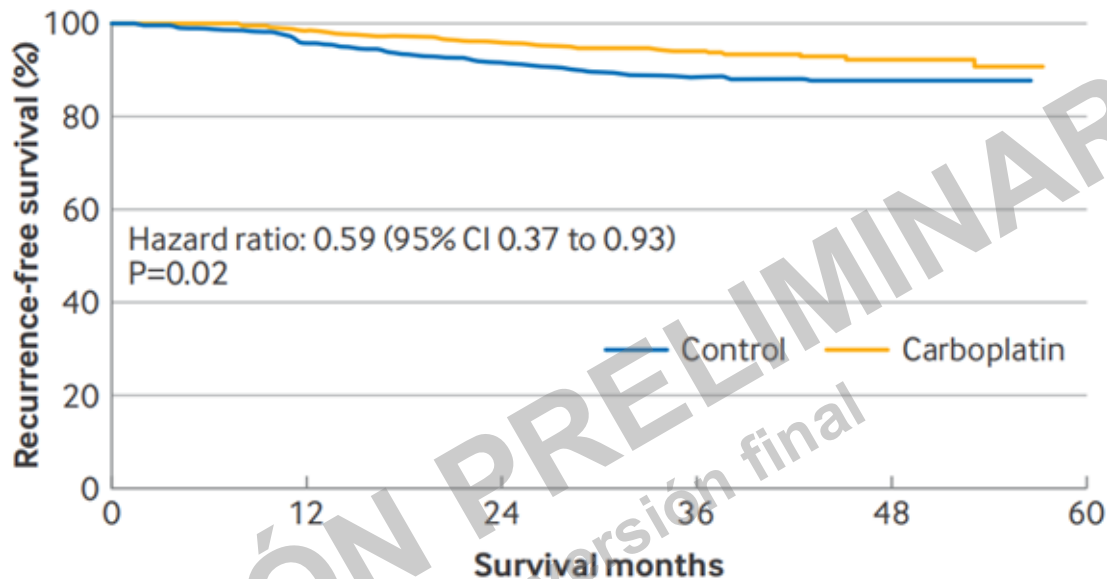
	0 to 12 months	12 to 36 months	>36 months
Control	62/404 (15.3)	35/381 (9.2)	5/302 (1.7)
Carboplatin	42/404 (10.4)	24/396 (6.1)	11/327 (3.4)
	HR= 0.31 (95% CI 0.13 to 0.73)	HR= 0.65 (95% CI 0.39 to 1.09)	HR= 1.98 (95% CI 0.69 to 5.69)

Gráfico del HR en función del tiempo

Table 2 | First disease-free survival event by treatment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Events	Control (n=404)	Carboplatin (n=404)
Follow-up time, months:		
Mean	42.7	43.9
Median	44.3	45.4
Minimum to maximum	3.0-58.8	9.1-57.3
Any event	62 (15.3)	42 (10.4)
Local and regional recurrence	6 (1.5)	3 (0.7)
Distant metastasis:	43 (10.6)	27 (6.7)
Lung	25 (6.2)	16 (4.0)
Liver	15 (3.7)	7 (1.7)
Bone	19 (4.7)	13 (3.2)
Brain	2 (0.5)	7 (1.7)
Other	22 (5.4)	13 (3.2)
Second primary malignancy	10 (2.5)	8 (2.0)
Contralateral breast cancer	3 (0.7)	4 (1.0)
Death	0 (0)	0 (0)

SVLR



A 3 años: 93,8%
vs. 88,3%
 Δ 5,5%

No at risk

Control

404

388

369

316

127

Carboplatin

404

397

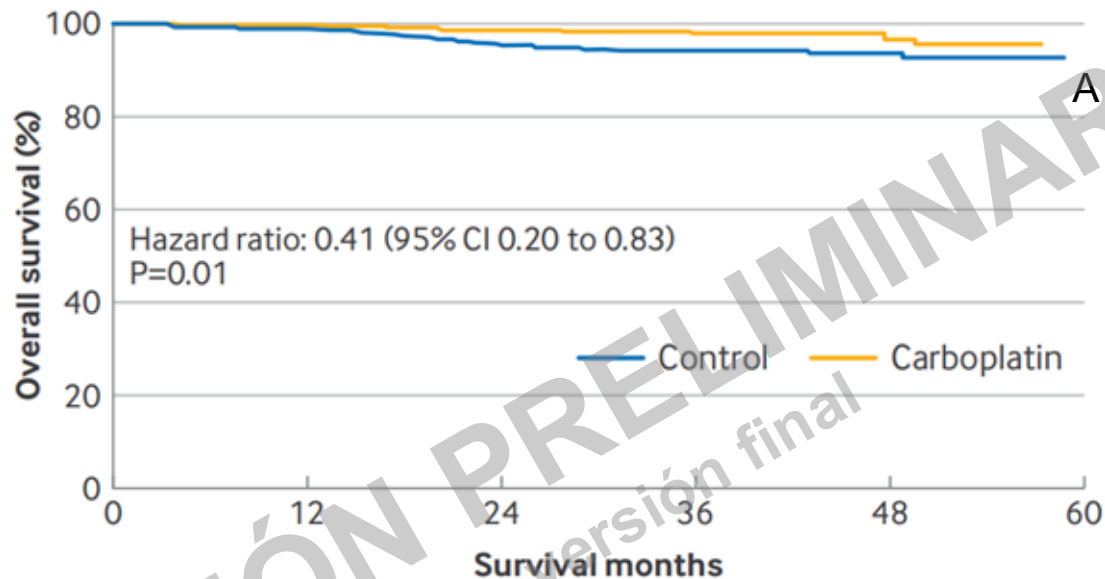
387

335

140

Gráfico K-M de sobrevida libre de recurrencia

SVG



No at risk

Control

404

399

385

335

133

Carboplatin

404

404

397

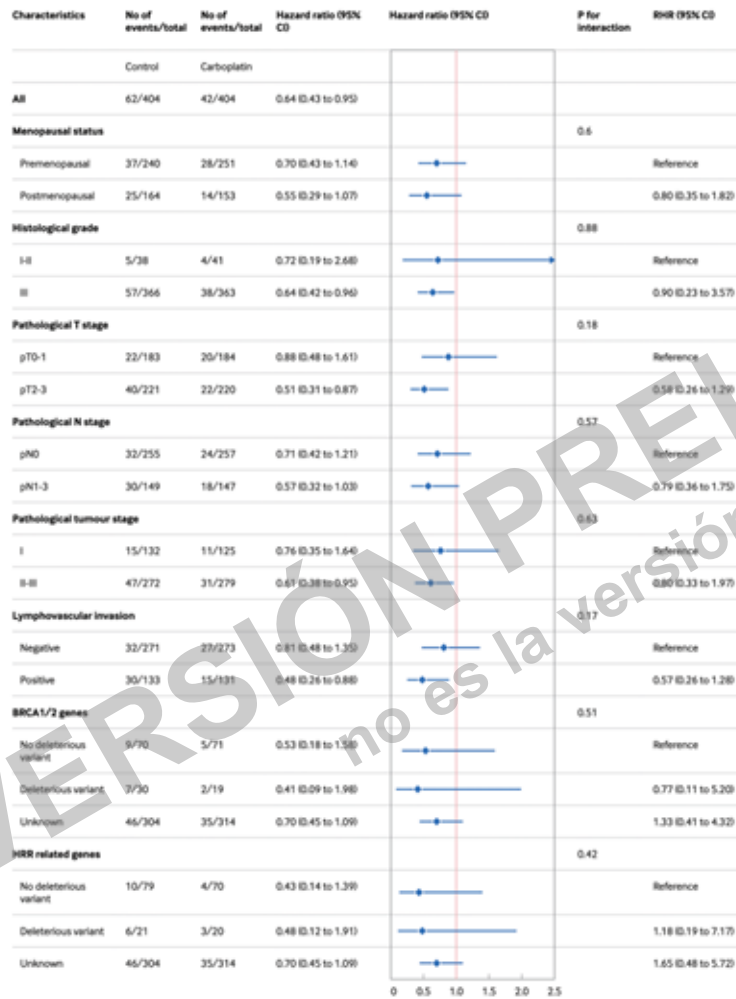
345

144

Gráfico K-M de sobrevida global

Subgroup analyses

For disease-free survival between carboplatin arm and control arm



El efecto del tratamiento con Cb fue consistente en todos los subgrupos

Table 3 | Most common treatment related adverse events according to treatment arms. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Adverse events*	Control (n=404)		Carboplatin (n=403)	
	All grades	Grade 3-4	All grades	Grade 3-4
Any	404 (100.0)	222 (55.0)	403 (100.0)	269 (66.7)
Haematological				
Neutropenia	376 (93.1)	216 (53.5)	397 (98.5)	254 (63.0)
Anaemia	317 (78.5)	7 (1.7)	341 (84.6)	18 (4.5)
Thrombocytopenia	188 (46.5)	14 (3.5)	243 (60.3)	28 (6.9)
Febrile neutropenia	20 (5.0)	20 (5.0)	19 (4.7)	19 (4.7)
Non-haematological				
Fatigue	287 (71.0)	19 (4.7)	306 (75.9)	25 (6.2)
Myalgia	262 (64.9)	4 (1.0)	271 (67.2)	3 (0.7)
SGPT increased	236 (58.4)	11 (2.7)	224 (55.6)	14 (3.5)
Nausea	215 (53.2)	12 (3.0)	206 (51.1)	14 (3.5)
SGOT increased	173 (42.8)	6 (1.5)	165 (40.9)	3 (0.7)
Peripheral sensory neuropathy	148 (36.6)	17 (4.2)	133 (33.0)	20 (5.0)
Insomnia	116 (28.7)	3 (0.7)	119 (29.5)	1 (0.2)
Vomiting	97 (24.0)	6 (1.5)	102 (25.3)	8 (2.0)
Constipation	47 (11.6)	0	58 (14.4)	0
Diarrhoea	37 (9.2)	1 (0.2)	34 (8.4)	1 (0.2)
Palpitations	28 (6.9)	0	42 (10.4)	0
Infection	27 (6.7)	3 (0.7)	31 (7.7)	1 (0.2)
Pain (other than musculoskeletal)	20 (5.0)	0	20 (5.0)	0
Stomatitis	18 (4.5)	0	29 (7.2)	0
Rash	18 (4.5)	0	25 (6.2)	1 (0.2)
Syncope	3 (0.7)	3 (0.7)	4 (1.0)	4 (1.0)
Thrombosis	3 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Infusion related reaction	1 (0.2)	0	17 (4.2)	7 (1.7)

SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT=serum glutamic pyruvic transaminase.

*Treatment related adverse events of grade 1-2 occurring in ≥5% of patients and all events of grade ≥3 occurring in treatment arms are listed. No grade 5 treatment related adverse events occurred.

Efectos adversos

Control vs. Cb

Reducción de dosis: 22 vs. 26%

Retrasos: 18,8 vs. 26,3%

Conclusiones de los autores

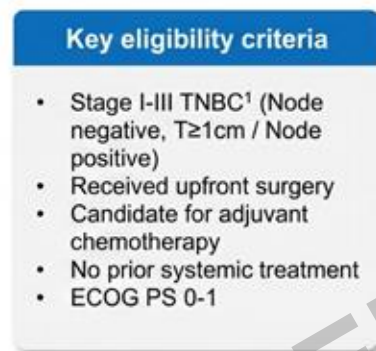
Este estudio halló que la adición de carboplatino al estándar de tratamiento adyuvante con AC y taxanos mejora los resultados de sobrevida en pacientes con cáncer de mama triple negativo localizado de alto riesgo, traccionado por la reducción del riesgo de recaídas tempranas. Más allá del aumento en el riesgo de EA hematológicos, el perfil de seguridad del esquema con carboplatino fue consistente con el perfil de seguridad conocido para las drogas utilizadas.

Adjuvant Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Taxanes With or Without Carboplatin in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (RJBC 1501): A Randomized Phase III Trial

Xiaosong Chen, MD¹ ; Jiahui Huang, MD¹; Haoting Shi, MD¹ ; Juanying Zhu, MD³; Weizhu Wu, MD³; Guolin Ye, MD⁴; Qi He, MD⁵; Yong Shi, MD⁶; Anqin Zhang, MD⁷; Xiaohong Xie, MD⁸ ; Xiaodong Wang, MD⁹; Xiangjing Chen, MD¹⁰; Weili Wu, MD¹¹; Jundong Wu, MD¹²; Zhian Li, MD¹³; Zhanwen Li, MD¹⁴; Yuechu Dai, MD¹⁵; Weili Ren, MD¹⁶; Qing Shao, MD¹⁷; Yongan Chen, MD¹⁸; Yong Zeng, MD¹⁹; Fengzhe Zhang, MD¹; Shuwen Dong, MD¹; Mark Daniel Pegram, MD, PhD²⁰ ; and Kunwei Shen, MD¹ 

RJBC 1501 es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y dos brazos realizado para evaluar la eficacia y seguridad del agregado de carboplatino al esquema adyuvante de epirubicina y ciclofosfamida seguido de taxanos (EC-T) en cáncer de mama triple negativo localizado.

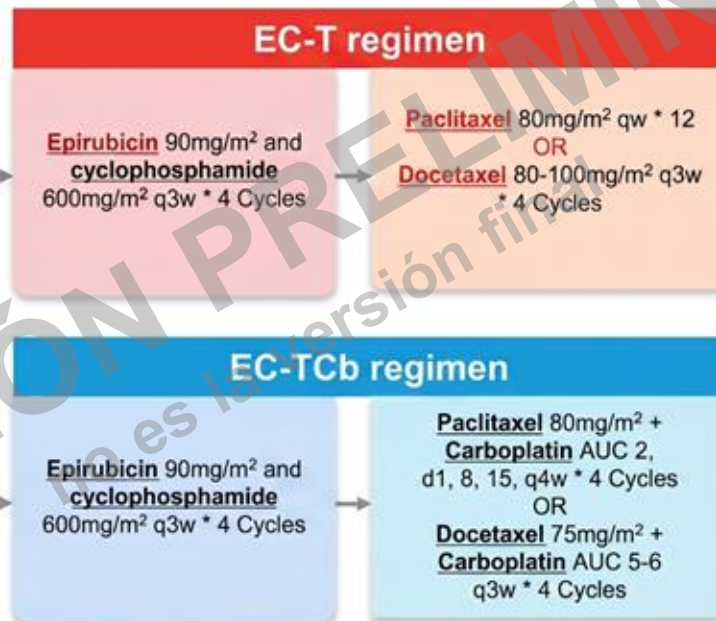
- Edad: 18-69 años



Stratification factor
Pathological lymph node status
(N0 vs N1 vs N2-3)²

786

R
1:1



Primary endpoint

- Disease-free survival (DFS)³

Secondary endpoints

- Distant DFS³
- Overall survival
- Safety

TABLE 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics

Characteristic	EC-T (n = 391)	EC-TCb (n = 395)
Age at diagnosis, No. (%)		
≤50 years	191 (48.8)	199 (50.4)
>50 years	200 (51.2)	196 (49.6)
BMI, No. (%)		
≤24 kg/m ²	253 (64.7)	266 (67.3)
24.1-27.9 kg/m ²	110 (28.1)	109 (27.6)
≥28 kg/m ²	28 (7.2)	20 (5.1)
Breast surgery, No. (%)		
BCS	152 (38.9)	166 (42.0)
Mastectomy	239 (61.1)	229 (58.0)
Axillary surgery, No. (%)		
SLNB	214 (54.7)	234 (59.2)
ALND	177 (45.3)	161 (40.8)
Histology type, No. (%)		
IDC	362 (92.6)	367 (92.9)
ILC and others	29 (7.4)	28 (7.1)
Grade, No. (%)		
G1-2	81 (20.7)	70 (17.7)
G3	291 (74.4)	303 (76.7)
Not applicable/unknown	19 (4.9)	22 (5.6)
Pathologic T stage, No. (%)		
T1	181 (46.3)	185 (46.8)
T2-3	210 (53.7)	210 (53.2)

Lymph node involvement, No. (%)

N0	282 (72.1)	286 (72.4)
N1	76 (19.4)	81 (20.5)
N2-3	33 (8.4)	28 (7.1)
Ki67 expression		
%, median (IQR)	70.0 (40.0-80.0)	70.0 (40.0-80.0)
No. (%)		
<30%	47 (12.0)	50 (12.7)
≥30%	344 (88.0)	345 (87.3)
ER expression, No. (%)		
0%	376 (96.2)	379 (95.9)
1%-9%	15 (3.8)	16 (4.1)
PR expression, No. (%)		
0%	380 (97.2)	385 (97.7)
1%-9%	11 (2.8)	9 (2.3)
HER2 IHC, No. (%)		
0	247 (63.2)	256 (64.8)
1+ to 2+	144 (36.8)	139 (35.2)
Chemotherapy regimen, No. (%)		
Docetaxel	300 (76.7)	292 (73.9)
Paclitaxel	86 (22.0)	96 (24.3)
Not applicable*	5 (1.3)	7 (1.8)

(continued in next column)

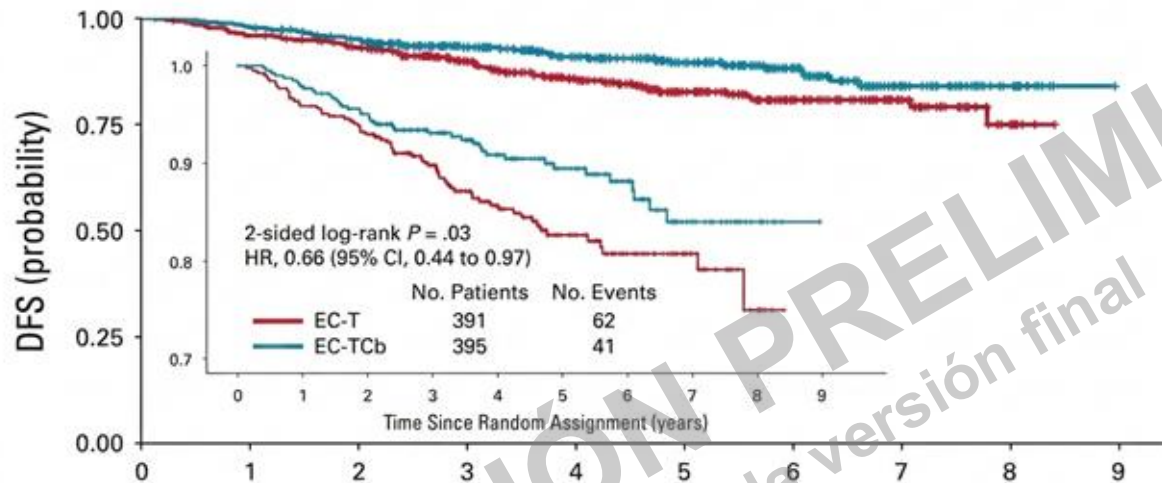
TABLE 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics (continued)

Characteristic	EC-T (n = 391)	EC-TCb (n = 395)
Adjuvant radiation therapy, No. (%)		
Yes	215 (55.0)	220 (55.7)
No	176 (45.0)	175 (44.3)

Características de la población

- Mediana de edad de 50 años,
- GH III: 75%,
- T1: 46%, T2-3 53%,
- GL: 72% eran N0,
- Ki-67 >30%: 88%,
- RH baja expresión: 2.3-2.8%, resto TN.
- HER2 1+/2+: 35-36%,
- Taxano más elegido: docetaxel 75%.

SVLE



A 3 años: **89,8%** vs **93,1%**

A 5 años: **82,6%** vs **89,5%**

Time Since Random Assignment (years)

Number at risk (number censored):

—	391 (0)	370 (5)	349 (15)	280 (73)	219 (122)	155 (179)	101 (230)	53 (278)	11 (318)	0 (329)
—	395 (0)	378 (9)	359 (17)	284 (85)	225 (138)	168 (192)	106 (252)	49 (305)	16 (338)	0 (354)

Gráfico K-M de sobrevida libre de enfermedad

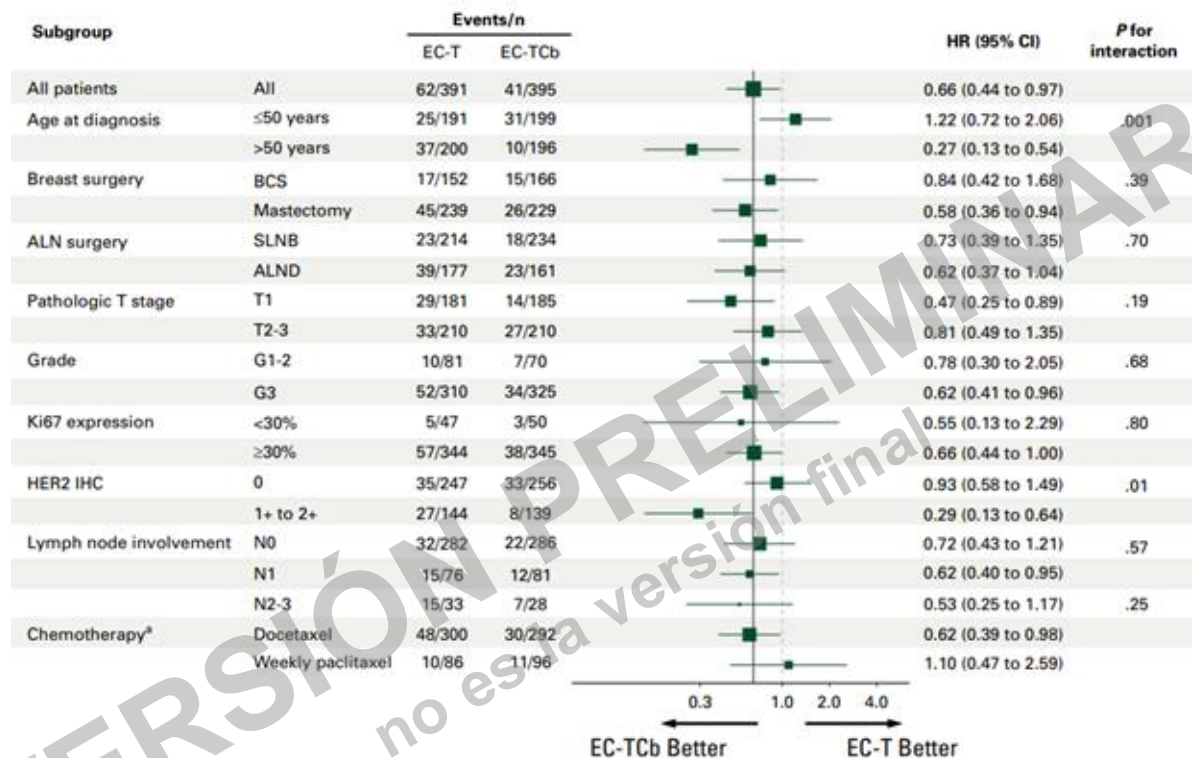


FIG 3. Subgroup analysis of DFS. *Excluded 12 patients who did not received any taxanes treatment. ALND, axillary lymph node dissection; BCS, breast conserving surgery; Cb, carboplatin; DFS, disease-free survival; EC-T, epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes; EC-TCb, EC-T plus carboplatin; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; IHC, immunohistochemistry; SLNB, sentinel lymph node biopsy.

Forest plot del análisis por subgrupo de la SLE

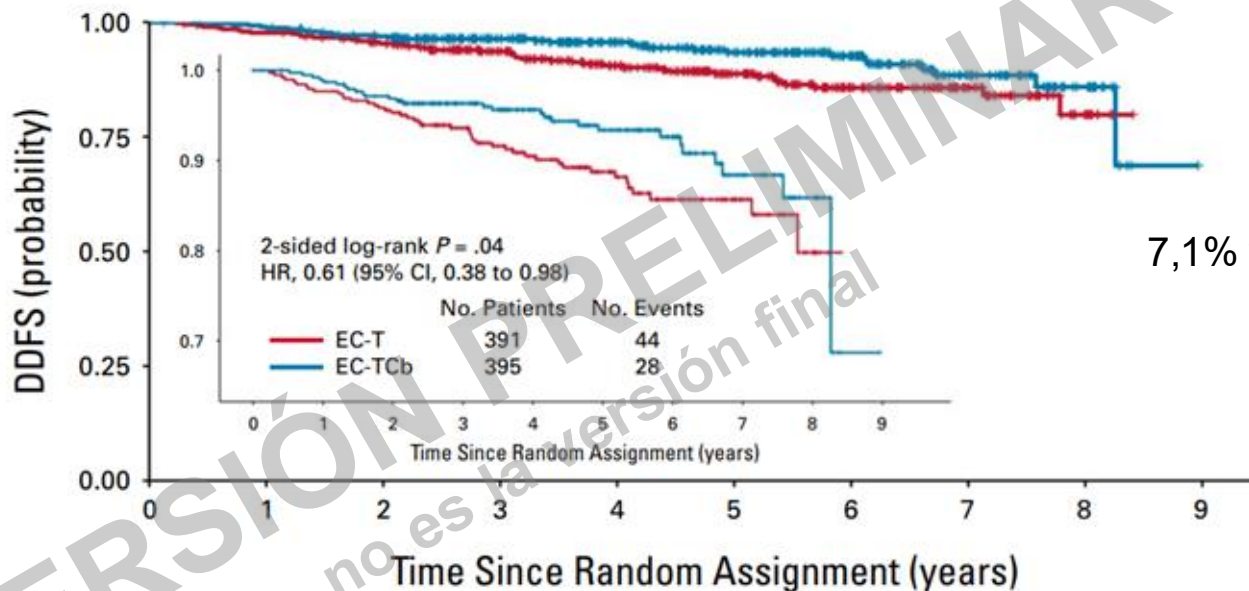
TABLE 2. First DFS Event Encountered Summary

DFS Event	EC-T (n = 391), No.	EC-TCb (n = 395), No.
Any	62	41
Locoregional recurrence	13	16
Contralateral breast carcinoma	10	6
Secondary cancer	12	8
→ Distant metastasis	30	13
Lung	14	4
Liver	2	4
Brain	4	2
Bone	10	1
Lymph node	5	4
Other sites	5	1
Death	2	1

Abbreviations: Cb, carboplatin; DFS, disease-free survival; EC-T, epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes; EC-TCb, EC-T plus carboplatin.

SVLE distancia

B



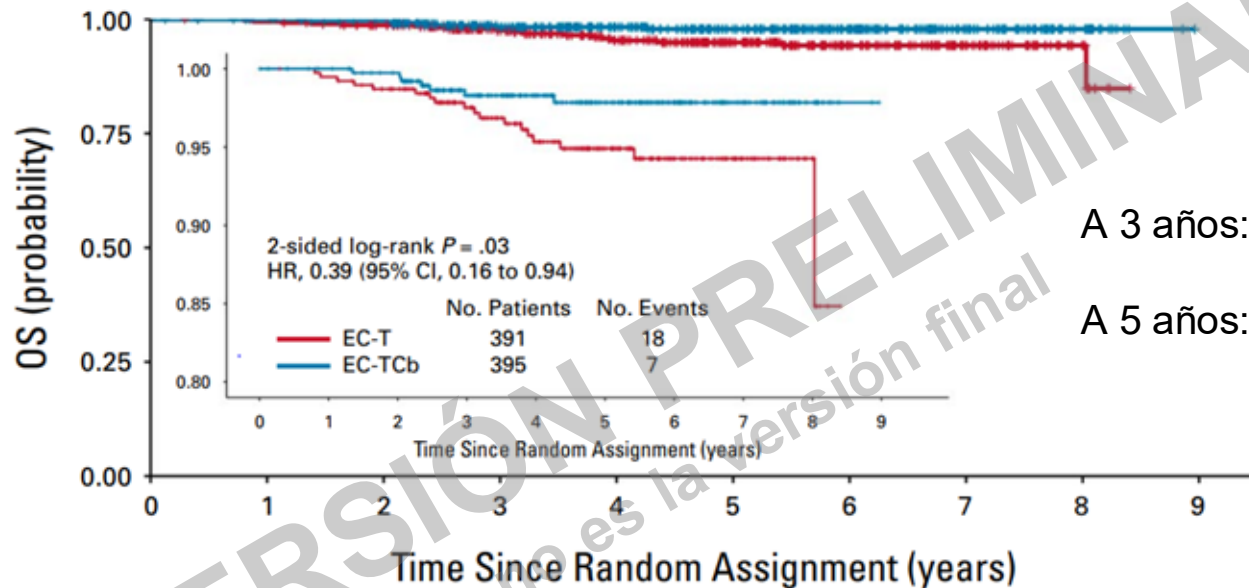
Number at risk (number censored):

EC-T	391 (0)	377 (5)	356 (17)	289 (78)	230 (128)	167 (187)	105 (244)	56 (293)	11 (336)	0 (347)
EC-TCb	395 (0)	382 (9)	366 (17)	292 (89)	234 (145)	175 (199)	115 (258)	56 (313)	17 (351)	0 (367)

Gráficos K-M de sobrevida libre de enfermedad a distancia

SVG

C



A 3 años: **97,5%** vs **98,3%**

A 5 años: **94,9%** vs **97,8%**

Number at risk (number censored):

—	391 (0)	384 (5)	369 (17)	302 (80)	241 (135)	175 (200)	109 (265)	58 (316)	12 (362)	0 (373)
—	395 (0)	383 (12)	374 (20)	297 (92)	237 (152)	180 (208)	117 (271)	59 (329)	18 (370)	0 (388)

Gráficos K-M de sobrevida global

TABLE 3. Adverse Events

AE	Any Grade		Grade 3-4	
	EC-T (n = 421), No. (%)	EC-TCb (n = 353), No. (%)	EC-T (n = 421), No. (%)	EC-TCb (n = 353), No. (%)
All	➡ 282 (67.0)	➡ 258 (73.1)	➡ 163 (38.7)	➡ 176 (49.9)
Hematologic AEs				
➡ Neutropenia	232 (55.1)	224 (63.5)	159 (37.8)	166 (47.0)
Febrile neutropenia	11 (2.6)	8 (2.3)	11 (2.6)	8 (2.3)
➡ Thrombocytopenia	17 (4.0)	43 (12.2)	—	16 (4.5)
Anemia	60 (14.3)	60 (17.0)	1 (0.2)	2 (0.6)
Nonhematologic AEs				
➡ Increased ALT and/or AST	60 (14.3)	55 (15.6)	—	2 (0.6)
Nausea	186 (44.2)	190 (53.8)	—	1 (0.3)
➡ Vomiting	171 (40.6)	172 (48.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
Anorexia	30 (7.1)	37 (10.5)	—	—
Diarrhea	25 (5.9)	27 (7.6)	—	1 (0.3)
Peripheral neuropathy	87 (20.7)	104 (29.5)	—	1 (0.3)
Rash	127 (30.2)	144 (40.8)	1 (0.2)	—
➡ Alopecia	188 (44.7)	201 (56.9)	—	—
Myalgia	96 (22.8)	95 (26.9)	—	—
➡ Fatigue	185 (43.9)	201 (56.9)	—	—

NOTE. Most common AEs considered to be associated with either epirubicin, cyclophosphamide, taxane, or carboplatin by the investigators. Abbreviations: AEs, adverse events; Cb, carboplatin; EC-T, epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes; EC-TCb, EC-T plus carboplatin.

Conclusión de los autores

El agregado de carboplatino adyuvante a los taxanos, después de antraciclinas más ciclofosfamida, mejoraría la SLE, la SLED y la SG para el cáncer de mama triple negativo en estadio temprano con una toxicidad aceptable, lo que respalda que la quimioterapia adyuvante con carboplatino es un régimen eficaz para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo localizado en pacientes que no reciben tratamiento neoadyuvante.

Agregado de carboplatino en adyuvancia

Dos estudios fase III han evaluado el agregado de carboplatino a un esquema adyuvante basado en antraciclinas y taxanos en pacientes con CM TN precoz operadas de inicio, sin tratamiento sistémico preoperatorio: RJBC 1501 y CITRINE.

El estudio CITRINE (*BMJ. 2025 Dec 23;391:e085457*) es un estudio en población china, fase III, aleatorizado, abierto, que evaluó el agregado de carboplatino a un esquema adyuvante basado en antraciclinas y taxanos en pacientes con CM TN precoz de alto riesgo, definido como compromiso ganglionar regional positivo o, en pacientes con ganglios negativos, un índice de Ki-67 $\geq 50\%$ como criterio adicional de alto riesgo.

Se aleatorizaron 808 pacientes (1:1) a recibir, en el brazo carboplatino, cuatro ciclos de epirubicina (90 mg/m^2) y ciclofosfamida (600 mg/m^2) cada dos semanas, seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel semanal (80 mg/m^2 , días 1, 8 y 15 de ciclos de 28 días) combinado con carboplatino (AUC 2, días 1, 8 y 15); o, en el brazo control, el mismo esquema de epirubicina-ciclofosfamida (cada dos o tres semanas, a criterio del investigador) seguido de paclitaxel semanal sin carboplatino. Se incluyeron mujeres con cáncer de mama invasor unilateral triple negativo, operado, sin tratamiento sistémico preoperatorio. El objetivo primario fue la SVLE en la población por intención de tratar. Se incluyeron 808 pacientes que recibieron tratamiento (404 en cada brazo). Las características basales estuvieron balanceadas; la mediana de edad fue 47-48 años, el 36,6% tenía ganglios positivos y el 88-89% tenía Ki-67 $\geq 50\%$.

Con una mediana de seguimiento de 44,7 meses, la SVLE estimada a 3 años fue del 92,3% en el brazo carboplatino vs. 85,8% en el brazo control (HR 0,64; IC95% 0,43-0,95; $p=0,03$). Sin embargo, el supuesto de riesgos proporcionales no se cumplió ($p=0,02$): un modelo de riesgo por tramos mostró que el HR varió en el tiempo, siendo 0,31 (IC95% 0,13-0,73) en los meses 0-12, 0,65 (IC95% 0,39-1,09) en los meses 12-36, y 1,98 (IC95% 0,69-5,69) más allá de los 36 meses, lo que sugiere que el beneficio del carboplatino se concentra fundamentalmente en la reducción del riesgo de recaída temprana, con incertidumbre creciente en el seguimiento a más largo plazo (el número de eventos más allá de los 36 meses fue pequeño y sensible a eventos aislados), por lo que estos resultados, aunque favorables, deben interpretarse con cautela hasta contar con seguimiento más prolongado.

En cuanto a los objetivos secundarios, el agregado de carboplatino mejoró la sobrevida libre de recurrencia a 3 años (93,8% vs. 88,3%; HR 0,59; IC95% 0,37-0,93; $p = 0,02$), la sobrevida libre de enfermedad a distancia a 3 años (94,8% vs. 89,8%; HR 0,61; IC95% 0,37-0,98; $p=0,04$), y la sobrevida global a 3 años (98,0% vs. 94,0%; HR 0,41; IC95% 0,20-0,83; $p = 0,01$).

Los análisis de subgrupos preespecificados (estado menopáusico, estadio T y N patológicos, grado histológico, invasión linfovascular, estado de mutación BRCA1/2, alteraciones en genes de reparación por recombinación homóloga) no mostraron heterogeneidad significativa en el efecto del tratamiento, indicando un beneficio consistente en los subgrupos evaluados, incluyendo pacientes con enfermedad estadio I de alto riesgo biológico (ganglios negativos con Ki-67 $\geq 50\%$).

En cuanto a toxicidad, la incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento G3-4 fue del 66,7% en el brazo carboplatino versus 55,0% en el brazo control, predominantemente a expensas de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y reacciones relacionadas con la infusión. No hubo diferencias significativas en eventos adversos serios relacionados con el tratamiento ni se registraron muertes relacionadas con el tratamiento.

Limitaciones: la totalidad de las pacientes fueron de origen chino, lo que limita la extrapolación a otras poblaciones; el diseño abierto (aunque con evaluadores de resultados ciegos) podría introducir sesgos; más del 75% de las pacientes no contaban con determinación de estado BRCA; y los datos de SVG aún son inmaduros.

El estudio RJBC 1501 (*J Clin Oncol.* 2025 Dec 9;44(3):143-152) es un estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico (19 centros en China), que evaluó el agregado de carboplatino a un esquema adyuvante de epirubicina-ciclofosfamida seguido de taxano (EC-T) en pacientes con CM TN precoz con compromiso ganglionar positivo, o ganglios negativos con tumor $\geq 1,0$ cm.

Se aleatorizaron 786 pacientes (1:1) a recibir EC-T (epirubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de paclitaxel 80 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 3 semanas por 4 ciclos, o docetaxel 80-100 mg/m² cada 3 semanas por 4 ciclos, a criterio del investigador) con o sin el agregado de carboplatino (AUC 2,0 semanal junto con paclitaxel, o AUC 5,0-6,0 cada 3 semanas junto con docetaxel). El objetivo primario fue SVLE en la población por intención de tratar. Las características basales estuvieron balanceadas entre los brazos; aproximadamente el 72% de las pacientes tenía ganglios negativos (con tumor ≥ 1 cm como criterio de inclusión).

Con una mediana de seguimiento de 4,52 años, el agregado de carboplatino mejoró significativamente la SVLE (HR 0,66; IC95% 0,44-0,97; p=0,034), la sobrevida libre de enfermedad a distancia (HR 0,61; IC95% 0,38-0,98; p=0,040) y la sobrevida global (HR 0,39; IC95% 0,16-0,94; p=0,029). La SVLE a 3 años fue del 89,8% en el brazo control vs. 93,1% en el brazo carboplatino, diferencia que se amplió a los 5 años (82,6% vs. 89,5%).

En cuanto a toxicidad, los eventos adversos G3-4 fueron más frecuentes en el brazo carboplatino (49,9% vs. 38,7%), a expensas principalmente de neutropenia (47,0% vs. 37,8%) y trombocitopenia (4,5% vs. 0%). No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento en ninguno de los dos brazos, y no se observaron nuevas señales de seguridad.

Limitaciones: población exclusivamente china, lo que limita la extrapolación a otras poblaciones; diseño abierto; solo el 17,6% de las pacientes contó con testeo de genes HRR, lo que limita la exploración de mecanismos predictivos de respuesta; y, como en CITRINE, los datos de SVG aún son relativamente inmaduros (25 eventos totales).

Ambos estudios son consistentes en su conclusión principal: el agregado de carboplatino a un esquema adyuvante de antraciclina-ciclofosfamida seguido de taxano mejora la SVLE, SVLED y SVG en pacientes con CM TN operadas de inicio, sin neoadyuvancia, con un perfil de toxicidad manejable, fundamentalmente hematológica y sin nuevas señales de seguridad.

En consonancia con la evidencia ya incorporada al pautado para neoadyuvancia (estudio BrighTNess) y con los resultados de KEYNOTE-522 que sustentan el uso de platino como estándar neoadyuvante en estadios II-III, incorporamos los resultados de CITRINE y RJBC 1501 como respaldo para el uso de carboplatino en el esquema sistémico de cáncer de mama triple negativo, extendiendo la evidencia disponible al escenario adyuvante puro (pacientes operadas de entrada, sin tratamiento neoadyuvante), donde antes la evidencia era más limitada.

Para pacientes con CM TN que son sometidas a cirugía de inicio, ya sea por estadificación clínica que no alcanzó criterios para neoadyuvancia, o por decisión clínica y que presentan ganglios positivos, o ganglios negativos con tumor ≥ 1 cm, recomendamos considerar el agregado de carboplatino al esquema adyuvante de antraciclinas y ciclofosfamida seguido de taxano, dado el beneficio demostrado de manera consistente en dos estudios fase III independientes, en SVLE, sobrevida libre de recurrencia, sobrevida libre de enfermedad a distancia y sobrevida global, con un perfil de toxicidad manejable. Cabe destacar que en CITRINE el beneficio observado se concentra principalmente en la reducción de recaídas tempranas (primeros 12 meses), por lo que el seguimiento a más largo plazo aún deberá confirmar la durabilidad de este efecto.

Esta recomendación debe interpretarse como complementaria, no sustitutiva, del estándar neoadyuvante con quimioterapia-pembrolizumab para pacientes con enfermedad estadio II-III en quienes la neoadyuvancia es factible, que continúa siendo el enfoque estándar, dado que ningún estudio de inmunoterapia adyuvante exclusiva (sin neoadyuvancia) ha demostrado beneficio comparable.

Pautado mama

Parte 2 - 7 de Agosto 2026

Equipo: Dres C. Castillo, N. Camejo, M. Guerrina, V.
Suaya, F. Ripoll, V. Oliveira, F. Lardito, M. Alonzo, S.
Padín.



AGENDA

D1 31 de Julio

- Destiny Breast 05
- Destiny Breast 11
- CITRINE
- neoCARHP
- RJBC 1501

D2 7 de Agosto

- **SONIA: actualización**
- **Destiny Breast 04: actualización**
- **INSEMA**
- **SOUND**

D3 14 de Agosto

- Ascent 03
- Ascent 04/ Keynote D19
- PATINA
- HER2Climb - 05



Actualización

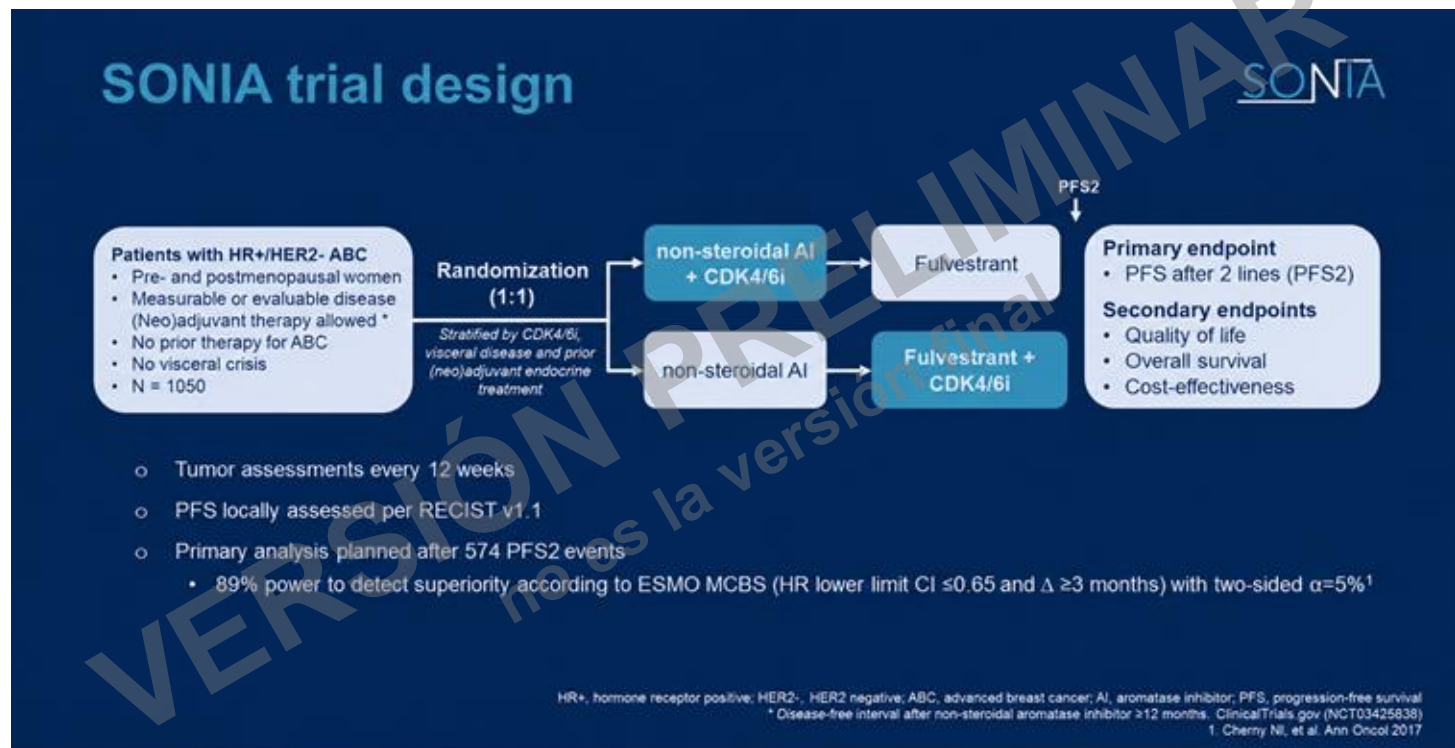
Research

JAMA Oncology | Original Investigation

Overall Survival With First-Line vs Second-Line CDK4/6 Inhibitor Use in Advanced Breast Cancer A Randomized Clinical Trial

Noor Wortelboer, MD; Annemiek van Ommen-Nijhof, MD, PhD; Inge R. Konings, MD, PhD; Vincent van der Noort, PhD; Esther van den Pol, PhD; Cristina Guerrero Pérez, MSc; Sandra D. Bakker, MD; Sjoerd Hovenga, MD, PhD; Alex L. T. Imholz, MD, PhD; Yvonne J. L. Kamm, MD, PhD; Lobke van Leeuwen, MD; Sylvia A. Luykx-de Bakker, MD; Caroline M. P. W. Mandigers, MD, PhD; Johanna M. G. H. van Riel, MD, PhD; Jolien Tol, MD, PhD; Agnes J. van de Wouw, MD, PhD; Saskia M. Wilting, PhD; A. Elise van Leeuwen-Stok, PhD; Agnes Jager, MD, PhD; Gabe S. Sonke, MD, PhDme;29p

Diseño del estudio

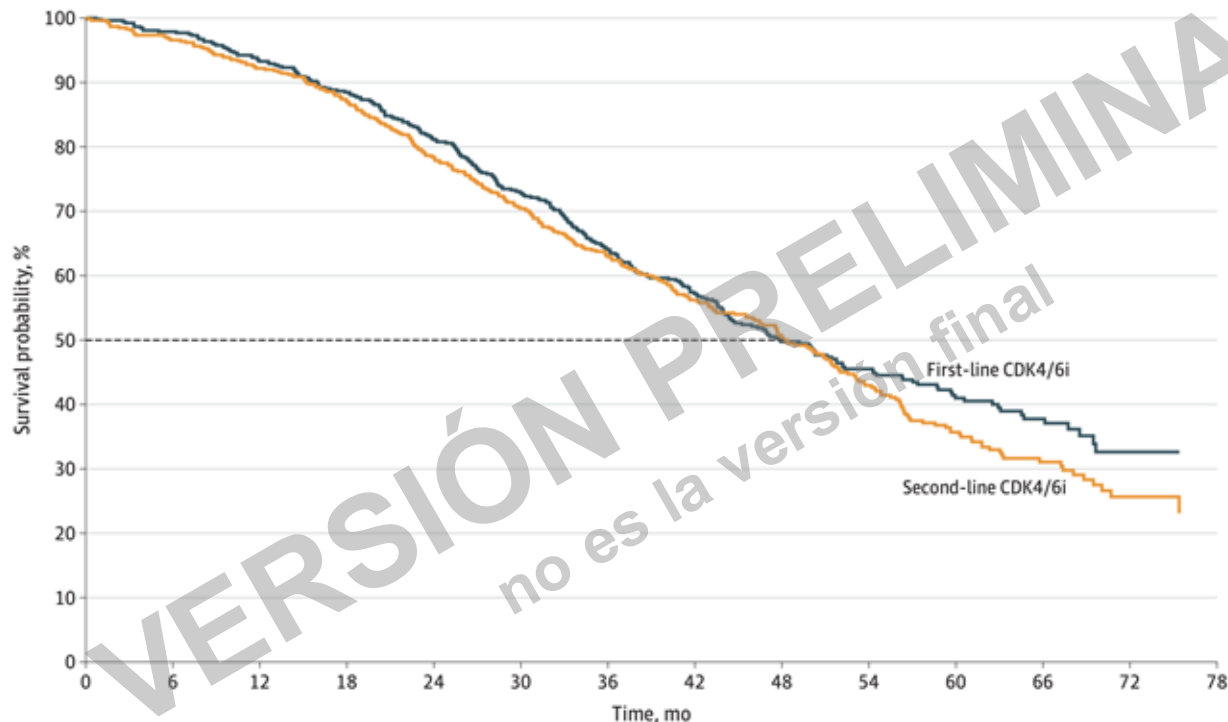


Características de la población

Ver tabla ?

- La mediana de edad de las pacientes incluidas fue de 64 años.
- Un total de 588 pacientes (56,0%) presentaban enfermedad visceral.
- En conjunto, un 34,7% de las pacientes tenían cáncer de mama metastásico de novo, un 48,8% habían recibido tratamiento endocrino adyuvante o neoadyuvante previo y 40,2% habían recibido quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.
- El inhibidor de CDK4/6 elegido por los investigadores fue palbociclib en la mayoría de las pacientes 91,2%, seguido de ribociclib 8,2% y abemaciclib 0,6%.
- En el momento del corte de datos para este análisis el 17,4% continuaban recibiendo tratamiento endocrino de primera línea y 7,6% seguían en tratamiento endocrino de segunda línea.
- La mediana de duración del tratamiento con CDK4/6i fue de 23,0 meses (IC del 95%: 21,7–27,6) en el grupo tratado con CDK4/6i en primera línea, frente a 8,5 meses (IC del 95%: 8,0–10,6) en el grupo tratado con CDK4/6i en segunda línea.

Resultados SVG en población con intención de tratar



No. at risk (censored)

First-line CDK4/6i	524 (0)	510 (3)	485 (4)	460 (4)	422 (4)	379 (4)	331 (6)	251 (53)	182 (92)	140 (120)	93 (155)	57 (185)	17 (220)
Second-line CDK4/6i	526 (0)	506 (2)	483 (2)	456 (2)	411 (2)	369 (2)	327 (5)	258 (41)	194 (82)	144 (104)	97 (129)	53 (162)	22 (186)

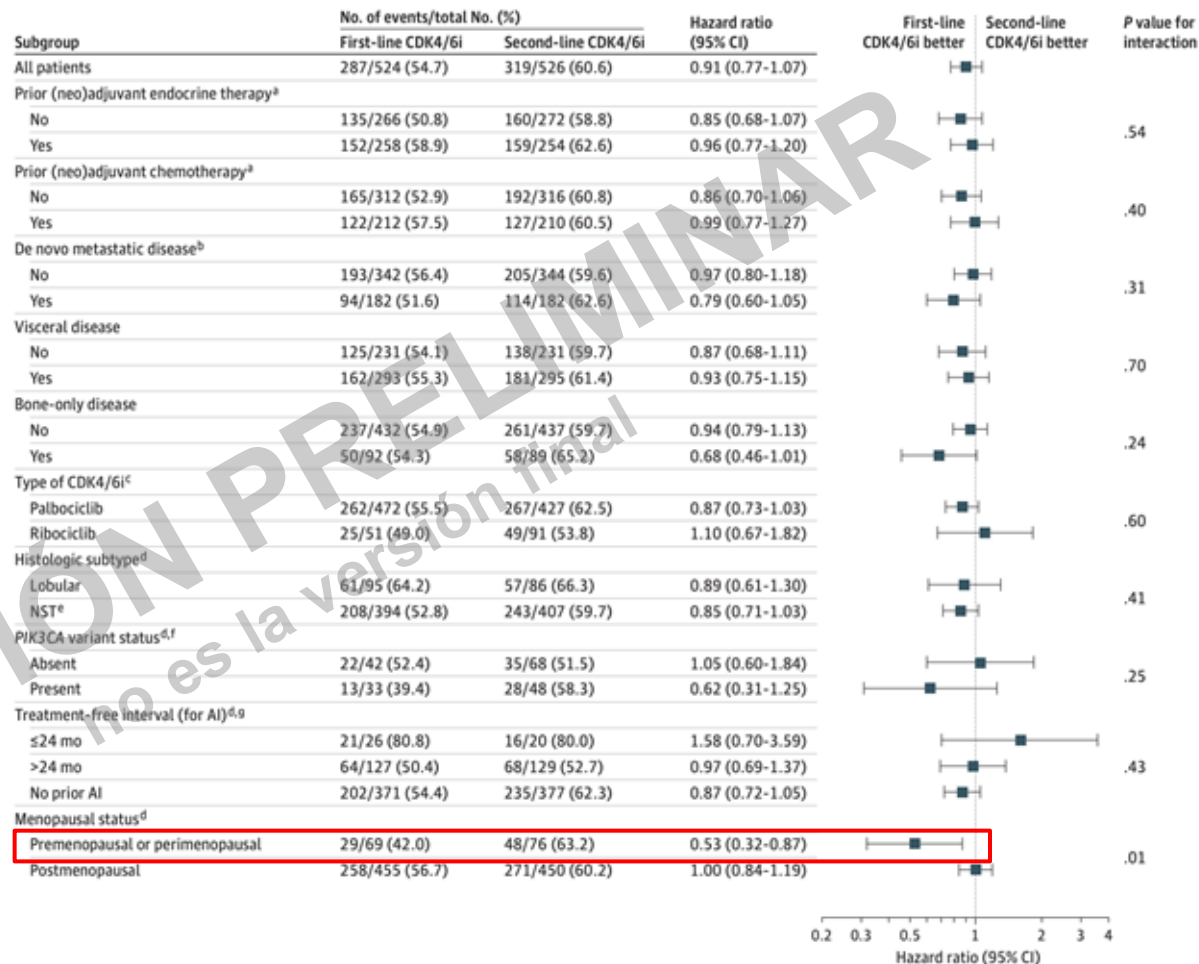
Seguimiento de 58,5 meses.

Mediana de SVG
CDK4/6i en primera línea - 47,9 meses
(IC del 95%: 44,0–54,3).

Mediana de SVG
CDK4/6i en segunda línea - 48,1 meses (IC del 95%: 44,7–52,0).

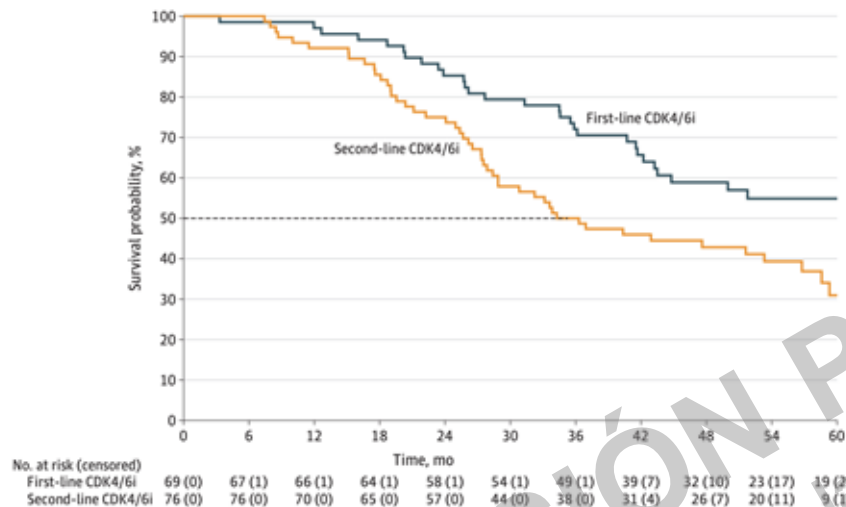
Sin diferencias estadísticamente sig.
(HR 0,91; IC del 95%: 0,77–1,07; $p = 0,24$).

Análisis SVG por subgrupo

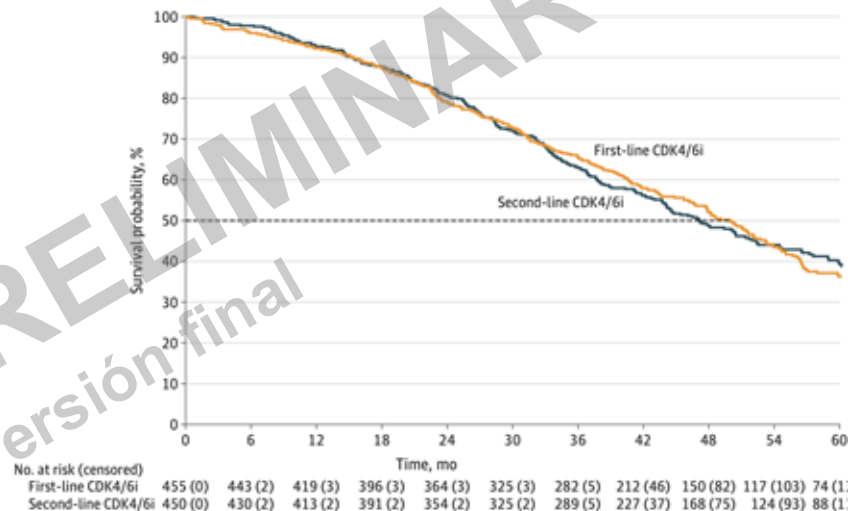


SVG según estatus menopáusico

A Premenopausal patients



B Postmenopausal patients



SVG CDK4/6i en primera línea - no se alcanzó (IC del 95%: 43,5 meses–no alcanzada).

SVG CDK4/6i en segunda línea - 35,3 meses (IC del 95%: 28,9–58,6).

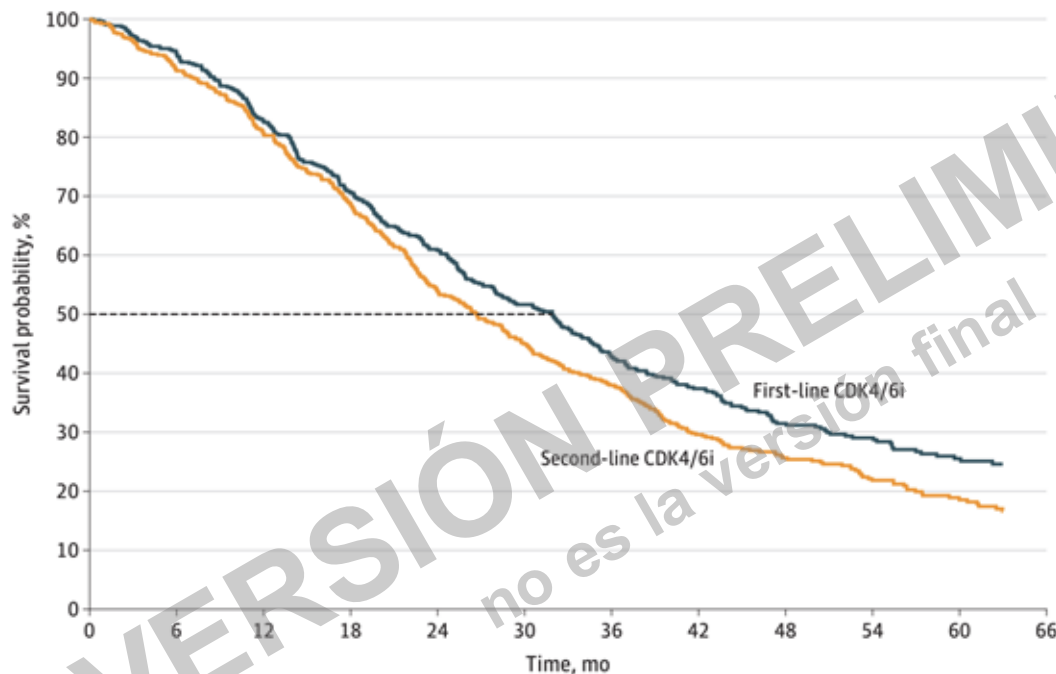
HR 0,53; IC del 95%: 0,32–0,87; $p = 0,01$

SVG CDK4/6i en primera línea - 46,9 meses (IC del 95%: 43,6–52,2).

SVG CDK4/6i en segunda línea - 49,7 meses (IC del 95%: 46,1–53,1).

No dif. estadísticamente significativas (HR 1,00; IC del 95%: 0,84–1,19; $p > 0,99$).

SLP luego de dos líneas de tratamiento



No. at risk (censored)

First-line CDK4/6i	524 (0)	491 (3)	429 (5)	365 (7)	312 (9)	264 (10)	219 (10)	160 (43)	112 (68)	90 (82)	59 (103)
Second-line CDK4/6i	526 (0)	478 (3)	418 (6)	356 (7)	280 (7)	232 (8)	195 (9)	138 (25)	99 (47)	77 (55)	51 (71)

Mediana de **SLP CDK4/6i en primera línea** - **31,9 meses** (IC del 95%: 28,0–34,5).

Mediana de **SLP CDK4/6i en segunda línea** - **26,7 meses** (IC del 95%: 24,0–29,8).

HR 0,82; IC del 95%: 0,71–0,94; $p = 0,01$.

Tratamientos subsecuentes

Subsequent treatment	Patients, No. (%)	
	CDK4/6i first-line group (n = 257)	CDK4/6i second-line group (n = 303)
Chemotherapy ^b	219 (85)	273 (90)
Endocrine monotherapy	84 (33)	97 (32)
Endocrine therapy plus targeted therapy	63 (25)	89 (29)
CDK4/6i	12 (5)	7 (2)
Alpelisib	17 (7)	28 (9)
Everolimus	38 (15)	62 (20)
Other ^c	0	1 (<1)
Other systemic therapy ^d	8 (3)	11 (3)
Subsequent treatment lines, median (range)	2 (1-8)	2 (1-8)

Efectos adversos

- Se registraron 3400 eventos adversos de grado 3 o superior en el grupo tratado con CDK4/6i en primera línea, frente a 2242 eventos en el grupo tratado con CDK4/6i en segunda línea.
- En total, 453 pacientes (86,4%) del grupo de primera línea y 398 pacientes (75,7%) del grupo de segunda línea presentaron al menos un evento adverso de grado 3 o superior.
- La neutropenia fue el evento adverso más frecuente y no se identificaron nuevas señales de seguridad durante el estudio.

Conclusiones de los autores

En este ensayo clínico aleatorizado, el uso de inhibidores de CDK4/6 (CDK4/6i) en primera línea no mejoró la sobrevida global en comparación con su uso en segunda línea, aunque sí se asoció con un mayor riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento y con una mayor toxicidad financiera en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos (HR+) y HER2 negativo.

El análisis *post hoc* sugiere que el impacto de la secuencia de tratamiento con CDK4/6i podría variar según el estado menopáusico; sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela debido al sesgo inherente a los análisis *post hoc*.

Propuesta de redacción

Momento óptimo del inhibidor de CDK4/6: primera vs. segunda línea (estudio SONIA)

El estudio SONIA (*Nature*. 2024;636:474-480; *Eur J Cancer*. 2025;231:116051) es un estudio fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de hospitales de Países Bajos, diseñado no para evaluar el momento óptimo de administración del inhibidor de CDK4/6: primera vs. segunda línea, en pacientes con CM avanzado RRHH+ HER2- sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada.

Se aleatorizaron 1.050 pacientes (1:1), con estratificación por sitio de enfermedad (visceral vs. no visceral), HT (neo)adyuvante previa, tipo de CDK4/6i y hospital, a dos estrategias secuenciales: en la rama de primera línea, IA no esteroideo más CDK4/6i seguido de fulvestrant a la progresión; en la rama de segunda línea, IA no esteroideo seguido de fulvestrant más CDK4/6i a la progresión. Las pacientes premenopáusicas recibieron un agonista de LHRH. El objetivo primario fue la SVLP tras dos líneas de tratamiento (SLP2), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión, el inicio de QT o la muerte. La SVG y la costo-efectividad fueron objetivos secundarios clave. El CDK4/6i utilizado fue mayoritariamente palbociclib (91,2%), seguido de ribociclib (8,2%) y abemaciclib (0,6%). Las características basales estuvieron balanceadas: mediana de edad 64 años, 56% con enfermedad visceral y 34,7% con enfermedad metastásica de novo.

En el reporte primario, con datos de SLP2, no se observó un beneficio estadísticamente significativo a favor del uso en primera línea (mediana 31,0 vs. 26,8 meses; HR 0,87; IC95% 0,74-1,03; p=0,10). La calidad de vida fue similar en ambas ramas. El uso en primera línea se asoció a una duración mucho mayor del tratamiento con CDK4/6i (mediana 24,6 vs. 8,1 meses) y a un mayor número de eventos adversos G3 o superiores.

En el análisis actualizado, con una mediana de seguimiento de 58,5 meses, el objetivo secundario de SVG no mostró diferencias: mediana de 47,9 vs. 48,1 meses (HR 0,91; IC95% 0,77-1,07; $p=0,24$); el uso en primera línea no mejoró la sobrevida global. La actualización de la SLP2 mantuvo el mismo beneficio absoluto de aproximadamente 5 meses (31,9 vs. 26,7 meses), que en este análisis con mayor seguimiento sí alcanzó significación estadística (HR 0,82; IC95% 0,71-0,94; $p=0,01$). La toxicidad G3 o superior fue nuevamente mayor con el uso en primera línea (86,4% vs. 75,7% de pacientes con al menos un evento), a expensas fundamentalmente de neutropenia. Es relevante destacar que la estrategia de HT inicial seguida de CDK4/6i a la progresión no comprometió el acceso a líneas posteriores: una proporción similar en ambas ramas ($\approx 84\%$) recibió tratamiento oncológico subsecuente, con patrones comparables.

El análisis de costo-efectividad preplanificado, realizado con datos a nivel de paciente a 5 años, confirmó resultados en salud equivalentes entre ambas estrategias (años de vida 3,509 vs. 3,513; QALYs 2,694 vs. 2,644), con costos sanitarios sustancialmente mayores para el uso en primera línea (€61.821 vs. €39.057; diferencia de €22.764 por paciente), atribuibles casi exclusivamente al mayor costo del CDK4/6i por su prolongada duración de uso. El ICER resultante fue de €423.408 por QALY, muy por encima de todos los umbrales internacionales de disposición a pagar, manteniéndose por encima del umbral incluso asumiendo reducciones de hasta el 50% en el precio del fármaco. Estos hallazgos son especialmente relevantes en contextos con recursos limitados, dado que diferir el CDK4/6i a segunda línea logra los mismos resultados en salud con un ahorro considerable.

Un análisis post hoc sugirió un potencial beneficio en SVG con el uso en primera línea en pacientes premenopáusicas (HR 0,53; IC95% 0,32-0,87), no observado en posmenopáusicas (HR 1,00; IC95% 0,84-1,19; p interacción=0,01), con un patrón concordante en SLP2. Los autores enmarcan este hallazgo con cautela, dado su carácter post hoc, el escaso número de pacientes ($n=145$) y el desbalance basal (mayor proporción de enfermedad visceral en la rama de segunda línea premenopáusica). Cabe destacar además que en el subgrupo tratado con ribociclib no se observó beneficio ni en SLP2 ni en SVG con el uso temprano, por lo que la señal premenopáusica no debe leerse como un aval a adelantar cualquier CDK4/6i.

Dentro de las limitaciones se destacan: el predominio de palbociclib —el CDK4/6i con datos de SVG menos robustos en primera línea, frente a la señal superior de ribociclib y abemaciclib—; y que la rama de primera línea recibió fulvestrant en monoterapia como segunda línea, algo que ya no refleja la práctica óptima actual. Hoy, tras progresión a CDK4/6i + HT, la segunda línea y ulteriores incorporan combinaciones endocrinas dirigidas según alteraciones moleculares (capivasertib, alpelisib, elacestrant en ESR1 mutado, everolimus) —que han demostrado beneficio fundamentalmente en SLP, lo que limita la extrapolación del comparador.

Por lo tanto el estándar de primera línea sigue siendo la combinación de un inhibidor de CDK4/6 (preferentemente ribociclib o abemaciclib, por su beneficio demostrado en SVG) con un IA. No obstante, SONIA aporta evidencia sólida de que diferir el CDK4/6i a la segunda línea constituye una estrategia razonable en pacientes seleccionadas: enfermedad endocrino-sensible (recaída >12 meses desde la HT adyuvante o enfermedad de novo indolente), baja carga tumoral, y en función de la preferencia de la paciente y de consideraciones de tolerancia y costo, sin comprometer la sobrevida global ni el acceso a tratamientos posteriores.

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final



Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial

Received: 12 March 2025

Accepted: 27 August 2025

Published online: 8 October 2025

Check for updates

Shanu Modi¹✉, William Jacot², Hiroji Iwata³, Yeon Hee Park⁴, Maria Vidal Losada⁵, Wei Li⁶, Junji Tsurutani⁷, Naoto T. Ueno⁸, Khalil Zaman⁹, Aleix Prat¹⁰, Konstantinos Papazisis¹¹, Hope S. Rugo¹², Toshinari Yamashita¹³, Nadia Harbeck¹⁴, Seock-Ah Im¹⁵, Michelino De Laurentiis¹⁶, Jean-Yves Pierga¹⁷, Xiaojia Wang¹⁸, Andrea Gombos¹⁹, Eriko Tokunaga²⁰, Cecilia Orbegoso Aguilar²¹, Lotus Yung²², Feng Xiao²³, Yingkai Cheng²⁴ & David Cameron²⁵

Antecedentes:

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

An open-label, multicenter study (NCT03734029)

Patients^a

- HER2-low (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-), unresectable, and/or mBC treated with 1-2 prior lines of chemotherapy in the metastatic setting
- HR+ disease considered endocrine refractory

Stratification factors

- Centrally assessed HER2 status^d (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-)
- 1 versus 2 prior lines of chemotherapy
- HR+ (with vs without prior treatment with CDK4/6 inhibitor) versus HR-

R
2:1

T-DXd
5.4 mg/kg Q3W
(n = 373)

HR+ ≈ 480
HR- ≈ 60

TPC
Capecitabine, eribulin,
gemcitabine, paclitaxel,
nab-paclitaxel^c
(n = 184)

Primary endpoint

- PFS by BICR (HR+)

Key secondary endpoints^b

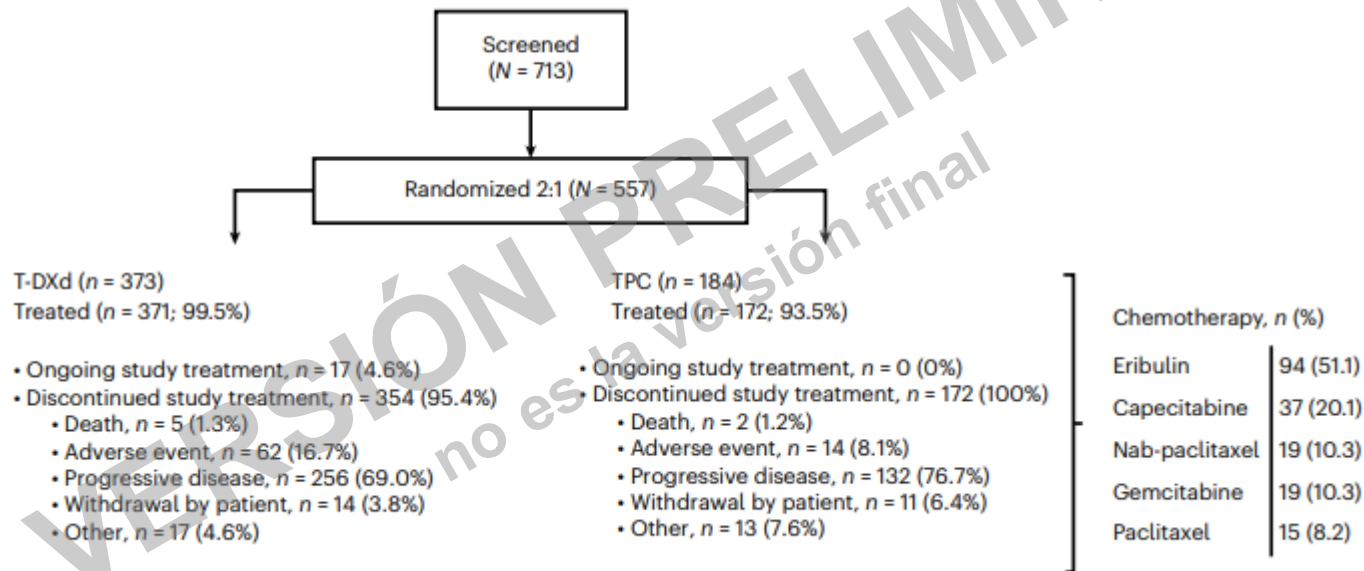
- PFS by BICR (all patients)
- OS (HR+ and all patients)

ASCO/CAP, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; BICR, blinded independent central review; CDK, cyclin-dependent kinase; DOR, duration of response; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; mBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q3W, every 3 weeks; R, randomization; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.

^aIf patients had HR+ mBC, prior endocrine therapy was required. ^bOther secondary endpoints included ORR (BICR and investigator), DOR (BICR), PFS (investigator), and safety; efficacy in the HR- cohort was an exploratory endpoint. ^cTPC was administered accordingly to the label. ^dPerformed on adequate archived or recent tumor biopsy per ASCO/CAP guidelines using the VENTANA HER2/neu (4B5) investigational use only [IUO] Assay system.

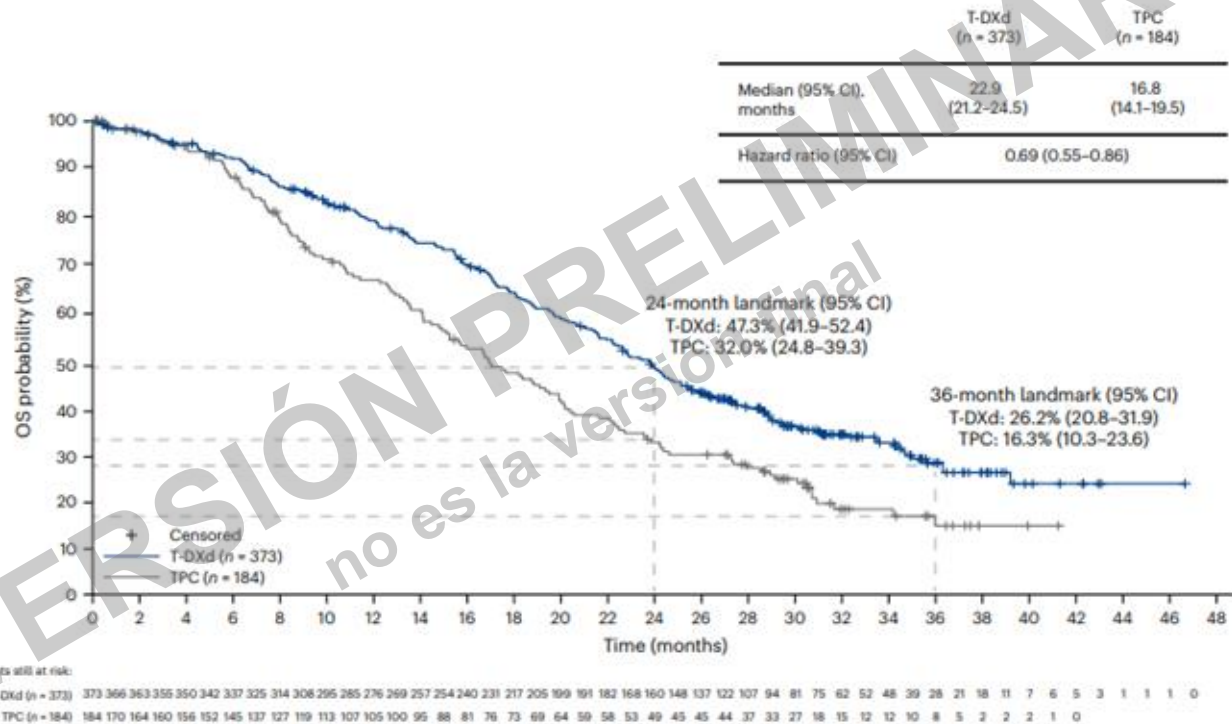
Disposición de los pacientes

a



OS in the overall cohort

b



SG RRHH+ y RRHH-

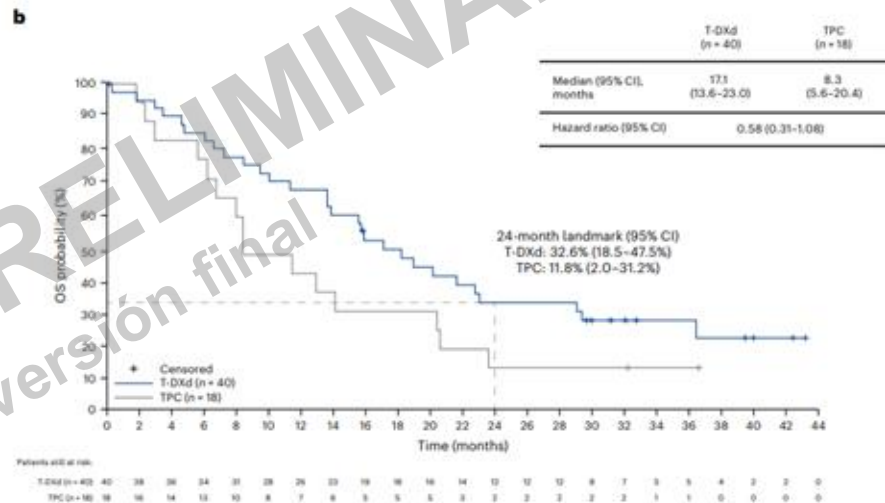
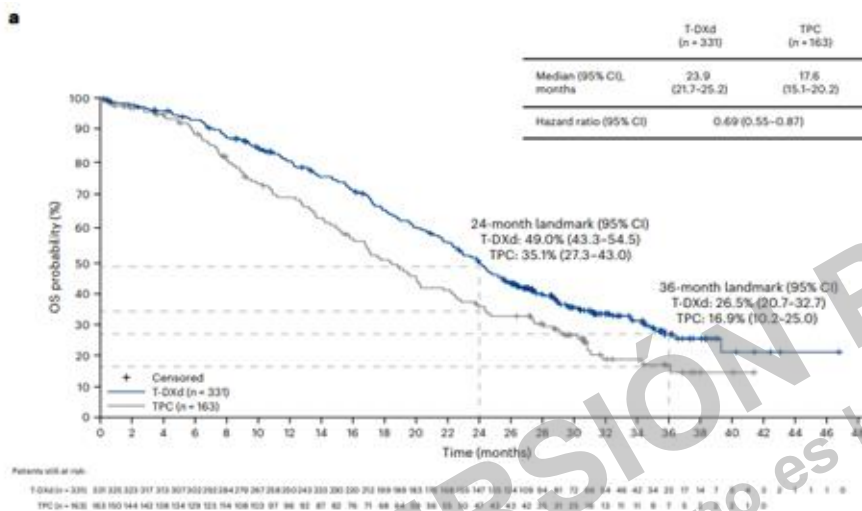


Fig. 2 | Kaplan-Meier analysis of OS in the HR+ and HR- cohorts. a,b, HR+ cohort (a) and HR- cohort (b). For the OS and PFS by investigator endpoints for the HR+ and all patient cohorts, the HR status is based on data collected

using the interactive web-response and voice-response system at the time of randomization, which includes patients who were misstratified. The dashed lines depict the landmark OS rates at 24 and 36 months.

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

Manejo axilar

- SOUND
- INSEMA

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

Definiciones

Análisis de datos:

- Por intención de tratar (ITT): analiza todos los participantes de acuerdo a su grupo inicial, indistintamente de si completo o adhirió al tto del protocolo. Intención de replicar la situación de vida real.
- Per Protocol: Analiza SOLO los que cumplen criterios de inclusión, y completan la intervención según su grupo asignado y tienen datos del/los objetivos (al momento del análisis). Preferible para estudios de equivalencia y no inferioridad.

Tipos de errores:

	Hipótesis nula verdadera	Hipótesis nula falsa
Rechazar hipótesis nula	Error tipo I (α)	Correcto
No rechazar hipótesis nula	Correcto	Error tipo II (β)

Definiciones

En general se setea el error tipo I en 5%, lo que da un IC de 95%. En los estudios de no inferioridad, el límite superior del intervalo, define la no inferioridad.

Ej: En el estudio INMSEMA, el límite superior del IC 95% para el HR de enf invasiva o muerte, fue seteado en 1.271.

- Por DEBAJO de ese valor = la no cirugía NO es INFERIOR a BCG
- Por ENCIMA de ese valor = la no cirugía es INFERIOR a BGC

En el estudio SOUND el error fue a 2 colas, 5% cada una, por lo que el IC fue de 90%.

Potencia estadística ($1 - \beta$): La probabilidad de detectar un efecto o diferencia real cuando este existe. Una potencia ideal suele ser del 80%.

JAMA Oncology | Original Investigation

Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes The SOUND Randomized Clinical Trial

Oreste Davide Gentilini, MD; Edoardo Botteri, PhD; Claudia Sangalli, BSc; Viviana Galimberti, MD; Mauro Poriglia, MD; Roberto Agresti, MD; Alberto Luini, MD; Giuseppe Viale, MD; Enrico Cassano, MD; Nickolas Peradze, MD; Antonio Toesca, MD; Giulia Massari, MD; Virgilio Sacchini, MD; Elisabetta Munzone, MD; Maria Cristina Leonardi, MD; Francesca Cattadori, MD; Rosa Di Micco, PhD; Emanuela Esposito, PhD; Adele Sgarella, MD; Silvia Cattaneo, MD; Massimo Busani, MD; Massimo Dessena, MD; Anna Bianchi, MD; Elisabetta Cretella, MD; Francisco Ripoll Orts, MD; Michael Mueller, MD; Corrado Tinterri, MD; Badir Jorge Chahuan Manzur, MD; Chiara Benedetto, PhD; Paolo Veronesi, MD; for the SOUND Trial Group



Ensayo clínico fase III, prospectivo, de no inferioridad.
Publicado en Setiembre 2021
Financiado por Instituto Europeo de oncología.

Trial SOUND

Sentinel node vs Observation after axillary Ultra-souND

- Patients with breast cancer ≤ 2.0 cm
 - Any age
- Candidates to Breast Conserving Surgery
- Negative preoperative axillary assessment
(negative ultra-sound of the axilla or negative FNAC of a single doubtful axillary lymph node)

Randomization

SNB policy No axillary surgery

Las pacientes se randomizaron 1:1

Objetivo primario: SLED a 5 años en población por ITT.

Objetivos secundarios: SLE, SG, incidencia acumulada de recurrencia a distancia y recurrencia axilar.



Table 1. Baseline Patient and Tumor Characteristics

Characteristic	Patients, No. (%)	
	SLNB (n = 708)	No axillary surgery (n = 697)
Age at surgery, y		
<40	10 (1.4)	10 (1.4)
40-49	114 (16.1)	128 (18.4)
50-64	324 (45.8)	298 (42.8)
≥65	260 (36.7)	261 (37.4)
Median (IQR)	60 (52-68)	60 (51-68)
Menopausal status ^a		
Premenopausal	145 (20.6)	154 (22.3)
Perimenopausal or postmenopausal	558 (79.4)	538 (77.7)
Histotype		
Ductal	551 (77.8)	543 (77.9)
Lobular	61 (8.6)	59 (8.5)
Tubular	27 (3.8)	33 (4.7)
Other	69 (9.7)	62 (8.9)
Pathological tumor size		
pT1mic or pT1a	71 (10.0)	61 (8.8)
pT1b	251 (35.5)	240 (34.4)
pT1c	355 (50.1)	361 (51.8)
pT2	31 (4.4)	35 (5.0)
Median (IQR), cm	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.8-1.5)
No. of positive SLNs		
0	599 (84.6)	12 (1.7)
1	83 (11.7)	10 (1.4)
≥2	14 (2.0)	0
SLNB not performed	12 (1.7)	675 (96.8)
No. of positive LNs		
0	599 (84.6)	12 (1.7)
1-3	93 (13.1)	9 (1.3)
4-9	2 (0.3)	1 (0.1)
≥10	2 (0.3)	0
No information	12 (1.7)	675 (96.8)

Pathological node status

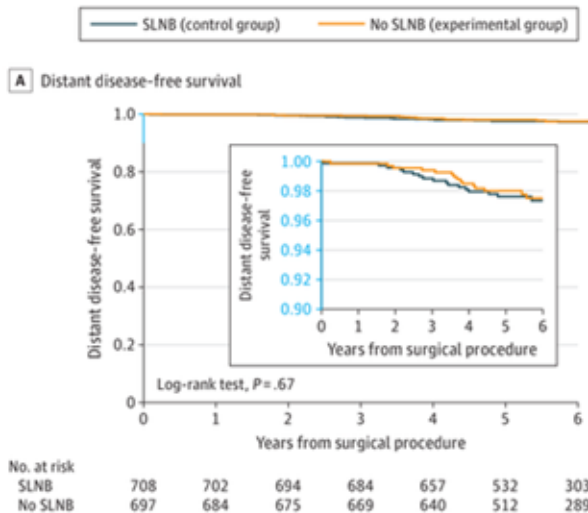
pNx	12 (1.7)	675 (96.8)
pN0	584 (82.5)	12 (1.7)
pNO(i+)	15 (2.1)	0
pN1mi	36 (5.1)	4 (0.6)
pN1	57 (8.1)	5 (0.7)
pN2	4 (0.6)	1 (0.1)
Grade ^b		
1	194 (27.7)	204 (29.9)
2	377 (53.8)	356 (52.2)
3	130 (18.5)	122 (17.9)
ER status		
0	56 (7.9)	44 (6.3)
>0	652 (92.1)	653 (93.7)
PgR status		
0	108 (15.3)	95 (13.6)
>0	600 (84.7)	602 (86.4)
Ki-67 index ^c		
<20	455 (64.4)	439 (63.2)
≥20	252 (35.6)	256 (36.8)
Median (IQR)	15 (10-23)	15 (10-24)
ERBB2 overexpression		
Not overexpressed	660 (93.2)	650 (93.3)
Overexpressed	48 (6.8)	47 (6.7)
Surrogate subtype		
Luminal ERBB2-negative	617 (87.1)	617 (88.5)
ERBB2-enriched	48 (6.8)	47 (6.7)
Triple-negative	43 (6.1)	33 (4.7)



Table 2. Final Surgical Treatment and Recommended Adjuvant Therapy

Treatment	Patients, No. (%)		P value
	SLNB (n = 708)	No axillary surgery (n = 697)	
Surgery			
Breast-conserving	12 (1.7)	675 (96.8)	NA
Breast-conserving and SLNB	646 (91.2)	13 (1.9)	
Breast-conserving, SLNB, and AD	45 (6.4)	5 (0.7)	
Mastectomy and SLNB	5 (0.7)	4 (0.6)	
Hormone therapy			
No	66 (9.3)	49 (7.0)	.12
Yes	642 (90.7)	648 (93.0)	
Hormone therapy in ER-positive cases ^a			
No	14 (2.1)	7 (1.1)	.12
Yes	638 (97.9)	646 (98.9)	
Chemotherapy			
No	566 (79.9)	575 (82.5)	.22
Yes	142 (20.1)	122 (17.5)	
Hormone therapy and chemotherapy			
Neither hormone therapy nor chemotherapy	17 (2.4)	11 (1.6)	.35
Hormone therapy without chemotherapy	549 (77.5)	564 (80.9)	
Chemotherapy without hormone therapy	49 (6.9)	38 (5.5)	
Both hormone therapy and chemotherapy	93 (13.1)	84 (12.1)	
Radiotherapy			
No	14 (2.0)	17 (2.4)	.56
Yes	694 (98.0)	680 (97.6)	
Trastuzumab			
No	661 (93.4)	651 (93.4)	.98
Yes	47 (6.6)	46 (6.6)	
Trastuzumab in overexpressed ERBB2-positive cases ^b			
No	3 (6.2)	1 (2.1)	.62
Yes	45 (93.8)	46 (97.9)	





Resultados

Seguimiento
mediano 5.7 años

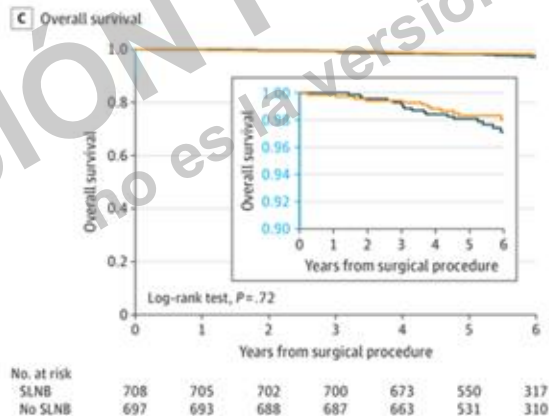
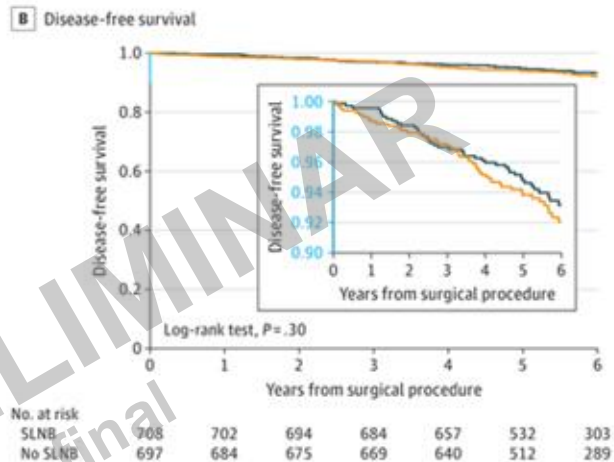


Table 3. Summary of First Events, Deaths, and Follow-Up Time

Outcome	Events, No. (%)	
	SLNB (n = 708)	No axillary surgery (n = 697)
First events		
Ipsilateral breast recurrence	7 (1.0)	6 (0.9)
Axillary recurrence	3 (0.4)	5 (0.7)
Ipsilateral breast and axillary recurrence	2 (0.3)	0
Distant metastasis	13 (1.8)	14 (2.0)
Contralateral breast cancer	5 (0.7)	7 (1.0)
Nonbreast primary tumors	17 (2.4)	22 (3.2)
Death from breast cancer	0	0
Death from cause other than breast cancer	5 (0.7)	6 (0.9)
Death from unknown cause	1 (0.1)	1 (0.1)
Follow-up, median (IQR), y	5.7 (5.0-6.8)	5.7 (5.0-6.6)
All deaths, cause		
Breast cancer	7 (1.0)	4 (0.6)
Cause other than breast cancer	10 (1.4)	12 (1.7)
Unknown cause	4 (0.6)	2 (0.3)
Follow-up, median (IQR), y	5.8 (5.0-6.9)	5.8 (5.0-6.8)

Abbreviation: SLNB, sentinel lymph node biopsy.



Conclusión de los autores

Este estudio clínico randomizado encontró que la omisión de la cirugía axilar fue no inferior a la biopsia de ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama pequeños y axila negativa.

Estos resultado sugieren que pacientes con estas características pueden de manera segura omitir cualquier cirugía axilar cuando la falta de anatomía patológica no afecte la conducta adyuvante.



ORIGINAL ARTICLE

Axillary Surgery in Breast Cancer — Primary Results of the INSEMA Trial

T. Reimer, A. Stachs, K. Veselinovic, T. Kühn, J. Heil, S. Polata, F. Marmé, T. Müller, G. Hildebrandt, D. Krug, B. Ataseven, R. Reitsamer, S. Ruth, C. Denkert, I. Bekes, D.-M. Zahm, M. Thill, M. Golatta, J. Holtschmidt, M. Knauer, V. Nekljudova, S. Loibl, and B. Gerber

Estudio prospectivo, randomizado, de no inferioridad.

Publicado en Diciembre 2024

Diseño del estudio

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 10-13, 2024

Study Design INSEMA Trial



≥18 years,
cT1/2 (≤5 cm), cN0,
planned BCS and
postoperative irradiation

N=5,230
per protocol

Rando 1:4

no SLNB
(n≈1,046)

SLNB
(n≈4,184)

SLN 1-3 involved nodes:
Second rando (1:1): cALND vs SLNB alone

Primary objective:

- To compare iDFS after BCS (non-inferiority question) between no axillary surgery and SLNB patients (first randomization)

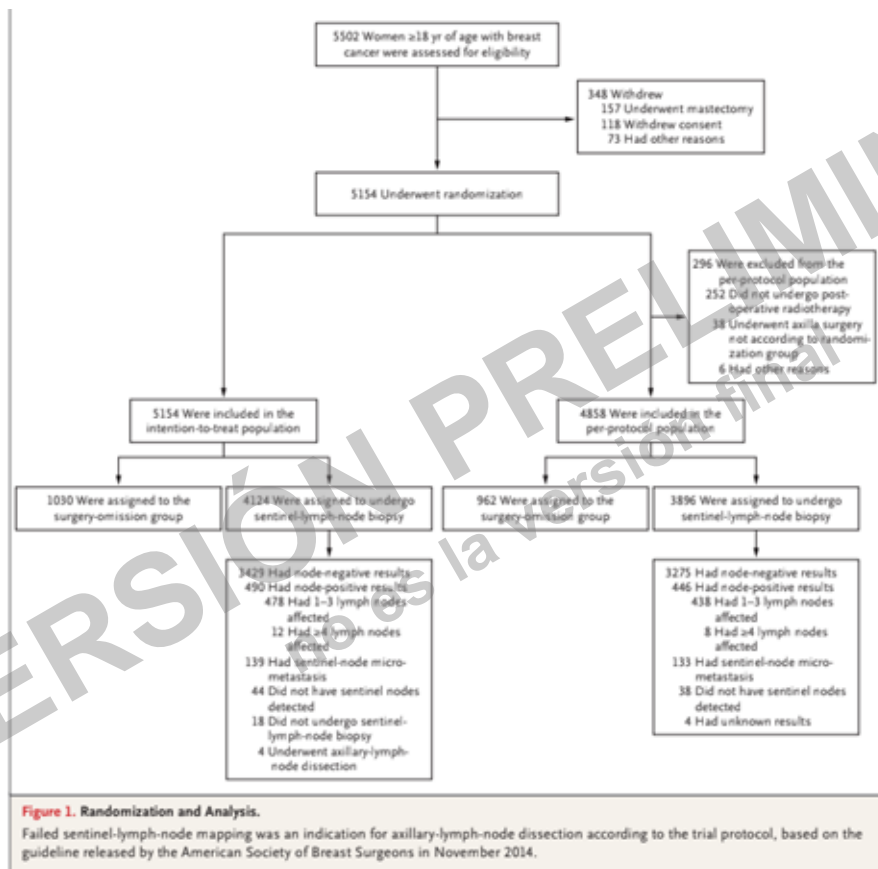
Key secondary objective:

- To compare iDFS after BCS between SLNB alone and completion ALND patients (second randomization)
- Recruitment in Germany and Austria (2015-2019)

iDFS, invasive disease-free survival; BCS, breast-conserving surgery;
SLNB, sentinel lymph node biopsy; cALND, completion axillary lymph node dissection



Randomización



Características de la población

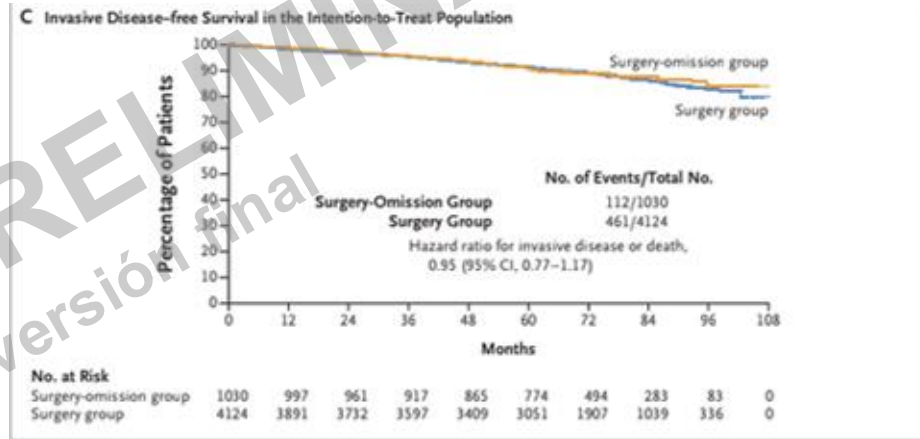
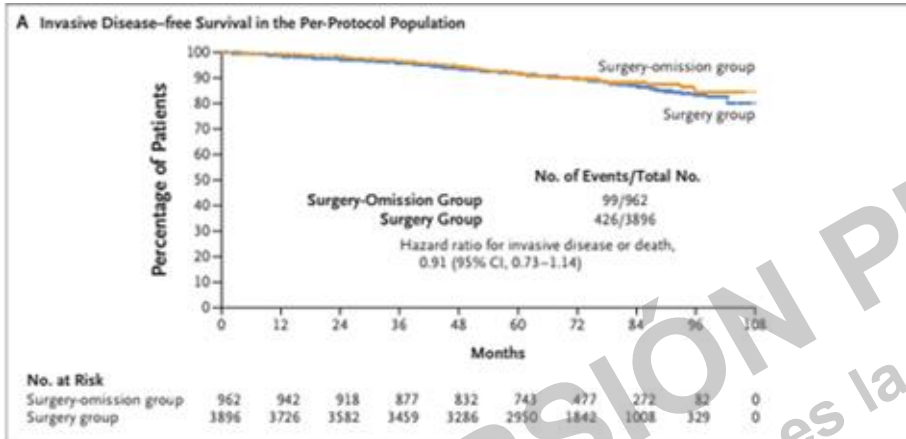
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Patients in the Per-Protocol Population.*

Characteristic	No Sentinel-Lymph-Node Biopsy (N=962)	Sentinel-Lymph-Node Biopsy (N=3896)	All Patients (N=4858)
Age — no. (%)			
<35 yr	4 (0.4)	6 (0.2)	10 (0.2)
35 to <50 yr	110 (11.4)	407 (10.4)	517 (10.6)
50 to <60 yr	295 (30.7)	1278 (32.8)	1573 (32.4)
60 to <70 yr	355 (36.9)	1454 (37.3)	1809 (37.2)
≥70 yr	198 (20.6)	751 (19.3)	949 (19.5)
BMI — no./total no. (%)†			
<30	716/961 (74.5)	2913/3896 (74.8)	3629/4857 (74.7)
≥30	245/961 (25.5)	983/3896 (25.2)	1228/4857 (25.3)
Unknown	1	0	1
Preoperative tumor size — no. (%)‡			
≤2 cm	871 (90.5)	3521 (90.4)	4392 (90.4)
>2 cm	91 (9.5)	375 (9.6)	466 (9.6)
Pathological tumor stage — no. (%)§			
pT0, pTis, or pTX	6 (0.6)	34 (0.9)	40 (0.8)
pT1	773 (80.4)	3082 (79.1)	3855 (79.4)
pT2	177 (18.4)	756 (19.4)	933 (19.2)
pT3 or pT4	6 (0.6)	24 (0.6)	30 (0.6)
Nodal status — no./total no. (%)¶			
Sentinel lymph nodes			
pN0		3275/3854 (85.0)	
pN1mi		133/3854 (3.5)	
pN1		438/3854 (11.4)	
pN2		8/3854 (0.2)	
Unknown		4	
All lymph nodes			
pN0		50/253 (19.8)	
pN1mi		1/253 (0.4)	
pN1		169/253 (66.8)	
pN2		33/253 (13.0)	

ER and PR status — no./total no. (%)			
Negative	15/961 (1.6)	58/3893 (1.5)	73/4854 (1.5)
Positive	946/961 (98.4)	3835/3893 (98.3)	4781/4854 (98.5)
Unknown	1	3	4
HER2 status — no./total no. (%)			
Negative	914/958 (95.4)	3755/3885 (96.7)	4669/4843 (96.4)
Positive	44/958 (4.6)	130/3885 (3.3)	174/4843 (3.6)
Unknown	4	11	15
Intrinsic subtype — no./total no. (%)			
HR positive, HER2 negative	905/958 (94.5)	3705/3884 (95.4)	4610/4842 (95.2)
HER2-positive	44/958 (4.6)	130/3884 (3.3)	174/4842 (3.6)
Triple-negative breast cancer**	9/958 (0.9)	49/3884 (1.3)	58/4842 (1.2)
Tumor grade — no. (%)††			
G1	372 (38.7)	1463 (37.6)	1835 (37.8)
G2	552 (57.4)	2294 (58.9)	2846 (58.6)
G3	38 (4.0)	139 (3.6)	177 (3.6)
Ki-67 index — no./total no. (%)‡‡			
≤20%	800/909 (88.0)	3220/3705 (86.9)	4020/4614 (87.1)
>20%	109/909 (12.0)	485/3705 (13.1)	594/4614 (12.9)
Unknown	53	191	244
Histologic subtype — no./total no. (%)			
Invasive carcinoma (no special type)	726/962 (75.5)	2828/3895 (72.6)	3554/4857 (73.2)
Invasive or mixed lobular carcinoma	125/962 (13.0)	491/3895 (12.6)	616/4857 (12.7)
Other	111/962 (11.5)	576/3895 (14.8)	687/4857 (14.1)
Unknown	0	1	1



SLEi Per Protocol y por ITT



SG Per Protocol

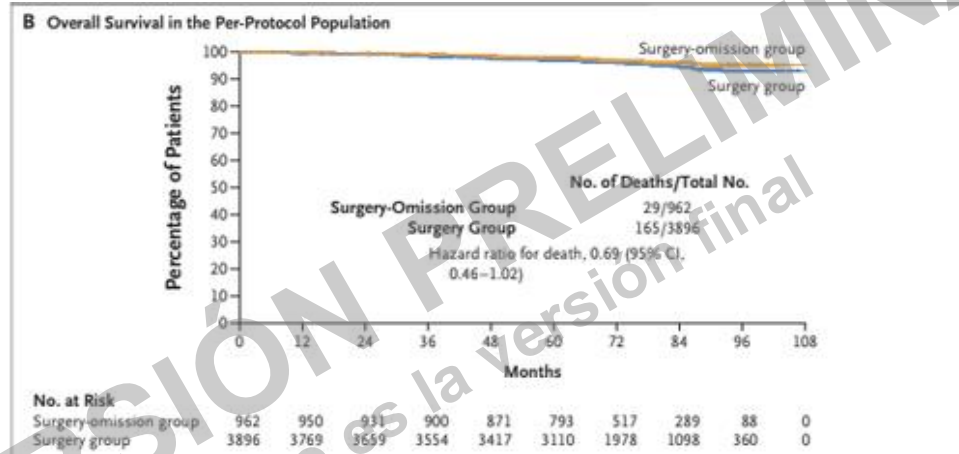
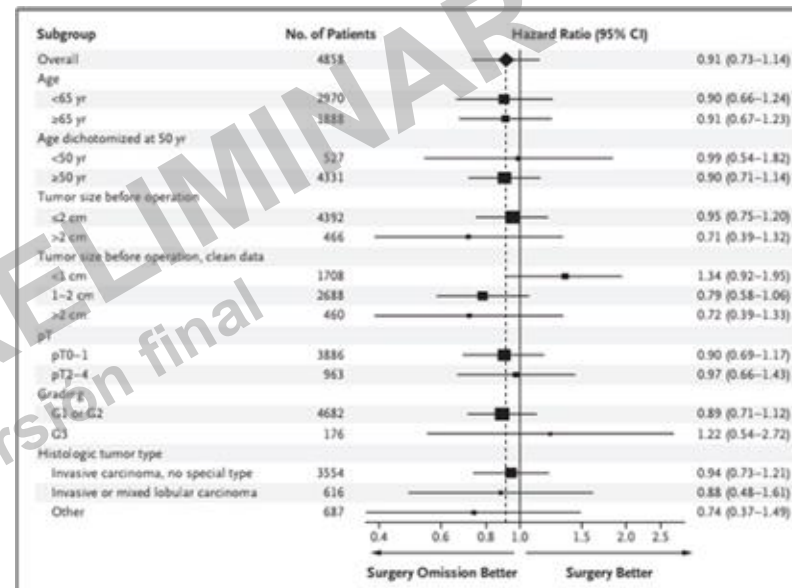


Table 2. Summary of Primary-Outcome Events in the Per-Protocol Population.

Event	No Sentinel-Lymph-Node Biopsy (N=962)	Sentinel-Lymph-Node Biopsy (N=3896)	All Patients (N=4858)
Any primary-outcome event — no. (%)			
No	863 (89.7)	3470 (89.1)	4333 (89.2)
Yes	99 (10.3)	426 (10.9)	525 (10.8)
First primary-outcome event — no. (%)			
Invasive locoregional relapse	18 (1.9)	54 (1.4)	72 (1.5)
Invasive contralateral breast cancer	10 (1.0)	25 (0.6)	35 (0.7)
Distant relapse	26 (2.7)	104 (2.7)	130 (2.7)
Secondary cancer	32 (3.3)	150 (3.9)	182 (3.7)
Death	13 (1.4)	93 (2.4)	106 (2.2)
Locoregional relapse — no. (%)			
Axillary recurrence	10 (1.0)	12 (0.3)	22 (0.5)
Invasive ipsilateral breast recurrence	8 (0.8)	42 (1.1)	50 (1.0)
Death from any cause — no./total no. (%)			
Breast cancer	0	1/93 (1.1)	1/106 (0.9)
Second, nonbreast cancer	0	3/93 (3.2)	3/106 (2.8)
Other known cause	7/13 (53.8)	43/93 (46.2)	50/106 (47.2)
Unknown cause	6/13 (46.2)	46/93 (49.5)	52/106 (49.1)

**Figure 3. Invasive Disease-free Survival According to Subgroup.**

The forest plot was created with the use of univariate Cox regression. The preoperative tumor size was determined on the basis of sonography. If results from sonography were unavailable, results from mammography or magnetic resonance imaging were used, in that order. The abbreviation pT indicates pathological tumor stage, as follows: pT0–1, no evidence of tumor or tumor is ≤2 cm across; pT2–4, tumor is >2 cm across. The size of the squares is proportional to the number of patients in the subgroup.

Conclusión de los autores

Este estudio demuestra que la omisión de la biopsia del ganglio centinela no compromete la sobrevida en pacientes con cáncer de mama temprano, cN0 que tienen planificado ir a una cirugía conservadora.

Este concepto de descalamamiento podría ser posible en paciente de 50 años o mayores, con cáncer de mama invasor de bajo riesgo (grado 1 o 2), RRHH (+) / HER2 (-), clínicamente T1.



Propuesta de redacción

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados evalúan la posibilidad de omitir la BGC en pacientes con CM precoz clínicamente cN0: SOUND (Italia/Europa), INSEMA (Alemania), BOOG 2013-08 (Países Bajos) y NAUTILUS (Corea). Los resultados de los dos primeros han sido publicados y constituyen la base de las recomendaciones actuales.

Estudio SOUND (*Sentinel Node versus Observation after Axillary Ultra-Sound*) Gentilini OD et al. JAMA Oncol. 2023;9(11):1557–1564

Estudio aleatorizado de no inferioridad, fase III, multicéntrico (18 centros), incluyó pacientes con CM unifocal ≤ 2 cm (cT1), cN0 clínico, candidatas a cirugía conservadora más RT adyuvante. Las pacientes fueron evaluadas con ecografía axilar preoperatoria; en caso de hallazgo dudoso, se realizó PAAF que debía ser negativa.

Se incluyeron 1463 pacientes (1406 con ecografía axilar negativa, 57 con PAAF negativa). La mediana de edad fue 60 años, la mediana de tamaño tumoral fue de 1,1 cm y el 87,8% presentó subtipo HR+/HER2-.

Se aleatorizaron: 1:1 a BGC vs. sin cirugía axilar (observación). Ambos brazos recibieron el mismo tratamiento conservador y adyuvante. La RT adyuvante fue recibida por el 98% de las pacientes en ambos grupos: el 83% recibió RT de mama completa en 3–5 semanas (hipofraccionamiento o fraccionamiento convencional), el 10,7% recibió RT parcial de mama (incluyendo radioterapia intraoperatoria con electrones, ELIOT) y el 3,4–5,6% recibió boost intraoperatorio con ELIOT seguido de hipofraccionamiento. La quimioterapia adyuvante fue administrada al 20,1% del grupo BGC y al 17,5% del grupo sin cirugía axilar.

El objetivo primario del estudio fue la sobrevida libre de enfermedad a distancia (SLED) a 5 años. Con un seguimiento mediano de 5,7 años, la SLED a 5 años fue 97,7% en el grupo BGC vs. 98,0% en el grupo sin cirugía axilar (HR: 0,84 IC 90%: 0,45–1,54 $p=0,67$), demostrando no inferioridad (p para no inferioridad 0,02). La SLE a 5 años fue 94,7% vs. 93,9% ($p=0,30$) y la SG a 5 años 98,2% vs. 98,4% ($p=0,72$). La recaída locorregional ocurrió en 12 pacientes (1,7%) del grupo BGC vs. 11 (1,6%) del grupo sin cirugía. La incidencia acumulada de recurrencia ganglionar axilar fue de 0,4% a 5 años en ambos grupos a pesar de que el 13,7% de las pacientes que se realizaron BGC tenían compromiso ganglionar (8,6% macrometástasis, 5,1% micrometástasis; $<0,6\%$ con enfermedad pN2 o mayor).

Estudio INSEMA (*Intergroup Sentinel Mamma*) *Reimer T et al. N Engl J Med. 2025;392:1051–1064*

Estudio aleatorizado de no inferioridad, fase III, multicéntrico (Alemania y Austria). Se incluyeron 4858 pacientes con CM ≤ 5 cm (cT1–T2), cN0 clínico, candidatas a cirugía conservadora más RT mamaria adyuvante (la RT parcial de mama fue criterio de exclusión por protocolo). Se requirió EA preoperatoria negativa.

Las pacientes fueron asignadas 1:4, 962 al grupo sin BGC y 3896 al grupo con BGC. Esta proporción asimétrica fue elegida para maximizar la información en el brazo de control (BGC) a fin de caracterizar mejor la tasa de positividad ganglionar y reducir el número necesario de pacientes en el brazo experimental.

Se realizó una segunda randomización (1:1) entre las pacientes con ganglio centinela positivo (1 a 3 macrometástasis): completar la disección axilar (VAG) vs. BGC. Los resultados de esta segunda randomización no se reportan en esta publicación primaria.

En cuanto a las características de las pacientes: el 80,8% presentó tumores cT1 (≤ 2 cm) y el 19,2% cT2 (> 2 cm). El 95% tenía subtipo HR+/HER2-, el 90% era posmenopáusica y el 96,4% presentó grado tumoral 1–2. Todas las pacientes recibieron RT de mama completa adyuvante obligatoria (RT parcial no permitida). El 91,5% del brazo sin BGC y el 87,9% del brazo con BGC recibieron RT de mama completa como tratamiento único. La quimioterapia adyuvante fue administrada al 7,1% del grupo sin BGC y al 12,4% del grupo con BGC.

El objetivo primario fue la SLEI a 5 años. Con un seguimiento mediano de 5,5 años, la SLEI a 5 años fue 91,9% en el grupo sin BGC vs. 91,7% en el grupo con BGC (HR 0,91 IC95% 0,73–1,14), demostrando no inferioridad del brazo sin cirugía axilar. La recurrencia axilar fue de 1,0% en el grupo sin BGC y de 0,3% en el grupo con BGC a 5 años. El 24,5% de las pacientes sometidas a BGC experimentó una complicación quirúrgica (seroma, hematoma, restricción de movilidad del hombro, dolor o parestesias), con diferencias significativas vs. el grupo sin BGC que persistieron a los 18 meses de seguimiento.

En cuanto al análisis por subgrupos: La no inferioridad se mantuvo en los subgrupos de tumores cT1 y cT2, aunque la representación de tumores T2 fue escasa (19,2%) y el porcentaje de macrometástasis fue mayor en T2 (20,8%) que en T1 (10,6%), lo que genera incertidumbre para este subgrupo. Los tumores grado 3 representaron el 3,6% del total, por lo que la evidencia en este subgrupo es insuficiente.

Recomendación

Basándose en los resultados de los estudios SOUND e INSEMA, se sugiere que la omisión de la BGC es una opción válida en pacientes seleccionadas, siempre que se cumplan todos los criterios que se detallan a continuación y que la decisión sea tomada de forma multidisciplinaria antes del acto quirúrgico.

Criterios para considerar la omisión de BGC:

La omisión de BGC puede plantearse en pacientes que reúnan **todas** las siguientes condiciones:

- Carcinoma de mama invasivo unifocal
- Tamaño tumoral ≤ 2 cm (cT1), con mayor seguridad que en tumores > 2 cm
- Grado histológico 1–2
- Subtipo HR+/HER2-
- Posmenopáusica y ≥ 50 años
- cN0 clínico con EA preoperatoria negativa (realizada por ecografista con experiencia en estadificación axilar); si existe un ganglio dudoso, debe descartarse compromiso por PAAF
- Planificada para cirugía conservadora seguida de RT mamaria adyuvante
- El resultado de la BGC no modificaría el tratamiento adyuvante sistémico (ver consideraciones abajo)

Consideraciones sobre tratamiento sistémico

La omisión de BGC **no es apropiada** cuando el estado ganglionar podría modificar las decisiones de tratamiento sistémico. En particular:

- Pacientes candidatas a inhibidores CDK4/6 adyuvante
- Hormonoterapia extendida (10 años)

En términos generales, la omisión de BGC es más apropiada en pacientes en las que la indicación de hormonoterapia adyuvante ya está establecida con independencia del estado ganglionar y en las que el riesgo de enfermedad pN2 o mayor es muy bajo ($< 1\%$ con EA negativa).

Tratamiento adyuvante obligatorio en caso de omisión de BGC

Todas las pacientes que omitan la BGC deben recibir:

- Hormonoterapia adyuvante.
- Radioterapia mamaria adyuvante: obligatoria. La RT de mama completa con campos tangenciales genera cobertura incidental del nivel axilar I (mediana de dosis 85% de la dosis prescrita en el estudio INSEMA), lo que contribuye al control locorregional axilar en ausencia de cirugía.

Consideración especial en pacientes mayores de 65 años

Opción 1:

En pacientes ≥ 65 años que cumplen criterios de bajo riesgo (posmenopáusicas, tumor ≤ 2 cm, grado 1–2, HR+/HER2-, con biopsia de ganglio centinela negativa y con indicación de hormonoterapia adyuvante), tanto la guía ASCO 2025 como el estudio PRIME II sugieren que la RT posquirúrgica podría no ser obligatoria, dado el riesgo muy bajo de recurrencia local.

En pacientes ≥ 70 años que cumplen criterios de bajo riesgo, el estudio CALGB 9343 demostró que la omisión de RT tras lumpectomía más tamoxifeno no comprometió la sobrevida ni la sobrevida libre de metástasis a distancia, aun sin evaluación quirúrgica axilar sistemática en la mayoría de las pacientes. Esto sustenta que en este subgrupo tanto la BGC como la RT pueden omitirse de forma independiente.

Sin embargo, esta posibilidad genera un dilema clínico importante entre las pacientes de entre 65 y 69 años: si se omite la BGC en estas pacientes y luego se omite también la RT (cómo sería posible según los criterios de bajo riesgo), la axila queda sin ninguna forma de evaluación ni tratamiento. La omisión de la cirugía axilar podría, paradójicamente, obligar a mantener la RT mamaria para garantizar la cobertura axilar incidental, lo que implicaría escalar el tratamiento radioterápico en pacientes en quienes este podría haberse evitado. Esta tensión debe discutirse de forma individualizada en el equipo multidisciplinario.

Opción 2

En pacientes de 65 a 69 años, la evidencia disponible proviene de estudios que evaluaron por separado la omisión de la BGC (INSEMA y SOUND) o la omisión de la RT (PRIME II). Dado que no existen ensayos que hayan evaluado la omisión simultánea de ambas intervenciones en este grupo etario, esta estrategia no puede recomendarse de forma rutinaria y debe individualizarse en el contexto de un equipo multidisciplinario.

En pacientes de 70 años o más con tumores de bajo riesgo, el estudio CALGB 9343 proporciona evidencia adicional de que la omisión de la radioterapia tras lumpectomía y hormonoterapia no compromete la supervivencia. No obstante, este estudio no fue diseñado para evaluar específicamente la omisión de la biopsia del ganglio centinela, aunque la evaluación quirúrgica axilar no fue sistemática en la mayoría de las pacientes, por lo que sus resultados respaldan una mayor desescalada del tratamiento en este grupo cuidadosamente seleccionado.

Pautado mama

Parte 3 - 14 de Agosto 2026

Equipo: Dres C. Castillo, N. Camejo, M. Guerrina, V.
Suaya, F. Ripoll, V. Oliveira, F. Lardito, M.Alonzo, S.
Padín.



AGENDA

D1 31 de Julio

- Destiny Breast 11
- CITRINE
- neoCARHP
- Destiny Breast 05

D2 7 de Agosto

- SONIA: actualización
- Destiny Breast 04: actualización
- INSEMA
- SOUND

D3 14 de Agosto

- **Ascent 03**
- **Ascent 04/ Keynote D19**
- **PATINA**
- **HER2Climb - 05**



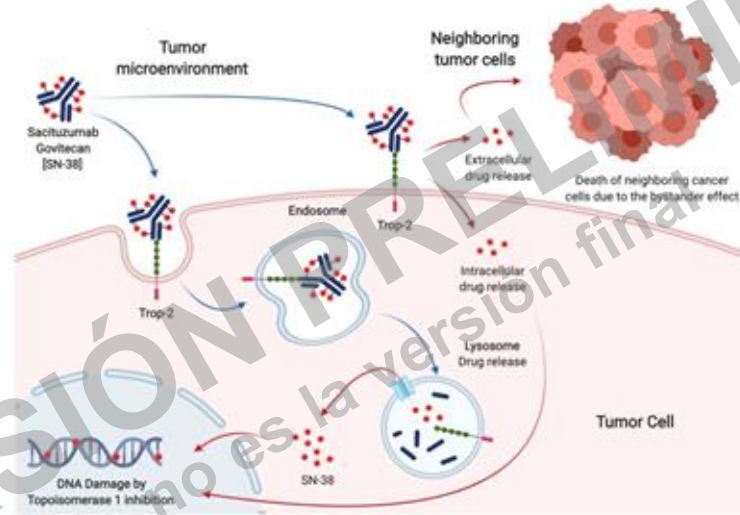
ORIGINAL ARTICLE

Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer

J. Cortés,¹⁻⁶ K. Punie,⁷ C. Barrios,⁸ S.A. Hurvitz,⁹ A. Schneeweiss,^{10,11}
J. Sohn,¹² E. Tokunaga,¹³ A. Brufsky,¹⁴ Y.H. Park,¹⁵ B. Xu,¹⁶ R. Hegg,¹⁷ M. Oliveira,¹⁸
A. Fabi,¹⁹ N. Vaksman,²⁰ T. Valdez,²⁰ X. Zhang,²⁰ C. Lai,²⁰ and S.M. Tolaney,²¹
for the ASCENT-03 Clinical Trial Investigators*

Sacituzumab-Govitecan (SG)

- Anticuerpo conjugado que combina un AC monoclonal contra TROP-2, unido a un agente quimioterapéutico (SN 38).

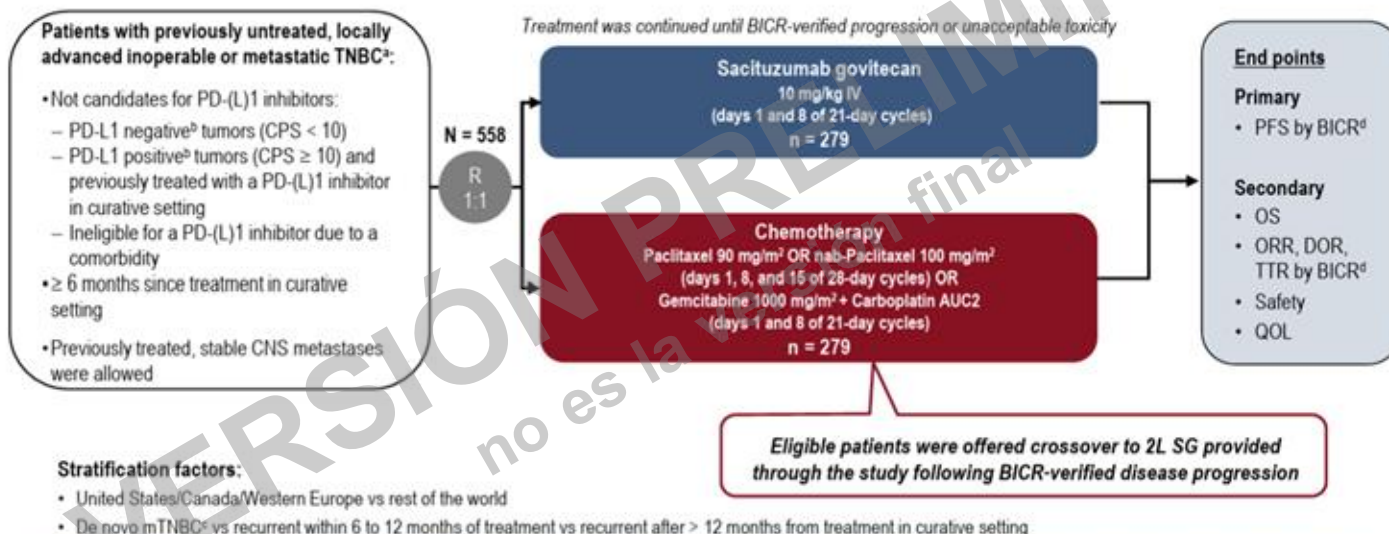


- Estudio ASCENT: fase III que estudió el uso de SG pacientes con CM TN avanzado (sin metástasis encefálicas) que hubiesen recibido ≥ 2 líneas de QT previa para enfermedad avanzada. Mostró resultados significativos en SLP y SVG.

Diseño de estudio:

- Estudio fase III, randomizado, abierto, internacional y multicéntrico.

ASCENT-03: Study Design



ClinicalTrials.gov identifier: NCT05382299. ^aTNBC status was centrally confirmed and determined according to standard American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists criteria. ^bPD-L1 CPS was centrally confirmed and defined using the PD-L1 IHC 22C3 assay (Dako, Agilent Technologies). ^cUp to 35% de novo mTNBC. ^dPer Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1. 2L, second line; AUC, area under the curve; BICR, blinded independent central review; CNS, central nervous system; CPS, combined positive score; DOR, duration of response; IV, intravenous; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PD-(L)1, PD-1 or PD-L1; PFS, progression-free survival; QOL, quality of life; R, randomization; SG, sacituzumab govitecan; TNBC, triple-negative breast cancer; TTR, time to response.

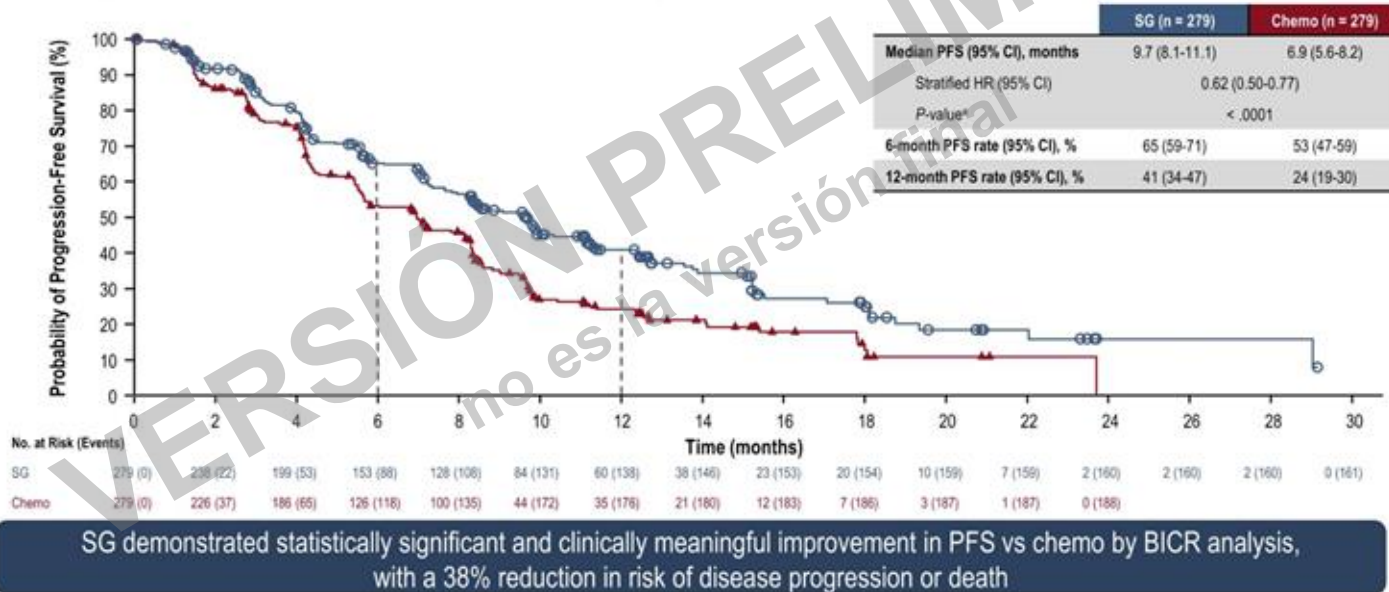
Características de la población:

ITT Population	SG (n = 279)	Chemo (n = 279)	ITT Population	SG (n = 279)	Chemo (n = 279)
Female sex, n (%)	278 (> 99)	277 (99)	PD-L1 status, ^c n (%)		
Median age, (range) yr	56 (28-84)	54 (23-86)	Negative	277 (99)	278 (> 99)
≥ 65 yr, n (%)	65 (23)	78 (28)	Positive	1 (< 1)	1 (< 1)
Race or ethnic group, ^a n (%)			Metastatic sites, n (%)		
White	178 (64)	178 (64)	Lung	166 (59)	170 (61)
Asian	66 (24)	65 (23)	Liver	81 (29)	72 (26)
Black	10 (4)	7 (3)	Brain	15 (5)	14 (5)
Other/not specified	25 (9)	29 (10)	Chemo selected prior to randomization, ^d n (%)		
Geographic region, n (%)			Taxane	154 (55)	155 (56)
United States/Canada/Western Europe	89 (32)	89 (32)	Gemcitabine/carboplatin	125 (45)	124 (44)
Rest of the world ^b	190 (68)	190 (68)	Prior (neo)adjuvant therapies, n (%)		
ECOG PS, n (%)			Taxanes	185 (66)	191 (68)
0	183 (66)	187 (67)	Capecitabine	162 (58)	162 (58)
1	96 (34)	92 (33)	Platinum agents	50 (18)	57 (20)
Curative treatment-free interval, n (%)			PD-(L)1 inhibitors	13 (5)	11 (4)
De novo	87 (31)	88 (32)			
Recurrent within 6-12 mo	58 (21)	57 (20)			
Recurrent > 12 mo	134 (48)	134 (48)			

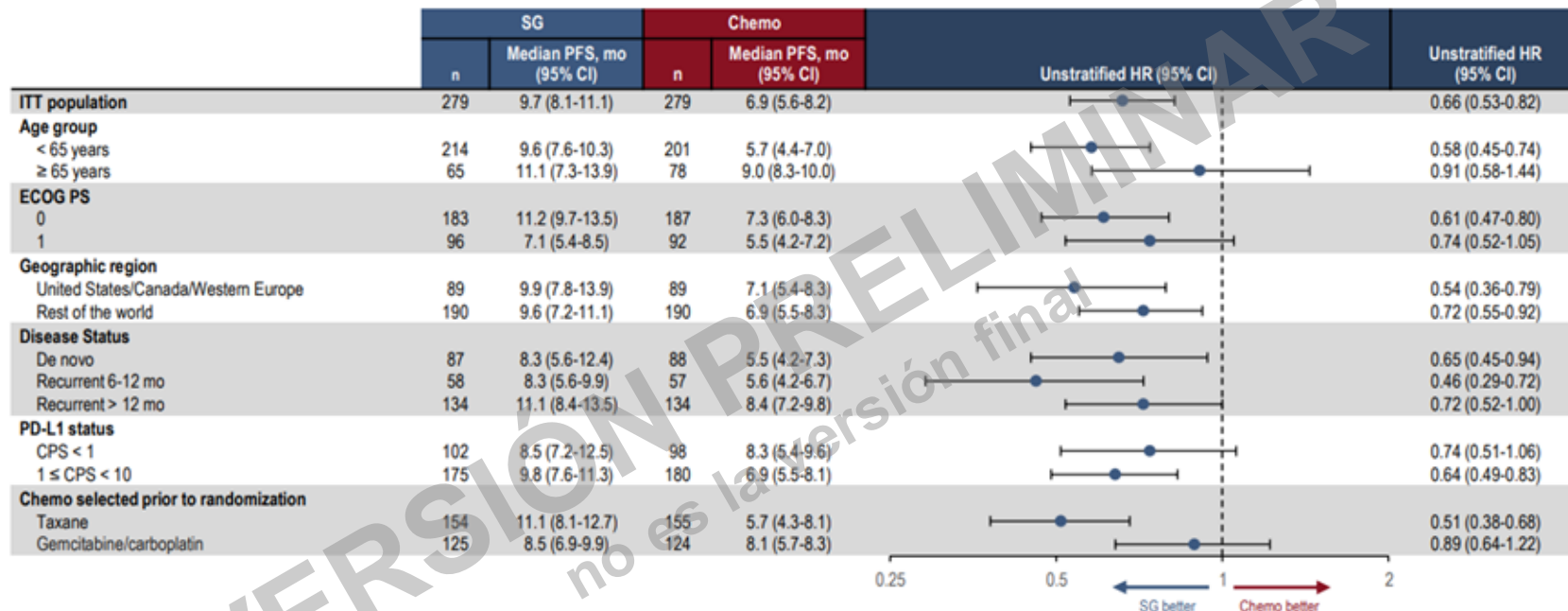
Data cutoff date: April 2, 2025. ^aAs reported by the patients; other/not specified includes American Indian or Alaska Native, other races, and not provided/collection not permitted. ^bRest of the world includes Argentina, Australia, Brazil, Chile, China, Czech Republic, Hong Kong, Hungary, Israel, Japan, Malaysia, Mexico, Poland, Republic of Korea, Romania, Slovakia, South Africa, Taiwan, and Turkey. ^cPD-L1 status assessed using the PD-L1 IHC 22C3 assay (Dako, Agilent Technologies) at time of enrollment; tumors with a combined positive score ≥ 10 were considered PD-L1 positive and tumors with a combined positive score < 10 were considered PD-L1 negative. One patient in the SG group had PD-L1 CPS missing. ^dActual chemo received was consistent with what was selected prior to randomization; however, 3 patients were randomized but did not receive treatment. Chemo, chemotherapy; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ITT, intent to treat; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PD-(L)1, PD-1 or PD-L1; SG, sactuzumab govitecan.

Sobrevida libre de progresión por revisión central independiente ciega (BICR):

- La mediana de seguimiento fue de 13.2 meses. La principal causa de discontinuación fue la progresión de la enfermedad (58% SG vs 70% QT)



Análisis por subgrupo de SLP por BICR:



PFS benefit of SG over chemo was observed across key prespecified subgroups

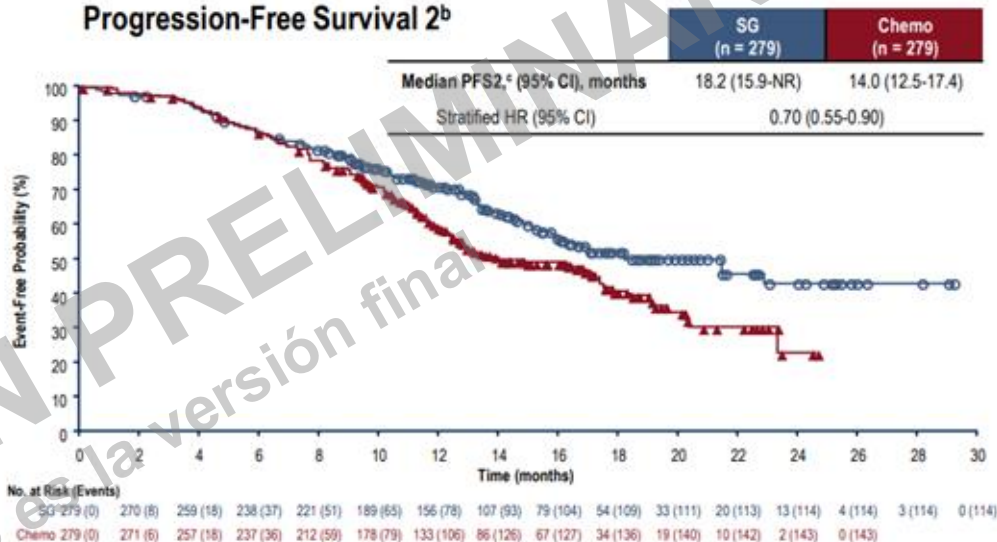
Data cutoff date: April 2, 2025. BICR, blinded independent central review; chemo, chemotherapy; CPS, combined positive score; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; SG, sacituzumab govitecan.

Datos preliminares de SVG y 2SLP :

- Overall survival not yet mature^a
- Study continues to first formal OS analysis
- Of 179 patients who initiated subsequent treatment after chemo, 147 (82%) received SG

Overall survival	SG (n = 279)	Chemo (n = 279)
Number of events, %	103 (37)	103 (37)
Median (95% CI), months	21.5 (17.7-NR)	20.2 (18.2-NR)
Stratified HR (95% CI)	0.98 (0.75-1.30)	
OS rate (95% CI), %		
12-month	75 (70-80)	73 (67-78)
24-month	46 (36-56)	42 (29-54)

Progression-Free Survival 2^b



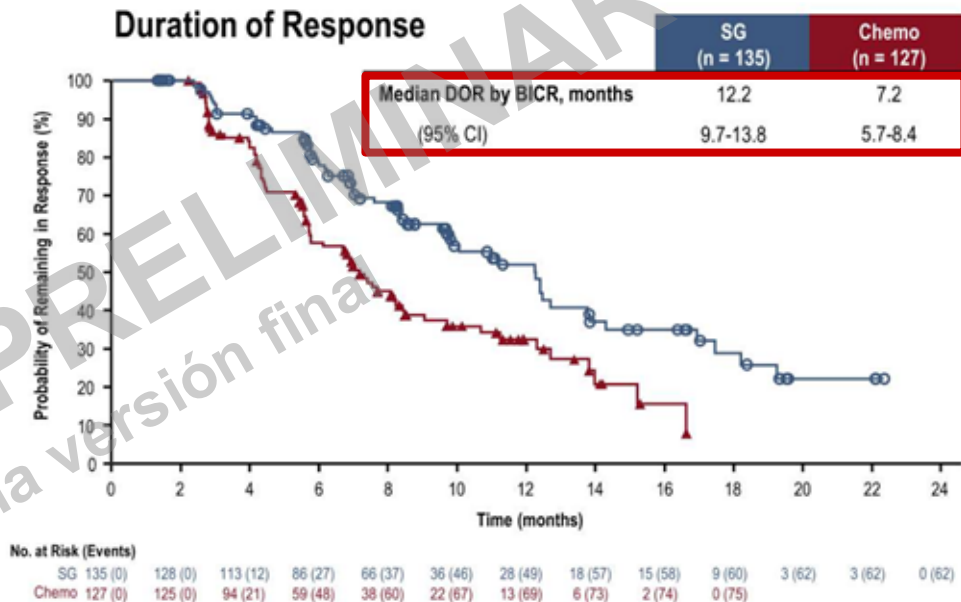
At the time of primary analysis, overall survival was immature and PFS2 was longer with SG vs chemo by investigator assessment

Data cutoff date: April 2, 2025. ^aAt the time of this analysis, OS data maturity was 37%. ^bPFS2 is defined as the time from date of randomization to the first documented progression on next-line therapy based on investigator assessment of progressive disease or death due to any cause, whichever occurs first. ^cBy investigator assessment.

2L, second line; chemo, chemotherapy; HR, hazard ratio; NR, not reached; OS, overall survival; PFS2, progression-free survival 2; SG, sacituzumab govitecan.

Tasa de respuesta global

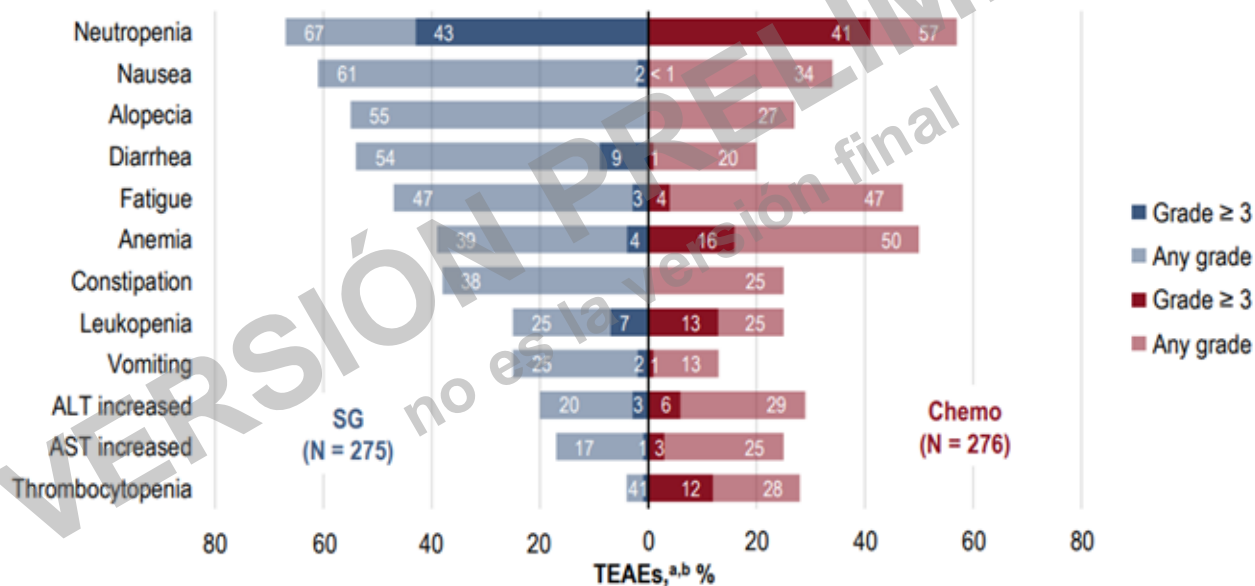
Variable	SG (n = 279)	Chemo (n = 279)
Objective response rate by BICR ^a (95% CI), %	48 (42-54)	46 (40-52)
Stratified odds ratio (95% CI)	1.1 (0.8-1.6)	
Best overall response by BICR, n (%)		
Complete response	20 (7)	15 (5)
Partial response	115 (41)	112 (40)
Stable disease	113 (41)	101 (36)
Stable disease ≥ 6 months	37 (13)	32 (11)
Progressive disease	14 (5)	36 (13)
Not evaluable	17 (6)	15 (5)
Time to response by BICR, ^b median (range), months	1.6 (0.7-16.7)	1.6 (0.9-6.8)



Objective response rates were similar in both treatment groups;
however, duration of response was substantially longer with SG vs chemo

Efectos adversos

- EA grado ≥ 3 : 66% para SG vs. 62% QT.
- La tasa de discontinuación por toxicidad fue menor para SG (4% vs 12%)
- 7 muertes por EA en el grado de SG, 5 de ellas secundaria a infecciones en contexto de neutropenias durante los ciclos 1 y 2.



The AEs observed are consistent with the known safety profile of SG

Conclusiones de los autores

- SG demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP frente a la quimioterapia (mediana: 9,7 vs. 6,9 meses; HR: 0,62), con un 38 % de reducción del riesgo de progresión o muerte.
- La tasa de respuesta global fue similar entre ambos grupos; sin embargo, la duración de la respuesta fue mayor con SG.
- Los datos de sobrevida global son inmaduros, pero se observó una mejoría en la SLP2, con una mediana 4,2 meses superior en el grupo tratado con SG.
- El perfil de seguridad de SG fue consistente con el previamente conocido; se recomienda el uso de G-CSF profiláctico cuando esté indicado.
- Los resultados del estudio ASCENT-03 respaldan a SG como un potencial nuevo estándar de tratamiento de primera línea para pacientes con CM TN LRA, no candidatas a tratamiento con inhibidores de PD-L1.

Propuesta de redacción

Estudio fase III, randomizado, abierto, internacional y multicéntrico, que incluyó 558 pacientes con CM TN LRA inoperable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada y no candidatas a inhibidores de PD-(L)1 (por tumores PD-L1 negativos CPS <10, por tumores PD-L1 positivos CPS ≥10 que hubieran recibido previamente un inhibidor PD-(L)1 en el contexto curativo, o por comorbilidad que contraindicara su uso). Las pacientes fueron randomizadas 1:1 a recibir sacituzumab govitecan (SG; 10 mg/kg IV los días 1 y 8 de ciclos de 21 días) vs. QT a elección del investigador, preseleccionada antes de la randomización (paclitaxel 90 mg/m² o nabpaclitaxel 100 mg/m² los días 1, 8 y 15 de ciclos de 28 días, o gemcitabine 1000 mg/m² más carboplatino AUC 2 los días 1 y 8 de ciclos de 21 días). La randomización fue estratificada por estado de la enfermedad (de novo vs. recurrente entre 6 y 12 meses vs. recurrente luego de 12 meses del tratamiento curativo) y por región geográfica (EEUU/Canadá/Europa Occidental vs. resto del mundo). Las pacientes elegibles del brazo de QT pudieron cruzar a SG tras progresión confirmada por revisión central independiente ciega (BICR).

El objetivo primario fue la SVLP por BICR según criterios RECIST v1.1. Los objetivos secundarios incluyeron SVG, tasa de respuesta global (TRG), duración de respuesta (DoR) y tiempo a la respuesta, todos por BICR. Se utilizó un procedimiento de testeo jerárquico: la SVG se testeo formalmente solo si la SVLP resultaba estadísticamente significativa, seguida luego por TRG y los objetivos de calidad de vida.

Las características demográficas y clínicas fueron similares entre ambos brazos. La edad mediana fue de 55 años.

Prácticamente la totalidad de las pacientes (99% y >99%, respectivamente) presentaba tumores PD-L1 negativos. En cuanto al estado de la enfermedad, 31% y 32% de las pacientes presentaba enfermedad metastásica de novo, 21% y 20% enfermedad recurrente dentro de los 6 a 12 meses del tratamiento curativo, y 48% en ambos brazos enfermedad recurrente luego de los 12 meses. Las metástasis hepáticas estuvieron presentes en 29% vs. 26% de las pacientes, y las metástasis cerebrales en 5% en ambos brazos. Aproximadamente el 58% de las pacientes en cada brazo había recibido un taxano en el contexto (neo)adyuvante, y el tipo de QT preseleccionada antes de la randomización fue taxano en 55-56% y gemcitabine más carboplatino en 44-45% de los casos.

Con una mediana de seguimiento de 13.2 meses, SG demostró una mayor SVLP (de 9.7 vs. 6.9 meses (HR 0.62; IC 95% 0.50-0.77; $p < 0.001$), con beneficio consistente en los subgrupos preespecificados, incluyendo pacientes con peor pronóstico como aquellas con recaída precoz y metástasis hepáticas. La tasa de SVLP a 6 y 12 meses fue de 65% vs. 53% y 41% vs. 24%, respectivamente, a favor de SG.

En cuanto a la SVG, al momento del análisis primario los datos eran inmaduros (37% de madurez de eventos): 21.5 vs. 20.2 meses (HR 0.98; IC 95% 0.75-1.30), sin diferencia estadísticamente significativa. Cabe destacar que, de las pacientes del brazo de QT que recibieron tratamiento posterior a la progresión, el 82% recibió SG ya sea por cruce protocolizado o por vía comercial, lo que probablemente atenúa cualquier diferencia observable en SVG. Por tratarse de un diseño con testeo jerárquico y no haberse alcanzado significación estadística en SVG, los resultados de TRG y DoR deben interpretarse como descriptivos.

La TRG fue similar entre ambos brazos (48% vs. 46%; OR 1.12, IC 95% 0.80-1.57), con 7% vs. 5% de respuesta completa. Sin embargo, la DoR mediana fue sustancialmente mayor con SG: 12.2 vs. 7.2 meses.

Los EA relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 fueron similares entre ambos brazos (66% vs. 62%), con un perfil predominantemente hematológico para SG: neutropenia (43% de grado ≥ 3), diarrea (9% de grado ≥ 3) y leucopenia (7% de grado ≥ 3); los eventos más frecuentes de grado ≥ 3 con QT fueron neutropenia (41%), anemia (16%) y leucopenia (13%). La tasa de discontinuación por toxicidad fue menor con SG (4% vs. 12%). Se registraron 7 muertes por eventos adversos en el brazo de SG, 6 de ellas relacionadas con el tratamiento, todas por infecciones (4 casos de sepsis, 1 de colitis neutropénica y 1 de neumonía); 5 de estas correspondieron a infecciones secundarias a neutropenia ocurridas tempranamente, durante los ciclos 1 y 2 del tratamiento. Ninguna de estas pacientes había recibido profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). En el brazo de QT se registró una muerte relacionada con el tratamiento, por derrame pleural. Dado este perfil de toxicidad hematológica precoz, se recomienda profilaxis primaria con G-CSF desde el primer ciclo de tratamiento con SG, especialmente en pacientes con factores de riesgo para neutropenia febril, como edad avanzada, comorbilidades múltiples, disfunción orgánica o radioterapia previa.

Ambos estudios demuestran beneficio consistente y clínicamente relevante en SVLP, TRG y DoR de los ADCs anti-Trop2 sobre la QT estándar en esta población. Sin embargo, TROPION-Breast02 es, a la fecha, el único estudio que demostró beneficio estadísticamente significativo en ambos objetivos primarios (SVLP y SVG) (SVG 23.7 vs. 18.7 meses; HR 0.79; $p=0.029$), mientras que en ASCENT-03 los datos de SVG permanecen inmaduros (37% de eventos) y sin diferencia significativa al corte actual (HR 0.98; IC 95% 0.75-1.30), en parte por el cruce protocolizado de la mayoría de las pacientes del brazo control hacia SG tras progresión. Por lo tanto, para pacientes con CM TN avanzado, sin tratamiento previo, no candidatas a inhibidores PD-(L)1, se sugiere priorizar datopotamab deruxtecan como ADC anti-Trop2 de elección en primera línea, dado que es el único de los dos agentes con beneficio demostrado y significativo en SVG hasta el momento, además de su beneficio consistente en SVLP, TRG y DoR, y un perfil de toxicidad manejable (toxicidad predominantemente mucocutánea y ocular, mayoritariamente G1-2, reversible, con baja tasa de discontinuación).

Sacituzumab govitecan constituye una alternativa válida en este escenario —con sólido beneficio en SVLP y DoR— particularmente en pacientes en quienes el perfil de toxicidad de Dato-DXd (estomatitis, eventos oculares) sea menos favorable, o cuando exista preferencia por un perfil de toxicidad predominantemente hematológico y manejable con profilaxis con G-CSF desde el primer ciclo. Los resultados de SVG de ASCENT-03 serán reevaluados en el análisis final, una vez alcanzada la madurez de eventos.

La QT continúa siendo una alternativa aceptable cuando no se disponga de acceso a estos agentes.

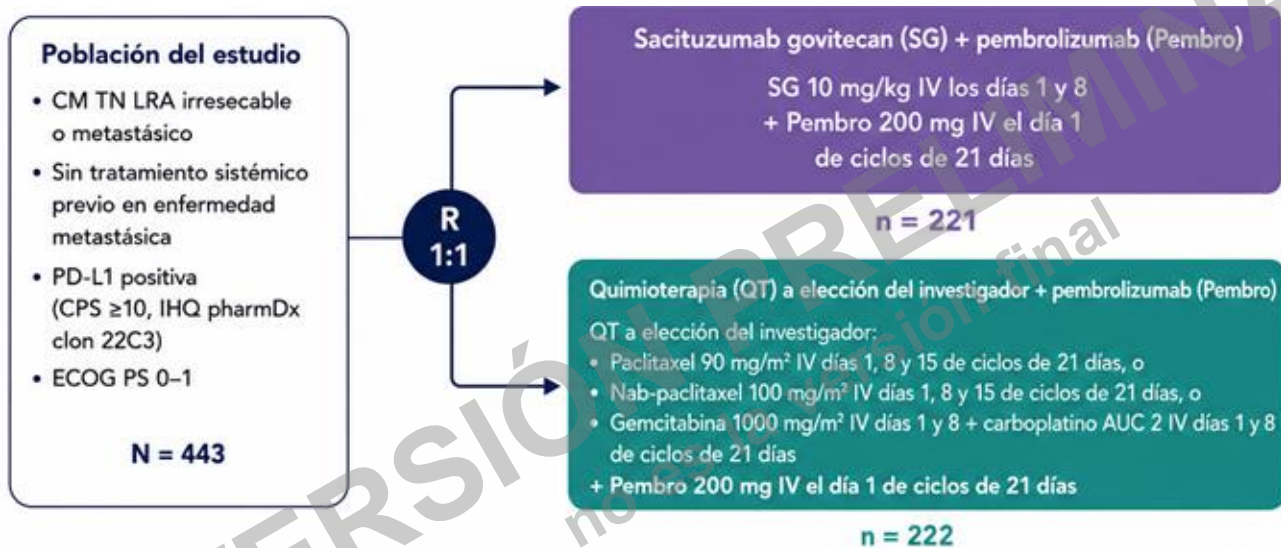
ORIGINAL ARTICLE

Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer

S.M. Tolaney,¹ E. de Azambuja,² K. Kalinsky,³ S. Loi,⁴ S.-B. Kim,⁵ C. Yam,⁶ B. Rapoport,^{7,8} S.-A. Im,⁹ B. Pistilli,¹⁰ W. Mchayleh,¹¹ D.W. Cescon,¹² J. Watanabe,¹³ M.A.L. Bañuelas,¹⁴ R. Freitas-Junior,¹⁵ J. Salvador Bofill,¹⁶ M. Afshari,¹⁷ D. Gary,¹⁷ L. Wang,¹⁷ C. Lai,¹⁷ and P. Schmid,¹⁸ for the ASCENT-04/KEYNOTE-D19 Clinical Trial Investigators*

Diseño de estudio

- Estudio fase III, randomizado, abierto e internacional.



Objetivo primario

- Supervivencia libre de progresión (SVLP)

Objetivos secundarios clave

- Supervivencia global (SVG)
- Tasa de respuesta objetiva (TRO)
- Duración de respuesta (DR)
- Seguridad

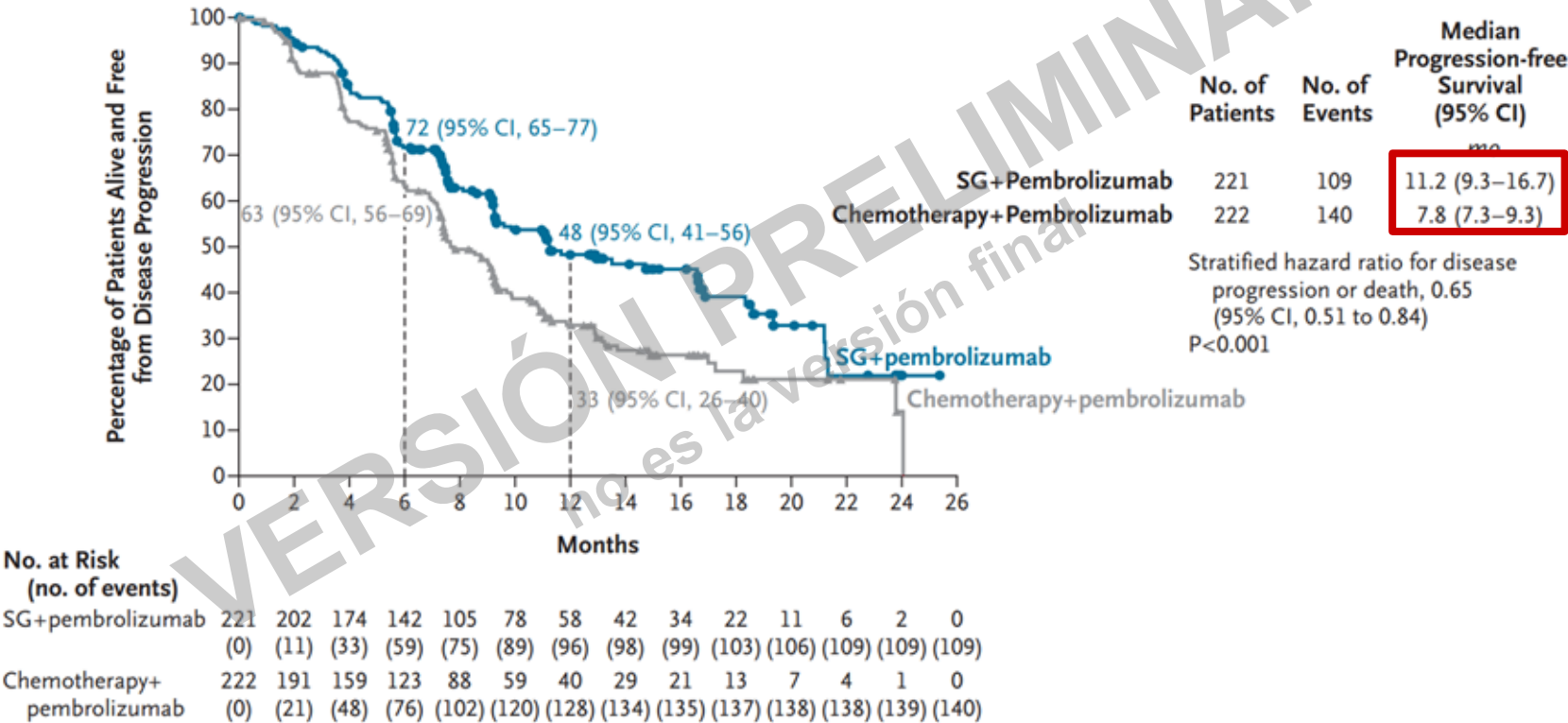
Características de la población

Characteristic	Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab (N = 221)	Chemotherapy plus Pembrolizumab (N = 222)
Median age (range) — yr	54 (23–88)	55 (27–82)
Age ≥65 yr — no. (%)	58 (26)	57 (26)
Female sex — no. (%)	221 (100)	222 (100)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	139 (63)	118 (53)
Asian	43 (19)	63 (28)
American Indian or Alaska Native	14 (6)	13 (6)
Black	13 (6)	11 (5)
Other or not specified	12 (5)	17 (8)
Geographic region — no. (%)‡		
Canada, the United States, or western Europe	85 (38)	85 (38)
Rest of the world	136 (62)	137 (62)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	156 (71)	154 (69)
1	65 (29)	67 (30)
PD-L1–positive status — no. (%)¶	221 (100)	222 (100)
Disease status — no. (%)		
Metastatic at initial diagnosis	75 (34)	75 (34)
Recurrent within 6–12 mo after completion of curative-intent treatment	40 (18)	40 (18)
Recurrent >12 mo after completion of curative-intent treatment	106 (48)	107 (48)

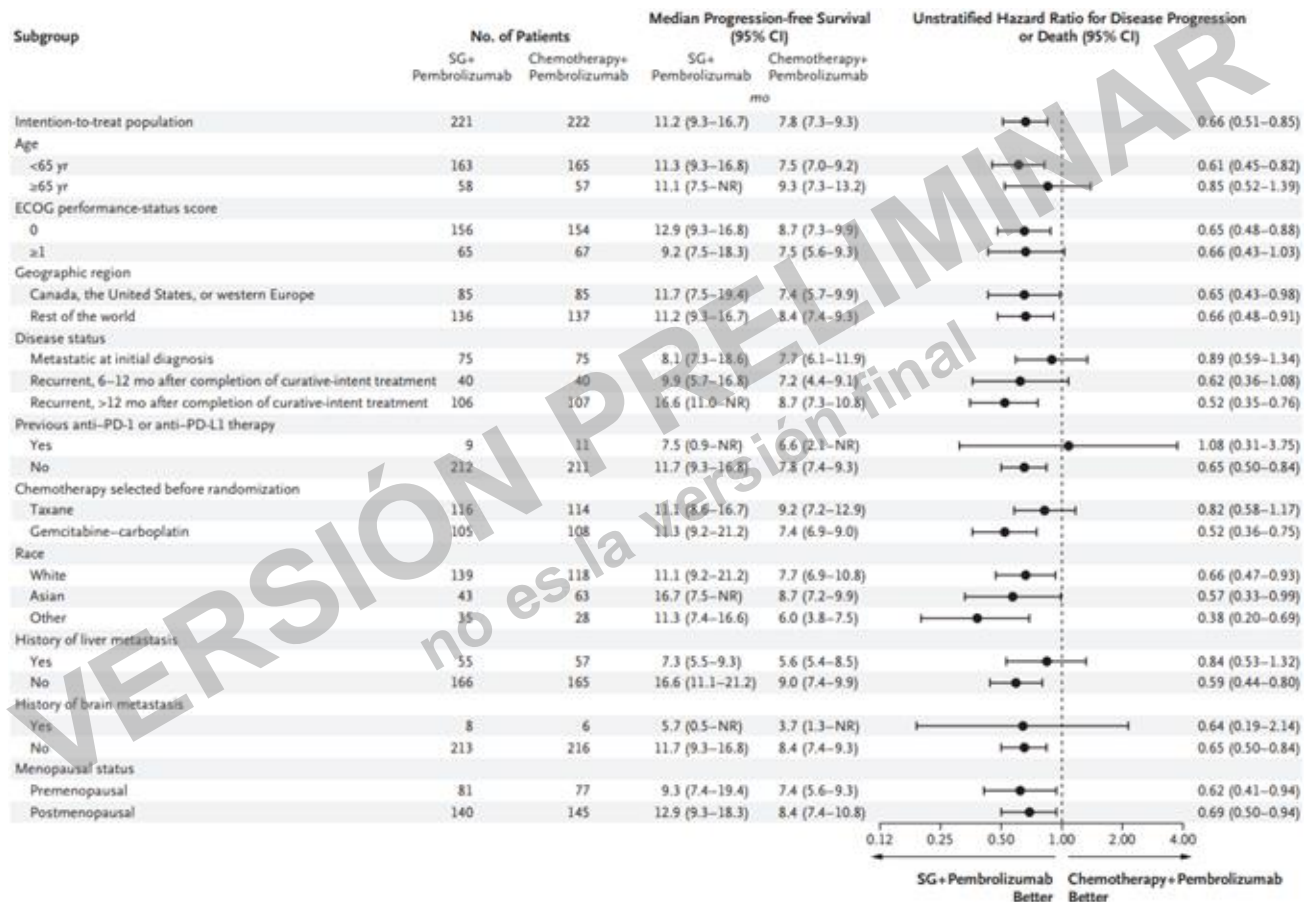
Characteristic	Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab (N = 221)	Chemotherapy plus Pembrolizumab (N = 222)
Metastatic site — no. (%)		
Lymph nodes	159 (72)	154 (69)
Lung	111 (50)	95 (43)
Liver	55 (25)	57 (26)
Bone	61 (28)	45 (20)
Brain	8 (4)	6 (3)
Other**	81 (37)	71 (32)
Previous anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapy — no. (%)††	9 (4)	11 (5)
Chemotherapy received during trial — no. (%)‡‡		
Taxane	—	113 (51)
Gemcitabine plus carboplatin	—	107 (49)

Sobrevida libre de progresión

- La mediana de seguimiento fue de 14 meses. La principal causa de discontinuación fue la progresión de la enfermedad (37% SG+P vs 55% QT+P)



Análisis por subgrupo de SLP

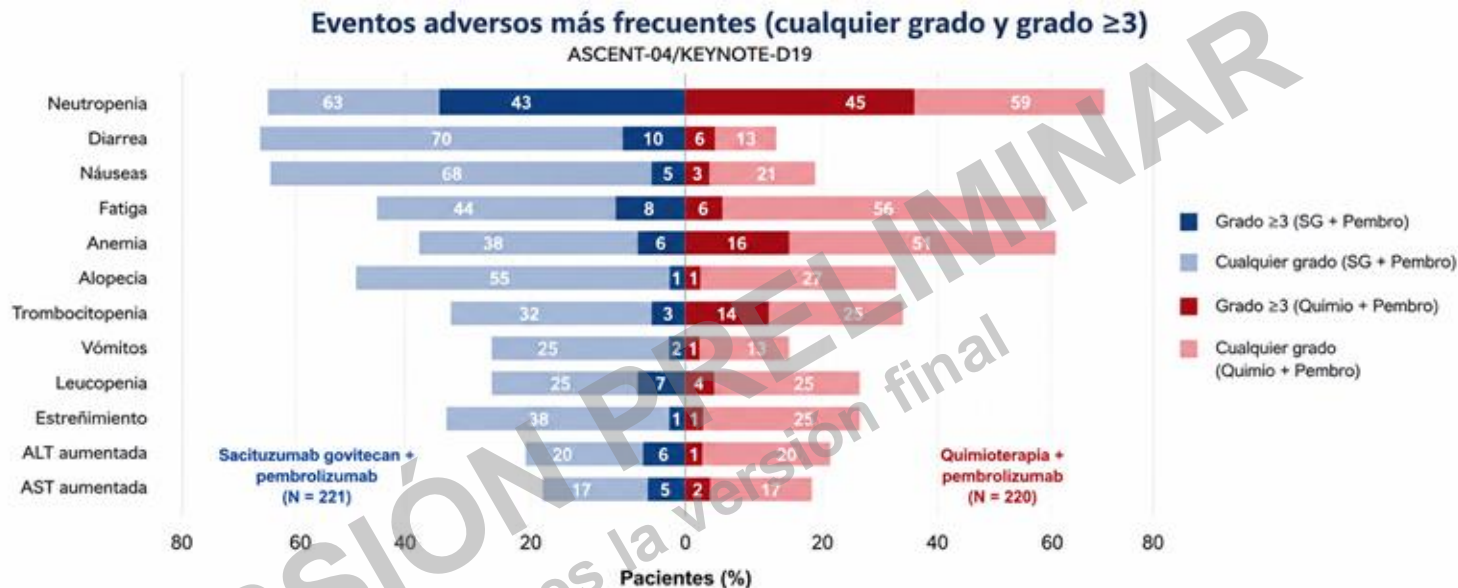


Resultados

Table 2. Additional Efficacy End Points.*

Variable	Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab (N = 221)	Chemotherapy plus Pembrolizumab (N = 222)
No. of deaths	53	61
Median overall survival (95% CI) — mo	NR (25.6–NR)	NR (NR–NR)
Objective response (95% CI) — %†	60 (53–66)	53 (46–60)
Stratified odds ratio vs. chemotherapy plus pembrolizumab (95% CI)	1.3 (0.9–1.9)	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	28 (13)	18 (8)
Partial response	104 (47)	100 (45)
Stable disease	70 (32)	70 (32)
For ≥6 mo	23 (10)	29 (13)
Progressive disease	9 (4)	26 (12)
Not evaluable	10 (5)	8 (4)
Median time to response (range) — mo‡	1.9 (1.0–9.3)	1.9 (1.1–11.4)
Median duration of response (95% CI) — mo‡	16.5 (12.7–19.5)	9.2 (7.6–11.3)

Efectos adversos



Cualquier evento adverso	Evento adverso grave	Interrupción de dosis por EA	Reducción de dosis por EA	Discontinuación por EA
99,5% (99,5% (grado ≥ 3 ; 71%))	38% 31%	77% 74%	35% 44%	12% 31%



- 7 muertes por eventos adversos en SG + pembrolizumab (3 relacionadas con el tratamiento): sepsis neutropénica, neumonía, embolia pulmonar.
- 6 muertes por eventos adversos en quimioterapia + pembrolizumab (1 relacionada con el tratamiento): neumonía.
- Factores estimulantes de colonias de granulocitos: 63% (SG + Pembro) vs 41% (Quimio + Pembro).
- Antidiarreicos (tratamiento o profilaxis): 55% (SG + Pembro) vs 16% (Quimio + Pembro).

EA: evento adverso; SG: sacituzumab govitecan; Pembro: pembrolizumab; Quimio: quimioterapia; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

Conclusiones de los autores

- **SG + pembrolizumab aumentó significativamente la SLP** frente a QT+ pembrolizumab (11,2 vs. 7,8 meses; HR 0,65).
- **Las respuestas fueron más duraderas** y hubo **menos discontinuaciones y reducciones de dosis** que con quimioterapia.
- **El beneficio fue consistente en la mayoría de los subgrupos**, incluso en pacientes con enfermedad de peor pronóstico (metástasis hepáticas y recaída precoz).
- **Los resultados respaldan a sacituzumab govitecan como una nueva opción de primera línea**, con o sin pembrolizumab, en cáncer de mama triple negativo avanzado.

Propuesta de redacción

El estudio fase III ASCENT-04/KEYNOTE-D19 (N Engl J Med 2026;394:354-66) evaluó el SG en combinación con pembrolizumab, comparado con QT estándar más pembrolizumab, en pacientes con CM TN LRA irresecable o metastásico sin tratamiento previo y con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10 , evaluado mediante IHQ pharmDx con el clon 22C3). Se randomizaron 443 pacientes 1:1 a recibir SG 10 mg/kg IV los días 1 y 8 más pembrolizumab 200 mg IV el día 1 de ciclos de 21 días, o QT a elección del investigador (paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina-carboplatino) más pembrolizumab 200 mg el día 1 de ciclos de 21 días.

El objetivo primario fue la SVLP. Los objetivos secundarios incluyeron SVG, tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de respuesta y seguridad.

Con una mediana de seguimiento de 14,0 meses, la SVLP mediana fue mayor con SG más pembrolizumab que con QT más pembrolizumab (11,2 meses vs. 7,8 meses; HR 0,65; IC95% 0,51-0,84; $p < 0,001$). El beneficio en SVLP fue consistente a través de los subgrupos predefinidos, incluyendo poblaciones de difícil tratamiento como pacientes con metástasis hepáticas o con recurrencia dentro de los 6-12 meses tras el tratamiento de intención curativa. La TRO fue del 60% con SG más pembrolizumab vs. 53% con QT más pembrolizumab, con respuestas más duraderas en el brazo experimental (duración mediana de respuesta 16,5 meses vs. 9,2 meses). Los datos de SVG eran inmaduros al momento del análisis primario (26% de eventos).

En cuanto a la seguridad, los EA de grado ≥ 3 fueron similares en ambos grupos (71% vs. 70%). Sin embargo, los EA que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron significativamente menos frecuentes con SG más pembrolizumab (12% vs. 31%), al igual que los que requirieron reducción de dosis (35% vs. 44%). Los EA más frecuentes con SG más pembrolizumab fueron diarrea (70%), náuseas (68%) y neutropenia (63%); los EA de grado ≥ 3 más comunes fueron neutropenia (43%), diarrea (10%) y fatiga (8%). La neutropenia febril ocurrió en el 8% de las pacientes del brazo experimental vs. 2% del brazo control. Los EA inmunomediados fueron menos frecuentes con SG más pembrolizumab que con QT más pembrolizumab (30% vs. 40%). Los EA fatales ocurrieron en el 3% de los pacientes en cada grupo. Cabe destacar que el diseño del estudio fue abierto e incluyó una fase de crossover, por lo que los datos de SVG podrían verse afectados por el uso posterior de SG en el 81% de las pacientes que progresaron en el brazo de QT más pembrolizumab. Más aún, el estudio no incluyó un brazo de tratamiento secuencial (QT más pembrolizumab seguido de SG al momento de la progresión), por lo que no es posible determinar si la administración concurrente de SG y pembrolizumab en primera línea es superior a su uso secuencial. Este es el principal déficit conceptual del diseño, ya que la mayoría de las pacientes del brazo control tuvieron acceso a SG como terapia posterior, diluyendo la posibilidad de demostrar un beneficio en SVG con el esquema concurrente.

Por estas razones, y hasta tanto se disponga de datos maduros de SVG, consideramos que la combinación de pembrolizumab más QT (nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina carboplatino) continúa siendo la primera opción estándar en pacientes con CM TN irresecable o metastásico con PD-L1 CPS ≥ 10 .

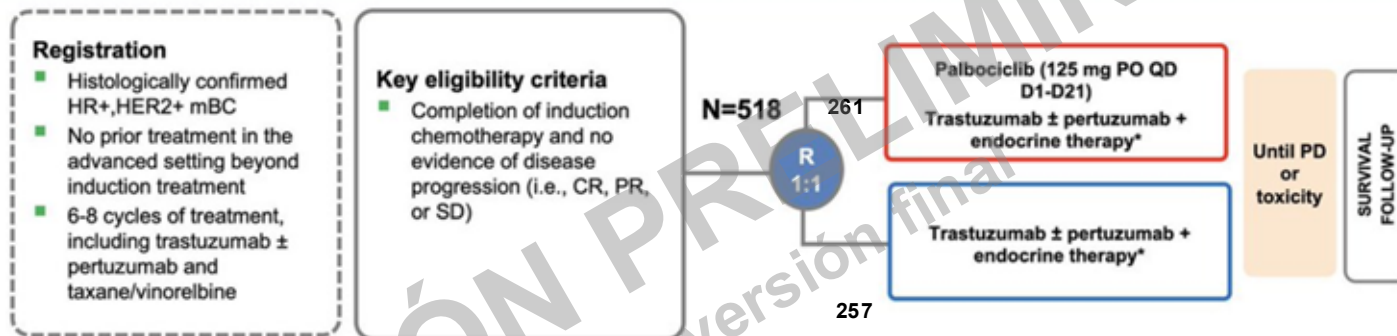
ORIGINAL ARTICLE

Palbociclib for Hormone-Receptor–Positive, HER2-Positive Advanced Breast Cancer

O. Metzger,¹ S. Mandrekar,² S. Goel,³ J. Gligorov,^{4,5} E. Lim,⁶ E. Ciruelos,⁷ S. Loibl,⁸
T. Dockter,² X. González Farré,⁹ P.A. Francis,³ F. Lynce,¹ J. Lanzillotti,¹⁰
C. DuFrane,¹⁰ A. Wall,² C. Strand,² I. Krop,¹¹ I. Vaz-Luis,¹² D. Tripathy,¹³ S. Loi,³
A. Prat,¹⁴ M. Goetz,² S. Escrivá-de-Romaní,¹⁵ D. Porter,¹⁶ J. Spoenlein,¹⁷
D.G. Stover,¹⁸ S. Sardesai,¹⁸ P. Heudel,¹⁹ M. Koehler,²⁰ C. Huang Bartlett,²¹
A. Holynskij,²¹ P. Gopalakrishna,²¹ E. Gauthier,²¹ S. Delaloge,¹² K. Miller,²²
E.P. Winer,¹¹ L. Gianni,²³ A.H. Partridge,¹ A. DeMichele,²⁴ and L.A. Carey²⁵

Diseño de estudio

AFT-38 PATINA Study Design



Stratification factors

- Pertuzumab use (yes vs no)
 - The non-pertuzumab option is limited to up to 20% of the population
- Prior anti-HER2 therapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no, including de novo)[†]
- Response to induction therapy (CR or PR vs SD) by investigator assessment[†]
- Type of endocrine therapy (fulvestrant vs aromatase inhibitor)

*Trastuzumab and pertuzumab were administered per SOC. Endocrine therapy options include an aromatase inhibitor or fulvestrant. [†]Factors used in stratified analyses. CR=complete response; D=day; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HR=hormone receptor; mBC=metastatic breast cancer; PD=progressive disease; PO=orally; PR=partial response; QD=once a day; R=randomization; SD=stable disease; SOC=standard of care.

Características de la población

Characteristic	Palbociclib+ HER2+ET (N=261)	HER2+ET (N=257)	Total (N=518)
Age — yr			
Median (IQR)	53.5 (43.6–60.4)	53.0 (45.1–62.8)	53.4 (44.2–61.4)
Range	28.7–81.7	29.9–84.3	28.7–84.3
Race or ethnic group — no. (%)†			
Asian Indian, Chinese, or other Asian	6 (2.3)	4 (1.6)	10 (1.9)
Black	4 (1.5)	11 (4.3)	15 (2.9)
White	207 (79.3)	194 (75.5)	401 (77.4)
Other ethnic group	8 (3.1)	3 (1.2)	11 (2.1)
Missing data	36 (13.8)	45 (17.5)	81 (15.6)
Geographic region — no. (%)			
North America	83 (31.8)	83 (32.3)	166 (32.0)
Western Europe, Australia, or New Zealand	178 (68.2)	174 (67.7)	352 (68.0)
Sex — no. (%)			
Female	259 (99.2)	256 (99.6)	515 (99.4)
Male	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
ECOG performance-status score — no. (%)‡			
0	150 (57.5)	144 (56.0)	294 (56.8)
1	111 (42.5)	110 (42.8)	221 (42.7)
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)

Menopausal status — no. (%)

NA because of male sex	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (0.6)
Postmenopausal	163 (62.5)	157 (61.1)	320 (61.8)
Premenopausal	96 (36.8)	96 (37.4)	192 (37.1)
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)

Estrogen-receptor status — no. (%)§

Negative	10 (3.8)	3 (1.2)	13 (2.5)
Positive	251 (96.2)	251 (97.7)	502 (97.5)
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)

Progesterone-receptor status — no. (%)§

Negative	75 (28.7)	79 (30.7)	154 (29.9)
Positive	185 (70.9)	174 (67.7)	359 (69.3)
Unknown	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)

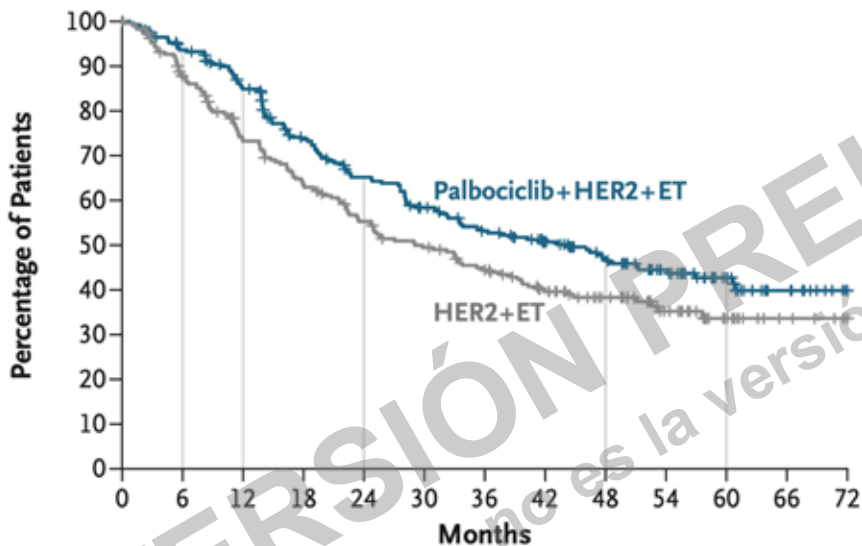
HER2 assessment — no. (%)¶

2+, ISH amplified	59 (22.6)	71 (27.6)	130 (25.1)
3+	201 (77.0)	183 (71.2)	384 (74.1)
Missing data	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)

Characteristic	Palbociclib+ HER2+ET (N = 261)	HER2+ET (N = 257)	Total (N = 518)
Site of metastases — no. (%)			
Central nervous system	11 (4.2)	9 (3.5)	20 (3.9)
Nonvisceral	57 (21.8)	60 (23.3)	117 (22.6)
Visceral	193 (73.9)	186 (72.4)	379 (73.2)
Missing data	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Number of cycles of induction treatment			
Median (IQR)	6.0 (6.0–7.0)	6.0 (6.0–7.0)	6.0 (6.0–7.0)
Range	4.0–8.0	4.0–8.0	4.0–8.0
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)
De novo metastatic disease — no. (%)**			
No	124 (47.5)	109 (42.4)	233 (45.0)
Yes	137 (52.5)	145 (56.4)	282 (54.4)
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)
Previous adjuvant or neoadjuvant anti-HER2 therapy — no. (%)††			
No	172 (65.9)	174 (67.7)	346 (66.8)
Yes	89 (34.1)	80 (31.1)	169 (32.6)
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)
Best response to induction therapy by investigator assessment — no. (%)†††			
Complete or partial response	182 (69.7)	181 (70.4)	363 (70.1)
Stable disease	79 (30.3)	73 (28.4)	152 (29.3)
Missing data	0	3 (1.2)	3 (0.6)
Receipt of dual anti-HER2 therapy — no. (%)††			
No	14 (5.4)	15 (5.8)	29 (5.6)
Yes	247 (94.6)	240 (93.4)	487 (94.0)
Missing data	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Type of endocrine therapy — no. (%)††			
Aromatase inhibitor	238 (91.2)	232 (90.3)	470 (90.7)
Fulvestrant	22 (8.4)	22 (8.6)	44 (8.5)
Missing data	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)

SLP

A Progression-free Survival



No. at Risk

Palbociclib+HER2+ET	261	230	202	166	144	126	111	92	76	54	33	15	5
HER2+ET	257	197	157	135	115	101	88	68	52	30	15	6	1

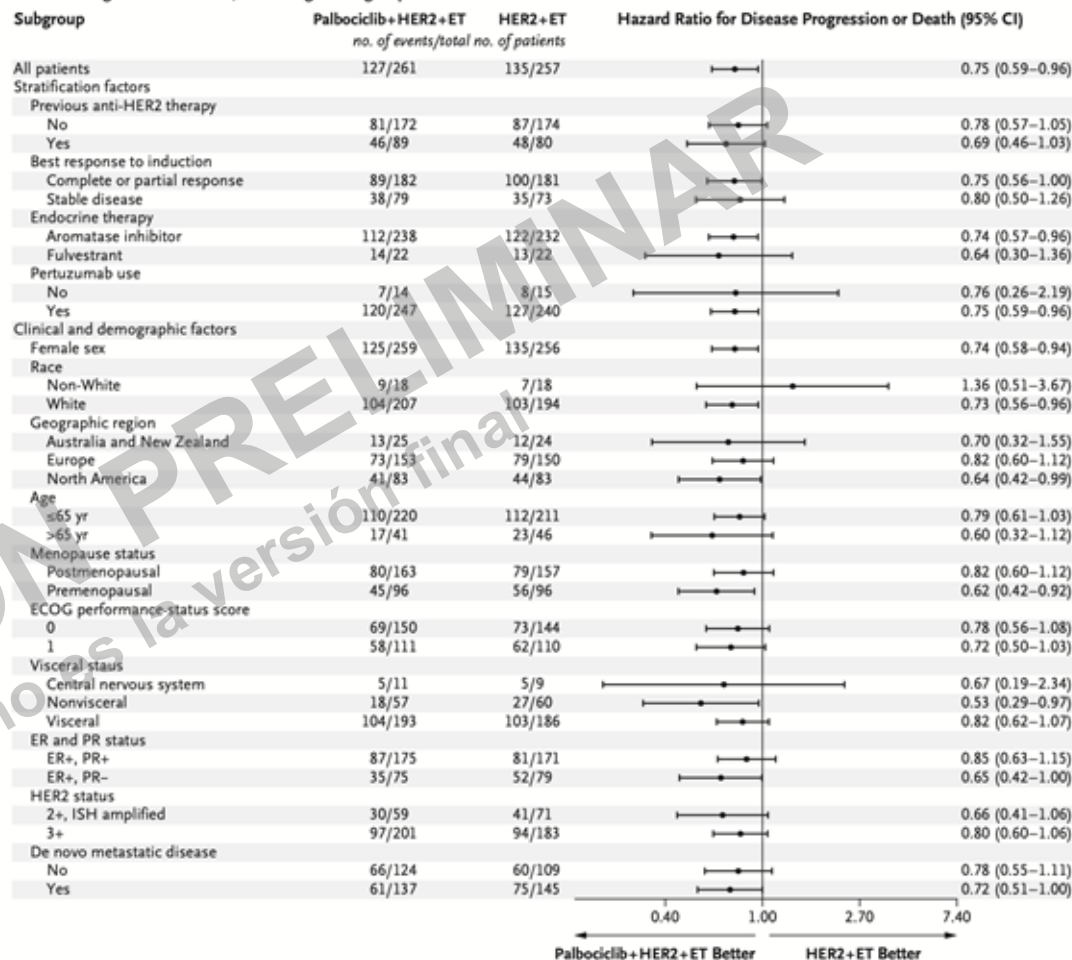
Mediana de seguimiento de 53,5 meses

	No. of Events/Total No. of Patients	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Palbociclib+HER2+ET	127/261	44.3 (32.4–56.8)
HER2+ET	135/257	29.1 (23.3–38.6)

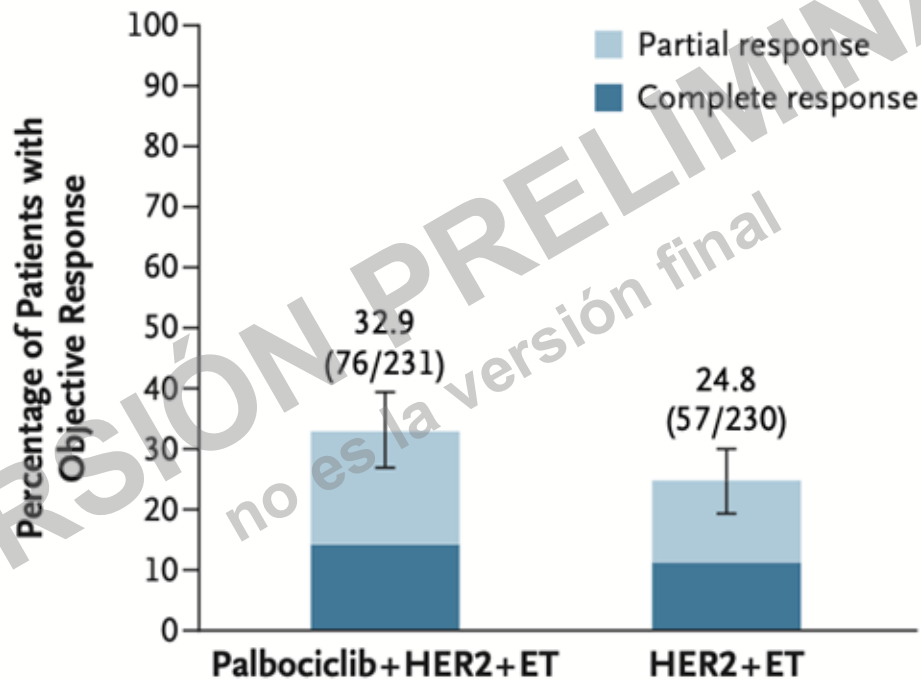
Hazard ratio for disease progression
or death, 0.75 (95% CI, 0.59–0.96)
Two-sided unstratified $P=0.02$ by
log-rank test

Análisis de SLP por subgrupo

B Risk of Progression or Death, According to Subgroup



Respuesta tumoral



Efectos adversos

Adverse Events	Palbociclib+HER2+ET (N = 261)		HER2+ET (N = 248)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	number of patients (percent)			
Neutropenia†	203 (77.8)	158 (60.5)	19 (7.7)	5 (2.0)
Diarrhea	184 (70.5)	25 (9.6)	93 (37.5)	3 (1.2)
Fatigue†	140 (53.6)	13 (5.0)	99 (39.9)	0
Leukopenia†	99 (37.9)	42 (16.1)	12 (4.8)	2 (0.8)
Arthralgia	95 (36.4)	4 (1.5)	119 (48.0)	2 (0.8)
Anemia†	80 (30.7)	8 (3.1)	20 (8.1)	1 (0.4)
Nausea	77 (29.5)	1 (0.4)	38 (15.3)	1 (0.4)
Headache	67 (25.7)	4 (1.5)	45 (18.1)	2 (0.8)
Thrombocytopenia†	65 (24.9)	3 (1.1)	4 (1.6)	0
Abdominal pain†	62 (23.8)	4 (1.5)	19 (7.7)	5 (2.0)
Hot flush†	58 (22.2)	0	70 (28.2)	0
Rash†	58 (22.2)	0	42 (16.9)	0
Covid-19†	57 (21.8)	2 (0.8)	25 (10.1)	0
Pruritus	55 (21.1)	4 (1.5)	41 (16.5)	0
Stomatitis	54 (20.7)	5 (1.9)	11 (4.4)	0
Mucosal inflammation	52 (19.9)	4 (1.5)	10 (4.0)	0
Muscle spasms	51 (19.5)	1 (0.4)	27 (10.9)	0
Epistaxis	49 (18.8)	0	14 (5.6)	0
Pyrexia	43 (16.5)	3 (1.1)	13 (5.2)	1 (0.4)
Cough†	42 (16.1)	0	29 (11.7)	0
Vomiting	41 (15.7)	2 (0.8)	21 (8.5)	3 (1.2)
Dizziness	37 (14.2)	2 (0.8)	23 (9.3)	1 (0.4)
Hypokalemia†	37 (14.2)	3 (1.1)	13 (5.2)	3 (1.2)

Los **EA de cualquier grado** ocurrieron en el **100%** de las pacientes del grupo **palbociclib** y en el **94,4%** de aquellas del grupo de **tratamiento estándar**.

Peripheral neuropathy	35 (13.4)	0	21 (8.5)	1 (0.4)
Decreased appetite	34 (13.0)	2 (0.8)	13 (5.2)	0
Aspartate aminotransferase increased	33 (12.6)	3 (1.1)	11 (4.4)	2 (0.8)
Back pain	33 (12.6)	1 (0.4)	33 (13.3)	1 (0.4)
Constipation	33 (12.6)	0	24 (9.7)	0
Upper respiratory tract infection	32 (12.3)	1 (0.4)	18 (7.3)	0
Myalgia	31 (11.9)	0	27 (10.9)	1 (0.4)
Alanine aminotransferase increased	29 (11.1)	7 (2.7)	10 (4.0)	2 (0.8)
Alopecia	28 (10.7)	0	9 (3.6)	0
Insomnia	28 (10.7)	1 (0.4)	30 (12.1)	0
Urinary tract infection	28 (10.7)	2 (0.8)	21 (8.5)	1 (0.4)
Vulvovaginal dryness	28 (10.7)	1 (0.4)	10 (4.0)	0
Ejection fraction decreased	24 (9.2)	1 (0.4)	28 (11.3)	8 (3.2)

Conclusiones de los autores

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

Propuesta de redacción

Intensificación del mantenimiento post-inducción con THP

Tras completar la inducción con THP sin evidencia de progresión, el mantenimiento estándar con trastuzumab y pertuzumab (HP) puede intensificarse con agentes adicionales según el perfil de la paciente. Dos ensayos fase III recientes han demostrado beneficio en SVLP con esta estrategia; los resultados en SVG están pendientes, lo que limita la posibilidad de hacer una recomendación definitiva sobre su indicación.

En pacientes con enfermedad HR+/HER2+, el estudio PATINA (N Engl J Med 2026; 394:451) es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, conducido en 123 centros de 8 países, que evaluó el agregado de palbociclib al mantenimiento con terapia anti-HER2 y endócrina en pacientes con CM HR+/HER2+ avanzado. Podían incluirse pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable, con respuesta (completa, parcial o enfermedad estable) tras 4 a 8 ciclos de inducción con QT basada en taxano más terapia anti-HER2. Se requería un intervalo libre de enfermedad ≥ 6 meses desde cualquier terapia anti-HER2 previa en el contexto (neo)adyuvante hasta el diagnóstico de enfermedad metastásica. Se admitieron pacientes con metástasis encefálicas asintomáticas; en quienes habían recibido radioterapia encefálica previa se requería un mínimo de 3 semanas desde su finalización y ausencia de requerimiento de corticoides.

La aleatorización fue 1:1 a palbociclib (125 mg/día, esquema 21 días on / 7 días off) + terapia anti-HER2 + terapia endócrina vs. terapia anti-HER2 + terapia endócrina (brazo control). La terapia anti-HER2 consistió en trastuzumab y pertuzumab en el 94% de las pacientes (el 6% restante recibió solo trastuzumab, permitido en hasta el 20% de la población). La terapia endócrina fue obligatoria en ambos brazos e incluyó inhibidor de aromatasa (90,7%) o fulvestrant (8,5%); las pacientes premenopáusicas requirieron supresión ovárica. La aleatorización se estratificó según respuesta a la inducción (respuesta completa/parcial vs. enfermedad estable), terapia anti-HER2 previa en contexto (neo)adyuvante (sí/no), tipo de terapia endócrina (IA vs. fulvestrant) y tipo de bloqueo anti-HER2 (simple vs. dual).

El objetivo primario fue la SVLP evaluada por el investigador. Los objetivos secundarios incluyeron respuesta objetiva confirmada, SVG y seguridad.

Se aleatorizaron 518 pacientes: 261 al brazo de palbociclib y 257 al brazo control. Las características basales fueron comparables entre grupos. La mediana de edad fue 53,4 años; el 99,4% fueron mujeres y el 61,8% eran postmenopáusicas. La mayoría de las pacientes eran blancas (77,4%). El 54,4% presentaba enfermedad de novo y el 73,2% tenía enfermedad visceral. El 34,1% había recibido terapia anti-HER2 previa en contexto (neo)adyuvante. La mediana de ciclos de inducción fue 6; el 70,1% había alcanzado respuesta completa o parcial al finalizar la inducción.

Con una mediana de seguimiento de 53,5 meses, la mediana de SVLP fue 44,3 meses (IC95% 32,4–56,8) en el brazo de palbociclib vs. 29,1 meses (IC95% 23,3–38,6) en el brazo control (HR 0,75; IC95% 0,59–0,96; $p=0,02$). Las tasas de SVLP estimadas a 12, 24 y 48 meses fueron 84,9%, 65,2% y 46,5% en el brazo de palbociclib vs. 73,2%, 55,3% y 38,3% en el brazo control, respectivamente. La tasa de respuesta objetiva confirmada (excluyendo pacientes con RC a la inducción) fue 32,9% vs. 24,8%, con mayor tasa de respuesta completa (14,3% vs. 11,3%). La tasa de beneficio clínico fue 88,9% vs. 80,9%.

Los análisis de subgrupos estuvieron limitados por el tamaño muestral (sin poder estadístico para diferencias individuales). Las estimaciones de HR fueron favorables al palbociclib en la mayoría de los subgrupos, incluyendo pacientes premenopáusicas (HR 0,62), postmenopáusicas (HR 0,82), con y sin terapia anti-HER2 previa (neo)adyuvante, y tanto en enfermedad de novo como recaída. No se observó heterogeneidad significativa entre subgrupos.

Los datos de SVG son inmaduros al momento del análisis final de SVLP. Se registraron 123 muertes (60 en el brazo de palbociclib y 63 en el control), con un HR de 0,86 (IC95% 0,61–1,23). El análisis final de SVG se realizará tras 247 muertes.

Los EA de cualquier grado ocurrieron en el 100% de las pacientes del brazo de palbociclib y en el 94,4% del brazo control. Los EA grado ≥ 3 fueron significativamente más frecuentes con palbociclib (79,7% vs. 30,6%), principalmente por neutropenia (55,9% vs. 2,0%) y leucopenia (16,1% vs. 0,8%). Los EA grado 4 ocurrieron en el 10,0% vs. 3,6%. Solo se registraron 2 casos de neutropenia febril en el brazo de palbociclib; no se permitió el uso de factores estimulantes de colonias. La diarrea grado ≥ 2 fue más frecuente con palbociclib (27,6% vs. 10,9%; grado 3: 9,6% vs. 1,2%), con una mediana de tiempo hasta su aparición de 2,3 meses. La fatiga grado ≥ 2 también fue más frecuente (22,2% vs. 12,9%). La discontinuación de palbociclib por toxicidad ocurrió en el 18,0%, siendo la neutropenia no complicada la causa más frecuente (grado ≥ 3 en el 42,3% de los casos que discontinuaron).

Entre las limitaciones del estudio se destacan el diseño abierto, la escasa diversidad racial de la población incluida y la ausencia de datos de calidad de vida y biomarcadores al momento de esta publicación. Se aguardan los resultados en SVG para realizar una recomendación formal sobre el tratamiento de mantenimiento con palbociclib en este subgrupo.

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final



HER2CLIMB-05: A Phase III Study of Tucatinib Versus Placebo in Combination With Trastuzumab and Pertuzumab as First-Line Maintenance Therapy for HER2+ Metastatic Breast Cancer

Veronique Dieras, MD¹ ; Giuseppe Curigliano, MD, PhD^{2,3} ; Miguel Martin, MD, PhD⁴ ; Florence Lerebours, MD, PhD⁵; Junji Tsurutani, MD, PhD⁶ ; Marie-France Savard, MD⁷ ; Katarzyna J. Jerzak, MD, MSc, FRCPC⁸ ; Xichun Hu, MD, PhD⁹ ; Luciana Carla Martins de Aquino Pimentel, MD¹⁰; Ciara C. O'Sullivan, MB BCh BAO¹¹; Eriko Tokunaga, MD¹² ; Alicia Okines, MD, MBChB, FRCP^{13,14} ; Chiun-Sheng Huang, MD, PhD, MPH¹⁵ ; William Jacot, MD, PhD¹⁶ ; Joohyuk Sohn, MD¹⁷ ; Eduardo Cronemberger Silva, MD, MSc¹⁸ ; Volkmar Mueller, MD¹⁹; Shan Yang, PhD²⁰; Giovanna Granata, PhD²¹ ; Qi Shen, MD, PhD²²; Libero Santarpià, MD, PhD²³; and Erika Hamilton, MD²⁴ ; on behalf of the HER2CLIMB-05 Investigators

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-02600>

Diseño de estudio

HER2CLIMB-05 Design

HER2CLIMB-05 is a randomized, double-blind, placebo-controlled, international, phase 3 trial (NCT05132582)

Key Eligibility Criteria

- Centrally confirmed HER2+ MBC
- No evidence of progression after THP (4 to 8 cycles)
- ECOG PS of 0 or 1
- No or asymptomatic BM confirmed by contrast-enhanced MRI at screening

Randomization was stratified by:

- Diagnosis: de novo or recurrent
- HR status: positive or negative
- Presence or history of BM: yes or no

R
1:1

1L Maintenance Therapy

TUC 300 mg PO BID
+ HP*
Once every 21 days
± ET
(n = 326)

PBO PO BID
+ HP*
Once every 21 days
± ET
(n = 328)

Study treatment continues until unacceptable toxicity, disease progression, consent withdrawal, or study closure. No crossover from PBO to TUC was allowed.

Endpoints

Primary

- Investigator-assessed PFS per RECIST v1.1

Secondary

- OS (key secondary)
- PFS per BICR
- CNS-PFS
- Safety
- HRQoL
- Pharmacokinetics

*H (5 mg/kg IV or 600 mg SC) and P (420 mg IV) or fixed-dose combination (SC) of H (600 mg), P (600 mg), and hyaluronidase (20,000 units)

1L = first-line; BICR = blinded independent central review; BM = brain metastases; CNS-PFS = central nervous system progression-free survival; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET = endocrine therapy; H = trastuzumab; HER2+ = human epidermal growth factor receptor 2-positive; HRQoL = health-related quality of life; IV = intravenous; MRI = magnetic resonance imaging; OS = overall survival; P = pertuzumab; PBO = placebo; PFS = progression-free survival; PO BID = orally twice a day; R = randomization; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SC = subcutaneous; T = taxane; TUC = tucatinib.

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

Propuesta de redacción

En pacientes con enfermedad HR-/HER2+, y como opción en HR+/HER2+, el estudio HER2CLIMB-05 (J Clin Oncol 2026; 44:1597) es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, conducido en 219 centros de 23 países, que evaluó el agregado de tucatinib al mantenimiento con trastuzumab y pertuzumab en pacientes con CM HER2+ avanzado sin evidencia de progresión tras 4–8 ciclos de inducción con trastuzumab, pertuzumab y taxano como primera línea para enfermedad avanzada. En pacientes con enfermedad recaída (tras tratamiento neo/adyuvante), se requería un intervalo libre ≥ 6 meses desde la última dosis de trastuzumab y/o pertuzumab hasta el diagnóstico de enfermedad avanzada. Se permitían metástasis cerebrales asintomáticas (sin tratamiento o previamente tratadas), confirmadas por RMN con contraste en el screening.

Se aleatorizaron 654 pacientes 1:1 a tucatinib 300 mg vía oral dos veces al día + trastuzumab (6 mg/kg IV o 600 mg SC) + pertuzumab (420 mg IV), o combinación SC fija trastuzumab/pertuzumab/hialuronidasa, cada 21 días (326 pacientes) vs. placebo + trastuzumab + pertuzumab con el mismo esquema (328 pacientes). La aleatorización se estratificó según tipo de enfermedad (de novo vs. recaída), estado de RRHH (positivo vs. negativo) y presencia o antecedente de metástasis cerebrales (sí vs. no). Se permitió terapia endócrina concomitante en pacientes HR+, aunque no era obligatoria. No se permitió el crossover de placebo a tucatinib.

La mediana de edad fue 54 años; el 69,3% presentaba enfermedad de novo y el 30,7% enfermedad recaída. El 52,6% tenía enfermedad HR+ y el 47,4% HR-. El 12,4% presentaba presencia o antecedente de metástasis cerebrales al inicio (6,3% no tratadas, 6,1% previamente tratadas). El 56,0% tenía enfermedad visceral. El 27,2% había recibido terapia sistémica (neo)adyuvante previa, incluyendo trastuzumab en el 71,3% de ese subgrupo y pertuzumab en el 17,4%. La mediana de ciclos de inducción fue 6. El taxano utilizado fue docetaxel en el 59,2%, paclitaxel en el 37,5% y nab-paclitaxel en el 3,4%.

El objetivo primario fue la SVLP evaluada por el investigador según RECIST v1.1. Los objetivos secundarios incluyeron SVG, SVLP por revisión central independiente ciega (BICR), SVLP en SNC y seguridad. Con una mediana de seguimiento de 22,6 meses, la mediana de SVLP fue 24,9 meses (IC95% 21,3–no alcanzado) vs. 16,3 meses (IC95% 12,6–18,7) en el brazo placebo (HR 0,641; IC95% 0,514–0,799; $p < 0,0001$). Los resultados por BICR fueron consistentes (mediana 28,9 vs. 16,0 meses; HR 0,654; IC95% 0,517–0,828). El beneficio en SVLP fue consistente en todos los subgrupos prespecificados. En pacientes HR– la mediana de SVLP fue 24,9 vs. 12,6 meses (HR 0,554; IC95% 0,403–0,761); en pacientes HR+ fue 25,0 vs. 18,1 meses (HR 0,725; IC95% 0,535–0,983), aunque en este subgrupo cabe señalar que solo el 44–46% recibió terapia endócrina concomitante. El beneficio fue similar en pacientes con enfermedad de novo (HR 0,621) y recaída (HR 0,671), con o sin antecedente de metástasis cerebrales (HR 0,640 en ambos subgrupos), y con o sin terapia anti-HER2 previa (neo)adyuvante. En el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales basales, la SVLP en SNC fue 8,5 vs. 4,3 meses (HR 0,719; IC95% 0,406–1,273), con una duplicación numérica de la mediana aunque sin significación estadística, atribuible al pequeño tamaño del subgrupo y al carácter preliminar de los datos.

Los datos de SVG son inmaduros al momento del análisis primario, con solo 51 muertes (20,2% de los eventos requeridos para el análisis final de 252 muertes). La mediana de SVG no fue alcanzada en ningún brazo (HR 0,539; IC95% 0,303–0,957); estos datos se presentan a efectos descriptivos únicamente.

Los EA de cualquier grado ocurrieron en el 99,1% de las pacientes del brazo de tucatinib y en el 96,6% del brazo placebo. Los EA grado ≥ 3 fueron más frecuentes con tucatinib (42,3% vs. 24,4%). Los EA serios ocurrieron en el 16,9% vs. 8,0%. Los EA más frecuentes en el brazo de tucatinib fueron diarrea (72,7%; grado ≥ 3 : 6,1%), náuseas (33,1%; grado ≥ 3 : 0,9%), elevación de ALT (28,2%; grado ≥ 3 : 13,5%) y elevación de AST (25,8%; grado ≥ 3 : 7,1%). La diarrea fue predominantemente de bajo grado y manejable con antidiarreicos y modificaciones de dosis; la mediana de tiempo hasta la aparición de diarrea grado 3 fue 49,5 días y la mediana de resolución fue 8 días. La discontinuación de tucatinib por EA ocurrió en el 13,5% de las pacientes, siendo los eventos hepáticos la causa más frecuente (7,7%).

Entre las limitaciones del estudio se destacan: la población incluida se limitó a pacientes sin progresión durante la inducción con THP, excluyendo al 7–12% de pacientes que típicamente progresan en esa fase, lo que enriquece la población estudiada hacia perfiles de enfermedad más favorables y limita la generalización de los resultados; que menos de la mitad de las pacientes HR+ recibieron terapia endocrina concomitante, dado que su uso era opcional por protocolo y no obligatorio como en PATINA, lo que limita la interpretación del beneficio de tucatinib en este subgrupo; y el tamaño reducido del subgrupo con metástasis cerebrales para el análisis de SVLP en SNC. Las diferencias de diseño con otros ensayos (CLEOPATRA y DESTINY-Breast09 miden la SVLP desde el inicio de la inducción; PATINA y HER2CLIMB-05 la miden desde el inicio del mantenimiento) impiden comparaciones directas entre estudios.

Se aguardan los resultados en SVG de ambos estudios para realizar una recomendación formal sobre la intensificación del mantenimiento post-inducción con THP. En el caso de tucatinib, cabe señalar que existe una indicación establecida en líneas posteriores (tucatinib + trastuzumab + capecitabina, HER2CLIMB), lo que deberá considerarse al momento de definir su incorporación en el mantenimiento de primera línea

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final