

Pautado mama

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

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

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

D3 14 de Agosto

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



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 Porpiglia, MD; Roberto Agresti, MD; Alberto Luini, MD; Giuseppe Viale, MD; Enrico Casanò, MD; Nickolas Peradze, MD; Antonio Toesca, MD; Giulia Massari, MD; Virgilio Sacchini, MD; Elisabetta Munzone, MD; Maria Cristina Leonardì, 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 Maehle, MD; Corrado Tinteri, 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

JAMA Oncol. 2023;9(11):1557-1564. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759

Published online September 21, 2023.

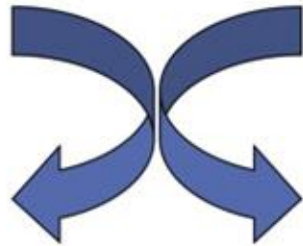
Trial SOUND

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 node or full 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	27 (10.0)	61 (8.8)
pT1b	247 (35.5)	240 (34.4)
pT1c	350 (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)
pN0(i+)	15 (2.1)	0
pN1mi	36 (5.1)	0
pN1	57 (8.1)	5 (0.7)
pN2	0	1 (0.1)
Grade ^b		
1	194 (27.7)	204 (29.9)
2	377 (53.8)	356 (52.2)
3	30 (18.5)	122 (17.9)
R 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)

Población

- Peri y posmenopausica
- Ductal
- T1b y c
- GHF I y II
- Ki 67 < 20%
- Luminal

Table 2. Final Surgical Treatment and Recommended Adjuvant Therapy

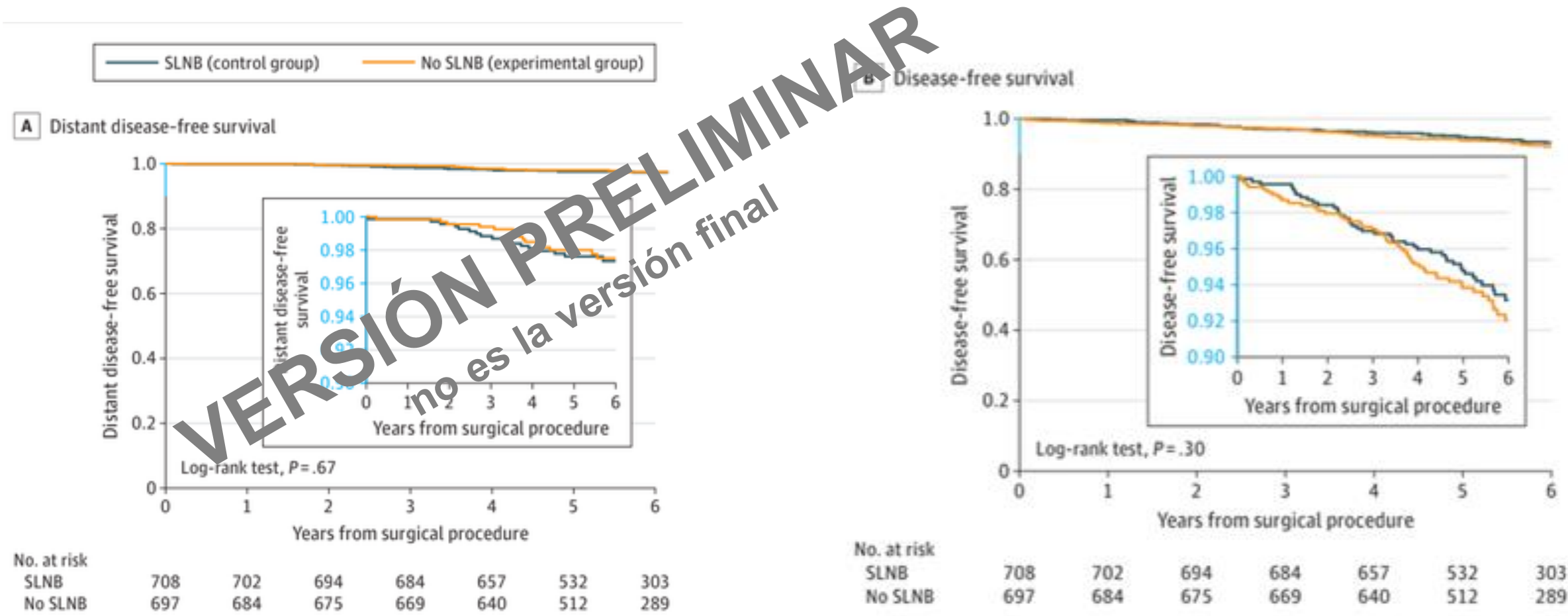
Treatment	Patients, No. (%)		P value
	SLNB (n = 708)	No axillary surgery (n = 697)	
Surgery			
Breast-conserving	12 (1.7)	675 (96.8)	.14
Breast-conserving and SLNB	646 (91.2)	13 (1.9)	
Breast-conserving, SLNB, and AD	45 (6.4)	5 (0.7)	
Mastectomy and SLNB	5 (0.7)	4 (0.6)	
Hormone therapy			
No	66 (9.3)	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	644 (90.9)	646 (93.0)	
Chemotherapy			
No	166 (23.4)	575 (82.5)	.22
Yes	542 (76.6)	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)	

Recomendaciones ady

La mayoría:

- No QT
- HT sola
- RT

Resultados: Seguimiento mediano 5.7 años



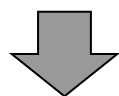
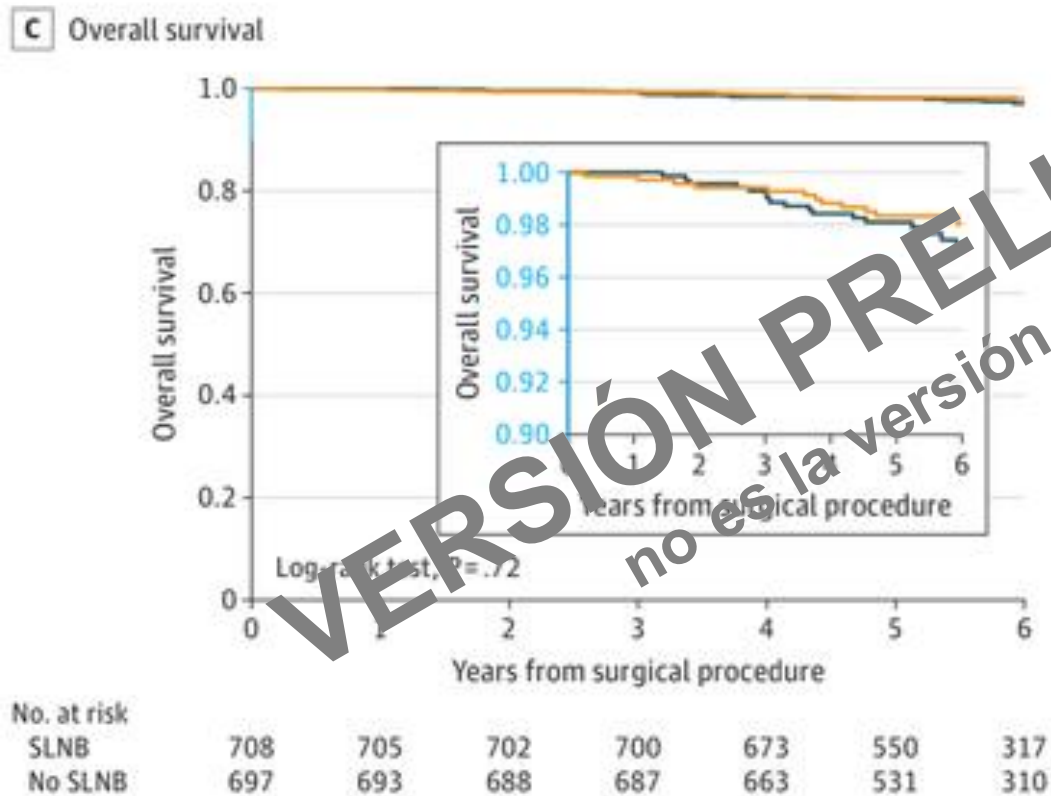
↓

SLED a 5y: 97.7% con BGC vs 98% sin BGC. $p = 0.67$ (HR 0.84 IC90%)

↓

SLE a 5y: 94.7% con BGC vs 93.9% sin BGC. $p =$

Resultados



SG a 5y: 98.2% con
BGC vs 98.4% sin BGC.
 $p = 0.72$

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 resultados 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.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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. Bokes, D.-M. Zahm, M. Thill, M. Golatta, J. Holtschmidt, M. Knauer, V. Nekljudova, S. Loibl, and B. Gerber

Estudio prospectivo, randomizado, de no inferioridad.

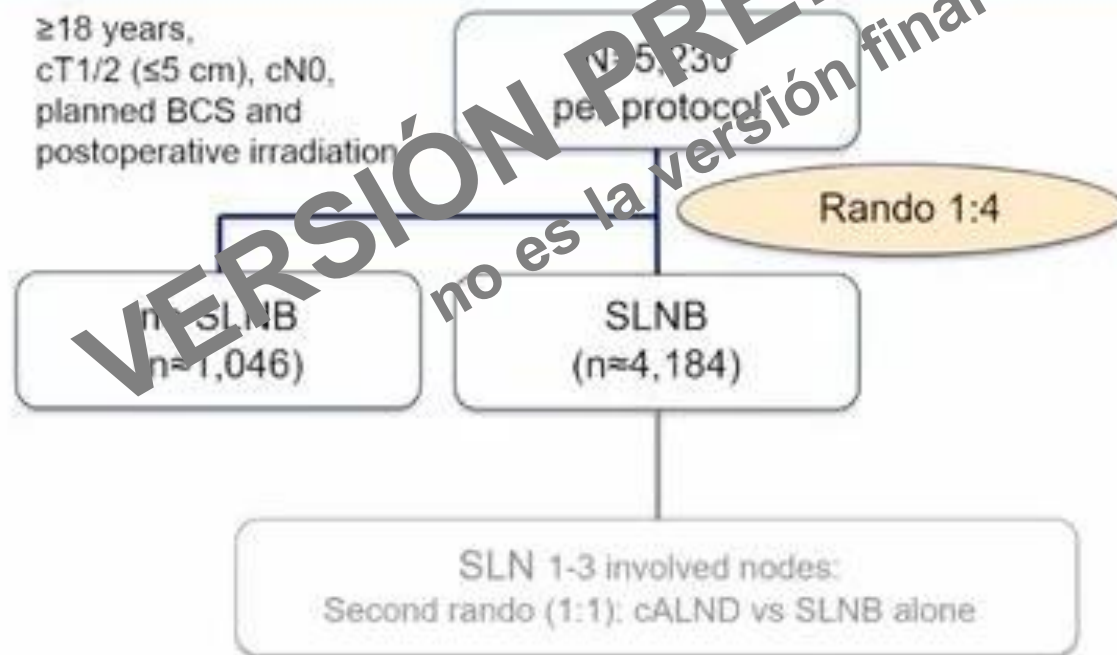
Diseño del estudio

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



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

CRG

Características de la población

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

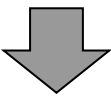
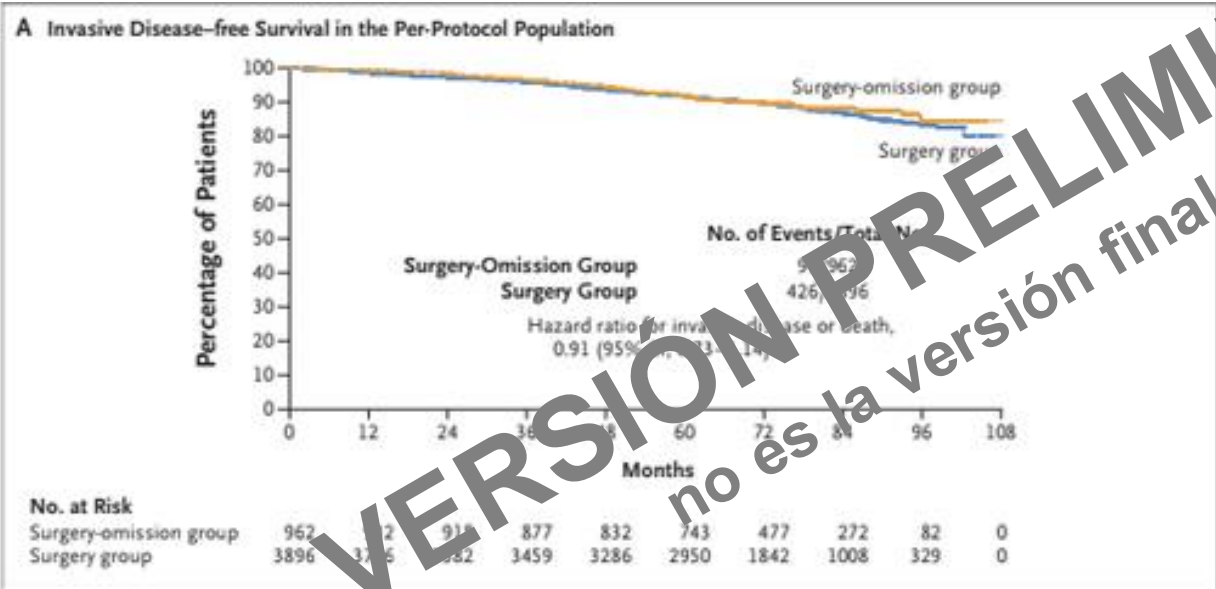
Characteristic	No Sentinel-Lymph-Node Biopsy (N=962)	Sentinel-Lymph-Node Biopsy (N=3896)	All Patients (N=4858)
Age — no. (%)			
<35 yr	4 (0.4)	6 (0.2)	10 (0.2)
35 to <50 yr	110 (11.4)	407 (10.4)	517 (10.6)
50 to <60 yr	295 (30.7)	1278 (32.8)	1573 (32.4)
60 to <70 yr	355 (36.9)	1454 (37.3)	1809 (37.2)
≥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	1	2
Preoperative tumor size — no. (%)‡			
≤2 cm	871 (90.5)	3371 (86.4)	4242 (87.4)
>2 cm	91 (9.5)	525 (13.6)	616 (12.6)
Pathological tumor stage — no. (%)§			
pT0, pTis, or pTX	6 (0.6)	34 (0.9)	40 (0.8)
pT1	173 (18.0)	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 (98.5)	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
Intrinsubtype — 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

Población

- Peri y Posmenopáusica
- pT1 < 2 cm
- Luminal
- GHF I y II
- Ki 67 <20%
- Carcinoma NST

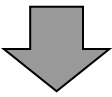
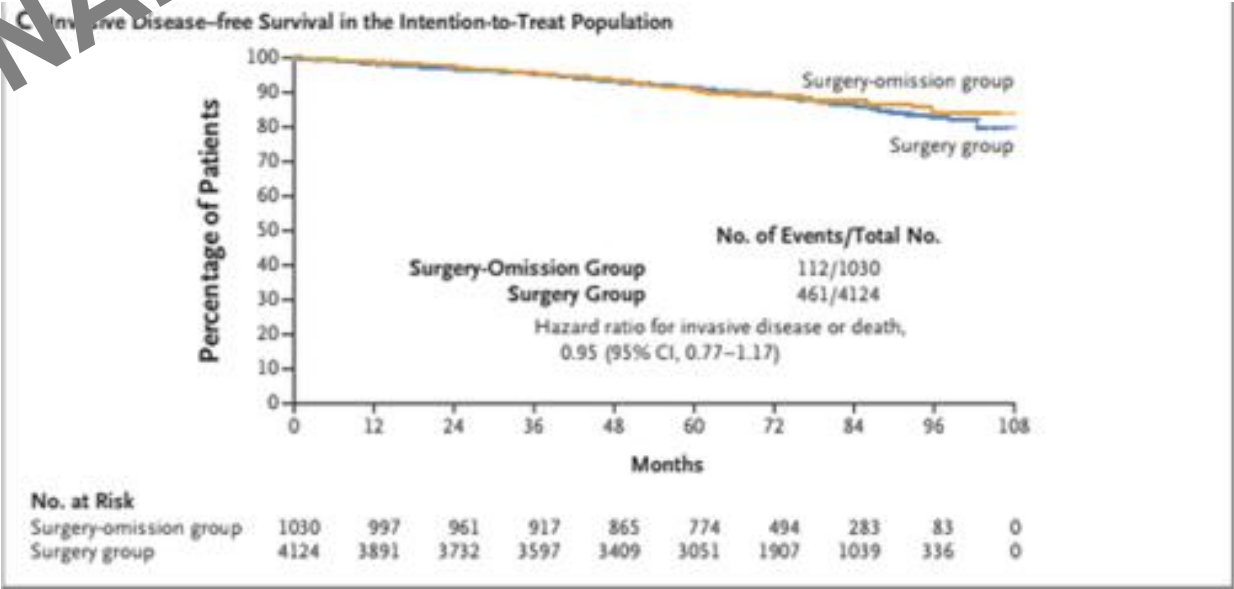
Resultados: Seguimiento mediano 5,5 años



SLEI a 5y: 91,9% sin BGC vs. 91,7%
en el grupo con BGC (HR 0,91

IC95% 0,73-1,14)

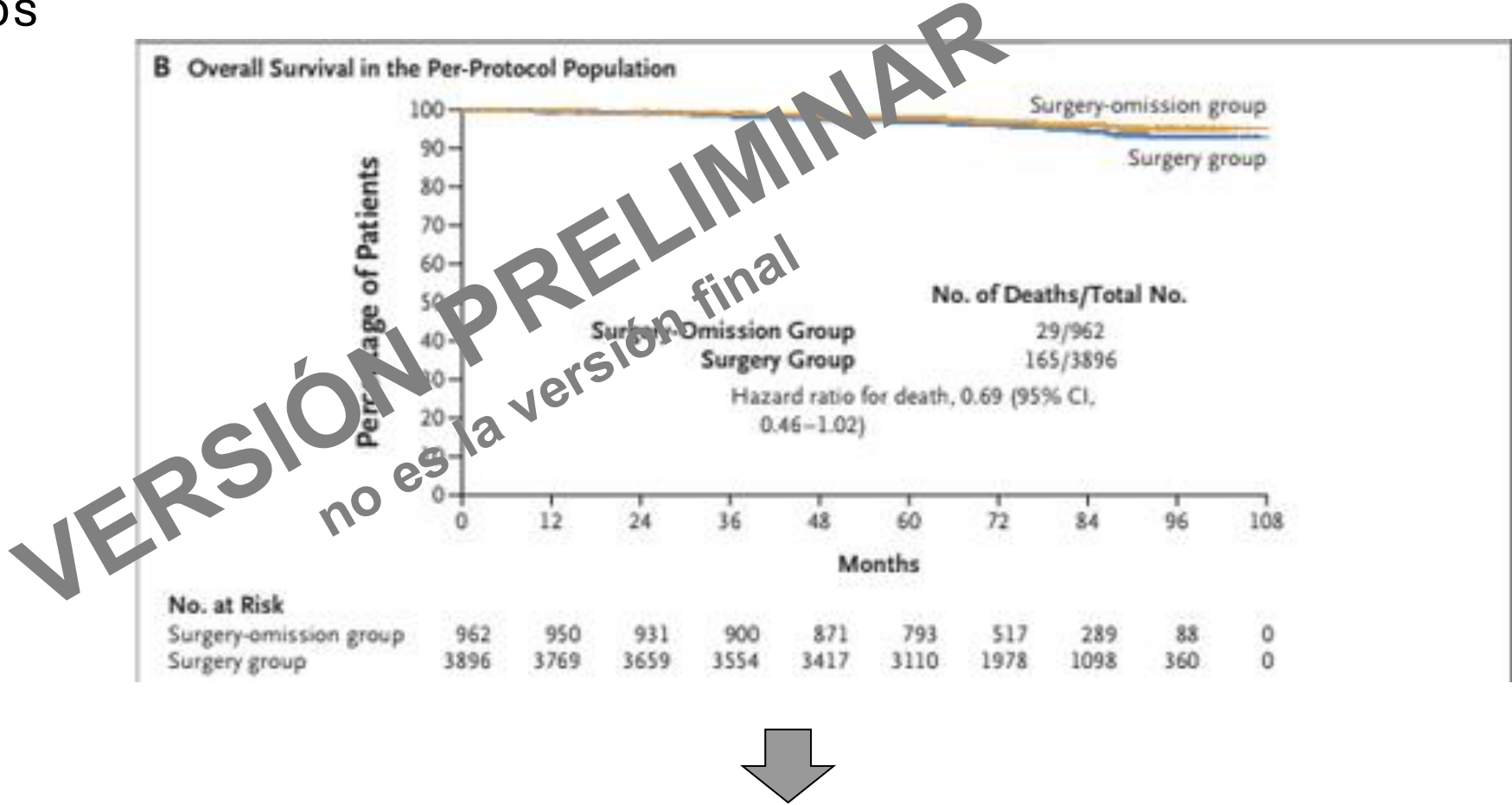
Demonstrando no inferioridad, de acuerdo con el margen de no inferioridad preespecificado de 1,271 para el límite superior del intervalo de confianza del hazard ratio



SLEI a 5y: 91,1% sin BGC vs
91.4% en BGC (HR 0.95 IC95%

0,77-1,17)

Resultados



SG a 5y: 98.2% sin BGC vs 96.9% con BGC (HR 0.69 IC95% 0.46-1.02)

Resultados

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	72 (7.5)	104 (2.7)	130 (2.7)
Secondary cancer	32 (3.3)	90 (2.3)	182 (3.7)
Death	63 (6.6)	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)

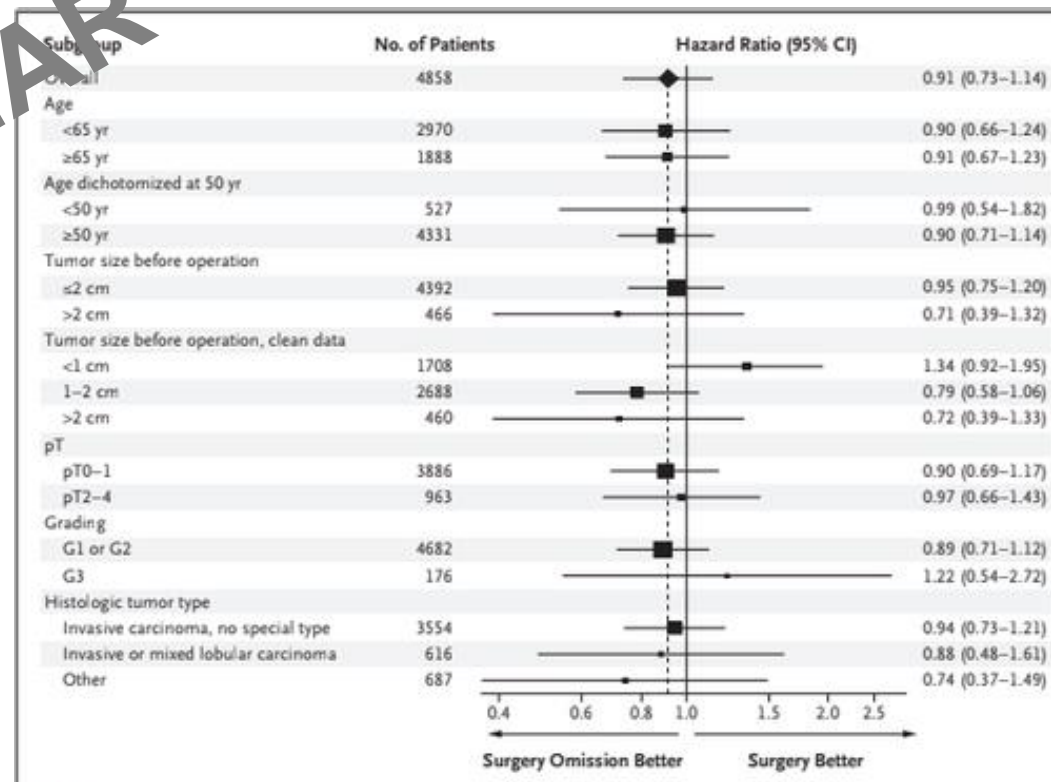


Figure 3. Invasive Disease-free Survival According to Subgroup.

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 supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano, cN0 que tienen planificado ir a una cirugía conservadora.

Este concepto de desescalamiento 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 NCT01401515 (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 Intra-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 (1105 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 (criterio de no inferioridad: límite superior del IC 90% del HR $< 1,74$ a los 5 años). 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. La quimioterapia adyuvante fue administrada al 7,1% del grupo sin BGC y al 12,4% del grupo con BGC. 90.7% y 93.0% respectivamente recibieron HT adyuvante.

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 muy 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
- Histología ductal
- Tamaño tumoral ≤ 2 cm (cT1)
- Grado histológico 1–2
- Ki67 < 20%
- Subtipo HR+/HER2-
- Posmenopáusica
- cN0 clínico con ecografía axilar preoperatoria negativa y realizada por ecografista con experiencia en estadificación axilar; si existe un ganglio dudoso, debe descartarse compromiso por MAM
- Planificada para cirugía conservadora seguida de RT mamaria completa adyuvante
- El resultado de la BGC no modificará el tratamiento adyuvante sistémico

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. Se debe tener en cuenta con la AP final, en caso que aparezcan características de riesgo, se debe revisar la conducta sobre la axila.

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, lo que contribuye al control locoregional axilar en ausencia de cirugía.

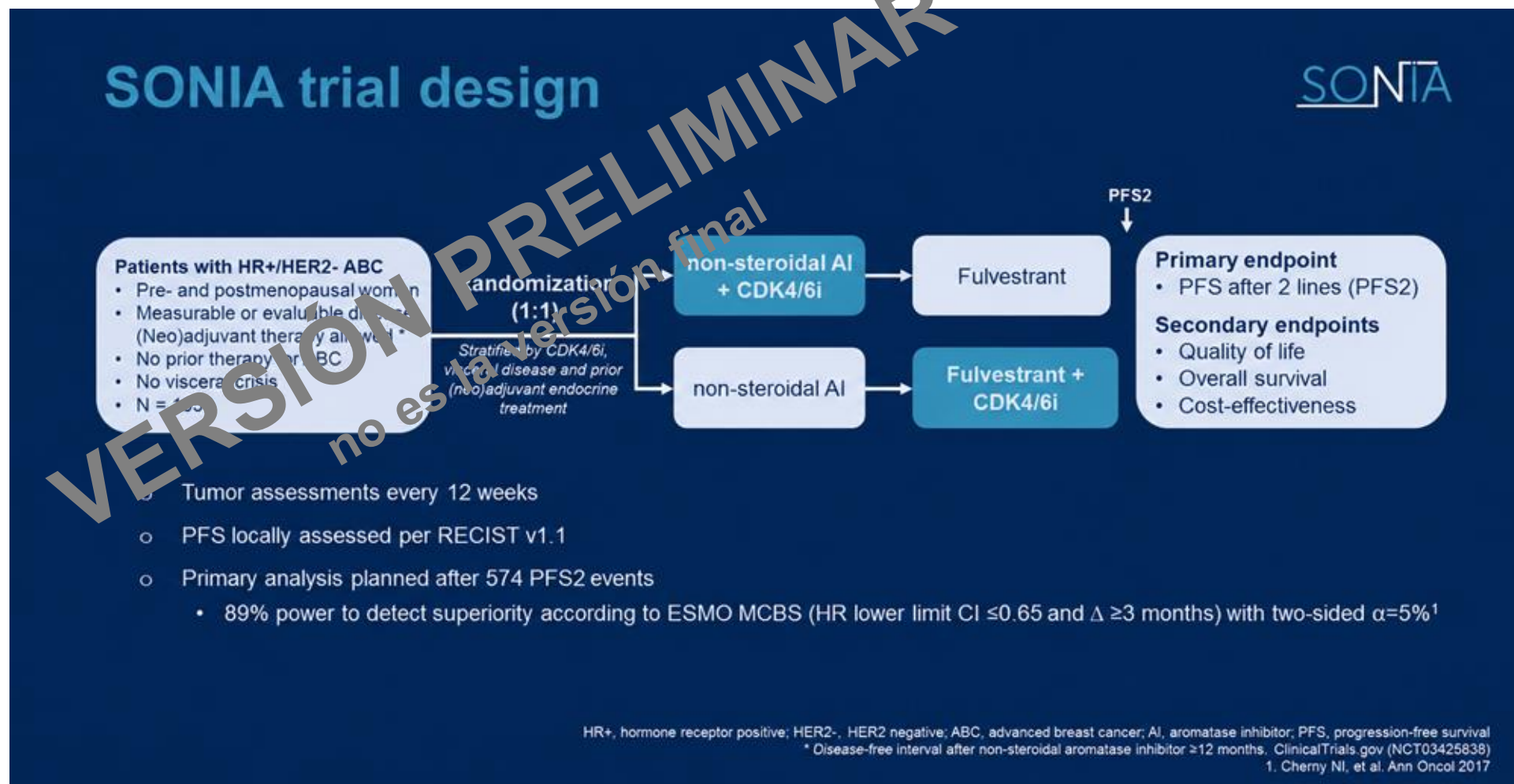
Original Investigation

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

Noor Wortelboer, MD¹; Annemiek van Ommen-Nijhof, MD, PhD²; Inge R. Konings, MD, PhD³; et al

Estudio fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado

Diseño del estudio

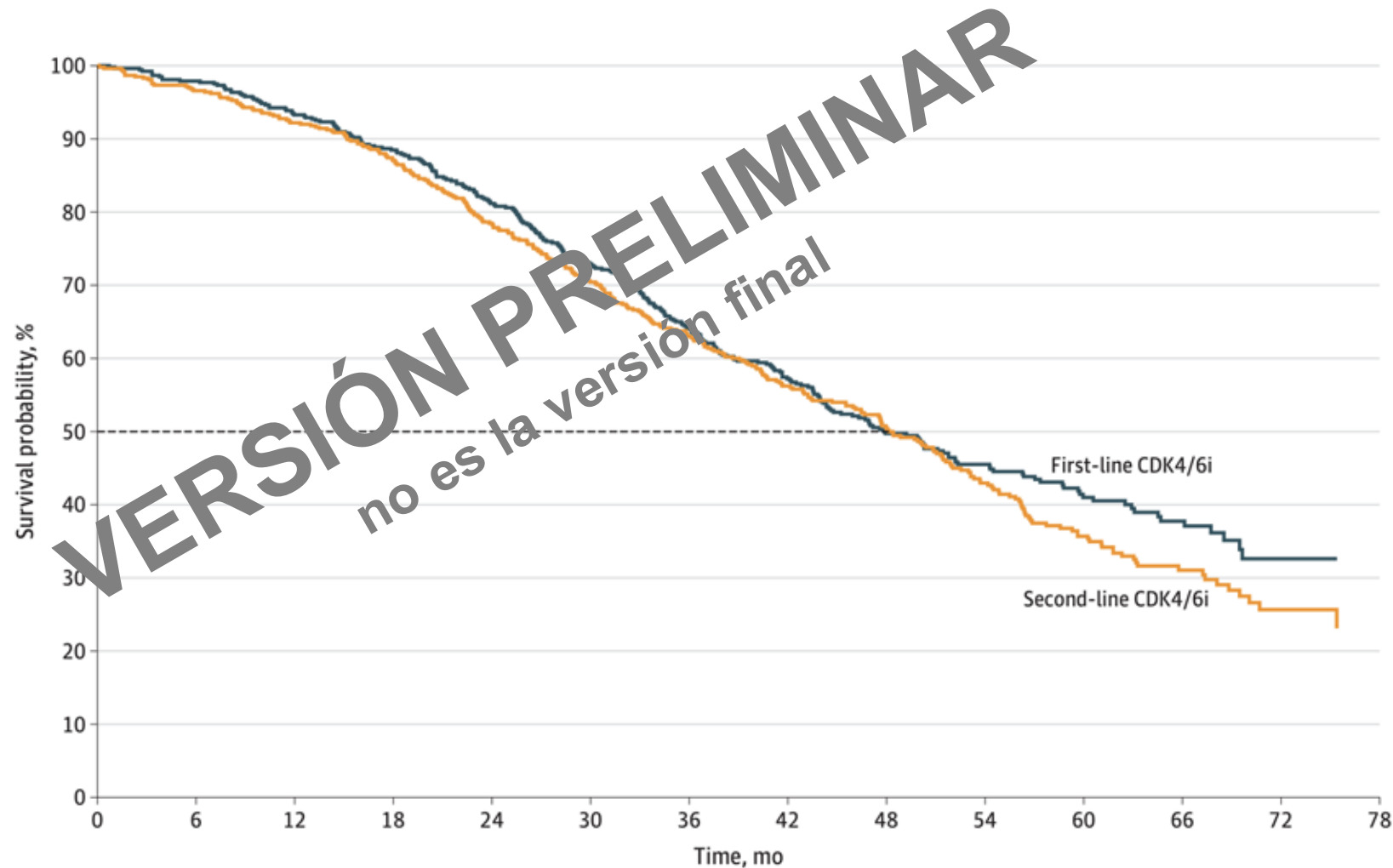


Características de la población

Baseline characteristics and details of follow-up by treatment strategy.

	CDK4/6i-first (N = 524)	CDK4/6i-second (N = 526)	All patients (N = 1050)
Baseline characteristics			
Median age, years (IQR)	64.0 (55.0, 71.0)	63.0 (54.0, 71.0)	64.0 (55.0, 71.0)
ECOG Performance Status, No. (%)			
0	257 (49.0)	257 (48.9)	514 (49.0)
1	230 (43.9)	238 (45.2)	468 (44.6)
≥ 2	37 (7.1)	31 (5.9)	68 (6.5)
Menopausal status, No. (%)			
Pre-/perimenopausal	69 (13.2)	76 (14.4)	145 (13.8)
Postmenopausal	455 (86.8)	450 (85.6)	905 (86.2)
Disease setting ^a , No. (%)			
De novo metastatic	182 (34.7)	182 (34.6)	364 (34.7)
Metastatic recurrent	342 (65.3)	343 (65.2)	685 (65.2)
Locoregionally recurrent	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Prior (neo)adjuvant therapy, No. (%)			
Chemotherapy	212 (40.5)	210 (39.9)	422 (40.2)
Endocrine therapy	258 (49.2)	254 (48.3)	512 (48.8)
Metastatic site, No. (%)			
Visceral disease	291 (55.5)	292 (55.5)	583 (55.5)
Bone only disease	91 (17.4)	91 (17.3)	182 (17.3)
Type of CDK4/6i ^b , No. (%)			
Palbociclib	479 (91.4)	479 (91.1)	958 (91.2)
Ribociclib	42 (8.0)	44 (8.4)	86 (8.2)
Abemaciclib	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (0.6)

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)	

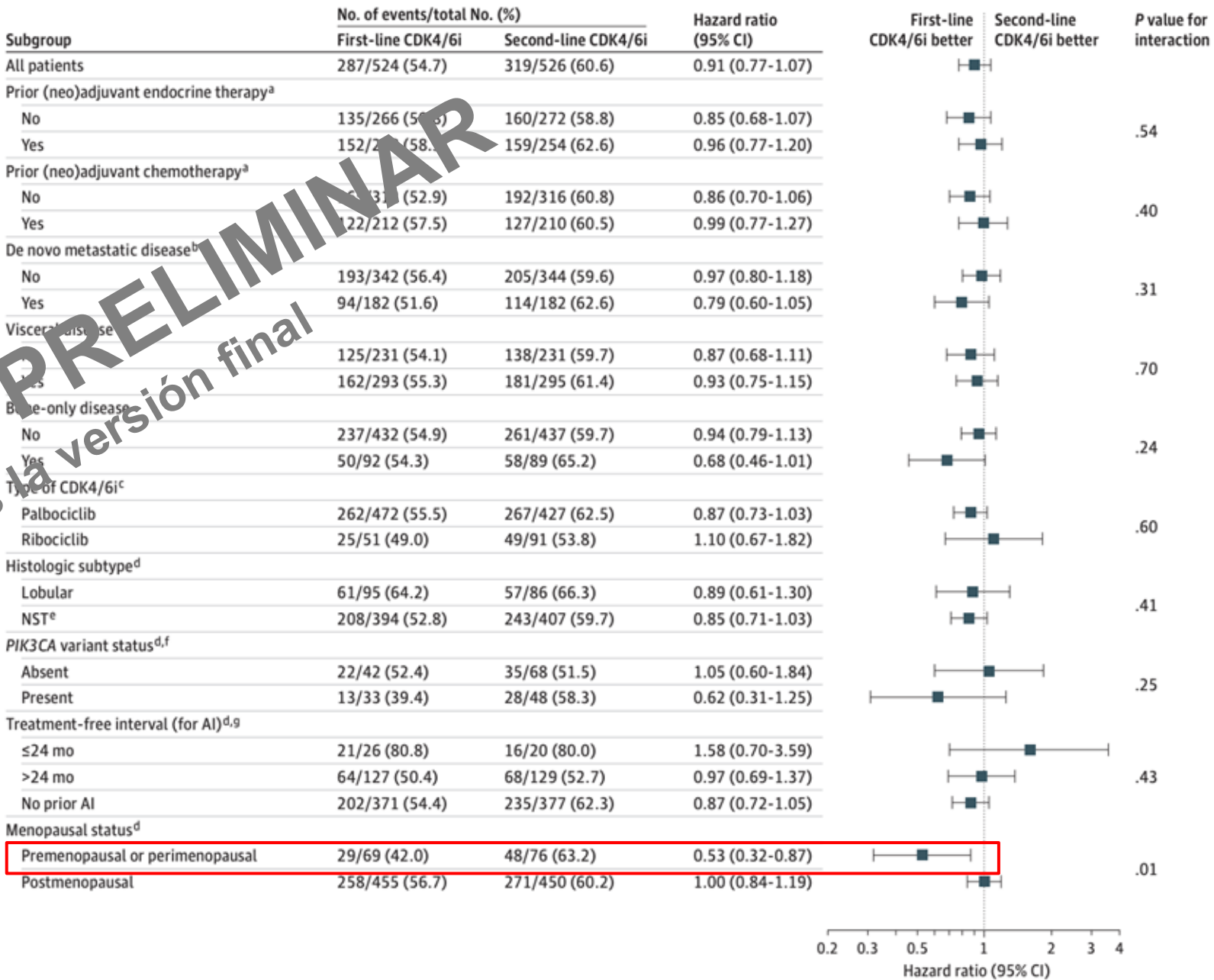
Seguimiento de 58,5 meses.

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

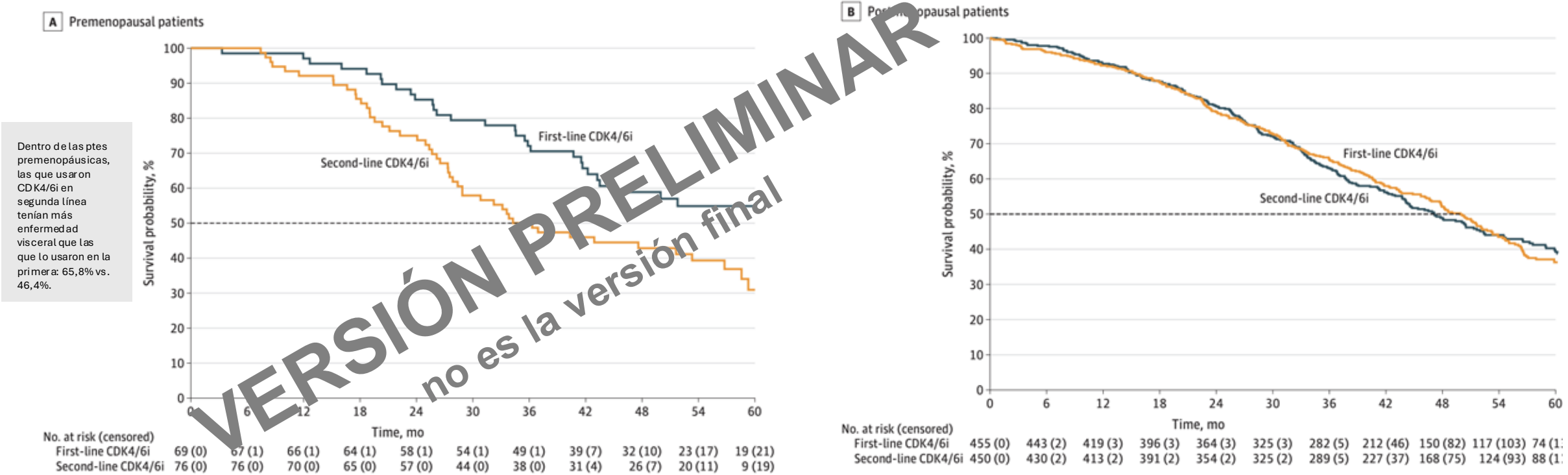
Mediana de SVG
CDK4/6i en segunda línea - 48,1 meses (IC del 95%: 44,7–52,0).

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



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).

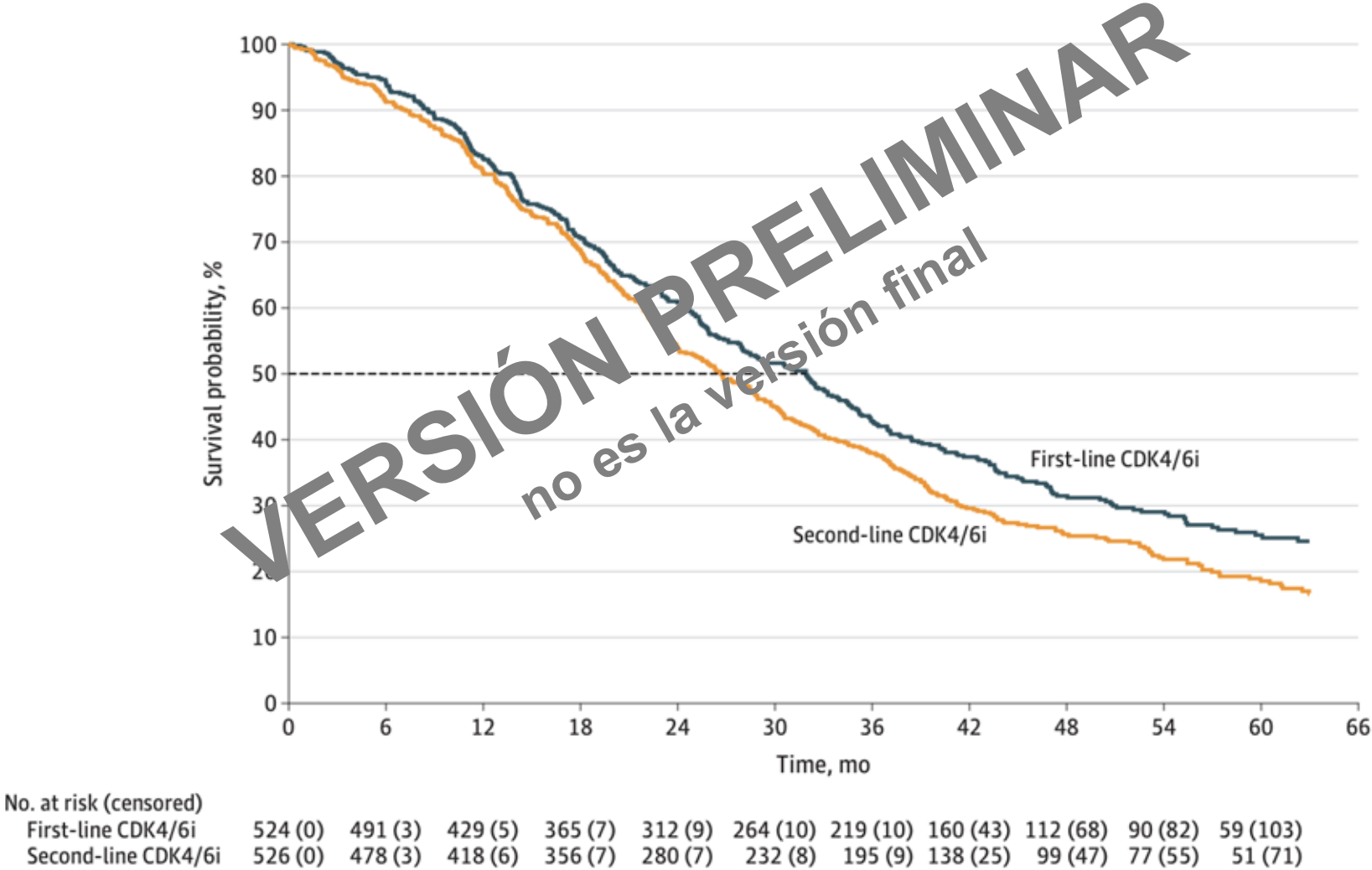
HR 0,53; IC del 95%: 0,32–0,87; $p = 0,01$

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



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, n (%)	
	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 supervivencia 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 este tipo de análisis.

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*. 2023;231:116051) es un estudio fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de hospitales de Países Bajos, diseñado 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. 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, 86% eran postmenopausicas, 56% con enfermedad visceral y 34,7% con enfermedad metastásica de novo.

En el análisis primario, la SLP2 fue numéricamente superior con el uso del CDK4/6i en primera línea, aunque sin alcanzar significación estadística. En la actualización preespecificada, con una mediana de seguimiento de 58,5 meses, el beneficio se mantuvo y alcanzó significación estadística, con una mediana de SLP2 de 31,9 versus 26,7 meses (HR 0,82; IC95% 0,71-0,94; $p=0,01$).

El uso en primera línea se asoció a una duración mucho mayor del tratamiento con CDK4/6i mediana 23,0 (IC95% 21,7 a 27,6). vs. 8,5 meses (IC95% 8,0 - 10,6).

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 toxicidad G3 o superior fue mayor con el uso en primera línea (86,4% vs. 75,7% de pacientes con al menos un evento), a expensas fundamentalmente de neutropenia. El acceso a líneas posteriores fue similar en ambas ramas (≈84%) con patrones comparables.

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 propios 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).

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, en términos de SVLP.

Por lo tanto, el estándar de primera línea sigue siendo la combinación de un inhibidor de CDK4/6 (preferentemente ribociclib, por su beneficio demostrado en SVG) con un IA. No obstante, SONIA aporta evidencia de que diferir el CDK4/6i a la segunda línea podría constituir una estrategia razonable en pacientes añosas 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.



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03981-4>

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 Modi ¹✉, William Jacot ², Hiroji Iwata³, Yeon Hee Park⁴, Maria Vidal Losada ⁵, Wei Li⁶, Junji Tsurutani ⁷, Naoto T. Ueno ⁸, Khalil Zaman ⁹, Aleix Prat ¹⁰, Konstantinos Papazisis¹¹, Hope S. Rugo ¹², Toshinari Yamashita¹³, Nadia Harbeck ¹⁴, Seock-Ah Im ¹⁵, Michelino De Laurentiis ¹⁶, Jean-Yves Pierga¹⁷, Xiaojia Wang ¹⁸, Andrea Gombos¹⁹, Eriko Tokunaga²⁰, Cecilia Orbegoso Aguilar²¹, Lotus Yung²², Feng Xiao²³, Yingkai Cheng²⁴ & David Cameron ²⁵

Modi S, Jacot W, Iwata H, Park YH, Vidal Losada M, Li W, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-low metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 trial. *Nat Med*. 2025;31(12):4205-4213. doi:10.1038/s41591-025-03981-4.

Antecedentes:

- Primer ensayo fase III que demostró beneficio de un tratamiento anti-HER2 en pacientes con CM metastásico HER2-low (IHQ 1+ o 2+/ISH-).
- Estableció al HER2-low como una nueva categoría clínica con implicancias terapéuticas, diferenciándolo del concepto tradicional de HER2 negativo.
- Reclasificó aproximadamente al 55–60% de los tumores previamente considerados HER2 negativos como HER2-low, ampliando la población candidata a terapias dirigidas.
- El análisis primario (NEJM 2022) mostró un beneficio significativo en:
 - SLP población total: 9,9 vs. 5,1 meses (HR 0,50)
 - SLP IPIH+: 10.1 vs 5.4 meses (HR 0.51)
 - SVS 23,4 vs. 16,8 meses (HR 0,64)
- Efectos adversos considerables:
 - EPI/neumonitis 12,1%
 - disfunción ventricular izquierda: 4,6%

An open-label, multicenter, phase 3 study (NCT03734029)¹⁻⁴

Patients^a

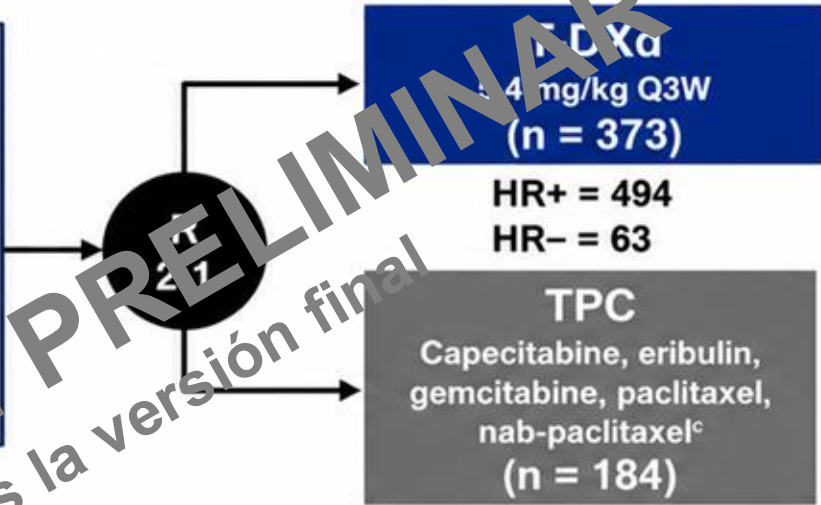
- HER2-low (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-), unresectable, and/or mBC treated with 1-2 prior lines of chemotherapy in the metastatic setting
- HR+ disease considered endocrine refractory

Stratification factors

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

^aIf patients had HR+ mBC, prior endocrine therapy was required. ^bPerformed on adequate archived or recent tumor biopsy per ASCO/CAP guidelines using the VENTANA HER2/neu (4B5) investigational-use-only (IUO) assay system, at the time of study. ^cTPC was administered according to the label. ^dEfficacy is not per formal assay secondary endpoint. ^eThe patient-reported outcomes analysis was conducted in the HR+ cohort. ^fPer the statistical analysis plan since the primary efficacy endpoint was evaluated in the HR+ cohort.

1. Modi S et al. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. 2. Jhaveri K et al. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 5-9, 2022; San Antonio, TX. Poster P1-11-10. 3. Prat A et al. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 5-9, 2022; San Antonio, TX. Poster HER2-18. 4. Cameron DA et al. Presented at: ESMO Breast Cancer 2023; May 11-13, 2023; Berlin, Germany. Presentation 192MO. 5. Modi S et al. Presented at: European Society for Medical Oncology 2023; October 20-24, 2023; Madrid, Spain. Presentation 376O



Primary endpoint

- PFS by BICR (HR+)

Key secondary endpoints^d

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

Secondary endpoints^d

- PFS (investigator)
- ORR (BICR and investigator)
- DOR (BICR)
- Safety
- Patient-reported outcomes (HR+)^e

Chemotherapy, n (%)	
Eribulin	94 (51.1)
Capecitabine	37 (20.1)
Nab-paclitaxel	19 (10.3)
Gemcitabine	19 (10.3)
Paclitaxel	15 (8.2)

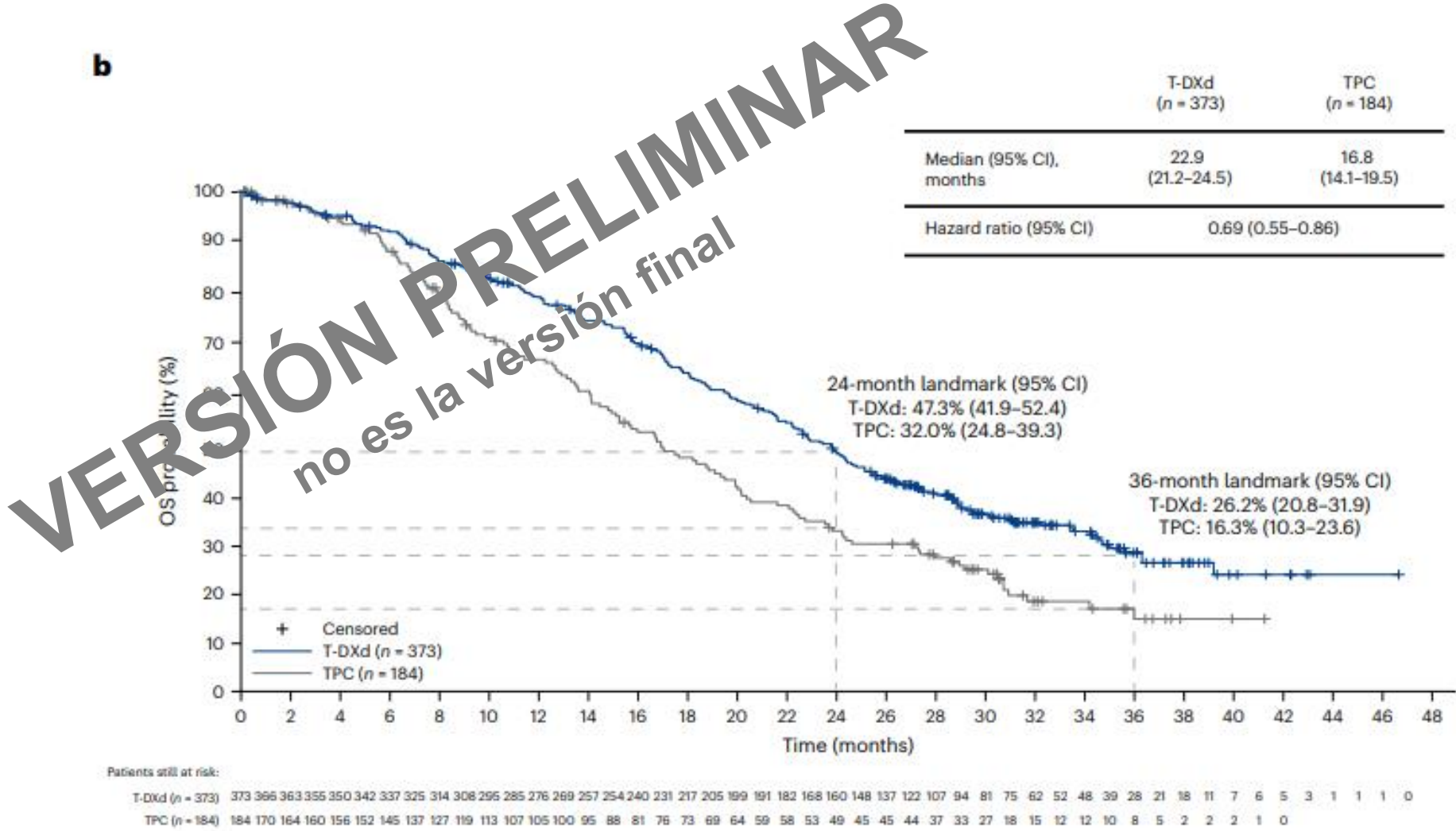
Características de la población

- 88.7% RRHH+
- 58% IHC 1+
- 70% metástasis hepáticas
- 60% 0 o 1 línea previa de QT

Table 1 | Baseline demographics and characteristics

	Overall cohort ^a (HR+ and HR- cohorts)		HR+ cohort ^a		HR- cohort ^a	
	T-DXd n=373	TPC n=184	T-DXd n=331	TPC n=163	T-DXd n=40	TPC n=18
Age, median (range), years	57.5 (31.5–80.2)	55.9 (28.4–80.5)	56.8 (31.5–80.2)	55.7 (28.4–80.0)	58.9 (36.6–78.9)	55.9 (32.6–80.5)
Female, n (%)	371 (99.5)	184 (100)	329 (99.4)	163 (100.0)	40 (100)	18 (100)
Region, n (%)						
Europe or Israel	166 (44.5)	85 (46.2)	149 (45.0)	73 (44.8)	17 (42.5)	10 (55.6)
Asia	147 (39.4)	66 (35.9)	128 (38.7)	60 (36.8)	19 (47.5)	6 (33.3)
North America	60 (16.1)	33 (17.9)	54 (16.3)	30 (18.4)	4 (10.0)	2 (11.1)
Race, n (%)						
White	176 (47.2)	91 (49.5)	156 (47.1)	78 (47.9)	19 (47.5)	11 (61.1)
Asian	151 (40.5)	72 (39.1)	131 (39.6)	66 (40.5)	20 (50.0)	6 (33.3)
Black	7 (1.9)	3 (1.6)	7 (2.1)	2 (1.2)	0	1 (5.6)
Native American or native Alaskan	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Other	38 (10.2)	17 (9.2)	37 (11.2)	16 (9.8)	1 (2.5)	0
Missing data	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)	0	0
Ethnic group, n (%)						
Hispanic or Latino	14 (3.8)	7 (3.8)	14 (4.2)	5 (3.1)	0	1 (5.6)
Non-Hispanic or non-Latino	308 (82.6)	153 (83.2)	267 (80.7)	137 (84.0)	39 (97.5)	14 (77.8)
Unknown	9 (2.4)	7 (3.8)	9 (2.7)	4 (2.5)	0	3 (16.7)
Not applicable	42 (11.3)	17 (9.2)	41 (12.4)	17 (10.4)	1 (2.5)	0
HER2-low status, n (%)						
IHC 1+	214 (57.4)	107 (58.2)	192 (58.0)	96 (58.9)	22 (55.0)	10 (55.6)
IHC 2+/ISH-	159 (42.6)	77 (41.8)	139 (42.0)	67 (41.1)	18 (45.0)	8 (44.4)
ECOG PS, n (%)						
0	200 (53.6)	105 (57.1)	187 (56.5)	95 (58.3)	14 (35.0)	8 (44.4)
1	173 (46.4)	79 (42.9)	144 (43.5)	68 (41.7)	26 (65.0)	10 (55.6)
Baseline metastases, n (%)						
CNS	24 (6.4)	8 (4.3)	18 (5.4)	7 (4.3)	5 (12.5)	1 (5.6)
Liver	266 (71.3)	123 (66.8)	247 (74.6)	116 (71.2)	19 (47.5)	5 (27.8)
Lung	120 (32.2)	63 (34.2)	98 (29.6)	58 (35.6)	22 (55.0)	5 (27.8)
Prior lines of chemotherapy for metastatic disease						
0–1	222 (59.5)	101 (54.9)	204 (61.6)	94 (57.7)	17 (42.5)	5 (27.8)
≥2	151 (40.5)	83 (45.1)	127 (38.4)	69 (42.3)	23 (57.5)	13 (72.2)

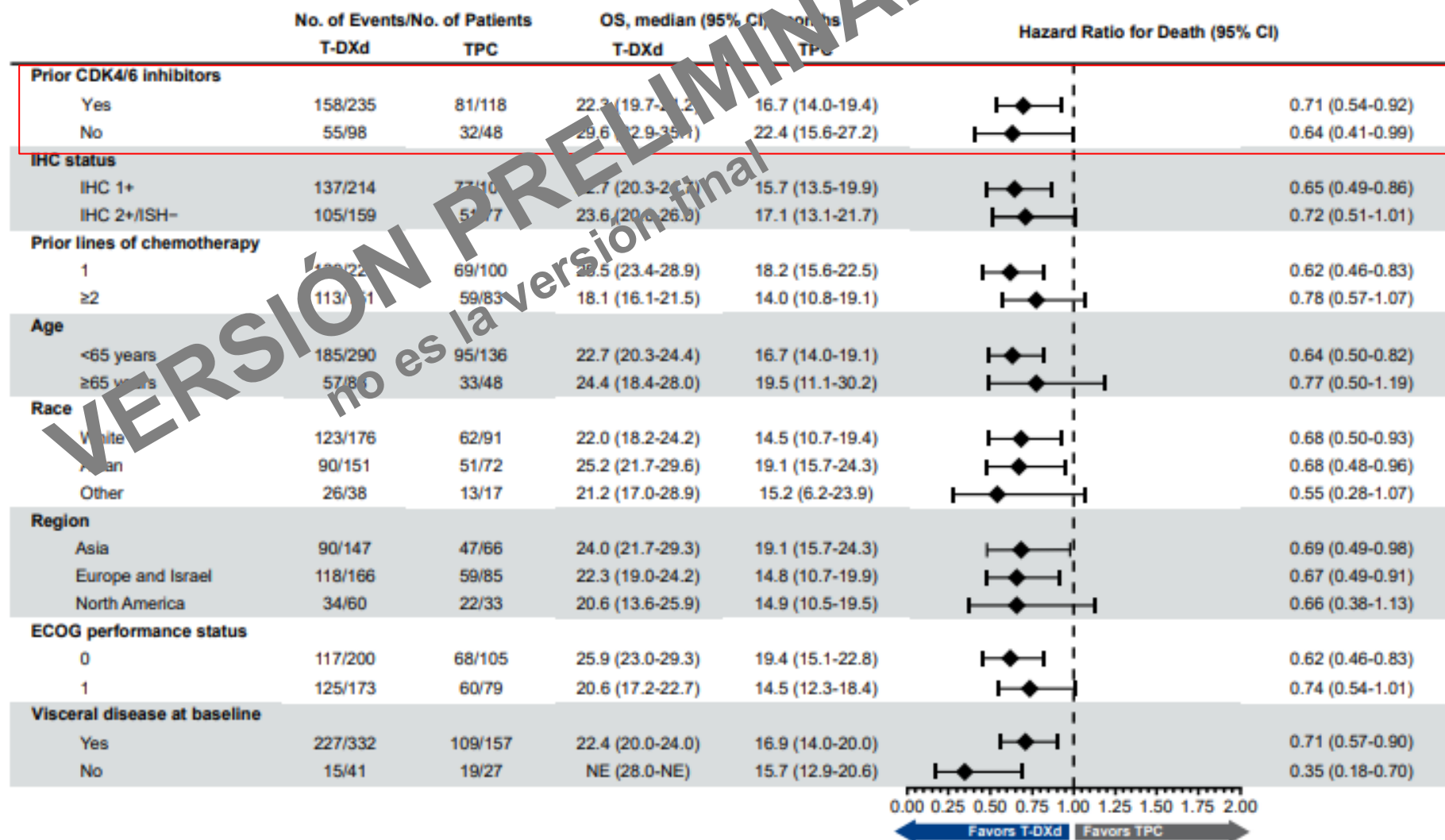
Resultados: SG en población total



Seguimiento mediano de 32 meses

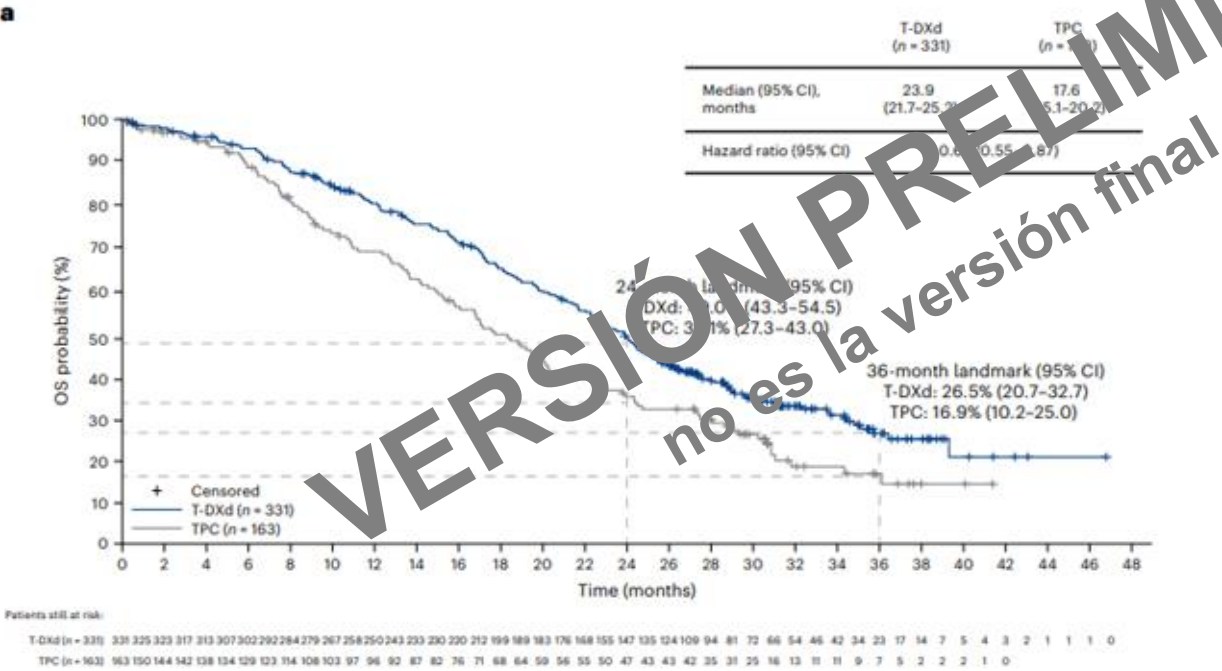
Resultados: análisis por subgrupo SG

a



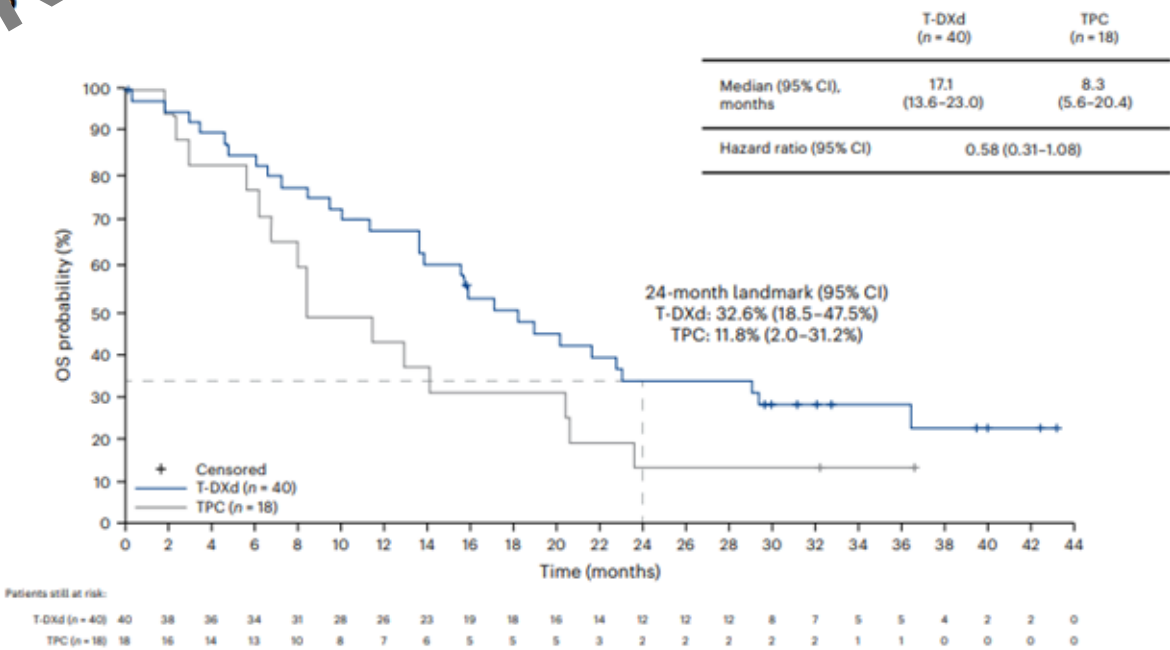
Resultados: SG según RRHH

a



RRHH+

SGm: 23,9 meses vs 17,6 meses (HR 0,69)



RRHH-

17,1 meses vs 8,3 meses (HR 0,58, IC 95 0.31-1.08)

datos: SLP en población total

VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

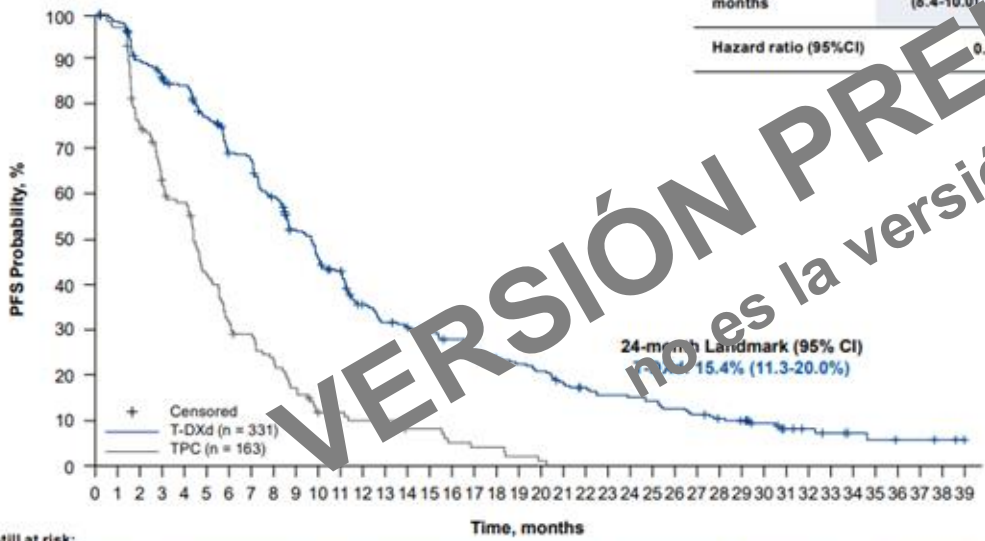
[illegible]

	T-DXd (n = 373)	TPC (n = 184)
Median (95%CI), months	8.8 (8.3-9.8)	4.2 (3.0-4.5)
Hazard ratio (95%CI)	0.36 (0.29-0.45)	

Resultados: SLP según RRHH

a

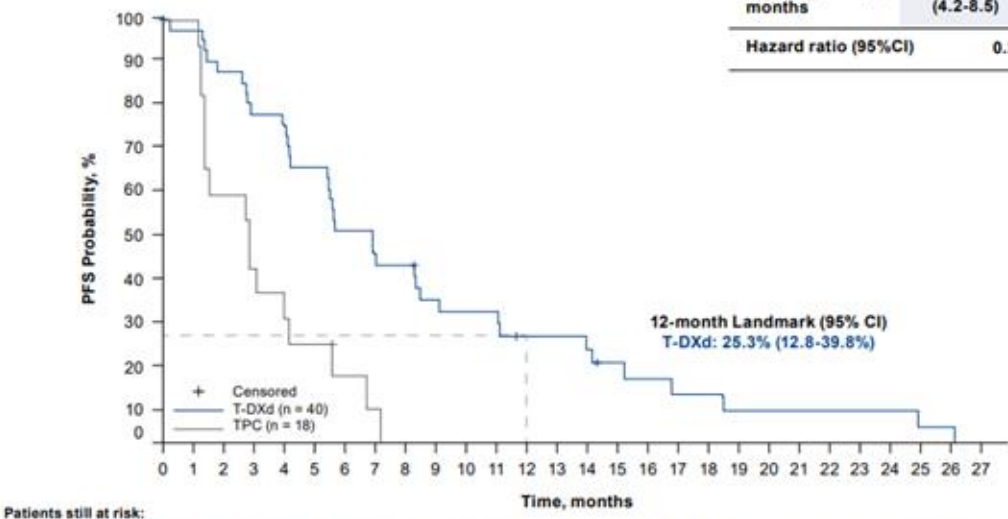
	T-DXd (n = 331)	TPC (n = 163)
Median (95%CI), months	9.6 (8.4-10.0)	3.4 (2.9-4.0)
Hazard ratio (95%CI)	0.31 (0.26-0.46)	



RRHH+

b

	T-DXd (n = 40)	TPC (n = 18)
Median (95%CI), months	6.3 (4.2-8.5)	2.9 (1.4-4.2)
Hazard ratio (95%CI)	0.29 (0.15-0.57)	



RRHH-

Tratamientos subsecuentes

74% recibieron
tratamiento
sistémico posterior.

Cohorte RRHH+:

- QT 47%
- HT 15%

Table 2 | First anticancer therapies following DESTINY-Breast04 treatment

	Overall cohort		HR+ cohort	
	T-DXd n=373	TPC n=184	T-DXd n=331	TPC n=163
PFS2, median (95% CI), months	13.4 (13.6–16.5)	9.7 (8.3–10.8)	15.5 (13.8–17.2)	10.5 (8.3–11.4)
Systemic treatment, n (%)	276 (74.0)	136 (73.9)	244 (73.7)	119 (73.0)
Targeted therapy, n (%)	41 (11.0)	24 (13.0)	36 (10.9)	21 (12.9)
CDK4 and CDK6 inhibitors	9 (2.4)	5 (2.7)	9 (2.7)	5 (3.1)
Immunotherapy	7 (1.9)	3 (1.6)	3 (0.9)	2 (1.2)
ADC, n (%)	8 (2.1)	1 (0.5)	8 (2.4)	1 (0.6)
T-DXd	3 (0.8)	0	3 (0.9)	0
Sacituzumab govitecan	2 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.6)
Endocrine therapy, n (%)	50 (13.4)	21 (11.4)	50 (15.1)	20 (12.3)
Chemotherapy, n (%)	183 (49.1)	87 (47.3)	156 (47.1)	74 (45.4)
Radiation, n (%)	7 (1.9)	11 (6.0)	5 (1.5)	9 (5.5)
Surgery, n (%)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0

Efectos adversos

- $\geq G3$: 54% vs 67%
- Asociados con muerte: 4% vs 2.9%

Table 3 | Overall safety summary

TEAE, n (%)	Safety analysis set	
	T-DXd n = 371	TPC n = 172
Any-grade TEAEs	369 (99.5)	169 (98.3)
Drug-related	357 (96.2)	162 (94.2)
Grade ≥ 3 TEAEs	202 (54.4)	116 (67.4)
Drug-related	159 (42.9)	99 (57.6)
Serious TEAEs	108 (29.1)	44 (25.6)
Drug-related	49 (13.2)	20 (11.6)
TEAEs associated with dose discontinuation	62 (16.7)	14 (8.1)
Drug-related	57 (15.4)	12 (7.0)
TEAEs associated with dose interruption	155 (41.8)	73 (42.4)
Drug-related	113 (30.5)	62 (36.0)
TEAEs associated with dose reduction	89 (24.0)	65 (37.8)
Drug-related	83 (22.4)	63 (36.6)
TEAEs associated with death	15 (4.0)	5 (2.9)
Drug-related	7 (1.9)	0
Total on-treatment deaths ^a	14 (3.8)	8 (4.7)

Extended Data Table 5 | Most common TEAEs (in ≥20% of patients) by preferred/grouped terms

	TPC (n = 371)		TPC (n = 172)	
n (%)	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
Nausea	282 (76.0)	17 (4.6)	52 (30.2)	0
Fatigue ^a	204 (55.0)	36 (9.7)	84 (48.8)	9 (5.2)
Vomiting	151 (40.7)	6 (1.6)	23 (13.4)	0
Alopecia	148 (39.9)	0	57 (33.1)	0
Anemia ^b	147 (39.6)	40 (10.8)	48 (27.9)	9 (5.2)
Neuropenia ^c	128 (34.5)	54 (14.6)	90 (52.3)	73 (42.4)
Constipation	128 (34.5)	3 (0.8)	38 (22.1)	0
Increased transaminases ^d	126 (34.0)	25 (6.7)	54 (31.4)	23 (13.4)
Decreased appetite	118 (31.8)	9 (2.4)	33 (19.2)	2 (1.2)
Musculoskeletal pain ^e	108 (29.1)	6 (1.6)	45 (26.2)	0
Diarrhea	100 (27.0)	5 (1.3)	38 (22.1)	3 (1.7)
Thrombocytopenia ^f	99 (26.7)	24 (6.5)	16 (9.3)	1 (0.6)
Leukopenia ^g	90 (24.3)	26 (7.0)	56 (32.6)	33 (19.2)

Efectos adversos de especial interés

Extended Data Table 6 | Adverse events of special interest

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any Grade
ILD/pneumonitis (adjudicated, drug-related), n (%)						
T-DXd (n = 371)	13 (3.5)	24 (6.5)	4 (1.1) ^a	0	4 (1.1) ^a	45 (12.1)
TPC (n = 172)	1 (0.6)	0	0	0	0	1 (0.6)
Left ventricular dysfunction, n (%) ^b						
T-DXd (n = 371)	2 (0.5)	15 (4.0)	2 (0.5)	0	0	19 (5.1) ^c
TPC (n = 172)	0	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased, n (%)						
T-DXd (n = 371)	2 (0.5)	15 (4.0)	1 (0.3)	0	0	18 (4.9)
TPC (n = 172)	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure, n (%)						
T-DXd (n = 371)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.5)
TPC (n = 172)	0	0	0	0	0	0

Conclusiones de los autores:

- El seguimiento prolongado confirma un beneficio sostenido en SG y SLP de T-DXd frente a quimioterapia.
- El beneficio fue consistente en HR+, HR- y ER-low, sugiriendo eficacia independiente del nivel de expresión hormonal.
- No se observaron nuevas señales de seguridad ni toxicidad acumulativa. La ILD tardía fue infrecuente.
- T-DXd se consolida como el estándar de tratamiento tras una línea de quimioterapia en cáncer de mama metastásico HER2-low

PROPUESTA DE REDACCIÓN

Tumores Her2 low

El CM metastásico HER2 low se define como IHQ 1+ o 2+/ISH negativo: 80% de los CM son HER2 – y el 55-60 % de estos son HER 2 low.

El estudio DESTINY-Breast04, fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, incluyó 557 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-low (IHC 1+ o IHC 2+/ISH–), previamente tratadas con uno o dos líneas de quimioterapia para enfermedad metastásica. Las pacientes con tumores RH+ debían ser refractarias a hormonoterapia. Fueron aleatorizadas en una relación 2:1 a recibir trastuzumab deruxtecán (T-DXd) 5,4 mg/kg cada 3 semanas o quimioterapia a elección del investigador (capecitabine, eribulina, gemcitabine, paclitaxel o nab-paclitaxel).

En cuanto a las características basales, el 88,7% de las pacientes presentaban tumores RH+, el 58% eran HER2 IHC 1+ y aproximadamente el 70% de las pacientes RH+ habían recibido previamente inhibidores de CDK4/6. La mediana de líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica fue de 3, incluyendo una mediana de dos líneas de hormonoterapia en la cohorte RH+.

El objetivo primario fue evaluar la sobrevida libre de progresión (SVLP) por revisión central independiente en la cohorte RH+, mientras que entre los objetivos secundarios se incluyeron la SVLP en la población global y la sobrevida global (SVG) en la cohorte RH+ y en la población total.

En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 18,4 meses, T-DXd demostró un beneficio significativo tanto en SVLP como en SVG frente a la quimioterapia estándar (N Engl J Med 2022;387:9-20).

La actualización preespecificada de supervivencia, con una mediana de seguimiento de 32 meses, confirmó la persistencia del beneficio clínico (Nature Medicine 2025;31:4205–4213). En la población global, la mediana de SVG fue de 22,9 meses con T-DXd frente a 16,8 meses con quimioterapia (HR 0,69; IC95% 0,55-0,86). En la cohorte RH+, la mediana de SVG fue de 23,9 versus 17,6 meses (HR 0,69; IC95% 0,55-0,87).

Asimismo, el beneficio en supervivencia se mantuvo en los distintos subgrupos analizados, incluyendo pacientes con tratamiento previo con inhibidores CDK4/6, en quienes la mediana de SVG fue de 22,3 meses con T-DXd frente a 16,7 meses con quimioterapia.

En este análisis actualizado también se observó un beneficio en SVLP2, con una mediana de 15,5 versus 10,5 meses en la cohorte RH+ (15,4 vs 9,7 meses en la población global), lo que sugiere que el uso de T-DXd no compromete la eficacia de los tratamientos posteriores.

Los análisis exploratorios continuaron mostrando un beneficio en la cohorte RH- y en las pacientes con tumores ER-low (1-10%), aunque estos resultados deben interpretarse con cautela debido al reducido tamaño muestral (52 pacientes ER-low y 58 pacientes RH-).

El perfil de seguridad fue consistente con el previamente reportado. Los eventos adversos grado ≥ 3 ocurrieron en el 54,4% de las pacientes tratadas con T-DXd frente al 67,4% con quimioterapia. La incidencia de neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el tratamiento fue del 12,1%, predominando los eventos de bajo grado, sin observarse nuevos casos durante el seguimiento adicional, lo que sugiere que la aparición tardía es poco frecuente. La disfunción ventricular izquierda se observó en aproximadamente el 5% de las pacientes tratadas con T-DXd.

Estos resultados consolidan a trastuzumab deruxtecán como el tratamiento estándar luego de al menos una línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-low, tanto RH+ como RH-. No obstante, continúa sin conocerse cuál es la mejor secuencia terapéutica respecto a otros anticuerpos conjugados, como sacituzumab govitecán, dado que no existen estudios comparativos directos.