

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



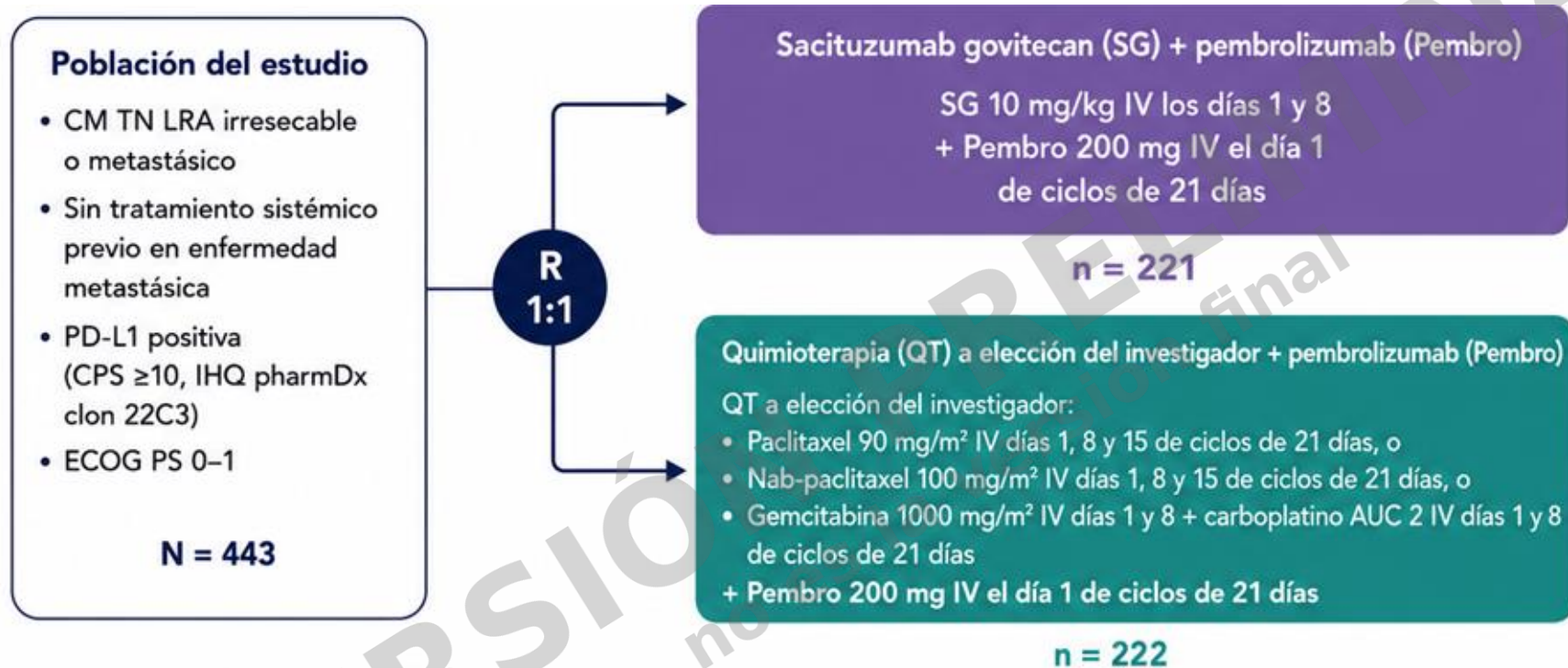
ORIGINAL ARTICLE

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

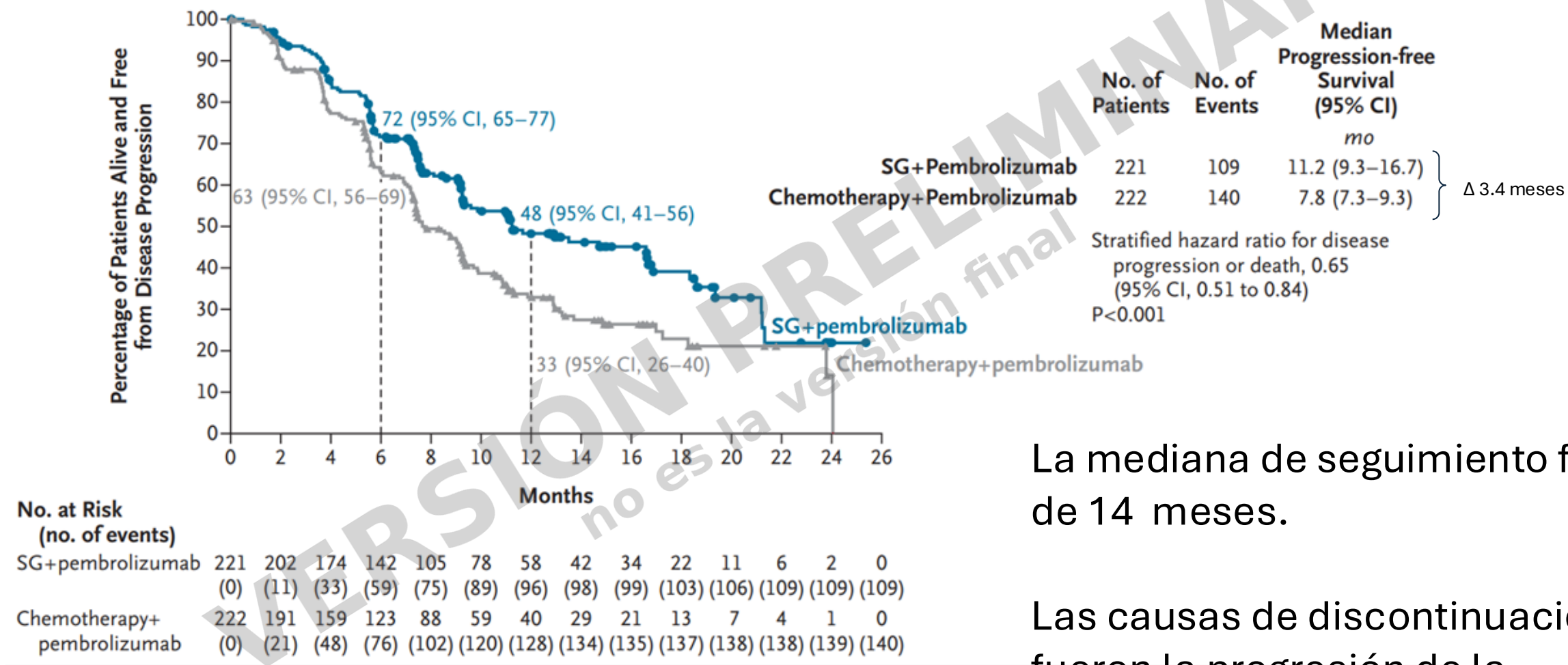
*Se permitió tratamiento previo con intención curativa ≥ 6 meses antes.

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)

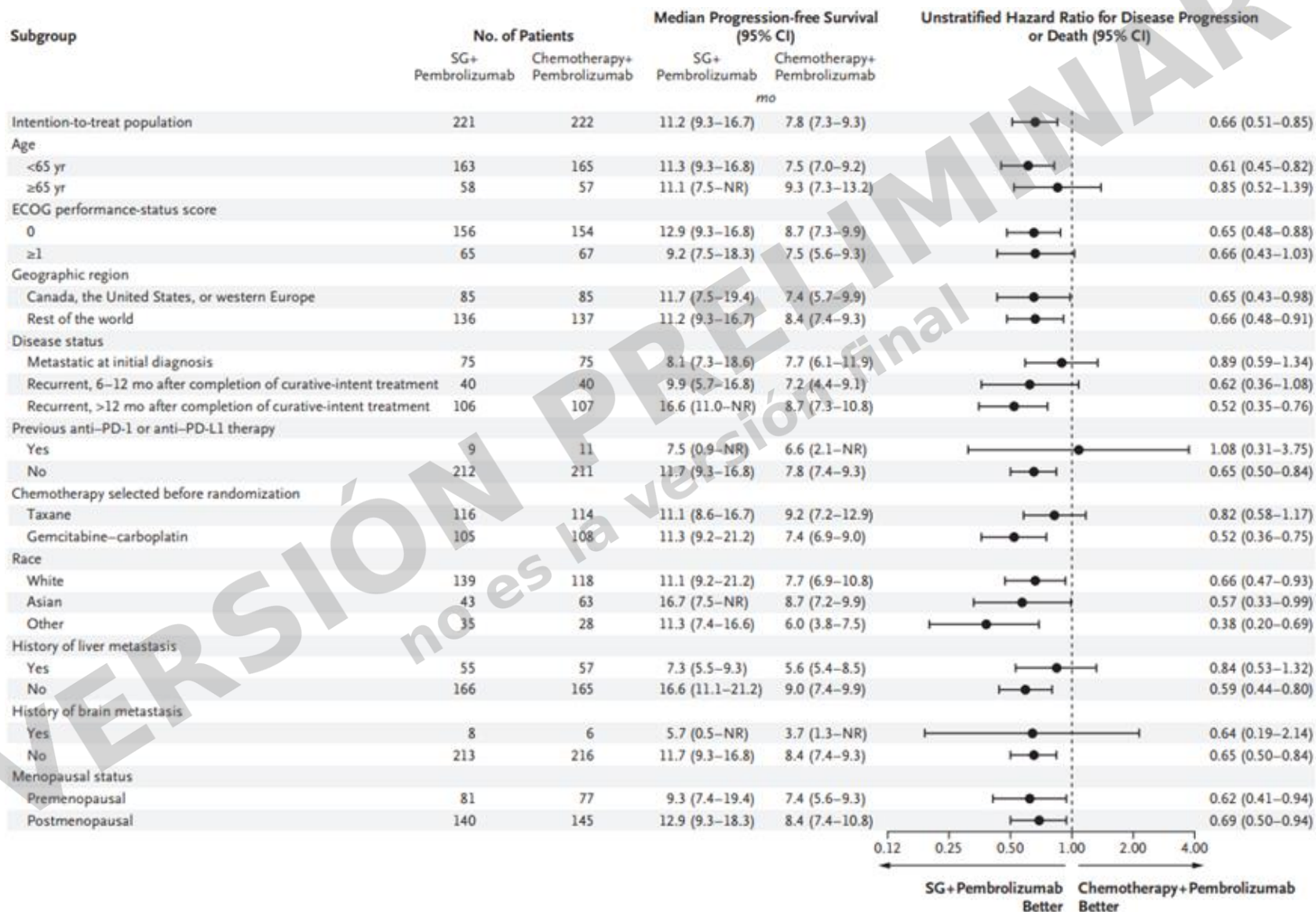
Sobrevida libre de progresión



La mediana de seguimiento fue de 14 meses.

Las causas de discontinuación fueron la progresión de la enfermedad (37% SG+P vs 55% QT+P) y los EA (8% SG+P vs 18% 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)

Tratamientos posteriores

QT + Pemb. sacituzumab

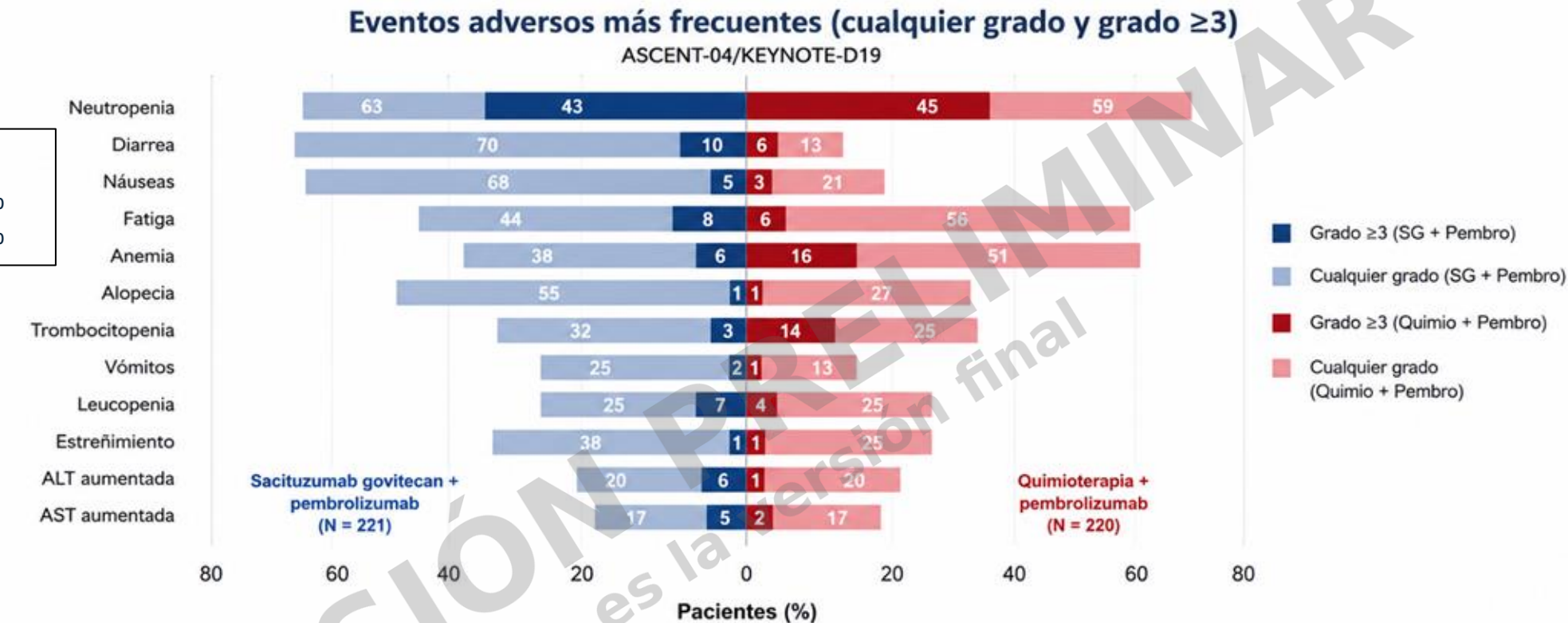
	SG + pembro (n=221)	Quimio + pembro (n=222)
Discontinuaron tratamiento	125 (57%)	170 (77%)
Recibieron terapia posterior	69/125 (55%)	119/170 (70%)

Tratamiento posterior	%
SG (sacituzumab govitecan)	81%
Taxanos	9%
Capecitabina	9%

43% del total de pacientes de QT + Pm Ebro recibieron SG a la progresión.

Efectos adversos

G-CSF:
Profilaxis 1º: 19%
Profilaxis 2º: 61%



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%	77%	35%	12%
99,5% (70% grado ≥3)	31%	74%	44%	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 el grupo control.
- 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 cada 21 días, o QT a elección del investigador (paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina-carboplatino) más pembrolizumab 200 mg el día 1 cada 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, diarrea y fatiga. 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 incluyó el crossover, por lo que los datos de SVG podrían verse afectados por el uso posterior de SG en las pacientes que progresaron en el brazo de QT más pembrolizumab. 70% recibieron tratamiento posterior, y de estas, 81% recibieron SG.

Con los resultados actuales en SVLP y mientras no 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 .

agregar profilaxis con FEC

ORIGINAL ARTICLE

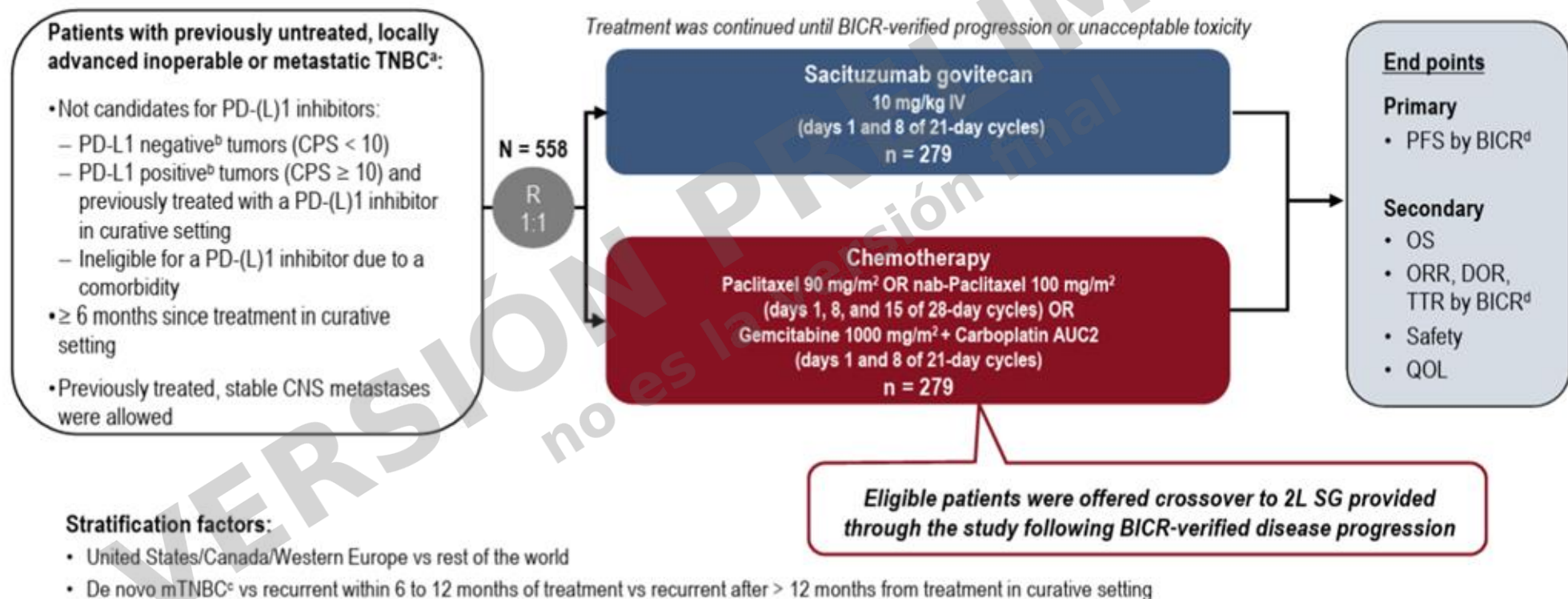
Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer

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*

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.

*Se permitió tratamiento previo con intención curativa ≥6 meses antes.

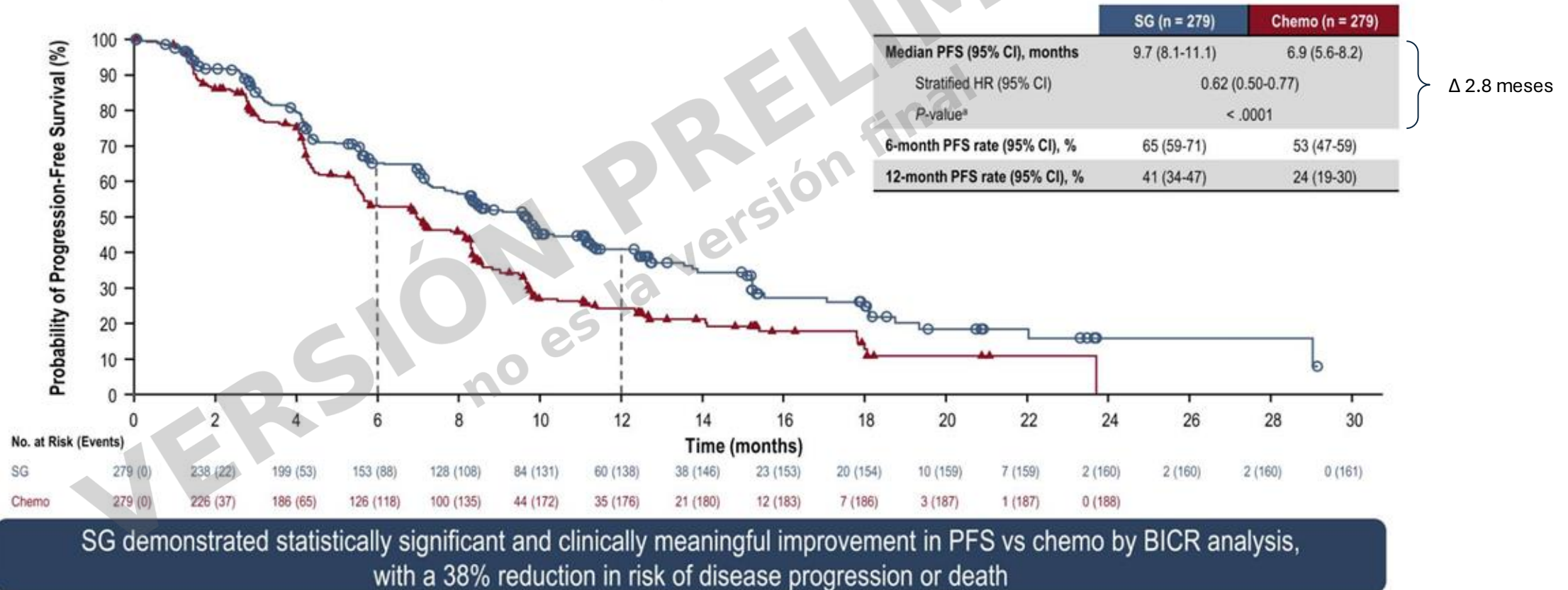
Características de la población:

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)	Taxanes	162 (58)	162 (58)
1	96 (34)	92 (33)	Capecitabine	50 (18)	57 (20)
Curative treatment-free interval, n (%)			Platinum agents	51 (18)	49 (18)
De novo	87 (31)	88 (32)	PD-(L)1 inhibitors	13 (5)	11 (4)
Recurrent within 6-12 mo	58 (21)	57 (20)			
Recurrent > 12 mo	134 (48)	134 (48)			

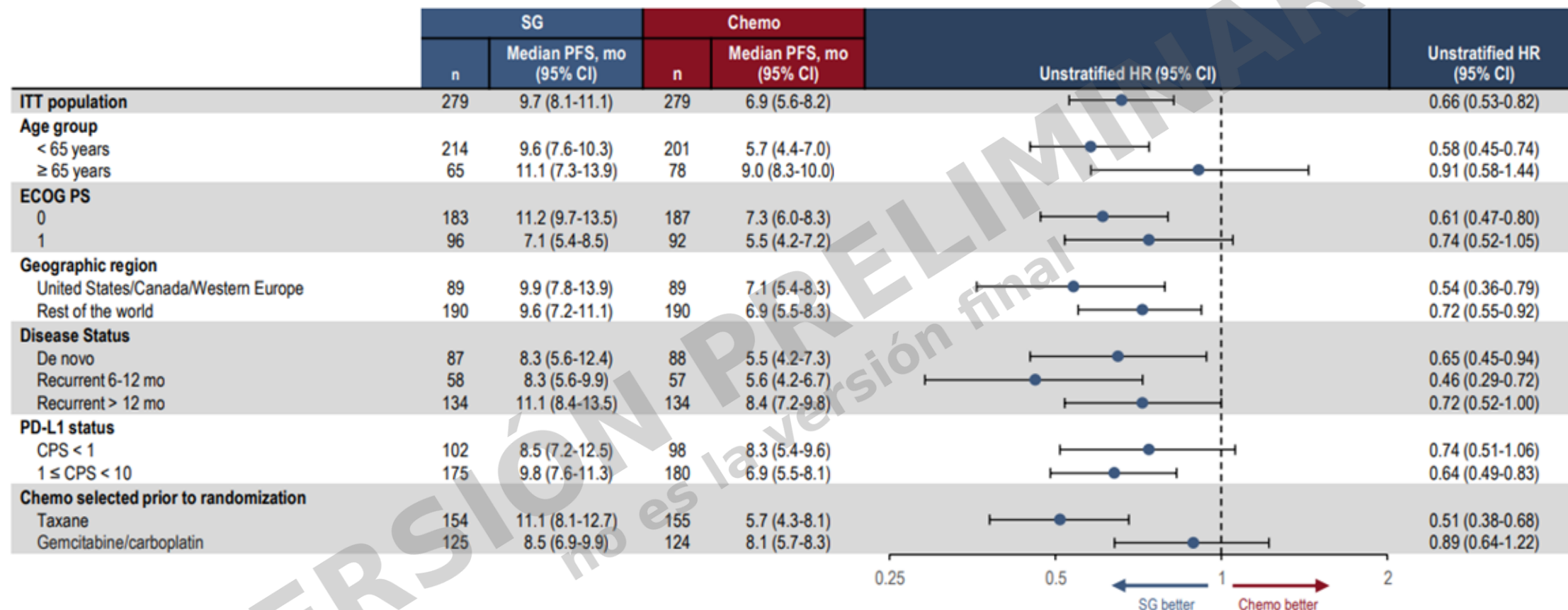
Data cutoff date: April 2, 2025. ^aAs reported by the patients; other/not specified includes American Indian or Alaska Native, other races, and not provided/collection not permitted. ^bRest of the world includes Argentina, Australia, Brazil, Chile, China, Czech Republic, Hong Kong, Hungary, Israel, Japan, 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, sacituzumab govitecan.

Sobrevida libre de progresión:

- La mediana de seguimiento fue de 13.2 meses.
- Las causas de discontinuación fueron: la progresión de la enfermedad (58% SG vs 70% QT) y EA (SG 4% vs QT 8%).



Análisis por subgrupo de SLP:



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

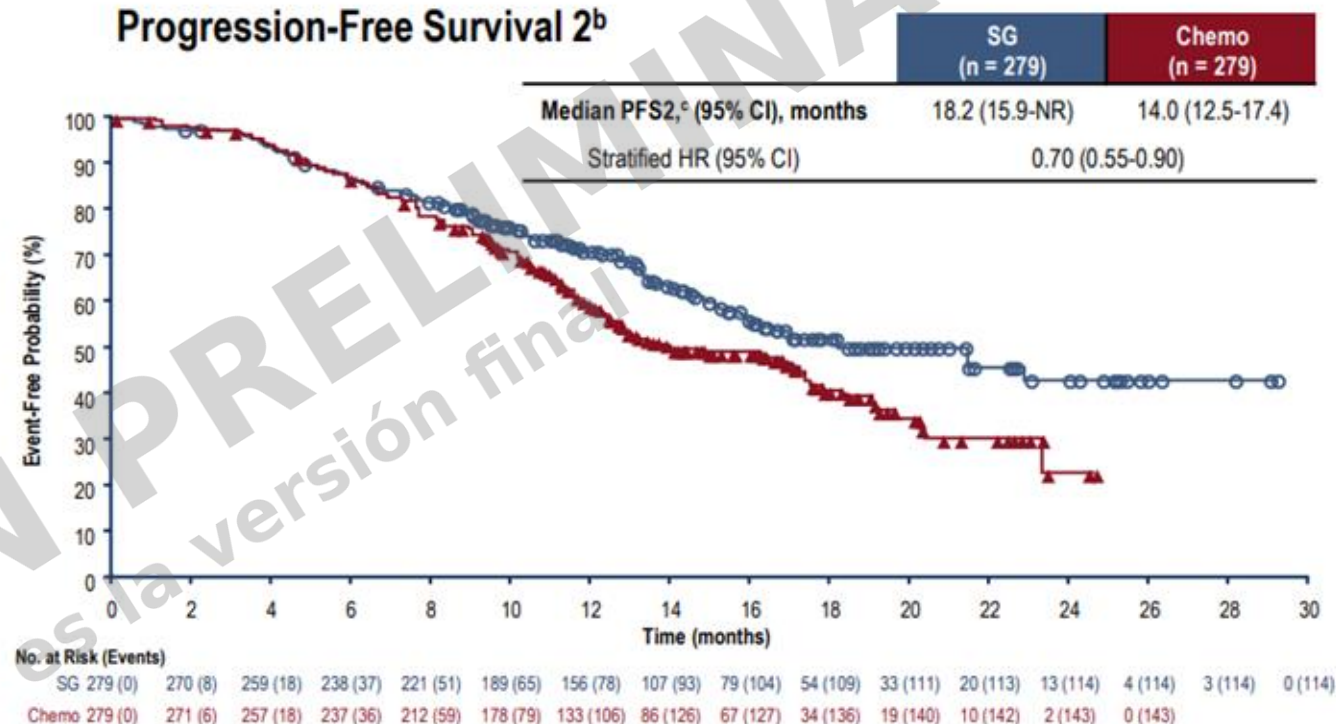
Data cutoff date: April 2, 2025. BICR, blinded independent central review; chemo, chemotherapy; CPS, combined positive score; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival;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

Datos preliminares de SVG y SL2P :

- 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



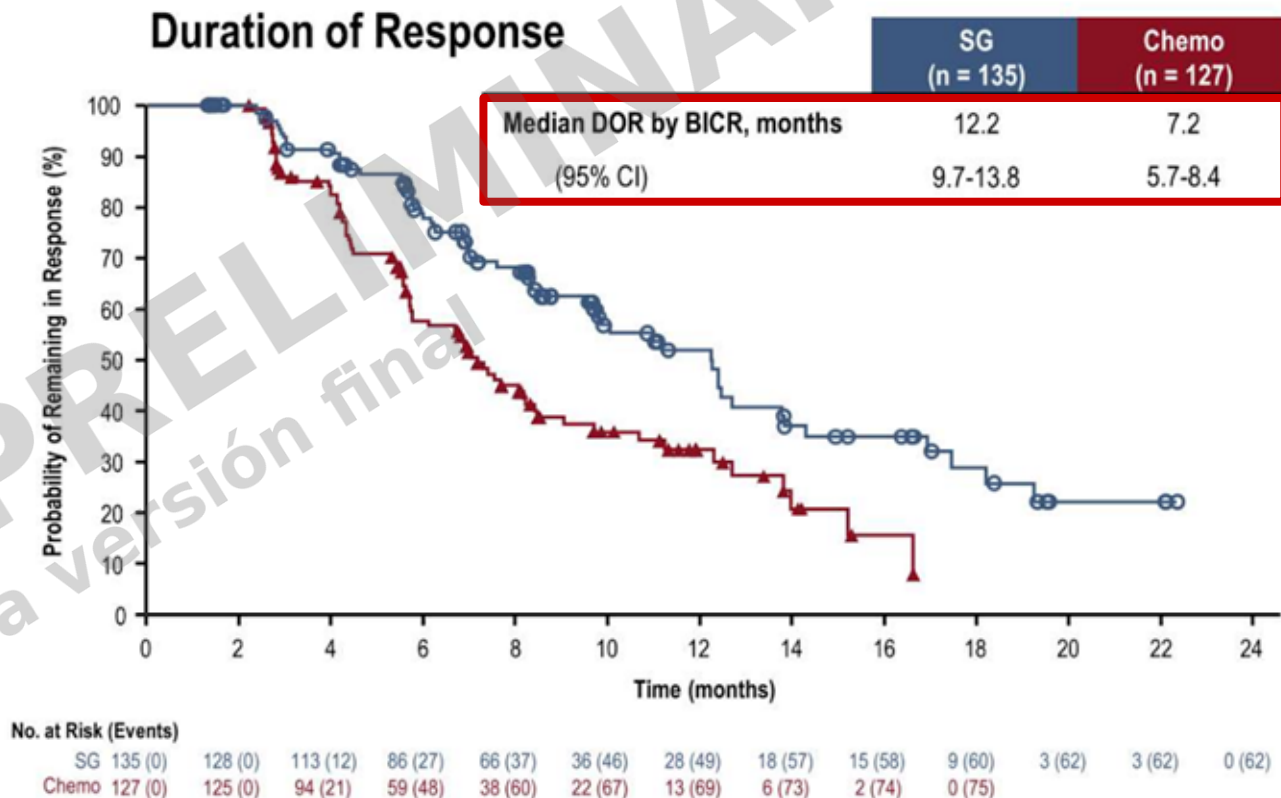
At the time of primary analysis, overall survival was immature and PFS2 was longer with SG vs chemo by investigator assessment

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

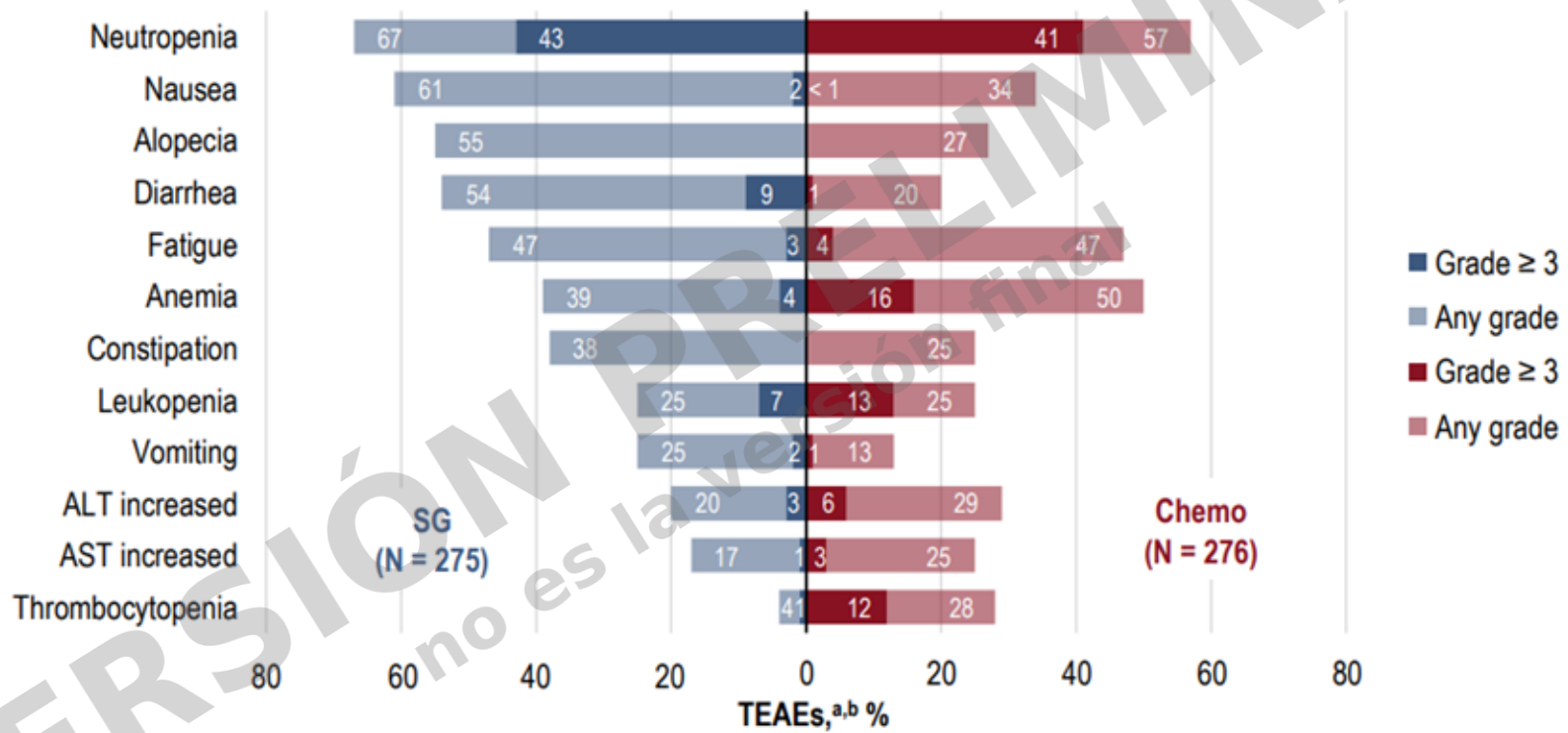
Variable	SG (n = 279)	Chemo (n = 279)
Objective response rate by BICR^a (95% CI), %	48 (42-54)	46 (40-52)
Stratified odds ratio (95% CI)	1.1 (0.8-1.6)	
Best overall response by BICR, n (%)		
Complete response	20 (7)	15 (5)
Partial response	115 (41)	112 (40)
Stable disease	113 (41)	101 (36)
Stable disease ≥ 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%)



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

7 muertes por

Conclusiones de los autores

- SG demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP frente a la quimioterapia con un 38% de reducción del riesgo de progresión o muerte. La tasa de respuesta global fue similar entre ambos grupos.
- Los datos de SVG son inmaduros, pero se observó una mejoría en la Sobrevida Libre a una 2 Progresión.
- Los resultados del estudio ASCENT-03 respaldan al 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

Pacientes con CM TN avanzado, no candidatas a inmunoterapia (PD-(L)1 inhibidor)

Para las pacientes con CM TN avanzado (irresecable o metastásico) en primera línea que no son candidatas a inmunoterapia —ya sea por tumores PD-L1 negativos (CPS <10), por progresión tras haber recibido un inhibidor de PD-(L)1 en el contexto (neo)adyuvante, o por comorbilidades que contraindiquen su uso— la evidencia reciente posiciona a los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) dirigidos contra Trop-2 como una opción preferente sobre la QT estándar, desplazando a esta última a una alternativa aceptable. Se dispone de resultados de dos ensayos fase III que evaluaron ADCs anti-Trop2 específicamente en esta población:

ASCENT-03 (sacituzumab govitecan)

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 $\geq$ 10 que hubieran recibido previamente un inhibidor PD-(L)1 en el contexto curativo, o por comorbilidad que contraindican 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, nab-paclitaxel o gemcitabine más carboplatino, a dosis estándar). 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. Se permitió el crossover a SG a la progresión a la QT.

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

Las características 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 gemcitabina 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.

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, 75% recibió tratamientos posteriores, de éstas, el 82% recibió SG, lo que podría atenuar 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, anemia y leucopenia. 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, 5 que correspondieron a infecciones secundarias a neutropenia ocurridas tempranamente, durante los ciclos 1 y 2 del tratamiento. 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.

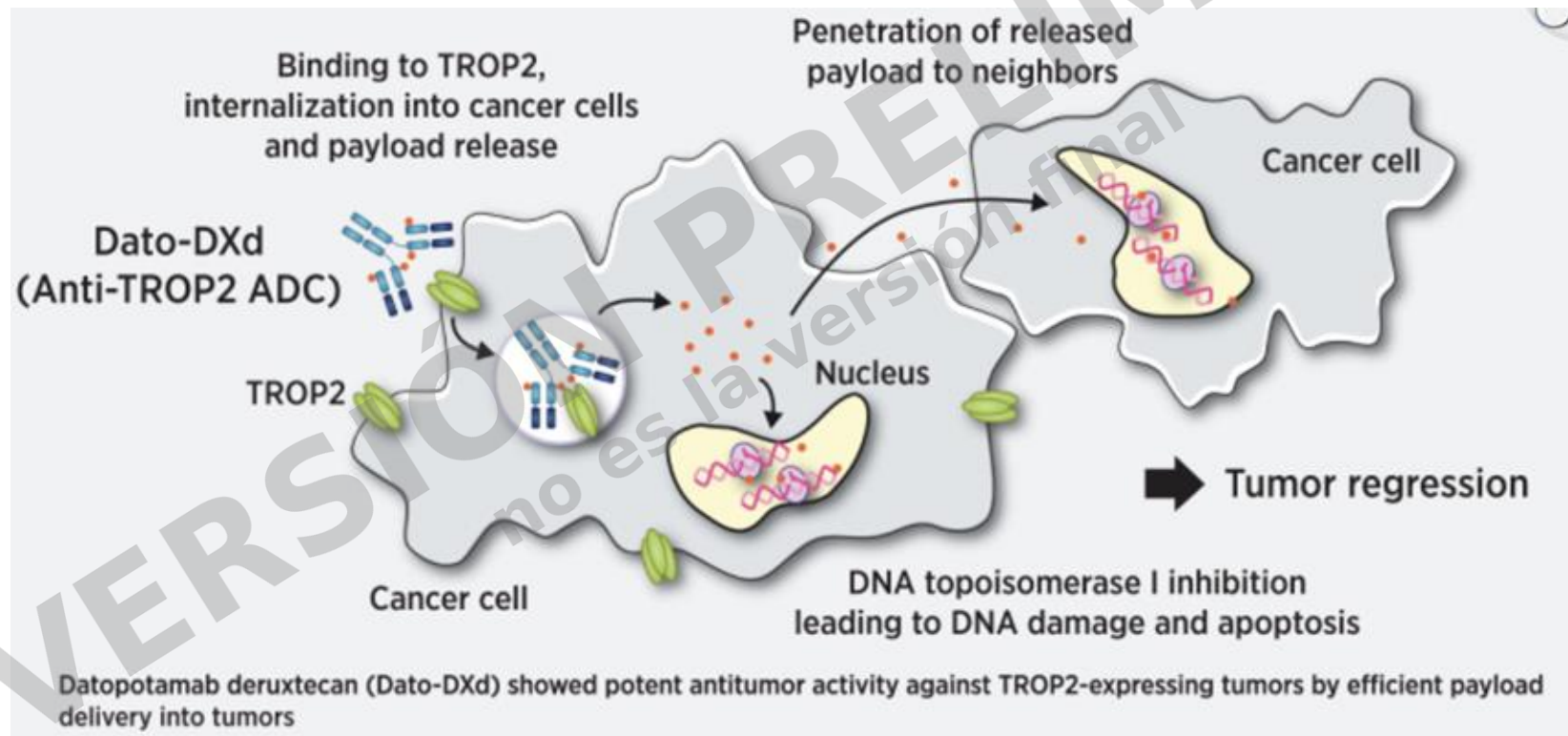
ORIGINAL ARTICLE

Datopotamab deruxtecan in patients with untreated, advanced triple-negative breast cancer (TROPION-Breast02): a randomised, open-label, international, phase III trial

R. Dent^{1*}, Z. Shao², P. Schmid³, J. Cortes⁴, D. W. Cescon⁵, S. Saji⁶, K. H. Jung⁷, T. Bachelot⁸, S. Wang⁹, E. M. Ramírez¹⁰, G. Basaran¹¹, A. Stradella¹², R. Mathiba¹³, S.-C. Chen¹⁴, K. Shen¹⁵, Á. Wéber¹⁶, N. Battelli¹⁷, N. Niikura¹⁸, T. Luo¹⁹, Y. S. Chae²⁰, N. Fischbach²¹, G. Garbaos²², A. Patera²³, K. Zhao²⁴, P. Vuković²⁵, M. J. Maxwell²⁶ & T. Traina²⁷, on behalf of the TROPION-Breast02 investigators[†]

Dato-DXd - ADC anti TROP-2

Datopotamab: mAb Ig1 humano. Se une a TROP-2 en célula tumoral
Deruxtecan “payload”: inhibidor de topoisomerasa I - daño en ADN y apoptosis



Diseño del estudio

TROPION-Breast02: Study Design

Randomised, phase 3, open-label, global study (NCT05374512)

Key inclusion criteria:

- Patients with histologically or cytologically documented locally recurrent inoperable or metastatic TNBC*
- No prior chemotherapy or targeted systemic therapy in the locally recurrent inoperable or metastatic setting
- Immunotherapy not an option†
- ECOG PS 0 or 1
- No minimum DFI‡

1:1

Dato-DXd

6 mg/kg IV Day 1 Q3W
(n=323)

Investigator's choice of chemotherapy (ICC)#

Paclitaxel, nab-paclitaxel, capecitabine,
eribulin mesylate/eribulin, carboplatin
(n=321)

Endpoints

Dual primary:

- OS
- PFS by BICR per RECIST v1.1

Secondary included:

- PFS (investigator-assessed)
- ORR, DoR
- Safety

Randomisation stratified by:

- Geographic region (US/Canada/Europe vs other geographic regions)
- PD-L1 status (high [CPS ≥10] vs low [CPS <10])§
- DFI history (*de novo* vs prior DFI 0–12 months vs prior DFI >12 months)¶

- Treatment continued until investigator-assessed RECIST v1.1 progressive disease, unacceptable toxicity, or another discontinuation criterion was met
- Following progression or discontinuation of study treatment, patients could receive subsequent therapies, including approved ADCs or chemotherapy, at the investigator's discretion||

Características de la población

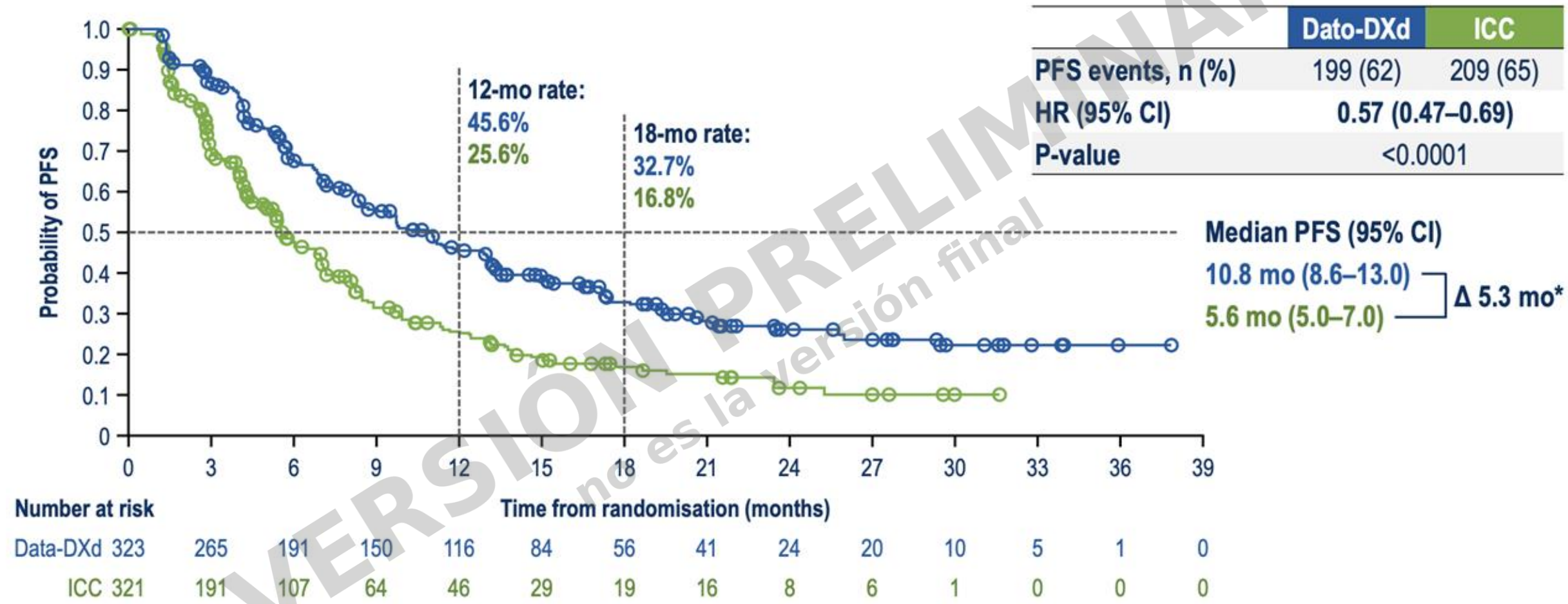
Table 1. Demographic and clinical characteristics of all randomly assigned patients at baseline

Characteristic	Dato-DXd (N = 323)	Chemotherapy (N = 321)
Median age, years (range)	56 (27-85)	57 (23-83)
Age ≥65 years	78 (24)	82 (26)
Female sex	323 (100)	319 (99)
Race		
Asian	151 (47)	131 (41)
White	131 (41)	153 (48)
Black or African American	13 (4)	14 (4)
Other/mixed race	7 (2)	6 (2)
Not reported	21 (7)	17 (5)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	45 (14)	52 (16)
Not Hispanic or Latino	271 (84)	265 (83)
Missing	7 (2)	4 (1)
Region		
United States, Canada, and Europe	120 (37)	120 (37)
Other geographic regions	203 (63)	201 (63)
ECOG PS		
0	195 (60)	182 (57)
1	128 (40)	139 (43)
Disease characteristics		
Overall disease classification		
Locally recurrent inoperable	9 (3)	9 (3)
Recurrent metastatic	205 (63)	202 (63)
De novo metastatic	109 (34)	110 (34)

HER2 expression		
Negative	323 (100)	320 (>99)
IHC negative	21 (7)	12 (4)
IHC 0	188 (58)	192 (60)
IHC 1+ and IHC 2+/FISH/ISH-ve	112 (35)	115 (36)
IHC missing and FISH/ISH-ve	2 (<1)	1 (<1)
Missing	0	1 (<1)
Sites of metastasis		
Brain	36 (11)	28 (9)
Liver	93 (29)	98 (31)
Visceral	253 (78)	233 (73)
Number of metastatic sites		
<3	207 (64)	215 (67)
≥3	116 (36)	106 (33)
DFI history		
De novo	109 (34)	110 (34)
0-12 months	67 (21)	66 (21)
0-6 months	47 (15)	51 (16)
>12 months	147 (46)	145 (45)
PD-L1 status		
Low (CPS <10)	287 (89)	291 (91)
High (CPS ≥10)	34 (11)	29 (9)
Missing/not applicable	2 (<1)	1 (<1)
PD-L1 high—reason for inclusion		
Prior (neo)adjuvant PD-(L)1 inhibitor therapy	4 (1)	5 (2)
Comorbidities that preclude PD-1/PD-L1 inhibitor therapy	3 (<1)	4 (1)
No regulatory access to PD-1/PD-L1 inhibitor therapy	27 (8)	20 (6)

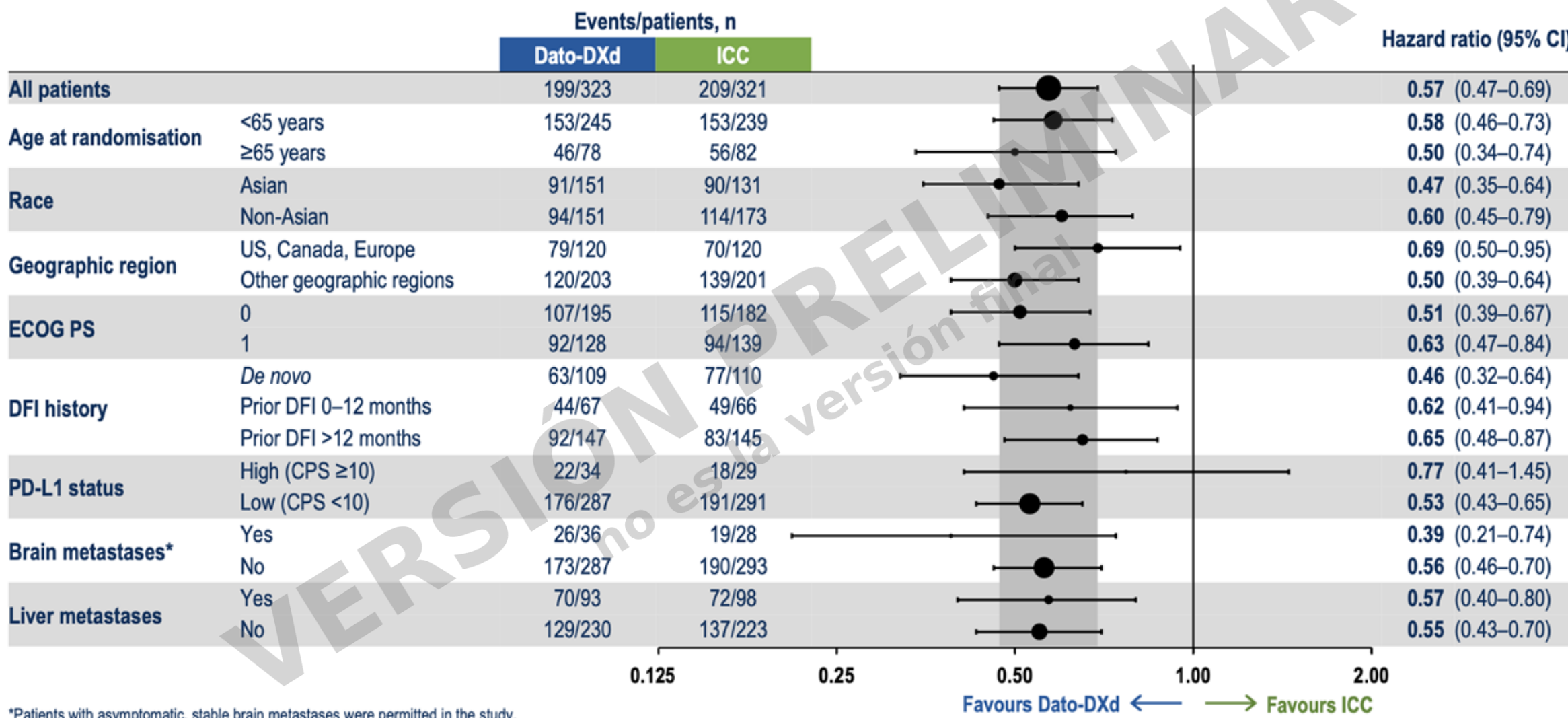
BRCA mutation status		
BRCA testing reported	96 (30)	89 (28)
Deleterious mutation, known, or suspected	8 (3)	11 (3)
No deleterious mutation, known, or suspected	88 (27)	76 (24)
Missing data	0	2 (<1)
BRCA testing not reported	227 (70)	232 (72)
Prior therapies and choice of chemotherapy		
Previous neoadjuvant/adjuvant therapy		
Neoadjuvant therapy	125 (39)	125 (39)
Adjuvant therapy	170 (53)	153 (48)
Previous cancer therapy		
Any	215 (67)	207 (64)
Taxanes	186 (58)	179 (56)
Nitrogen mustard analogues	185 (57)	183 (57)
Anthracyclines ^a	182 (56)	178 (55)
Pyrimidine analogues	87 (27)	84 (26)
Platinum compounds	51 (16)	52 (16)
PD-1/PD-L1 inhibitors	15 (5)	18 (6)
Preselected choice of chemotherapy ^b		
Nab-paclitaxel	180 (56)	172 (54)
Paclitaxel	82 (25)	92 (29)
Eribulin mesylate/eribulin	43 (13)	35 (12)
Carboplatin	11 (3)	14 (4)
Capecitabine	7 (2)	8 (2)

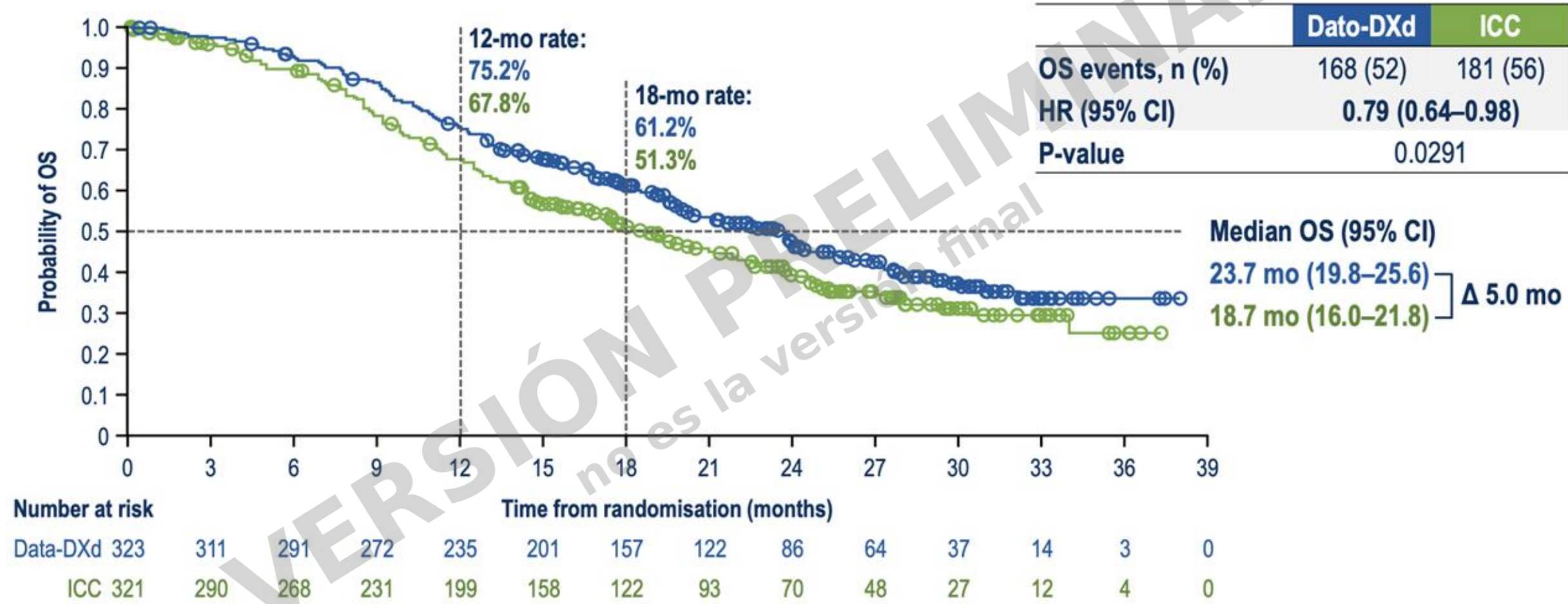
SVLP por comité independiente

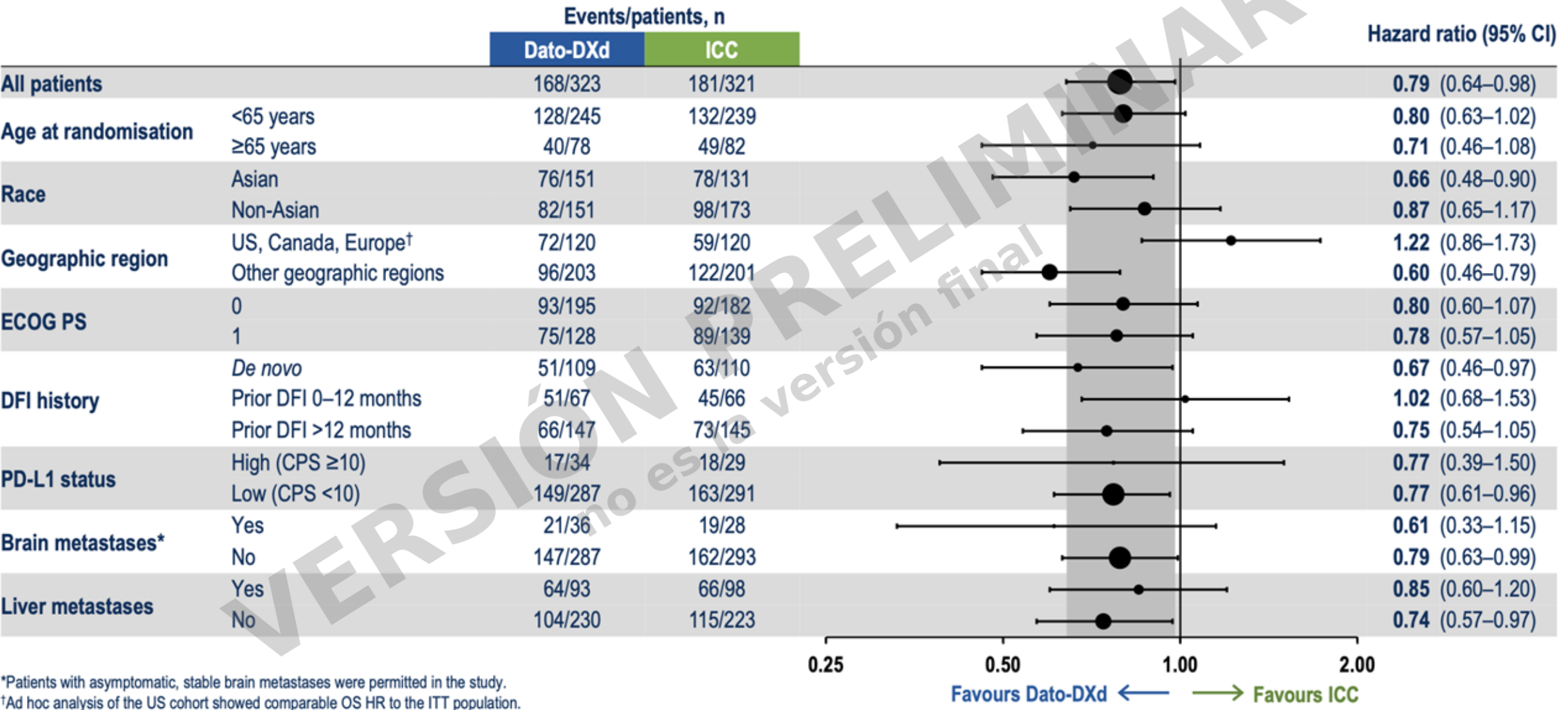


Seguimiento mediano 27.5 meses

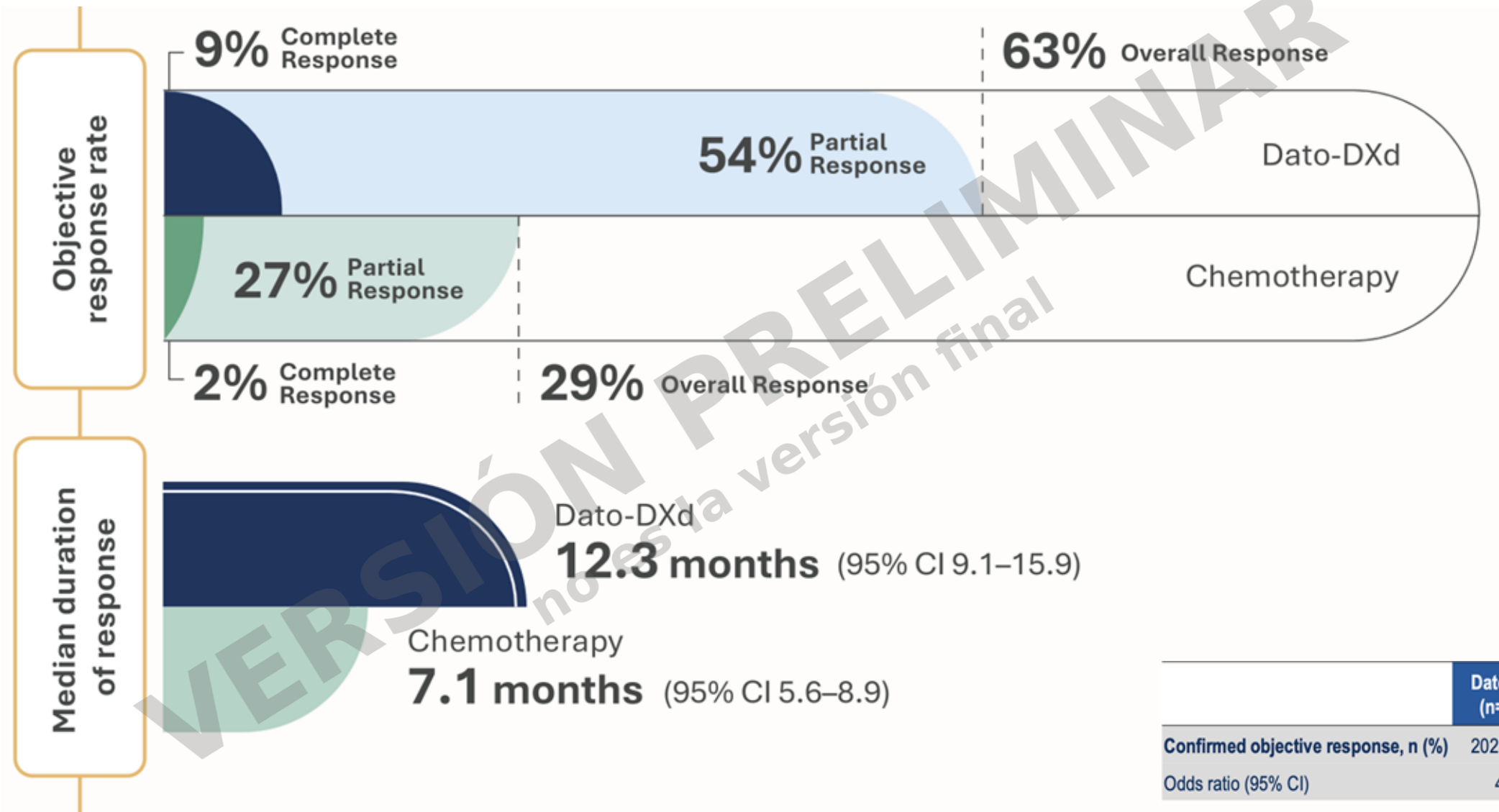
SVLP por comité independiente



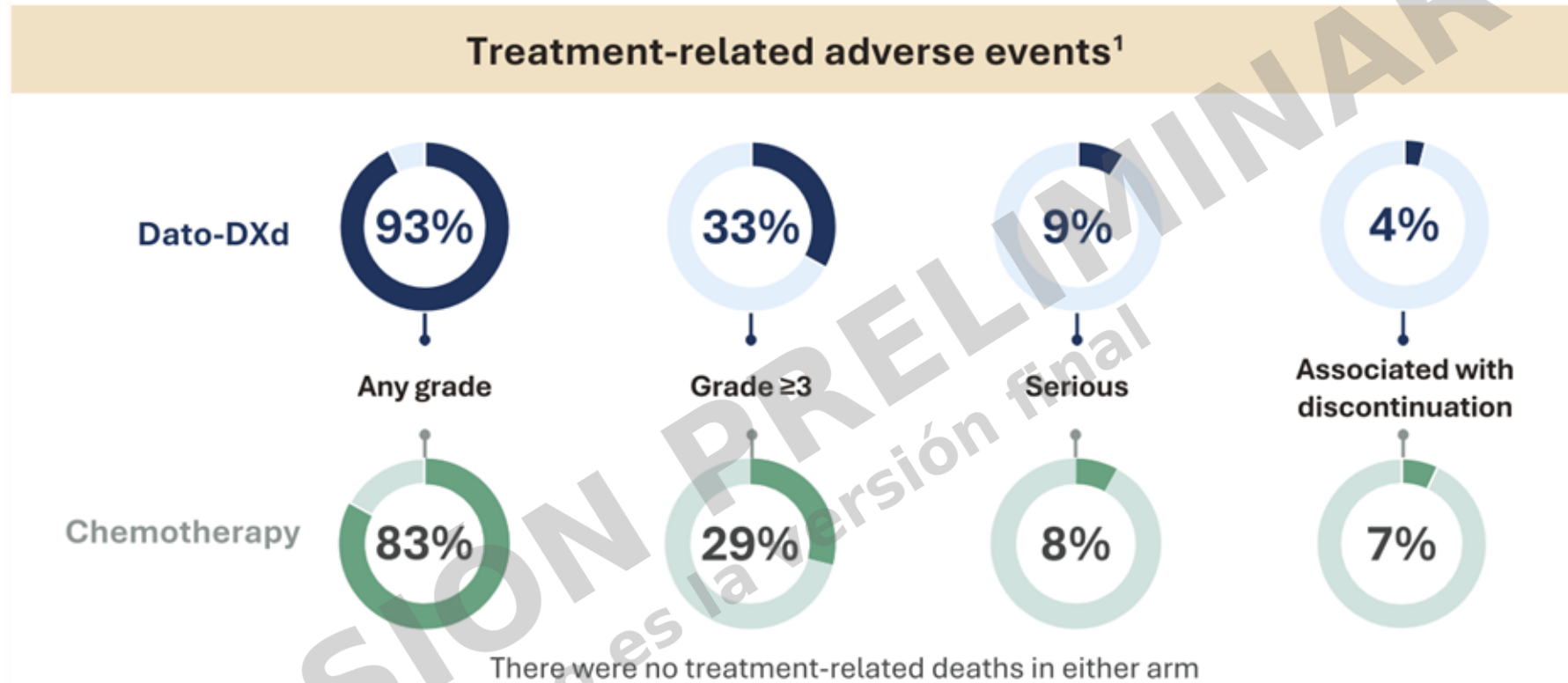




ORR y Duración de la respuesta



Efectos adversos



Mediana de duración de tratamiento:

- **Dato-DXd:** 8.5 meses (rango 0.7–38.0)
- **QT:** 4.1 meses (rango 0.1–32.0)

Efectos adversos más frecuentes

Treatment-related AEs, n (%)	Dato-DXd (n=319)		ICC (n=309)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Dry eye*	76 (24)	4 (1)	9 (3)	0
Stomatitis	182 (57)	27 (8)	27 (9)	0
Nausea	142 (45)	2 (<1)	53 (17)	2 (<1)
Constipation	72 (23)	1 (<1)	31 (10)	0
Vomiting	65 (20)	4 (1)	23 (7)	1 (<1)
Decreased appetite	49 (15)	1 (<1)	20 (6)	1 (<1)
Neutropenia†	39 (12)	10 (3)	90 (29)	40 (13)
Anaemia‡	48 (15)	6 (2)	64 (21)	10 (3)
Leukopenia§	27 (8)	3 (<1)	55 (18)	13 (4)
Peripheral neuropathy¶	14 (4)	0	75 (24)	5 (2)
Alopecia	130 (41)	0	96 (31)	1 (<1)¶
Fatigue#	101 (32)	8 (3)	86 (28)	9 (3)

*In the Dato-DXd arm only, ophthalmologic assessments were required every 3 cycles while on therapy; this was not required in the ICC arm. For all patients in both arms, ophthalmologic assessments were required at baseline, as clinically indicated, and at end of therapy.

†Grouped term comprising preferred terms of neutropenia and neutrophil count decreased. ‡Grouped term comprising preferred terms of haemoglobin decreased, red blood cell count decreased, anaemia, and haematocrit decreased. §Grouped term comprising preferred terms of white blood cell count decreased and leukopenia. ¶Grouped term comprising preferred terms of neuropathy peripheral, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, paraesthesia, and peripheral sensory neuropathy. #Grouped term comprising preferred terms of fatigue, asthenia, and malaise.

¶Per Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, the maximum grade for alopecia is grade 2.

3% de pacientes en el grupo de Dato-Dxd presentaron neumonitis asociada al tratamiento.

Efectos adversos más frecuentes

Treatment-related AEs, n (%)	Dato-DXd (n=319)		Any Grade
	Any Grade	Grade ≥3	
Dry eye*	76 (24)	4 (1)	9 (3)
Stomatitis	182 (57)	27 (8)	27 (8)
Nausea	142 (45)	2 (<1)	53 (17)
Constipation	72 (23)	1 (<1)	31 (10)
Vomiting	65 (20)	4 (1)	23 (7)
Decreased appetite	49 (15)	1 (<1)	20 (6)
Neutropenia†	39 (12)	10 (3)	90 (29)
Anaemia‡	48 (15)	6 (2)	64 (21)
Leukopenia§	27 (8)	3 (<1)	55 (18)
Peripheral neuropathy¶	14 (4)	0	75 (24)
Alopecia	130 (41)	0	96 (31)
Fatigue#	101 (32)	8 (3)	86 (28)

En el grupo de Dato-Dxd se requerían controles oftalmológicos cada 3 meses.

*In the Dato-DXd arm only, ophthalmologic assessments were required every 3 cycles while on therapy; this was not required in the ICC arm. For all patients in both arms, ophthalmologic assessments were required at baseline, as clinically indicated, and at end of therapy.
†Grouped term comprising preferred terms of neutropenia and neutrophil count decreased. ‡Grouped term comprising preferred terms of haemoglobin decreased, red blood cell count decreased, anaemia, and haematocrit decreased. §Grouped term comprising preferred terms of white blood cell count decreased and leukopenia. ¶Grouped term comprising preferred terms of neuropathy peripheral, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, paraesthesia, and peripheral sensory neuropathy. #Grouped term comprising preferred terms of fatigue, asthenia, and malaise.
‡Per Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, the maximum grade for alopecia is grade 2.

3% de pacientes en el grupo de Dato-Dxd presentaron neumonitis asociada al tratamiento.

Tratamientos posteriores

Table S2a. Summary of subsequent antibody-drug conjugate therapy (in any treatment line) in the ITT population and United States, Canada and Europe region subgroup

Subsequent therapy	ITT population		United States, Canada and Europe	
	Dato-DXd (N = 323)	Chemotherapy (N = 321)	Dato-DXd (N = 120)	Chemotherapy (N = 120)
No subsequent therapy, ^a n (%)	113 (35)	89 (28)	39 (33)	33 (28)
Any subsequent therapy	210 (65)	232 (72)	81 (68)	87 (73)
Any antibody-drug conjugate	44 (21)	95 (41)	25 (31)	61 (70)
Sacituzumab govitecan	33 (16)	71 (31)	24 (30)	50 (57)
Sacituzumab govitecan hziy	0	5 (2)	0	4 (5)
Sacituzumab tirumotecan	0	1 (<1)	0	0
Trastuzumab deruxtecan	15 (7)	34 (15)	3 (4)	17 (20)
Trastuzumab deruxtecan nxki	1 (<1)	0	1 (1)	0

Conclusión de los autores

TROPION-Breast02 cumplió ambos objetivos primarios: Dato-DXd en primera línea demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la SG y la SVLP en comparación con la quimioterapia a elección del investigador.

El perfil de seguridad fue manejable y, en general, consistente con el perfil de seguridad conocido del fármaco.

Estos datos respaldan a Dato-DXd como una opción de tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable o metastásico, en quienes la inmunoterapia no es una opción.

TROPION-Breast02 (datopotamab deruxtecan)

Estudio fase III, randomizado, abierto, internacional y multicéntrico (229 centros en 23 países), que incluyó 644 pacientes con CM TN LRA inoperable o metastásico, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada y no candidatas a inmunoterapia (por PD-L1 negativo CPS <10, por progresión tras inhibidor PD-(L)1 en el contexto (neo)adyuvante, o por comorbilidad que contraindicara su uso). Las pacientes fueron randomizadas 1:1 a recibir datopotamab deruxtecan (Dato-DXd; 6 mg/kg IV cada 3 semanas) vs. quimioterapia (QT) a elección del investigador (nab-paclitaxel, paclitaxel, eribulina o capecitabine, seleccionada según exposición previa a taxanos e intervalo libre de enfermedad). La randomización fue estratificada por región geográfica, intervalo libre de enfermedad y estado de PD-L1.

El objetivo primario fue doble: SVLP por revisión central independiente ciega (BICR) según criterios RECIST v1.1, y SVG. Los objetivos secundarios incluyeron tasa de respuesta global (TRG), duración de respuesta (DoR) y tasa de control de enfermedad a 12 semanas; SVLP por evaluación del investigador, como análisis de sensibilidad; desenlaces reportados por la paciente y seguridad.

Las características fueron similares entre ambos brazos. La edad mediana fue de 56 años. En cuanto al estado de la enfermedad, 34% de las pacientes en ambos brazos presentaba enfermedad metastásica de novo, mientras que el resto correspondía a enfermedad recurrente metastásica. Prácticamente la totalidad de las pacientes (100% y >99%) presentaba tumores HER2 negativos, y la mayoría (89% vs. 91%) tenía tumores PD-L1 bajo (CPS <10). Cabe destacar que el 15% de las pacientes presentaba un intervalo libre de enfermedad de 0-6 meses (recaída precoz), población habitualmente excluida de los ensayos clínicos y con peor pronóstico. Aproximadamente el 58% de las pacientes en cada brazo había recibido un taxano en el contexto (neo)adyuvante.

Con una mediana de seguimiento de 27.5 meses, Dato-DXd demostró una mayor SVLP 10.8 vs. 5.6 meses (HR 0.57; IC 99% 0.44-0.73; $p<0.0001$), con beneficio consistente en todos los subgrupos preespecificados.

En cuanto al otro objetivo primario, la SVG fue de 23.7 vs. 18.7 meses (HR 0.79; IC 95.01% 0.64-0.98; $p=0.029$). El beneficio en SVG fue consistente en la mayoría de los subgrupos, con la excepción de la región EEUU/Canadá/Europa (HR 1.22), el subgrupo con intervalo libre de enfermedad 0-12 meses (HR 1.02); estos hallazgos podrían estar confundidos por desbalances en características pronósticas basales y por el mayor uso posterior de ADCs en el brazo de QT en esa región.

La TRG fue de 63% vs. 29% (9% vs. 2% de respuesta completa), y la DoR mediana fue de 12.3 vs. 7.1 meses, a favor de Dato-DXd.

Los EA relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 fueron 33% vs. 29%, con menor tasa de discontinuación por toxicidad en el brazo de Dato-DXd (4% vs. 7%). Los EA más frecuentes con Dato-DXd fueron estomatitis (57%), náuseas (45%) y alopecia (41%); la mayoría de los eventos de mucositis oral y de superficie ocular fueron de grado 1-2 y reversibles. Se recomienda profilaxis con enjuagues de dexametasona para reducir la mucositis, así como vigilancia oftalmológica trimestral, dado que se registró queratitis en aproximadamente el 13% de las pacientes.

Ambos estudios demuestran beneficio consistente 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), mientras que en ASCENT-03 los datos de SVG permanecen inmaduros (37% de eventos) y sin diferencia significativa al corte actual y teniendo en cuenta el entrecruzamiento a la progresión en 81% de las pacientes que accedieron al tratamiento de segunda línea.

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).

La QT y SG continúan siendo alternativas aceptables y podrían ser una opción particularmente en pacientes en quienes el perfil de toxicidad de Dato-DXd (estomatitis, eventos oculares) sea menos favorable. Los resultados de SVG de ASCENT-03 serán reevaluados en el análisis final, una vez alcanzada la madurez de eventos.

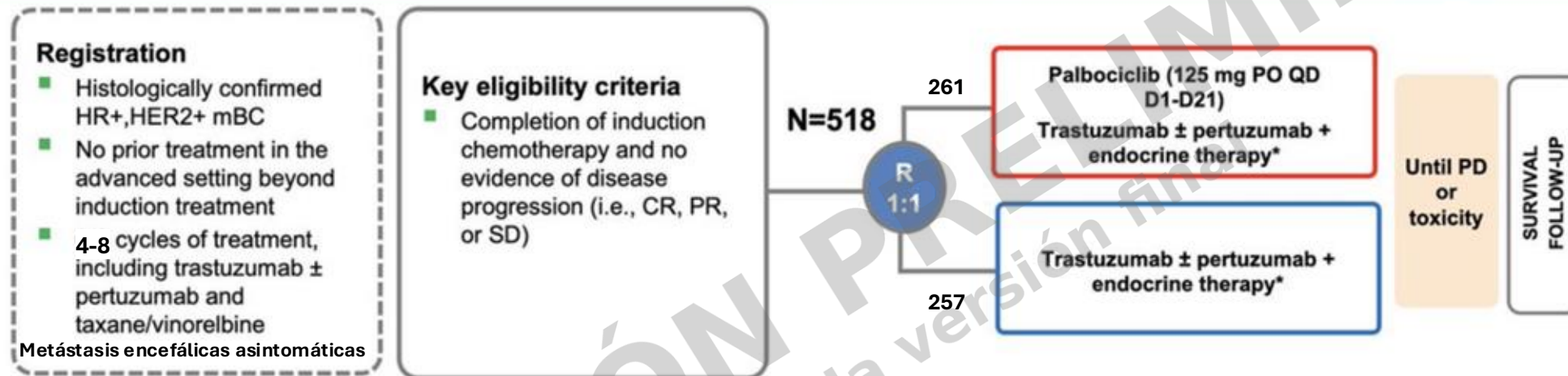
ORIGINAL ARTICLE

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. Holynskyj,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 del 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.

Objetivo primario: SLP

Objetivos secundarios:

- Respuesta objetiva confirmada
- SVG
- Seguridad

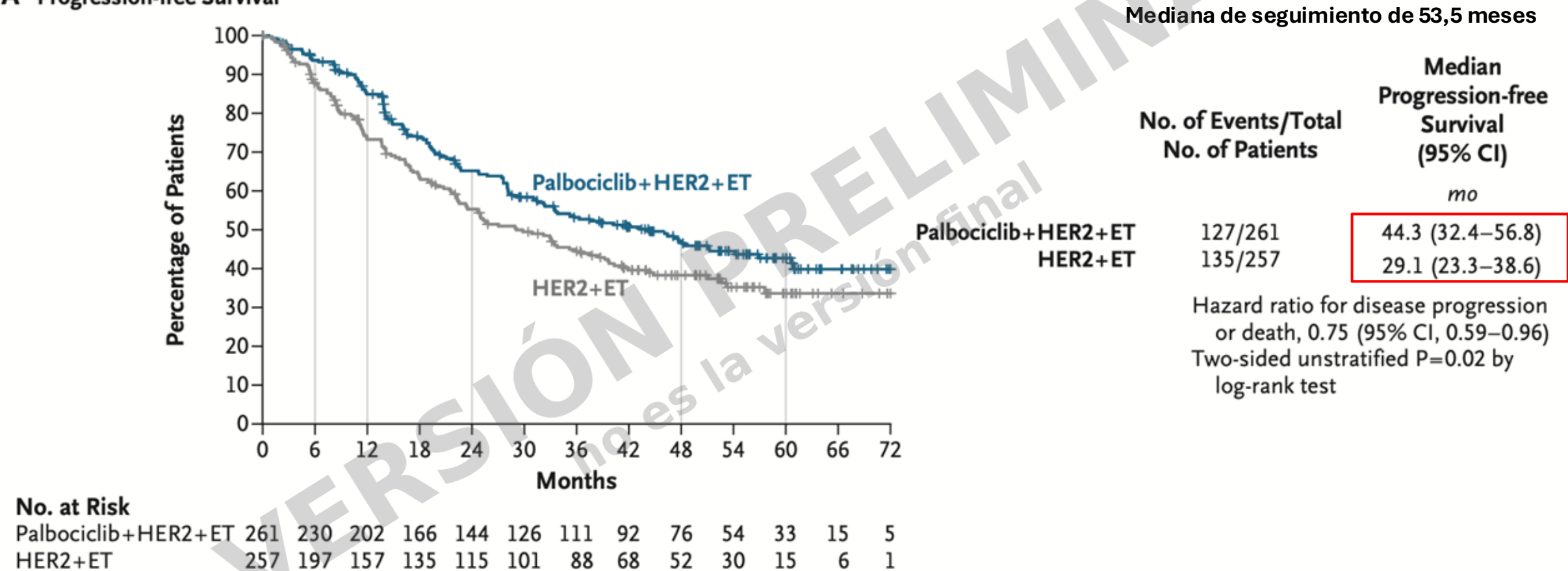
Características de la población

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)

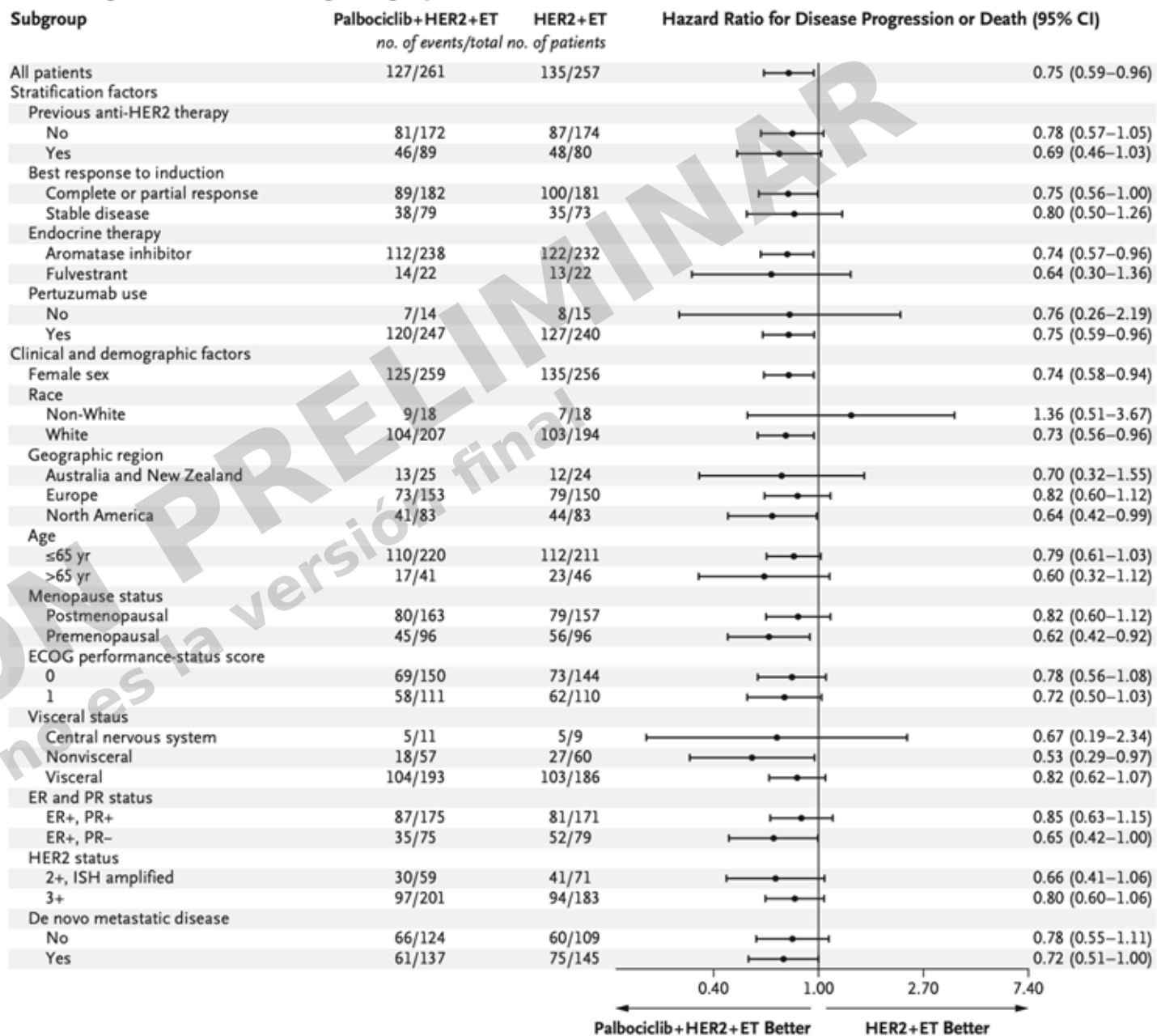
Characteristic	Palbociclib+ HER2+ET (N = 261)	HER2+ET (N = 257)	Total (N = 518)
Site of metastases — no. (%)			
Central nervous system	11 (4.2)	9 (3.5)	20 (3.9)
Nonvisceral	57 (21.8)	60 (23.3)	117 (22.6)
Visceral	193 (73.9)	186 (72.4)	379 (73.2)
Missing data	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Number of cycles of induction 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)

A Progression-free Survival

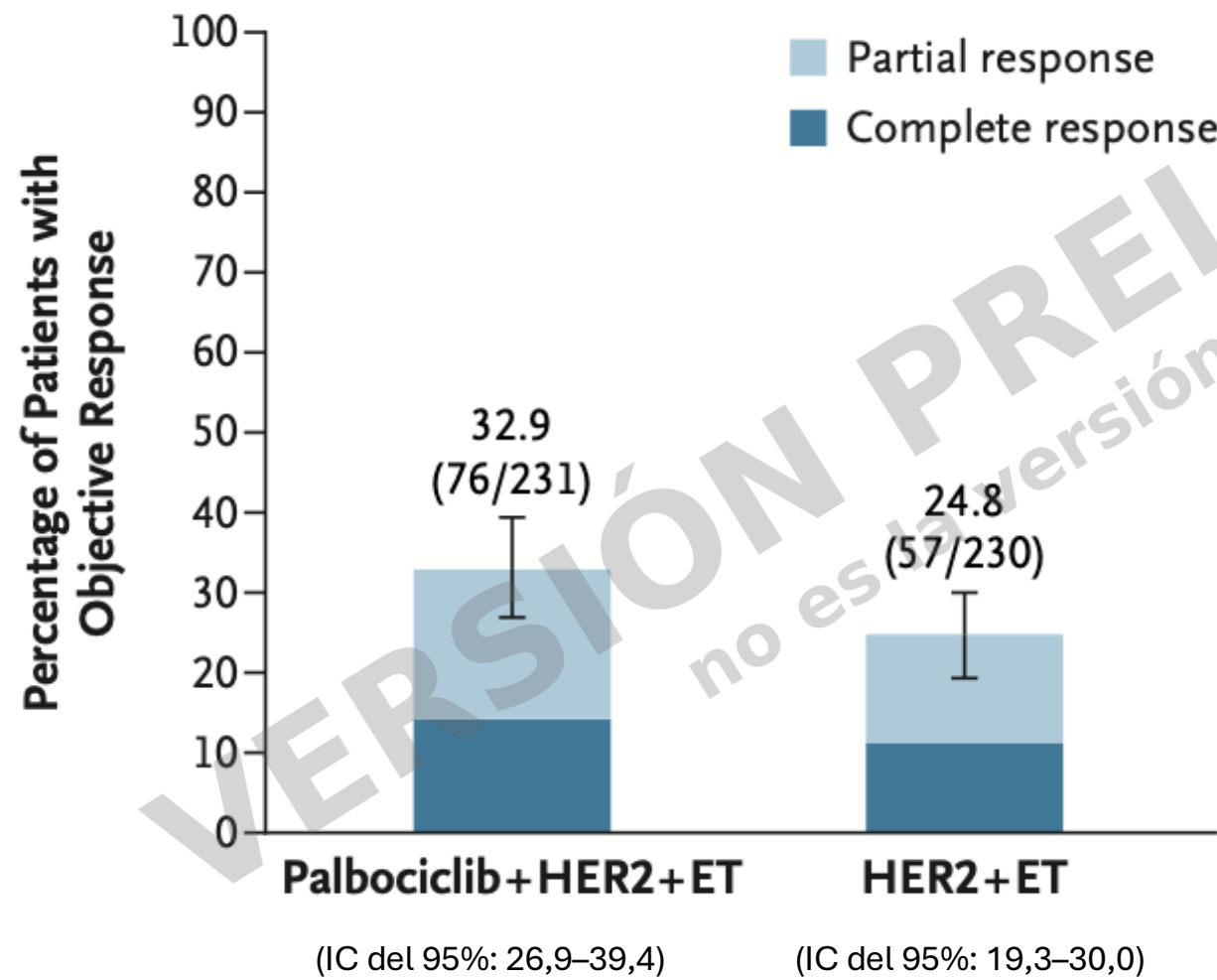


Análisis de SLP por subgrupo

B Risk of Progression or Death, According to Subgroup



Respuesta objetiva confirmada



Respuesta completa: 14,3%
(grupo de palbociclib) vs. 11,3%
(grupo control).

**Duración mediana de la
respuesta confirmada:** 44,9
meses (grupo de palbociclib) vs.
30,8 meses (grupo control).

Eventos 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)

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)

La dosis de palbociclib debió reducirse en el 57,7% de los pacientes por los EA y un 18% debió suspenderlo definitivamente, en mayor parte debido a la neutropenia.

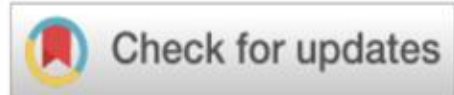
Conclusiones de los autores

En el ensayo de fase 3 PATINA, la adición de palbociclib a la terapia anti-HER2 y endocrina prolongó la sobrevida libre de progresión (SLP) en más de un año en pacientes con cáncer de mama avanzado RRHH+/HER2+.

La incorporación de palbociclib en esta población aumentó la mediana de SLP de 29,1 a 44,3 meses, lo que representó una mejoría significativa. Si se considera además el tiempo durante el cual los pacientes recibieron la terapia de inducción, el control de la enfermedad con el tratamiento de primera línea se extendió a una mediana de más de cuatro años en el grupo tratado con palbociclib.

El perfil de seguridad observado fue consistente con las toxicidades ya conocidas de cada uno de los fármacos por separado. Entre las limitaciones del estudio se encuentran su diseño abierto y la escasa diversidad racial de la población incluida.

En conclusión, en este ensayo los autores demostraron que la combinación de palbociclib, terapia anti-HER2 y terapia endocrina constituye una estrategia eficaz de primera línea para pacientes con cáncer de mama avanzado RRHH+/HER2+.



⑥ 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 Santarpia, MD, PhD²³; and Erika Hamilton, MD²⁴ ; on behalf of the HER2CLIMB-05 Investigators

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

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

No era obligatorio por protocolo hacer HT en pacientes RRHH+.

- Randomization was stratified by:
- Diagnosis: *de novo* or recurrent
 - HR status: positive or negative
 - Presence or history of BM: yes or no

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 (6 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.

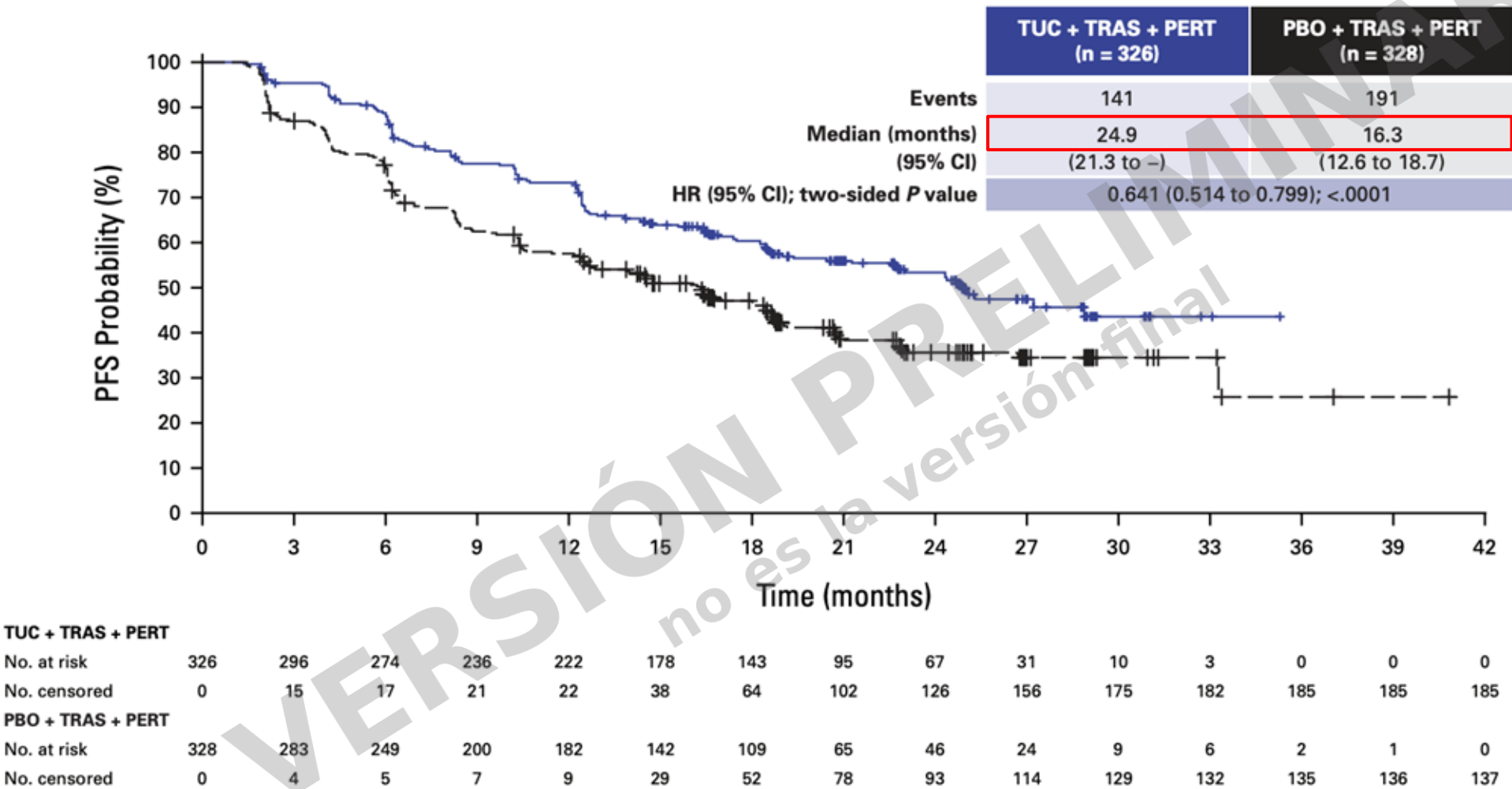
Características de la población

Characteristic	TUC + TRAS + PERT (n = 326)	PBO + TRAS + PERT (n = 328)	Total (N = 654)
Age, years, median (range)	54.0 (24-82)	54.0 (29-83)	54.0 (24-83)
Age group, No. (%)			
<65 years	274 (84.0)	272 (82.9)	546 (83.5)
≥65 years	52 (16.0)	56 (17.1)	108 (16.5)
Female sex, No. (%)	326 (100)	328 (100)	654 (100)
Race, No. (%)			
White	147 (45.1)	147 (44.8)	294 (45.0)
Asian	119 (36.5)	111 (33.8)	230 (35.2)
Black or African American	10 (3.1)	9 (2.7)	19 (2.9)
Multiple	5 (1.5)	1 (0.3)	6 (0.9)
American Indian or Alaska Native	0	4 (1.2)	4 (0.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	2 (0.6)	2 (0.3)
Not reportable/other/unknown	45 (13.8)	54 (16.5)	99 (15.1)
Ethnicity, No. (%)			
Not Hispanic, Latino/a, or of Spanish origin	221 (67.8)	212 (64.6)	433 (66.2)
Hispanic, Latino/a, or of Spanish origin	55 (16.9)	71 (21.6)	126 (19.3)
Not reportable/unknown	50 (15.3)	45 (13.7)	95 (14.5)
ECOG PS, ^a No. (%)			
0	215 (66.0)	204 (62.2)	419 (64.1)
1	110 (33.7)	123 (37.5)	233 (35.6)
2	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Region, No. (%)			
Asia-Pacific	121 (37.1)	113 (34.5)	234 (35.8)
Europe	116 (35.6)	114 (34.8)	230 (35.2)
Rest of world	48 (14.7)	53 (16.2)	101 (15.4)
North America	41 (12.6)	48 (14.6)	89 (13.6)

Time from disease recurrence/metastasis to random assignment, months, median (range)	6.3 (3.6-59.1)	6.3 (3.1-103.9)	6.3 (3.1-103.9)
Disease status, No. (%)			
De novo	227 (69.6)	226 (68.9)	453 (69.3)
Recurrent	99 (30.4)	102 (31.1)	201 (30.7)
Presence or history of BM, No. (%)			
Yes	41 (12.6)	40 (12.2)	81 (12.4)
Untreated	19 (5.8)	22 (6.7)	41 (6.3)
Previously treated	22 (6.7)	18 (5.5)	40 (6.1)
HER2+ testing, No. (%)			
IHC 2+, FISH+	29 (8.9)	48 (14.6)	77 (11.8)
IHC 3+	295 (90.5)	279 (85.1)	574 (87.8)
QC failure ^b	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
Hormone receptor status, No. (%)			
Positive	168 (51.5)	176 (53.7)	344 (52.6)
Negative	158 (48.5)	152 (46.3)	310 (47.4)
Primary tumor (T) at initial diagnosis, No. (%)			
T0	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
Tis	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (1.4)
T1	47 (14.4)	48 (14.6)	95 (14.5)
T2	115 (35.3)	112 (34.1)	227 (34.7)
T3	58 (17.8)	57 (17.4)	115 (17.6)
T4	69 (21.2)	80 (24.4)	149 (22.8)
Unknown	31 (9.5)	25 (7.6)	56 (8.6)

Characteristic	TUC + TRAS + PERT (n = 326)	PBO + TRAS + PERT (n = 328)	Total (N = 654)
Visceral disease, ^c No. (%)	194 (59.5)	172 (52.4)	366 (56.0)
Prior systemic therapy, No. (%)			
Any (neo)adjuvant systemic therapy	87 (26.7)	91 (27.7)	178 (27.2)
Trastuzumab ^d	60 (69.0)	67 (73.6)	127 (71.3)
Pertuzumab ^d	16 (18.4)	15 (16.5)	31 (17.4)
Induction therapy, cycles, median (range)			
Trastuzumab	6 (4-10)	6 (4-11)	6 (4-11)
Pertuzumab	6 (4-10)	6 (4-11)	6 (4-11)
Taxane	6 (4-9)	6 (3-8)	6 (3-9)
Taxane, No. (%)			
Docetaxel	198 (60.7)	189 (57.6)	387 (59.2)
Paclitaxel	116 (35.6)	129 (39.3)	245 (37.5)
Nab-paclitaxel	12 (3.7)	10 (3.0)	22 (3.4)
Best response to induction therapy, No. (%)			
Complete response	30 (9.2)	32 (9.8)	62 (9.5)
Partial response	204 (62.6)	208 (63.4)	412 (63.0)
Stable disease	77 (23.6)	75 (22.9)	152 (23.2)
Noncomplete response/nonprogressive disease	15 (4.6)	13 (4.0)	28 (4.3)

SLP en población con intención de tratar



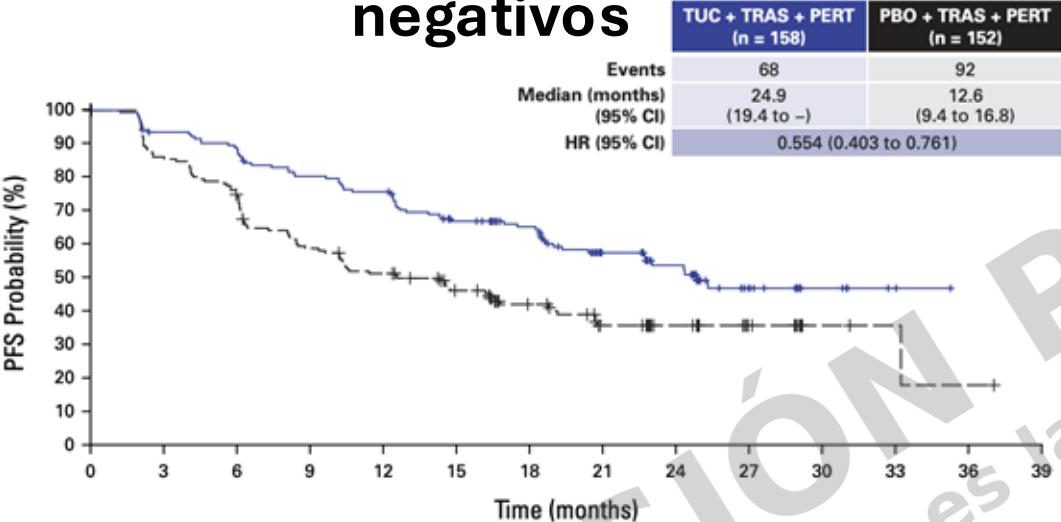
Mediana de seguimiento de 22,6 meses.

Los resultados fueron consistentes cuando la SLP fue evaluada por revisión central independiente: **28,9 vs 16,0 meses** (HR 0,65).

SLP según estatus de RRHH

RRHH negativos

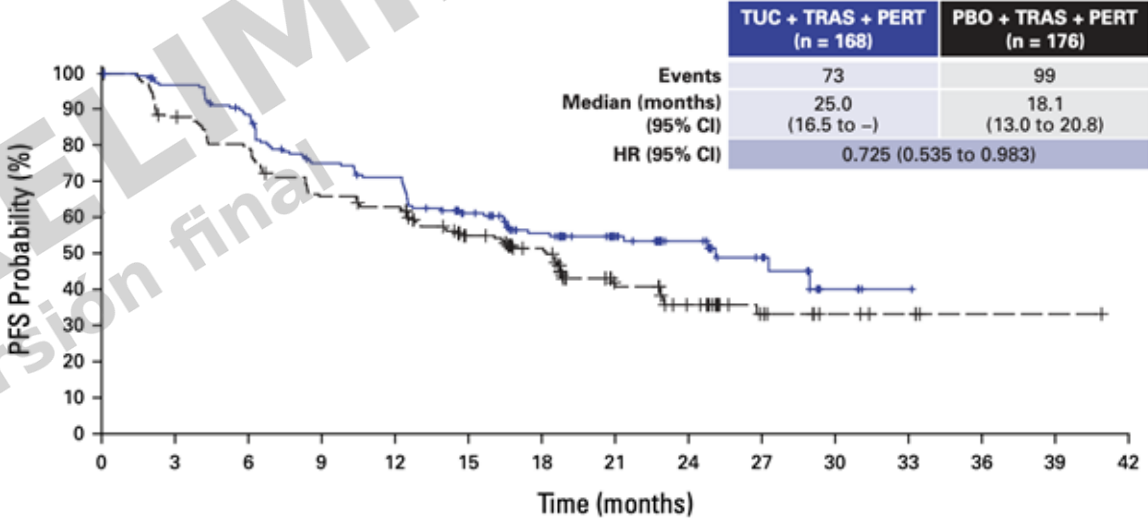
A



TUC + TRAS + PERT														
No. at risk	158	142	135	121	114	94	79	52	38	16	6	2	0	0
No. censored	0	6	6	7	7	14	27	45	56	74	84	88	90	90
PBO + TRAS + PERT														
No. at risk	152	130	112	87	75	61	43	30	21	12	3	2	1	0
No. censored	0	1	2	3	4	11	24	31	40	49	58	59	59	60

RRHH positivos

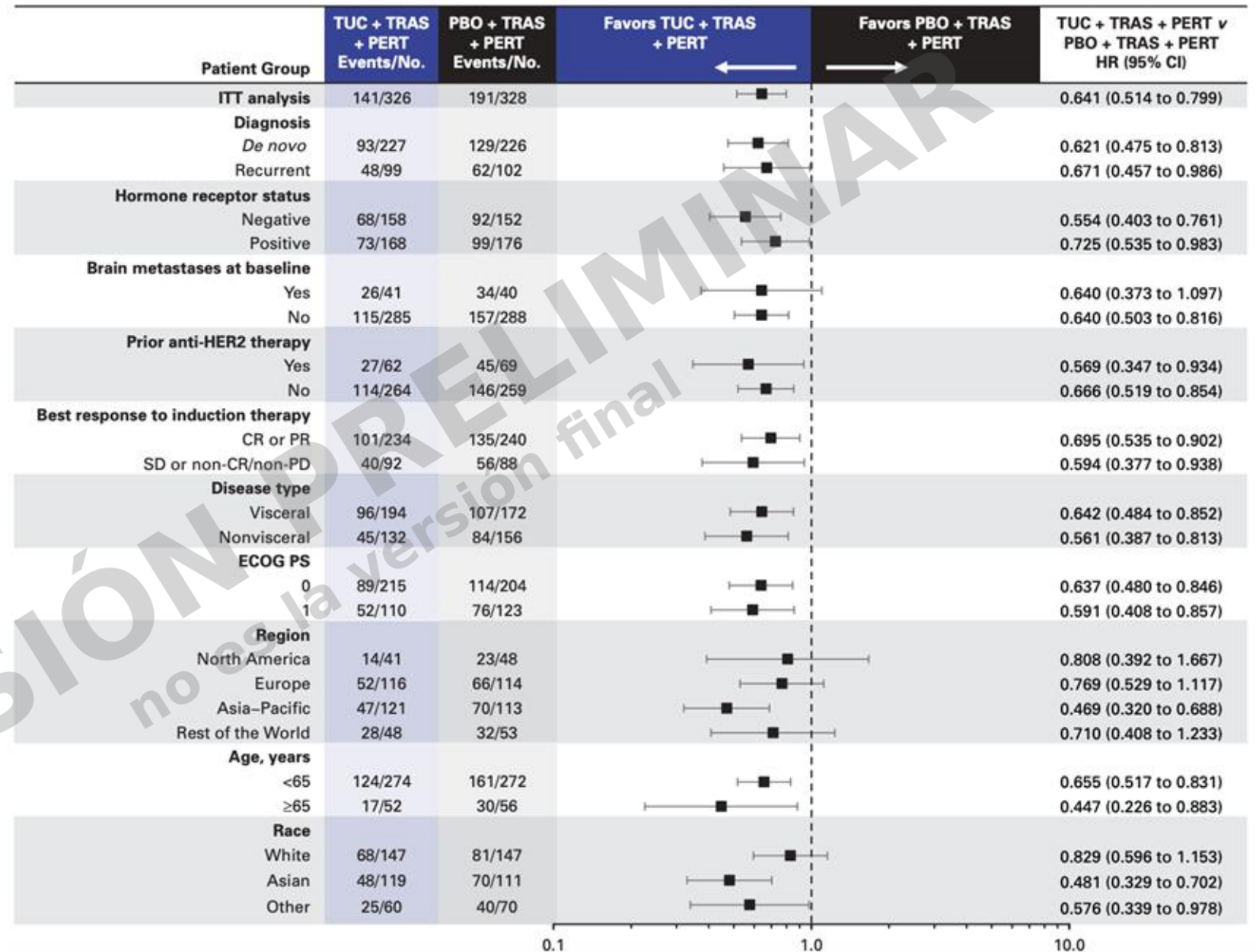
B



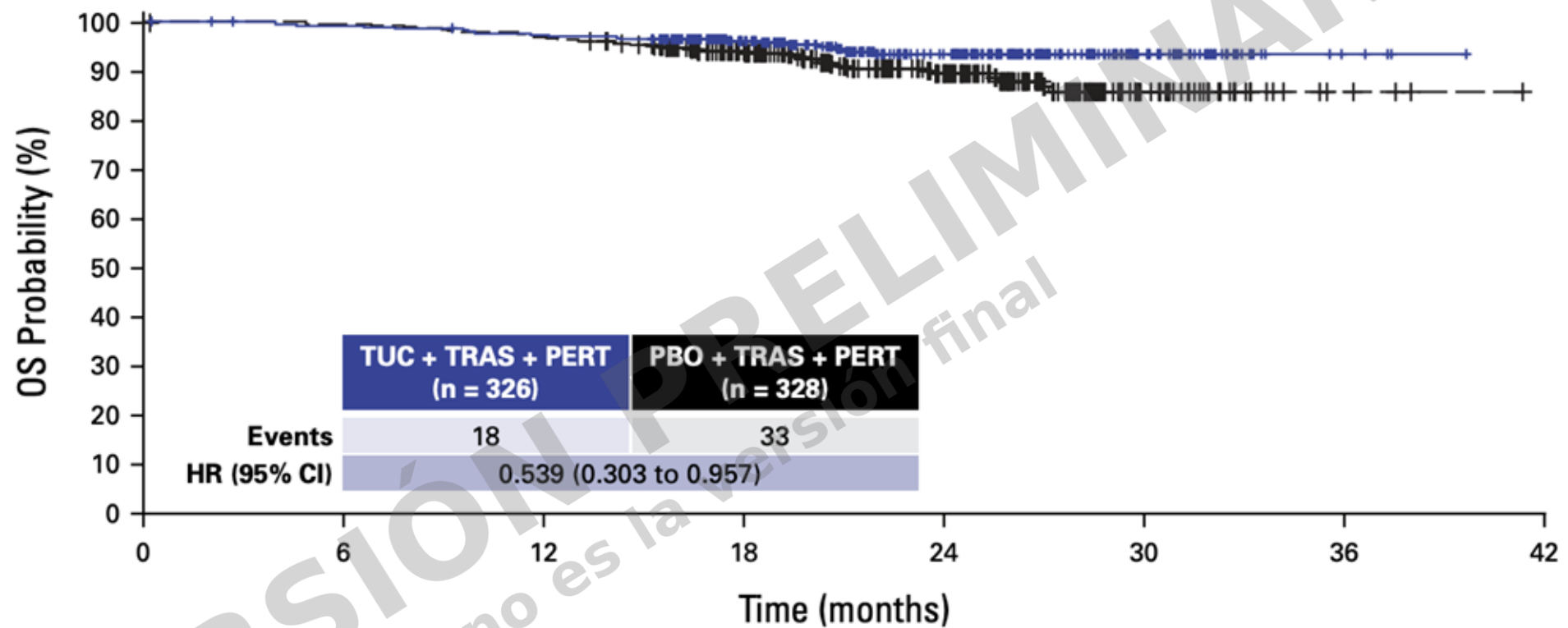
TUC + TRAS + PERT																
No. at risk	168	154	139	115	108	84	64	43	29	15	4	1	0	0	0	0
No. censored	0	9	11	14	15	24	37	57	70	82	91	94	95	95	95	95
PBO + TRAS + PERT																
No. at risk	176	153	137	113	107	81	66	35	25	12	6	4	1	1	0	0
No. censored	0	2	3	4	5	18	28	47	53	65	71	73	76	76	76	77

Entre las pacientes con enfermedad RRHH+ (tanto en el brazo de tucatinib como en el brazo control) sólo un 44% y 46% respectivamente usaron HT.

Análisis SLP por subgrupos



Resultados de SVG (aún inmaduros)



TUC + TRAS + PERT								
No. at risk	326	321	314	255	152	43	4	0
No. censored	0	3	4	59	156	265	304	308
PBO + TRAS + PERT								
No. at risk	328	326	317	249	151	41	4	0
No. censored	0	1	1	60	148	254	291	295

Eventos adversos

TEAE	TUC + TRAS + PERT (n = 326), No. (%)		PBO + TRAS + PERT (n = 324), No. (%)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any	323 (99.1)	138 (42.3)	313 (96.6)	79 (24.4)
Diarrhea	237 (72.7)	20 (6.1)	166 (51.2)	13 (4.0)
Nausea	108 (33.1)	3 (0.9)	76 (23.5)	3 (0.9)
ALT increased	92 (28.2)	44 (13.5)	23 (7.1)	2 (0.6)
AST increased	84 (25.8)	23 (7.1)	29 (9.0)	2 (0.6)
Arthralgia	67 (20.6)	2 (0.6)	75 (23.1)	1 (0.3)
Fatigue	67 (20.6)	2 (0.6)	41 (12.7)	4 (1.2)
Vomiting	64 (19.6)	1 (0.3)	45 (13.9)	1 (0.3)
Pruritus	62 (19.0)	0	58 (17.9)	0
Headache	61 (18.7)	0	57 (17.6)	0
Cough	60 (18.4)	0	45 (13.9)	0
Anemia	54 (16.6)	5 (1.5)	30 (9.3)	2 (0.6)
Upper respiratory tract infection	52 (16.0)	0	27 (8.3)	1 (0.3)
Pyrexia	51 (15.6)	0	28 (8.6)	0
Decreased appetite	45 (13.8)	1 (0.3)	22 (6.8)	1 (0.3)
COVID-19	44 (13.5)	1 (0.3)	41 (12.7)	0
Muscle spasms	44 (13.5)	0	40 (12.3)	2 (0.6)
Asthenia	43 (13.2)	1 (0.3)	41 (12.7)	2 (0.6)
Nasopharyngitis	39 (12.0)	0	38 (11.7)	0
Blood creatinine increased	38 (11.7)	2 (0.6)	9 (2.8)	0
Rash	38 (11.7)	0	33 (10.2)	0
Pain in extremity	37 (11.3)	0	31 (9.6)	1 (0.3)
Weight decreased	37 (11.3)	2 (0.6)	28 (8.6)	1 (0.3)
Myalgia	36 (11.0)	2 (0.6)	31 (9.6)	0
Constipation	35 (10.7)	0	34 (10.5)	0
Back pain	34 (10.4)	0	39 (12.0)	1 (0.3)
Dizziness	32 (9.8)	0	34 (10.5)	1 (0.3)
Hypertension	16 (4.9)	6 (1.8)	36 (11.1)	14 (4.3)

Los eventos adversos grado ≥ 3 ocurrieron en el **42,3%** con tucatinib y **24,4%** con placebo.

Las interrupciones definitivas del tratamiento por EA ocurrieron en 13,8% del brazo de tucatinib (principalmente por diarrea y alteraciones hepáticas).

Conclusiones de los autores

En el análisis primario del estudio HER2CLIMB-05, la adición de tucatinib al mantenimiento con trastuzumab y pertuzumab produjo una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico que habían completado la terapia de inducción sin progresión.

El beneficio fue consistente en todos los subgrupos evaluados, independientemente del estado de receptores hormonales o de la presencia de metástasis cerebrales.

El perfil de seguridad fue consistente con el conocido para tucatinib, trastuzumab y pertuzumab, sin identificarse nuevas señales de toxicidad.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran la exclusión de pacientes con progresión durante la inducción, la ausencia de crossover, el bajo uso de terapia endocrina en pacientes RH positivos y la inmadurez de los datos de supervivencia global al momento del análisis.

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 RRHH+/HER2+, el estudio PATINA (N Engl J Med 2026; 394:451) es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, que evaluó el agregado de palbociclib al mantenimiento con terapia anti-HER2 y endócrina en pacientes con CM RRHH+/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; si recibieron RT 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 v/o 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).

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. La mediana de edad fue 53,4 años; el 99,4% fueron mujeres y el 61,8% eran postmenopáusicas. 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; $p = 0,02$). 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%). 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.

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).

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%). 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).

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, 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).

Se aleatorizaron 654 pacientes 1:1 a tucatinib 300 mg vía oral dos veces al día + trastuzumab/pertuzumab cada 21 días vs. placebo + trastuzumab + pertuzumab.

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 RRHH+, 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. El 52,6% tenía enfermedad RRHH+ y el 47,4% RRHH-. El 12,4% presentaba metástasis cerebrales al inicio. El 56,0% tenía enfermedad visceral. El 27,2% había recibido terapia sistémica (neo)adyuvante previa, incluyendo terapia anti HER2 en el 71%. 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. 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. El beneficio en SVLP fue consistente en todos los subgrupos prespecificados. En pacientes RRHH- la mediana de SVLP fue 24,9 vs. 12,6 meses (HR 0,554; IC95% 0,403-0,761); en pacientes RRHH+ 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 endocrina concomitante, lo que limita la interpretación del beneficio de tucatinib en este subgrupo.

En el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales basales, la SVLP en SNC fue mayor con tucatinib 8,5 vs. 4,3 meses (HR 0,719; IC95% 0,406-1,273) destacando que se trata de un subgrupo pequeño de pacientes y el 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). La mediana de SVG no fue alcanzada en ningún brazo (HR 0,539; IC95% 0,303-0,957).

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 discontinuación de tucatinib por EA ocurrió en el 13,5% de las pacientes, siendo los eventos hepáticos la causa más frecuente (7,7%).

En base a los resultados del estudio PATINA, consideramos que el agregado de palbociclib como terapia de mantenimiento junto al tratamiento anti-HER2 y la terapia endocrina en pacientes con enfermedad RRHH+/HER2+, luego de una inducción con THP, sin progresión de la enfermedad, constituye una opción a considerar, dado el beneficio clínico y estadísticamente significativo en SVLP mediana (SVLP mediana 44,3 vs 29,1 meses, diferencia de 15 meses). Este beneficio deberá balancearse con la toxicidad asociada, principalmente hematológica y la preferencia de la paciente.

Respecto al mantenimiento con tucatinib, el beneficio observado en pacientes tienen RRHH- y no progresan a una inducción con THP (SVLP mediana 24,9 vs. 12,6 meses; diferencia de 12,3 meses) también permite considerarlo como una opción, teniendo en cuenta el perfil de toxicidad digestiva y hepática. En pacientes RRHH+, si bien también se observó beneficio (SVLP mediana 25,0 vs. 18,1 meses), su interpretación está limitada porque solo el 44-46% recibió terapia endocrina concomitante.

Se aguardan los resultados maduros de SVG de ambos estudios para establecer una recomendación definitiva sobre la intensificación del mantenimiento post-inducción con THP.