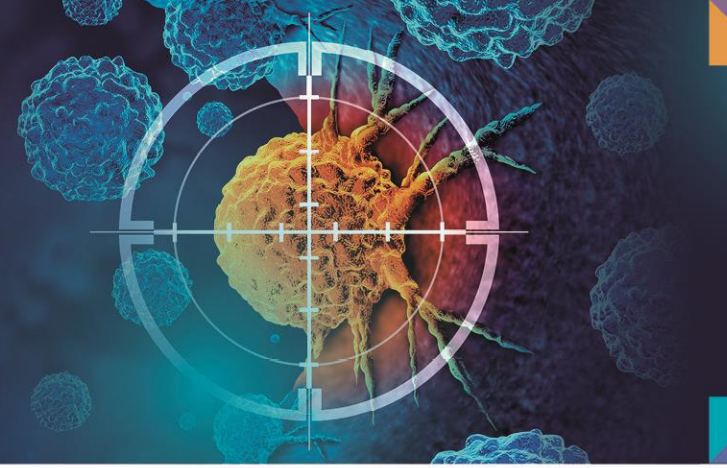
XVIII SIMPOSIUM
BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA
MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER



Cáncer de mama Her2+: ¿hasta dónde podemos desescalar en enfermedad precoz?

Laura Corvo Félix

Complejo Asistencial de Zamora, Oncología Médica

Índice

Introducción
- Fundamento de la desescalada

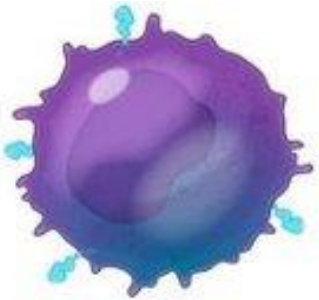
Desescalada en QT
- Adyuvancia
- Neoadyuvancia
- Post- neoadyuvancia

Desescalada en antiHer2

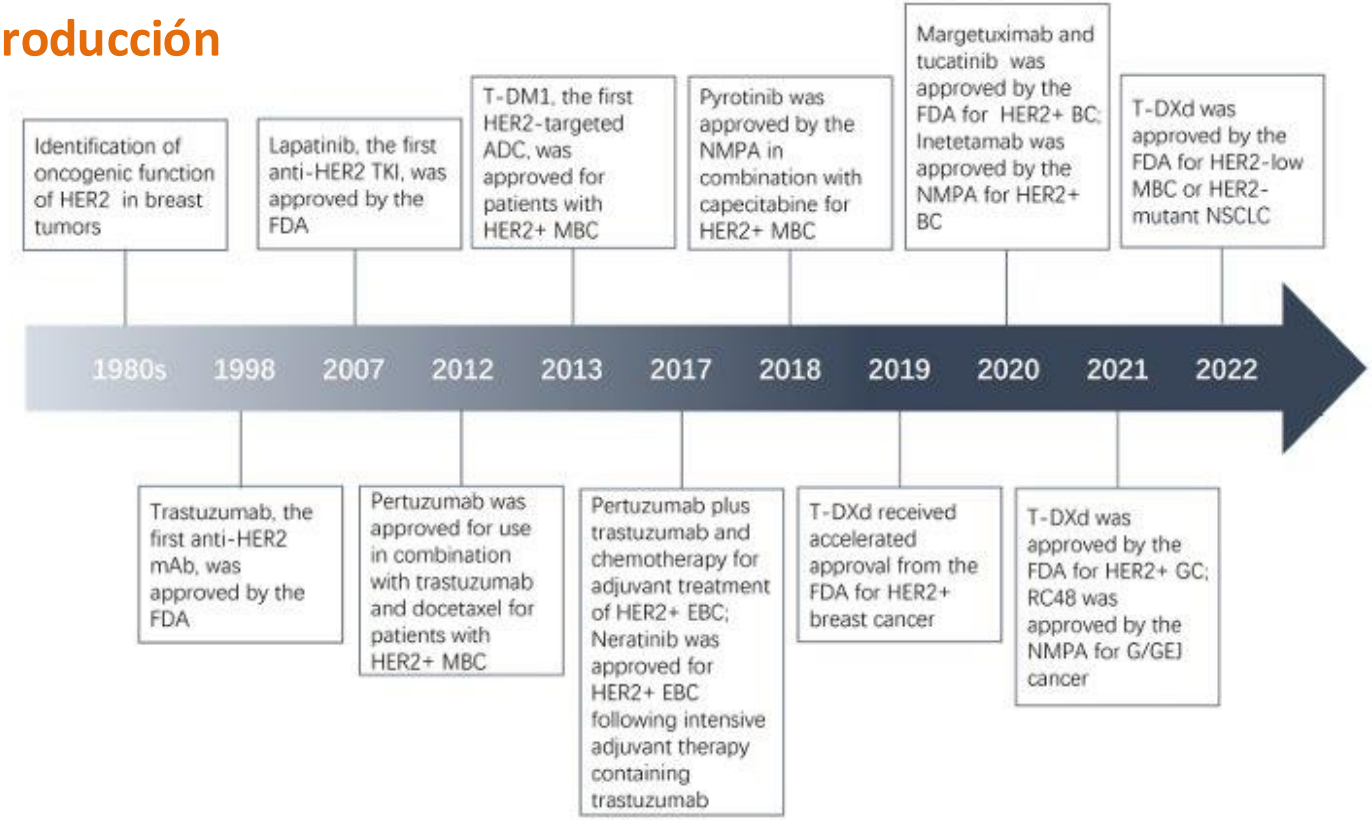
Desescalada guiada por biomarcadores

Conclusiones

Introducción



Introducción



Introducción

Enfermedad Her2 precoz:

Intención curativa

Balance entre PRONÓSTICO Y TOXICIDAD.

- Alto riesgo: ADELANTARSE. Uso precoz de los ADC.
- Reto de reducir la toxicidad sin comprometer la SLE en pacientes con estadios precoces o menor riesgo.

T1N0

- Cirugía + Adyuvancia

T2-4N0/N+

- Neoadyuvancia + Cirugía + Adyuvancia según respuesta



Desescalada en QT

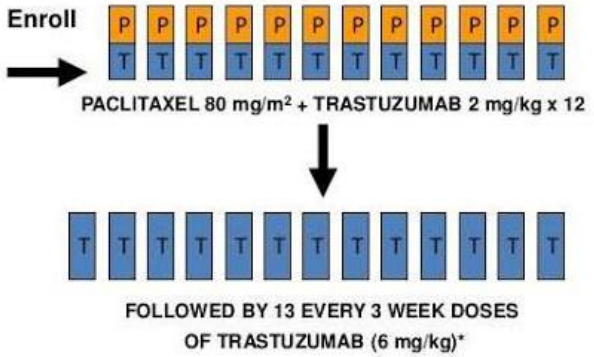
Desescalada en quimioterapia: ADYUVANCIA

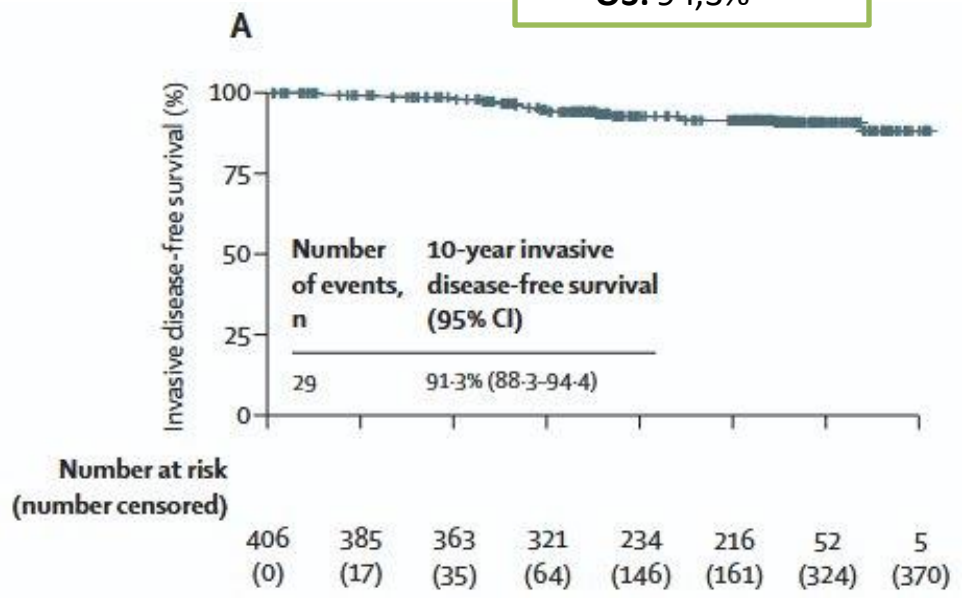
Datos a 10 años
- **iDFS:** 91,3%
- **BCSS:** 98,8%
- **OS:** 94,3%

APT

Fase II (no aleatorizado)

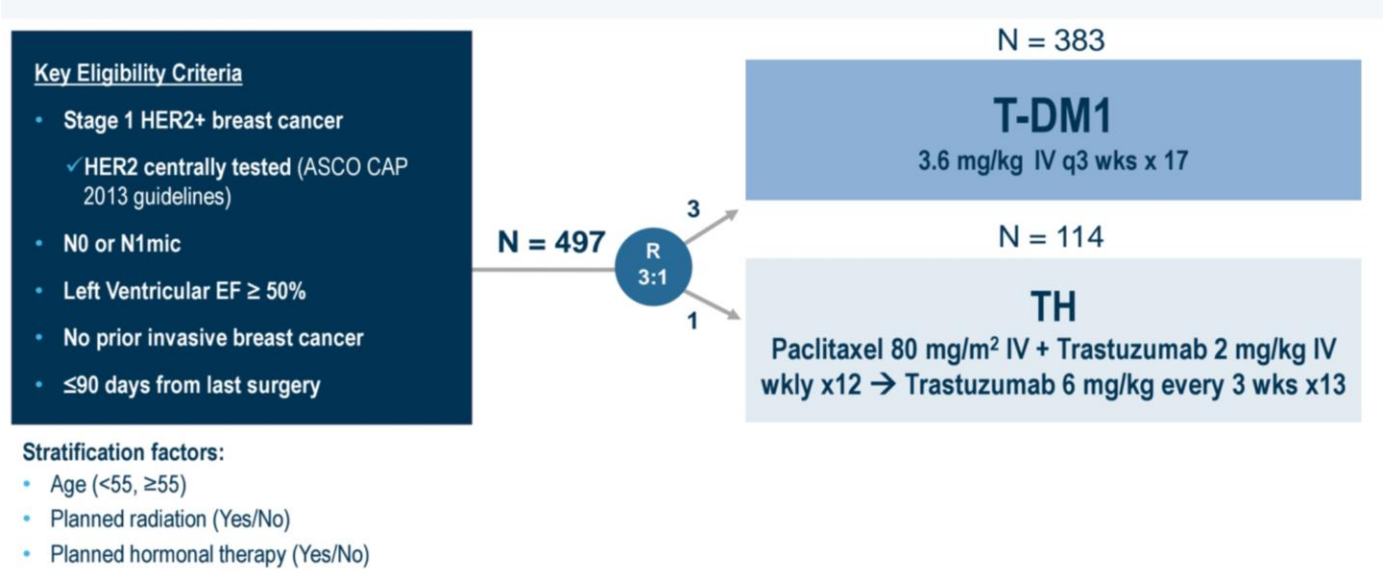
Hasta 3cm, N0 (50%>1cm)





Desescalada en quimioterapia: ADYUVANCIA

ATEMPT: T-DM1 adyuvante en estadio I



Desescalada en quimioterapia: ADYUVANCIA

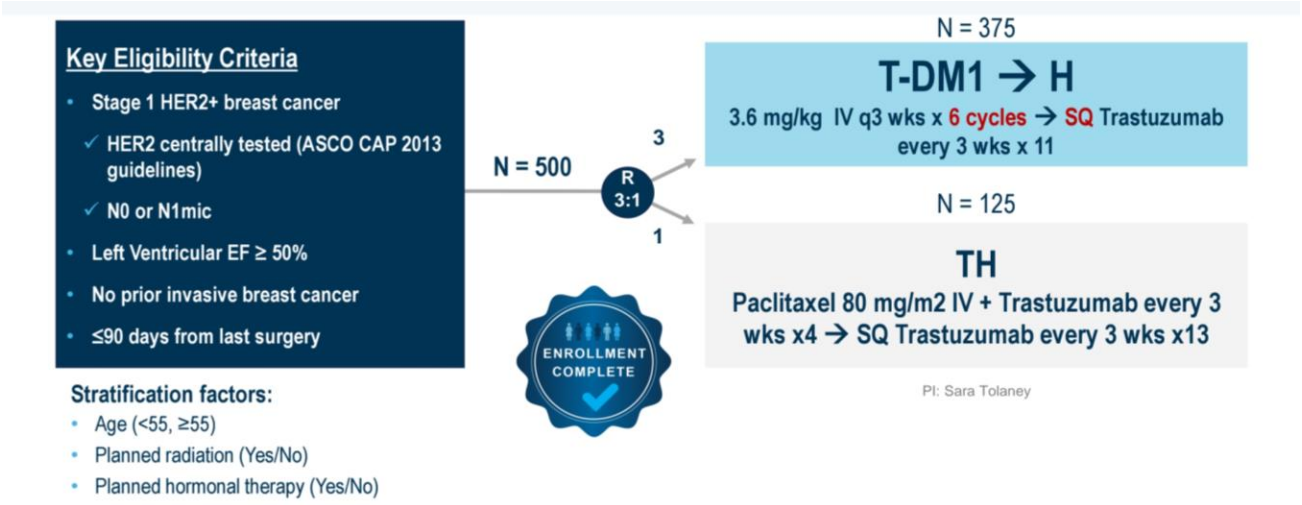


Clinically Relevant Toxicity	T-DM1 (n = 383) N (%)		TH (n = 114) N (%)
Grade ≥3 non-hematologic toxicity	37 (10%)		13 (11%)
Grade ≥ 2 neurotoxicity	42 (11%)		26 (23%)
Grade ≥4 hematologic toxicity	4 (1%)		0 (0%)
Febrile neutropenia	0 (0%)		2 (2%)
Any toxicity requiring dose delay	106 (28%)		30 (26%)
Any toxicity requiring early discontinuation	67 (17%)		7 (6%)
Total	176 (46%)	p=0.91	53 (46%)

Desescalada en quimioterapia: ADYUVANCIA

ATEMPT 2.0

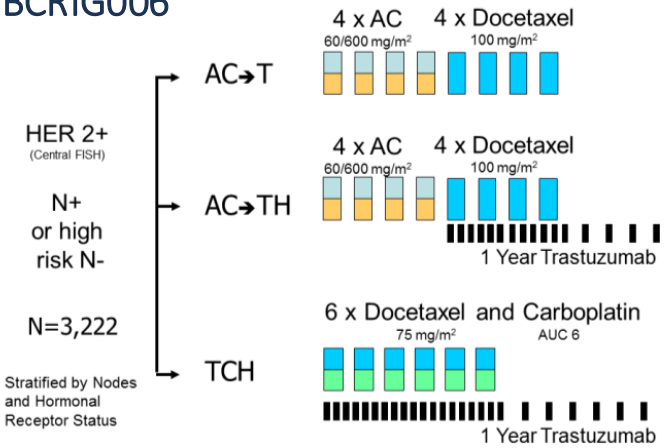
Solo 6 ciclos TDM-1



Desescalada en quimioterapia: ADYUVANCIA

Omisión de las antraciclinas: opción consolidada

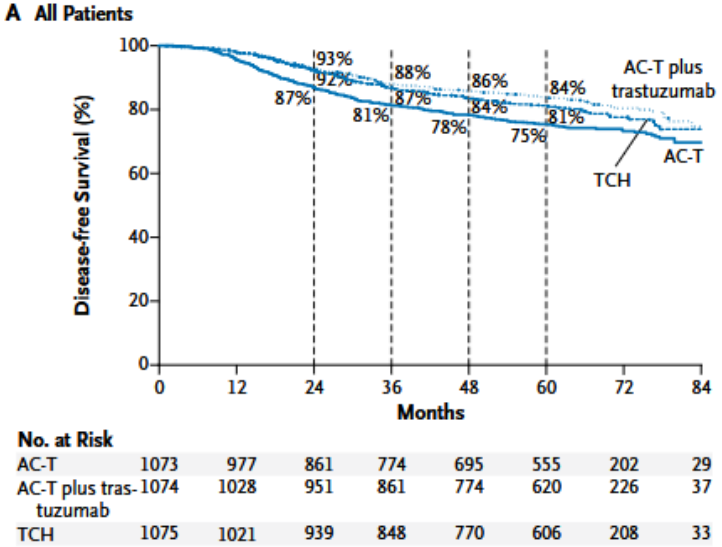
- BCRIG006



Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer

Authors: Dennis Slamon, M.D., Ph.D., Wolfgang Eiermann, M.D., Nicholas Robert, M.D., Tadeusz Pienkowski, M.D., Miguel Martin, M.D., Michael Press, M.D., Ph.D., John Mackey, M.D., +16, for the Breast Cancer International Research Group* Author Info & Affiliations

Published October 6, 2011 | N Engl J Med 2011;365:1273-1283 | DOI: 10.1056/NEJMoa0910383 | VOL. 365 NO. 14



Slamon, M.D., N Engl J Med 2011;365:1273-1283

Desescalada en quimioterapia: NEOADYUVANCIA

Omisión de las antraciclinas en neoadyuvancia

La base: **TRYPHAENA**, resultados brazo C sin antraciclinas.

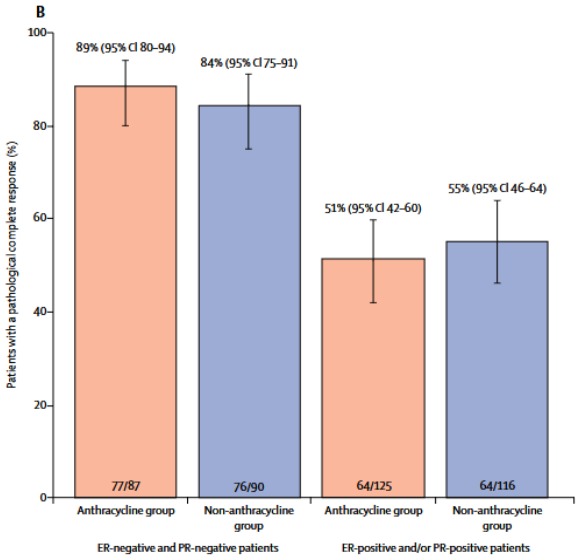
Estándar: TCHP x6

TRAIN-2

Fase 3

EFS 92.7% vs. 93.6% (sin beneficio de antraciclinas)

Menor toxicidad cardíaca y neutropenia.



van Ramshorst M, vThe Lancet Oncology, 2018; 19, 1630-1640

Desescalada en quimioterapia: NEOADYUVANCIA

HELEN-006 Fase III
aleatorizado Her2 estadios II- III

Nabpaclitaxel semanal /docetaxel- carboplatino

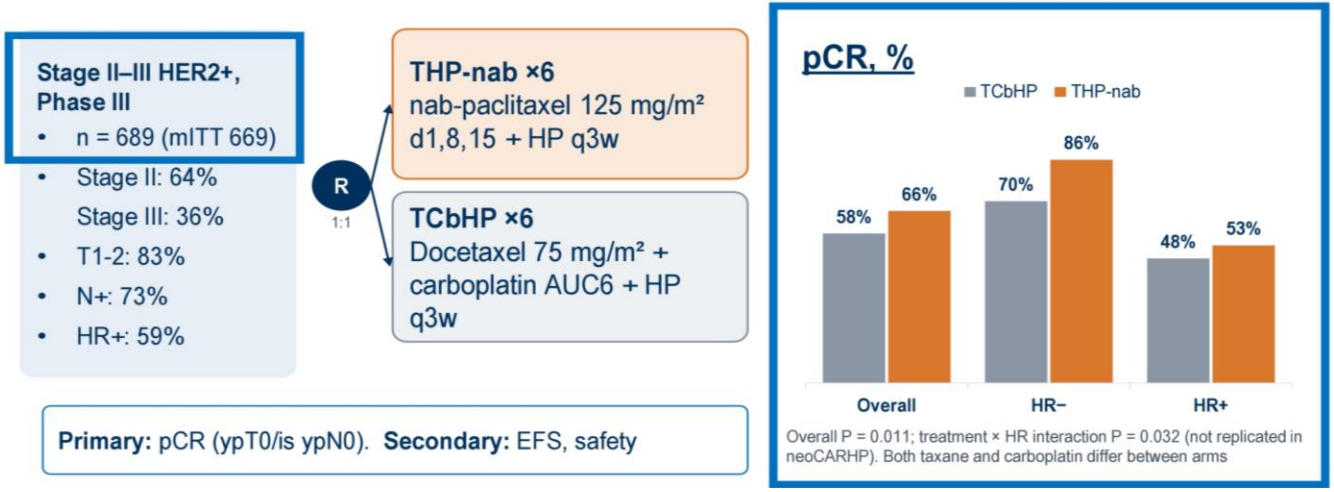
Mayor tasa de pCR en grupo nabpaclitaxel (66 % vs 58)

Mayor beneficio en RH - (86 >70 %) que RH + (53 > 48 %)

Menos EA >3 hematológicos y digestivos

Más neuropatía ≥3 (13 > 2 %).

*Neoadyuvancia **sin platino:*** al menos igual de eficaz en pCR. Pendientes resultados en supervivencia.



Chen XC,HELEN-006. Lancet Oncol. 2025 Jan;26(1):27-36.

Desescalada en quimioterapia: NEOADYUVANCIA

- HER2 3+ mejor que 2+ amp
- Paclitaxel semanal mejor que docetaxel

CompassHer2-pCR 2175 pts HER2+

12 semanas taxano + trastuzumab + pertuzumab

91% IIA-B disease (8% IIIA)

44% pCR:

- 64 % en RH-
- 32% en RH+

Stage II–IIIA HER2-pos

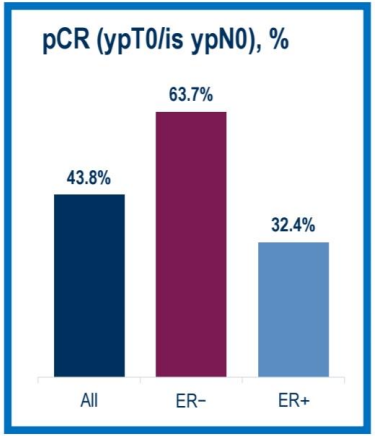
- n = 2,175
- cT2–3 N0 or cT1–3 N1–2

- ER−neg - 781 · ER+ - 1,394

- T2: 75%
- N+: 46%
- Stage II: 91%

THP ×4
Weekly paclitaxel ×12 or docetaxel q3w ×4
→ surgery

- pCR: HP to 1 year (+ET), no more chemo
- RD: standard escalation



Independent predictors

- ER ≤70% and PR ≤10%
- HER2 IHC 3+ (OR ~6)
- Weekly paclitaxel > docetaxel (not randomised)
- HER2DX high/medium vs low: pCR 68%/67% vs 19% (n=569)
- sTILs: adjusted OR 1.26 per 10 points (GS1-04; the ≥10% OR 1.93 is univariable)
- T/N stage: no independent association in most analyses (cT3 lower in ER−)

Primary: 3-yr RFS after pCR (pending). **Secondary:** pCR and predictors

Tung N, EA1181/CompassHER2 pCR. J Clin Oncol. 2026 Oct 20;44(30):2919-2928.

Desescalada guiada por respuesta

- La neoadyuvancia como "ensayo" paciente a paciente
- La respuesta patológica es uno de los mejores factores pronósticos.
- Utilizar la respuesta para guiar la desescalada post- neoadyuvancia.

Desescalada guiada por respuesta

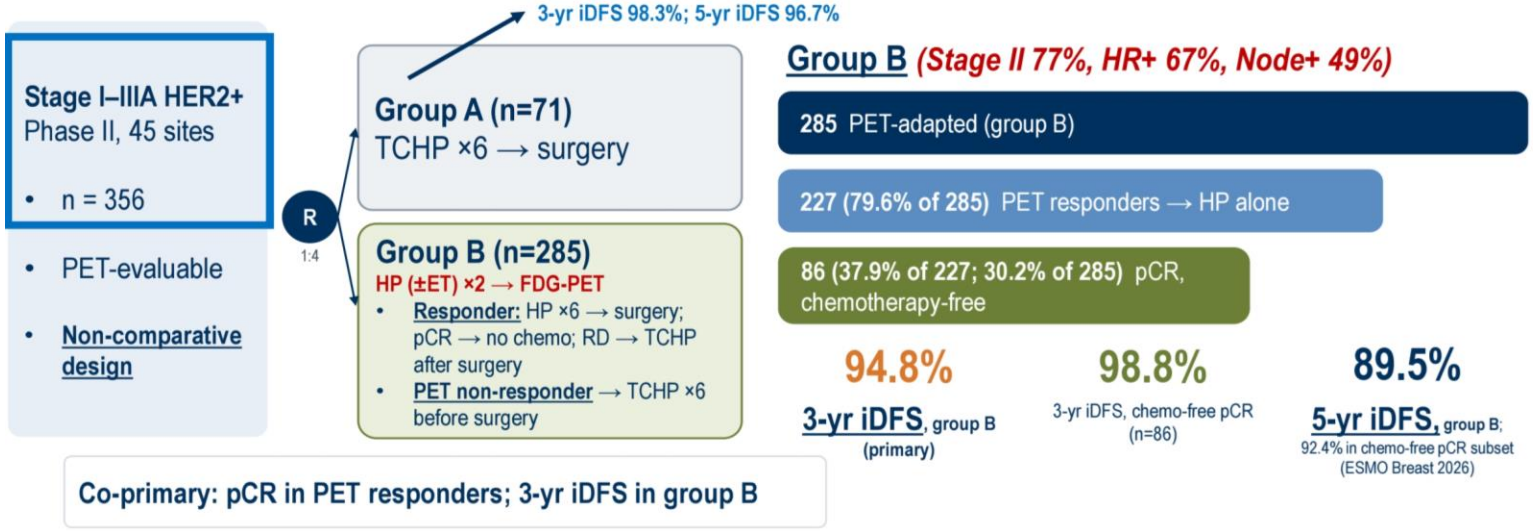
PHERGain

Omitir quimioterapia según PET

OJO: 30% de las pacientes del grupo experimental no recibió QT.

El resto recibió TCHP de rescate tras PET.

En los pacientes "respondedores" del brazo B, la **iDFS** a 3 años fue del **99%** (sin haber recibido QT).
Brazo A: iDFS de 98% a 3 años.
** Datos inmaduros.



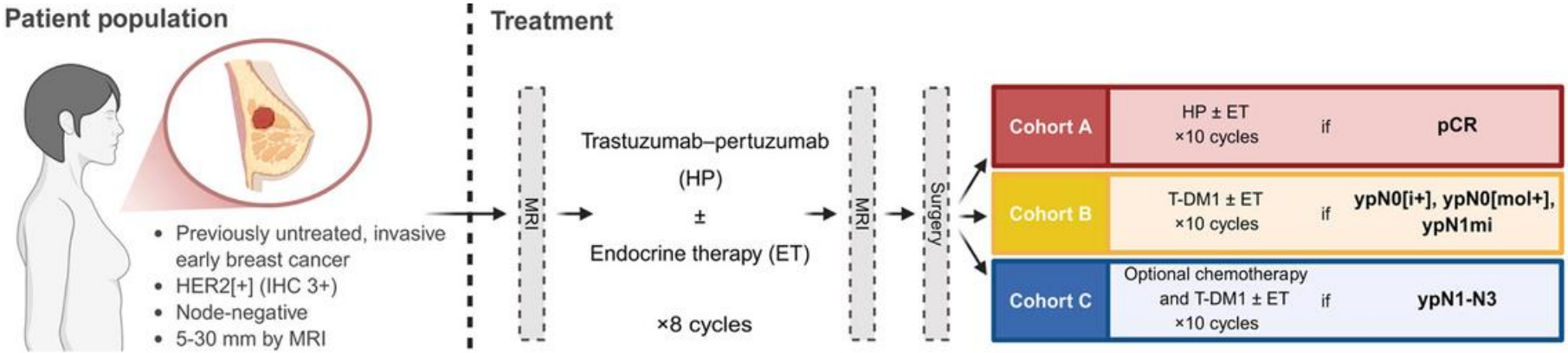
*Pérez-García J, **(PHERGain)**The Lancet, 2024; 403, 1649-1659*

Desescalada guiada por respuesta

PHERGAIN- 2

Evitar por completo QT en pacientes que responden a neoadyuvancia con doble bloqueo.

pCR rate **59.6%**
HR[−] 63.0%
HR[+] 58.3%



Desescalada guiada por respuesta

Adaptar QT según la respuesta en RM mantiene una alta EFS y reduce la carga de tratamiento.
Selección: NO aleatorización

OJO: 50% de las CR en RM tenían enfermedad residual en las pacientes con RH +

TRAIN 3 Ensayo fase 2

RM de mama para personalizar y acortar la quimioterapia (TCHP).

A los 3 ciclos: si RC radiológica pasan a Qx.

Stage II–III
HER2+
Phase II, 43 Dutch hospitals

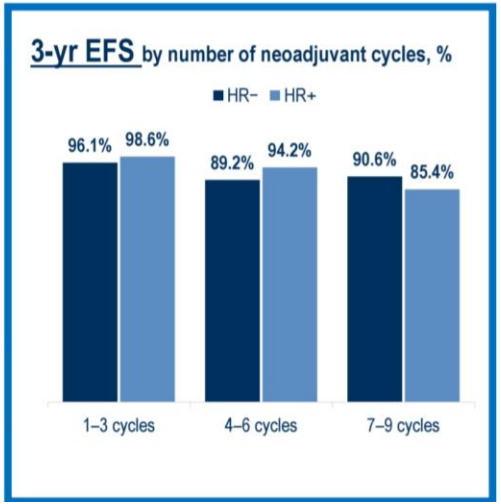
n = 467
T2/T3: 87%
N+: 60%
Stage II: 69%
HR− 235 ·
HR+ 232

→

Wkly Pac (d1, d8 q 21 d) + 3weekly Carbo + HP, up to 9 cycles
Breast MRI every 3 cycles

- Radiological CR → surgery
  - pCR → HP to 1 year
  - RD → complete 9 cycles of chemo → T-DM1 ×14

Primary: 3-yr EFS, separately by HR status



92%
3-yr EFS overall (HR− 92.2%, HR+ 92.0%)

36% / 29%
early surgery after ≤3 cycles (HR− / HR+)

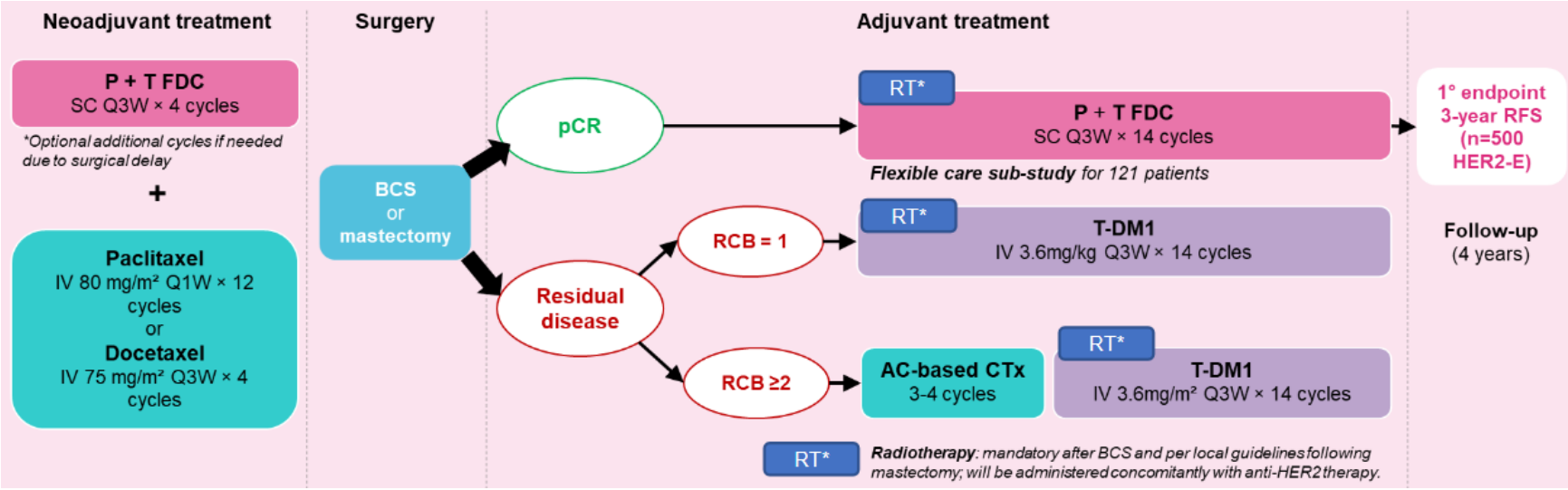
87% vs 53%
rCR → pCR concordance, HR− vs HR+

8→33%
grade ≥2 neuropathy, 1–3 vs 7–9 cycles

Desescalada guiada por respuesta

Ensayo **Decrescendo**

Desescalado de quimioterapia en T1-3 N0 que alcanzan pCR tras neoadyuvancia con paclitaxel y doble bloqueo.



Debien V, DECRESCENDO Future Oncol. 2023 Aug;19(24):1655-1667.

Desescalada en terapias anti-Her2



Optimización de terapias antiHer2

Necesidad de doble bloqueo en adyuvancia

APHINITY

Beneficio prácticamente nulo en N0

Cirugía

Pacientes HER2+ EBC, sin terapia previa para CM; N1 o N0 > 1 cm o 0.5-1 cm de alto riesgo*
(N = 4805)

QT con taxano‡ + Trastuzumab 6 mg/kg IV + **Pertuzumab** 420 mg IV Q3W† (n = 2400)

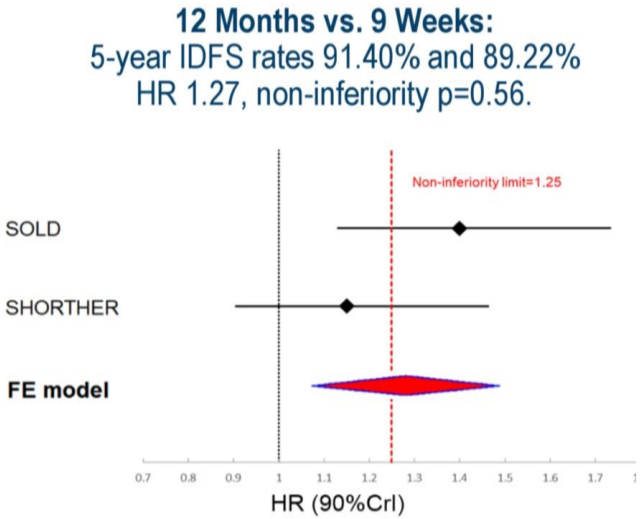
QT con taxano‡ + Trastuzumab 6 mg/kg IV + **Placebo** (n = 2405)

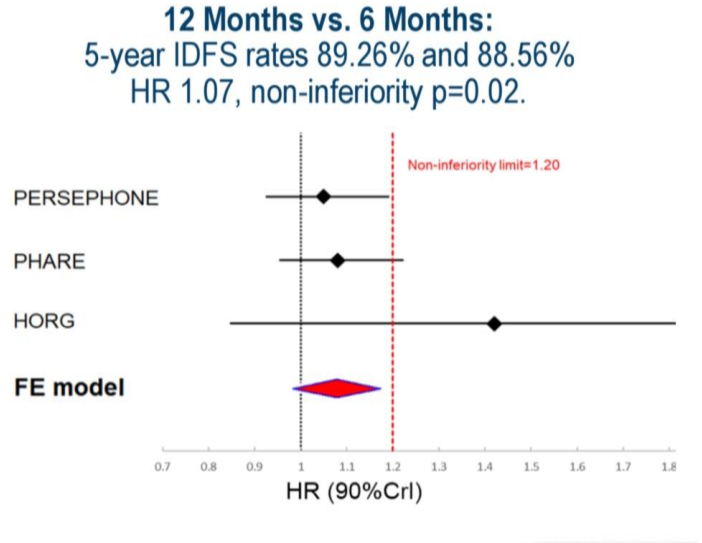
*Patients N0 were no longer eligible following protocol amendment after 3655 patients were randomized. Treatment started within 8 wks of surgery. ‡Standard anthracycline or nonanthracycline (TCH) regimens were allowed. .

Optimización de terapias antiHer2

Disminuir la duración de trastuzumab adyuvante: Metanálisis

***6 meses** de trastuzumab adyuvante es una opción para pacientes con bajo riesgo de recurrencia que reciben trastuzumab en monoterapia*



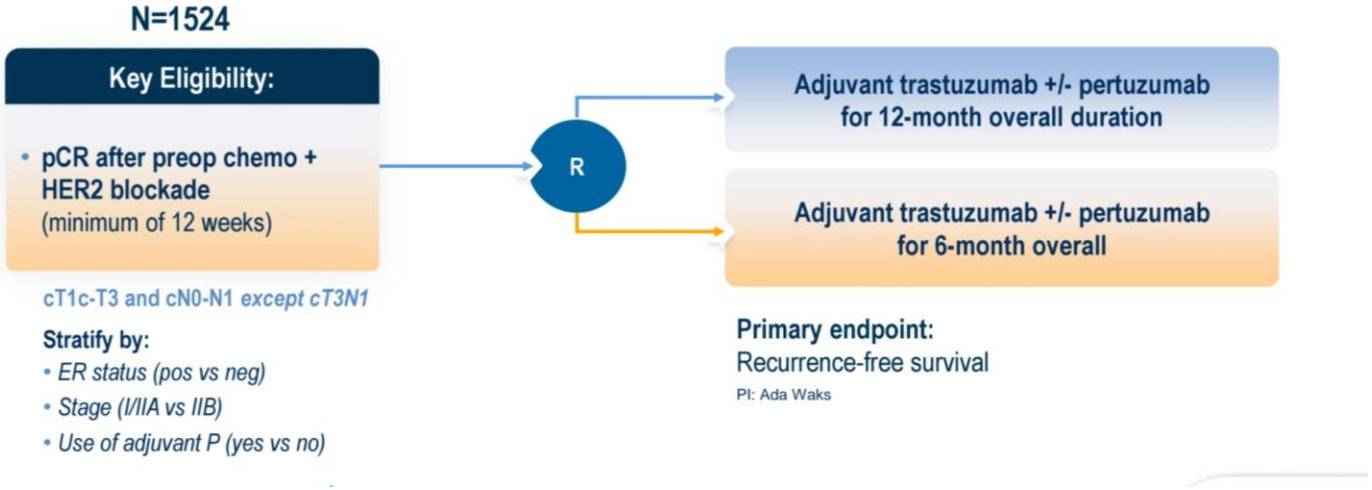


Earl HMet al. BMJ Oncol. 2025 Jun 20

Optimización de terapias antiHer2

ShortStop-HER2 *Recortar tratamiento post- neoadyuvancia*

Menor duración de adyuvancia en post- neoadyuvancia para pacientes con pCR.





Desescalada guiada por biomarcadores

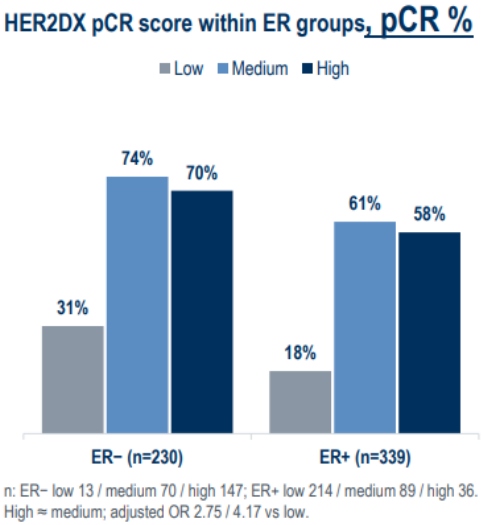
Desescalada guiada por biomarcadores y firmas genómicas

Her2Dx. Test genómico específico para HER2+.

- 27 genes de 4 módulos: infiltrado inmune, proliferación, expresión luminal y amplicón HER2.

- Herramienta Predictiva + Pronóstica:
  - **HER2DX Risk Score:** Identifica pacientes de riesgo "ultra-bajo" a largo plazo, candidatas a desescalar tratamiento.
  - **HER2DX pCR Score:** probabilidad matemática de respuesta patológica completa a la neoadyuvancia.

- Validación prospectiva en ensayos de NA como en **CompassHER2-pCR.**

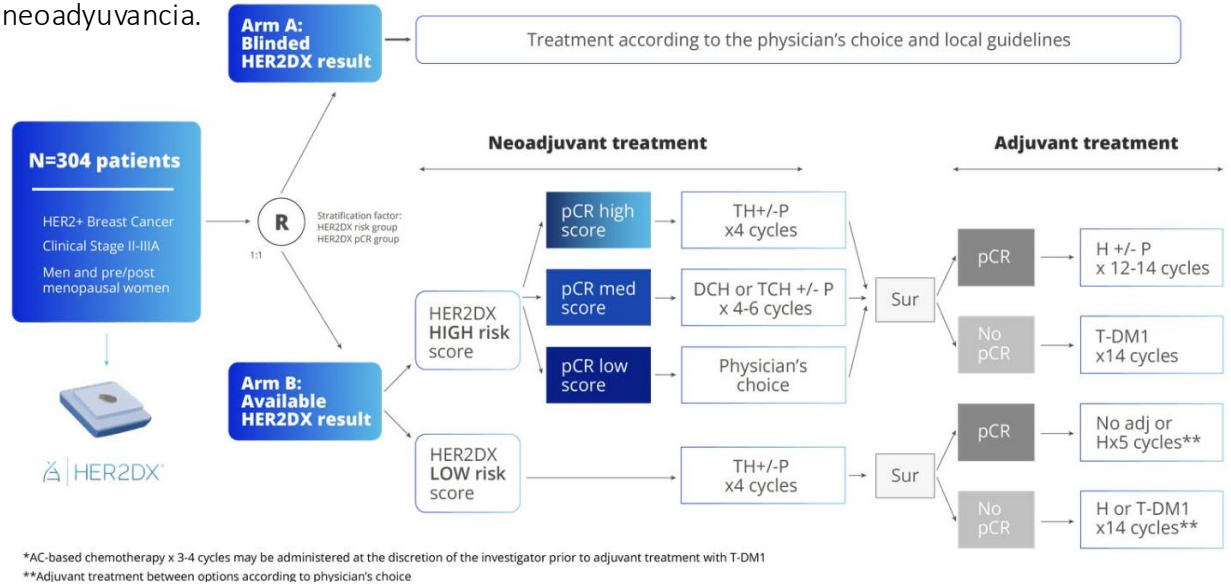


Desescalada guiada por biomarcadores y firmas genómicas

DEFINITIVE.

Estudio prospectivo.

Her2Dx para definir esquema en neoadyuvancia.

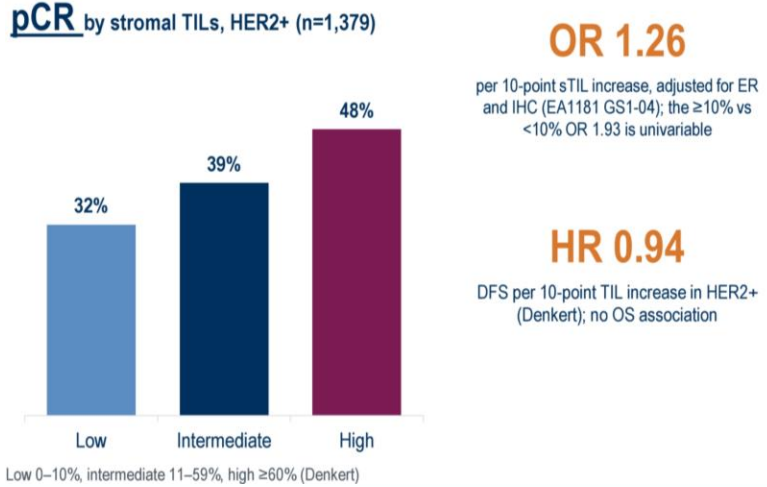


Desescalada guiada por biomarcadores y firmas genómicas

TILS

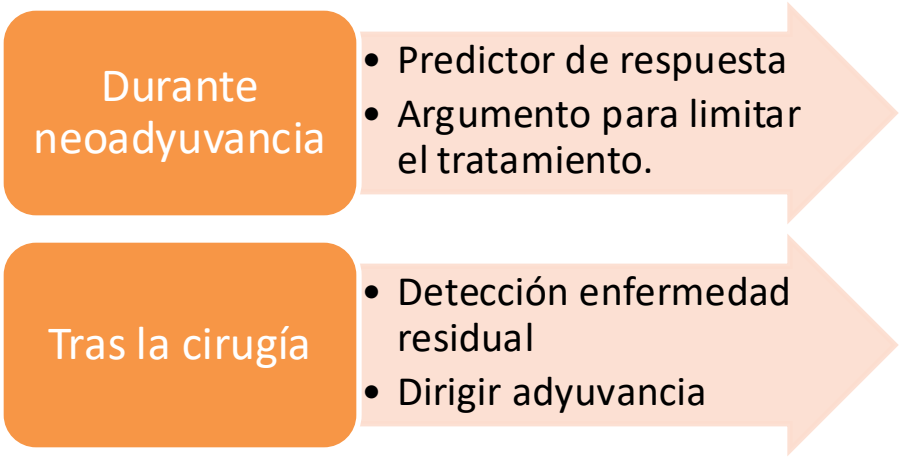
- Cuantificación **visual** de la respuesta inmunitaria en la biopsia mediante tinción estándar de hematoxilina-eosina (H&E).
- **Accesibilidad:** universal, de bajo coste y aplicación inmediata.
- Altos niveles de TILs se asocian con altas tasas de pCR en neoadyuvancia, incluso con esquemas de QT reducidos o utilizando exclusivamente doble bloqueo anti-HER2.

Utilidad: un biomarcador más…



ctDNA

- Empleado en ensayos de neo y de adyuvancia: se integra la monitorización del ctDNA en sangre periférica.
- Correlación entre un aclaramiento rápido del ctDNA con terapias anti-HER2 y la posibilidad omitir QT.
- Persistencia de ctDNA poscirugía: guía para intensificar el tratamiento.



Conclusiones

- La desescalada debe preservar la eficacia, la intención curativa es la premisa de partida.
- Seguir desescalando en quimioterapia .
- Implementación progresiva de biomarcadores:
  - La biología tumoral es tan importante como el estadio.
  - Para desescalar y para escalar

Muchas gracias por vuestra atención

