
HER2+
¿T-DXd para todos los platos o a la carta?
Cáncer de mama HER2 positivo avanzado: el arte de elegir el mejor menú terapéutico.
Carmen Hinojo
H.U. Marqués de Valdecilla
T-DXd
Porque no todas las pacientes necesitan la misma receta.

¿Cuál es el plato favorito de los españoles?

6.029 entrevistas para resolver esta duda gastronómica



1. Tortilla de patatas

62,7 %

70% con cebolla



2. Paella

61,1 %



Hornazo

Gil o la Industrial



Patatas meneás

Bar La Fragua, Salamanca

Centro de Investigaciones Sociológicas. (2026). Turismo y gastronomía (III) (Estudio nº 3521)


MENÚ DEL DÍA
1
Plato tradicional: Esquema CLEOPATRA
2
¿Podemos mejorar el plato cambiando los ingredientes? Mantenimiento
3
Nuevo plato estrella: Trastuzumab-deruxtecan
4
Sugerencias del chef

CÓMO HA CAMBIADO EL ESCENARIO EN EL ÚLTIMO AÑO

De un menú único a una carta con cinco platos

2012

CLEOPATRA: THP estándar 1L

2022

DESTINY-B03: T-DXd desplaza a T-DM1 en 2L

Jun 2025

DESTINY-B09: T-DXd + P supera a THP en SLP

Dic 2025

HER2CLIMB-05 (tucatinib) en SABCS

Jun 2026

FDA aprueba **palbociclib + anti-HER2 + HT de mantenimiento (PATINA)**

Sep 2026

EMA aprueba **T-DXd + P en 1L**

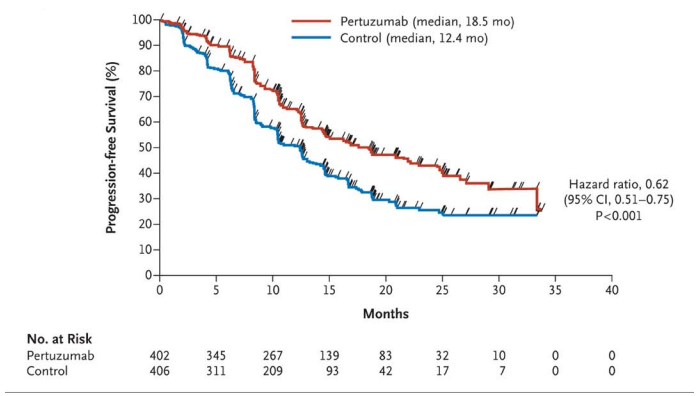
Baselga J. NEJM 2012 · Cortés J. NEJM 2022 · Tolaney SM. NEJM 2026 · FDA 15/12/2025 y 24/06/2026 · EMA 01/09/2026

CLEOPATRA, una receta difícil de superar

Supervivencia libre de progresión

18,5 m

vs 12,4 m T-H
HR 0,62 (0,51–0,75)
p<0,001



16%

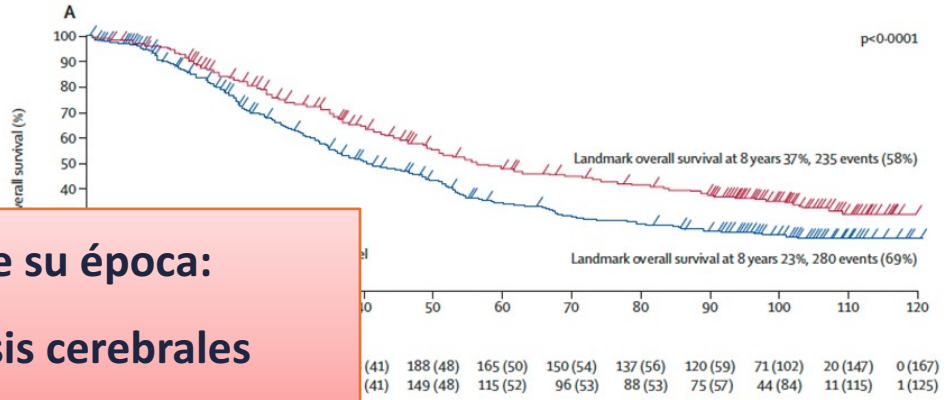
vs 10% T

libres de
progresió
años

Supervivencia global

57,1 m

vs 40,8 m T-H
HR 0,69 (0,58–0,82)
Δ +16,3 meses



Limitaciones de su época:

- **sin metástasis cerebrales**
- **sin TE de mantenimiento**

EA grado ≥3 con THP: neutropenia 48,9% · neutropenia febril 13,8% · leucopenia 12,3% · **diarrea 7,9%**

Baselga J et al. NEJM 2012 · Swain SM et al. Lancet Oncol 2020

2. Mejorar el plato tradicional cambiando un ingrediente

La misma inducción con THP; lo que cambia es el mantenimiento

HER2CLIMB-05

+ tucatinib

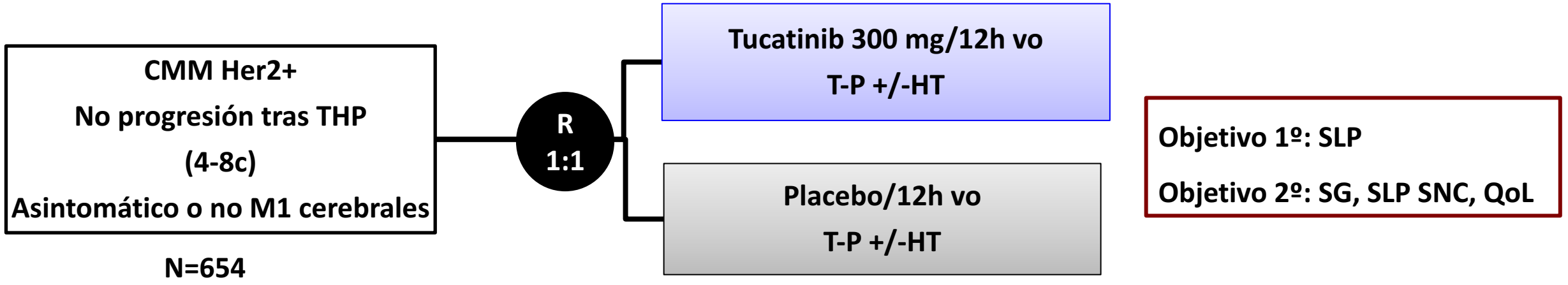
Añadido a trastuzumab + pertuzumab ± hormonoterapia

PATINA · AFT-38

+ palbociclib

Añadido a trastuzumab ± pertuzumab + hormonoterapia · solo RH+

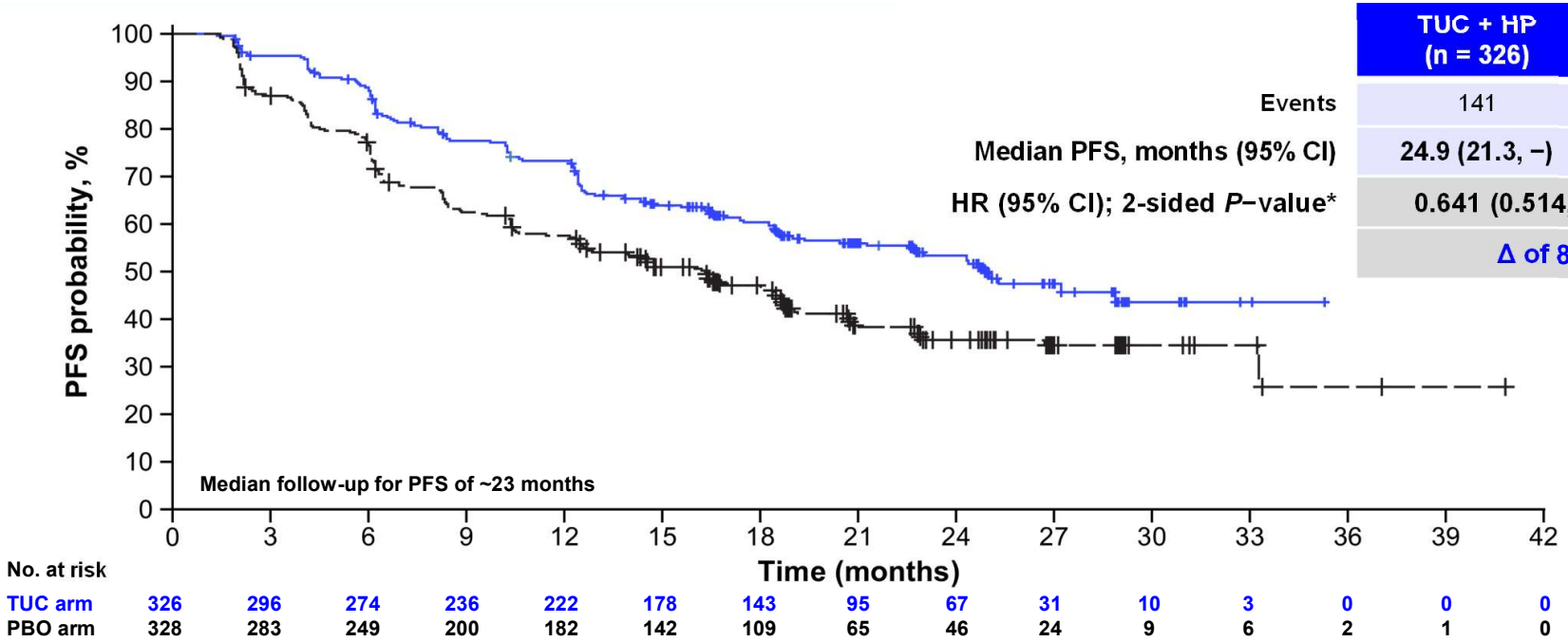
HER2CLIMB-05: fase 3, randomizado, doble ciego con tucatinib versus placebo con trastuzumab-pertuzumab de mantenimiento con CMM HER2+



- 50% RE+ ⇒ 44% recibe HT
- 12% M1 cerebrales, asintomáticas
- 70% M1 de *novo*

Hamilton, E. et al. SABCS 2025

Añadir tucatinib al mantenimiento de 1L, ↑ SLP por encima de los 2 años



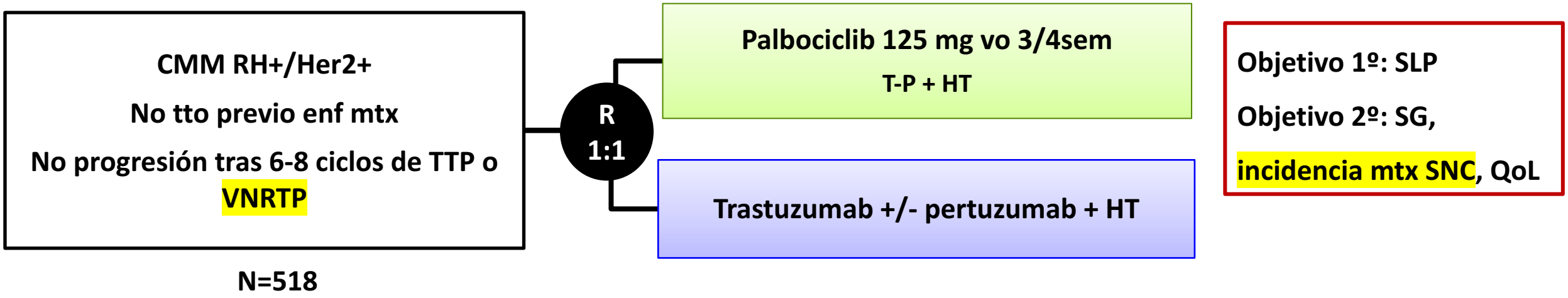
	TUC + HP (n = 326)	PBO + HP (n = 328)
Events	141	191
Median PFS, months (95% CI)	24.9 (21.3, –)	16.3 (12.6, 18.7)
HR (95% CI); 2-sided *P*–value*	0.641 (0.514, 0.799); < 0.0001	
	Δ of 8.6 months	

Tucatinib ↑ SLP, independientemente del status de RH, aunque el beneficio parece mayor en RH-

- 73% diarrea
- Náuseas 33%
- Mayoría G1-2

Hamilton, E. et al. SABCS 2025

¿Qué aporta palpociclib al antiher2-HT en CMM RH+/HER2 positivo?. PATINA AFT-38

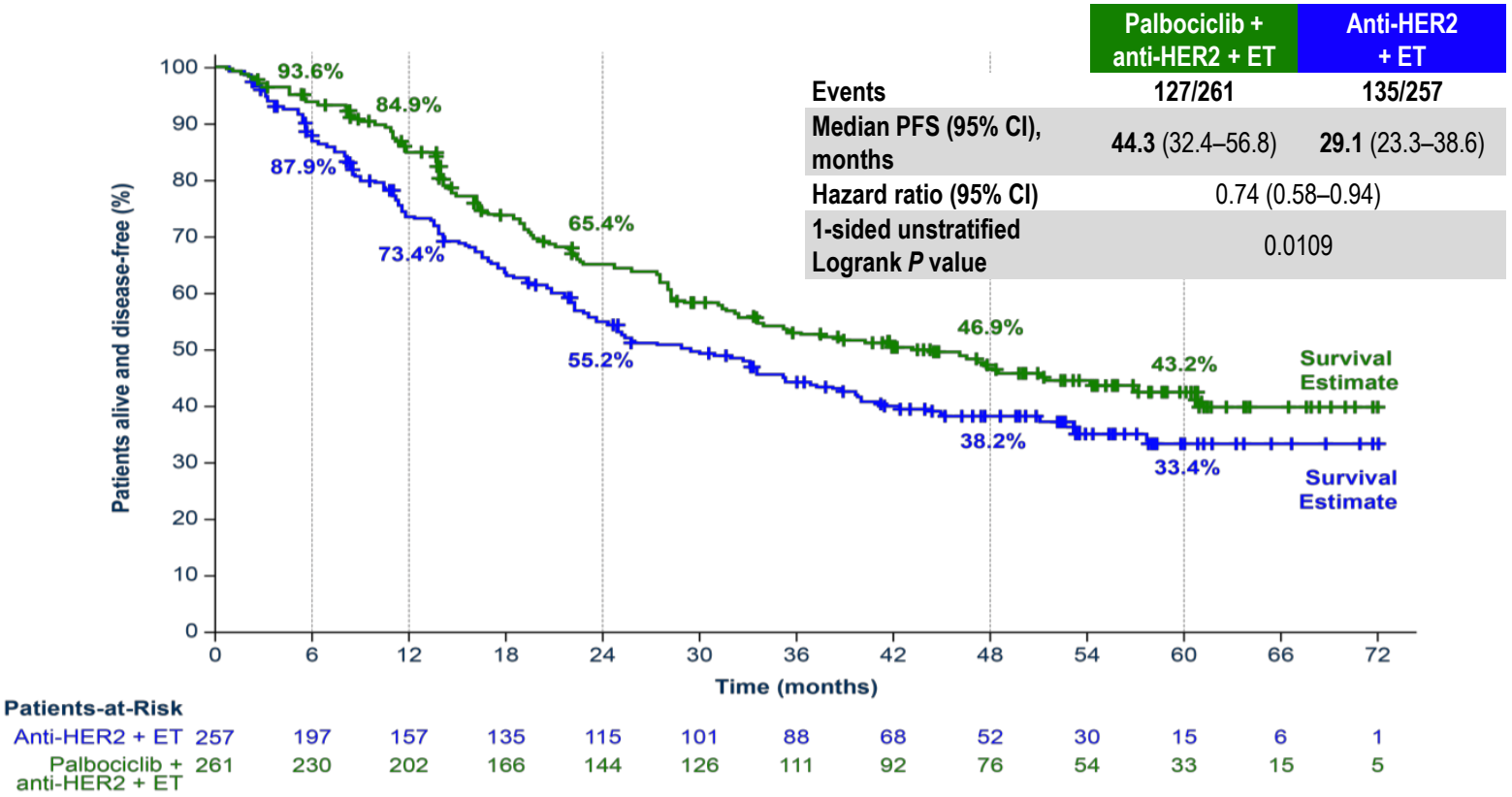


- **El cribado sistemático del SNC NO se realiza en pacientes asintomáticas,** aunque esta estrategia está **en investigación**[1]
- Al inicio del estudio, solo el **4%** de las pacientes presentaban **metástasis cerebrales**

1. *Sammons S, et al. Breast. 2025*

Metzger O, et al. SABCS 2025

Palbociclib-T-P-HT mejora SLP alcanzando resultados históricos



- SLP brazo sin palbo es superior a lo esperable
- Al eliminar pacientes con resistencia primaria la muestra se enriquece del subtipo luminal

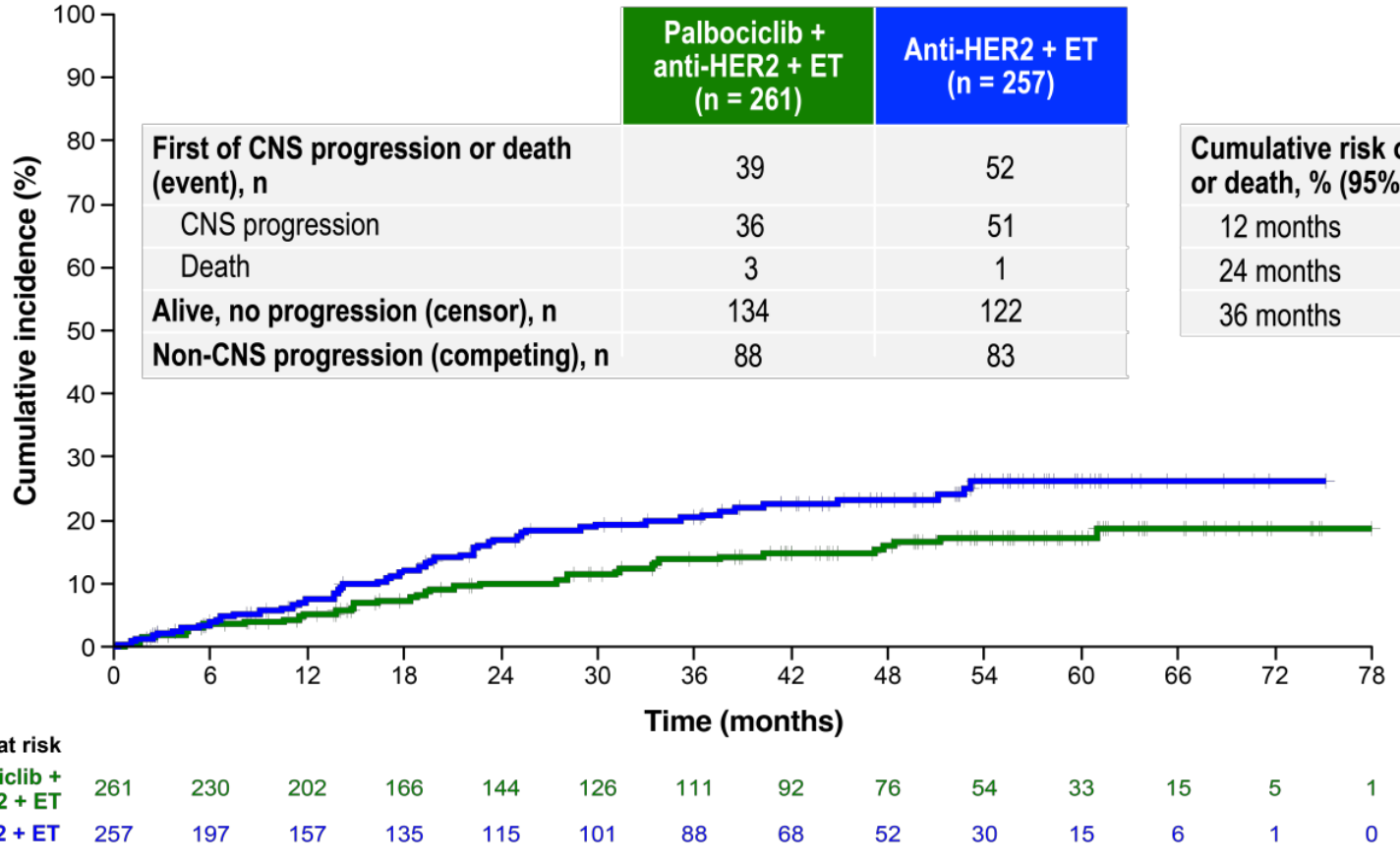
- Neutropenia g3: 79%

Metzger O, et al. SABCS 2024

Palbociclib ↓ incidencia, progresión o muerte, por mtx SNC, con tasas del 13% frente al 20%, con diferencias estadísticamente significativas

	Palbociclib + anti-HER2 + ET (n = 261)	Anti-HER2 + ET (n = 257)
First of CNS progression or death (event), n	39	52
CNS progression	36	51
Death	3	1
Alive, no progression (censor), n	134	122
Non-CNS progression (competing), n	88	83

	Palbociclib + anti-HER2 + ET (n = 261)	Anti-HER2 + ET (n = 257)
Cumulative risk of CNS progression or death, % (95% CI)		
12 months	5.2 (2.9–8.5)	7.5 (4.6–11.5)
24 months	10.1 (6.7–14.3)	17.0 (12.3–22.3)
36 months	13.8 (9.7–18.6)	20.4 (15.3–26.1)



Sin M1 cerebrales al inicio

13,0%

vs 19,2% · p=0,038

Con cautela

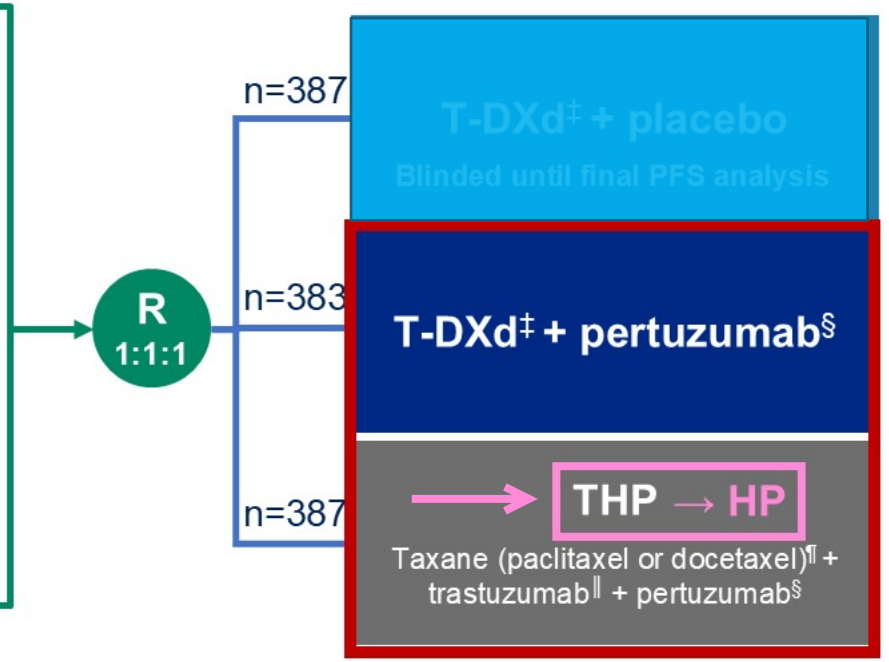
Análisis **exploratorio, pocos eventos y sin RM de cribado**

Metzger O, et al. SABCS 2025

3. EL NUEVO PLATO: Trastuzumab-deruxtecan+P. DESTINY-BREAST09

Eligibility criteria

- HER2+ a/mBC
- Asymptomatic/inactive brain mets allowed
- DFI >6 mo from last chemotherapy or HER2-targeted therapy in neoadjuvant/ adjuvant setting
- One prior line of ET for mBC permitted
- **No other prior systemic treatment for mBC†**



Endpoints

Primary

- PFS (BICR)

Key secondary

- OS

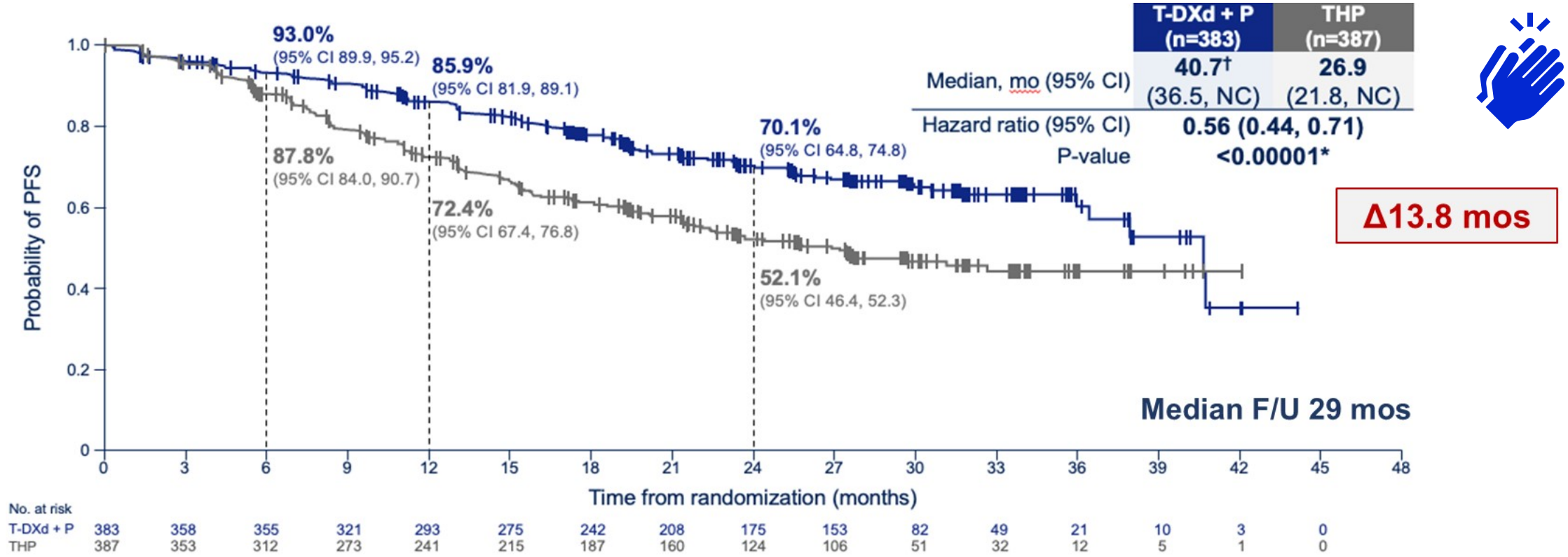
Secondary

- PFS (INV)
- ORR (BICR/INV)
- DOR (BICR/INV)
- PFS2 (INV)
- Safety and tolerability

- **Key participant characteristics:**
  - 51% de novo mBC; 54% HR+; ~82% IHC 3+
  - Of those initially diagnosed with ESB: ~ 80-85% received (neo)adjuvant chemo; **~ 58% trastuzumab**; **~15% pertuzumab**; **2% T-DM1**
  - Concurrent use of **ET in HR+: 13.5% in T-DXd + P arm; 38.3% in THP arm**

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org.

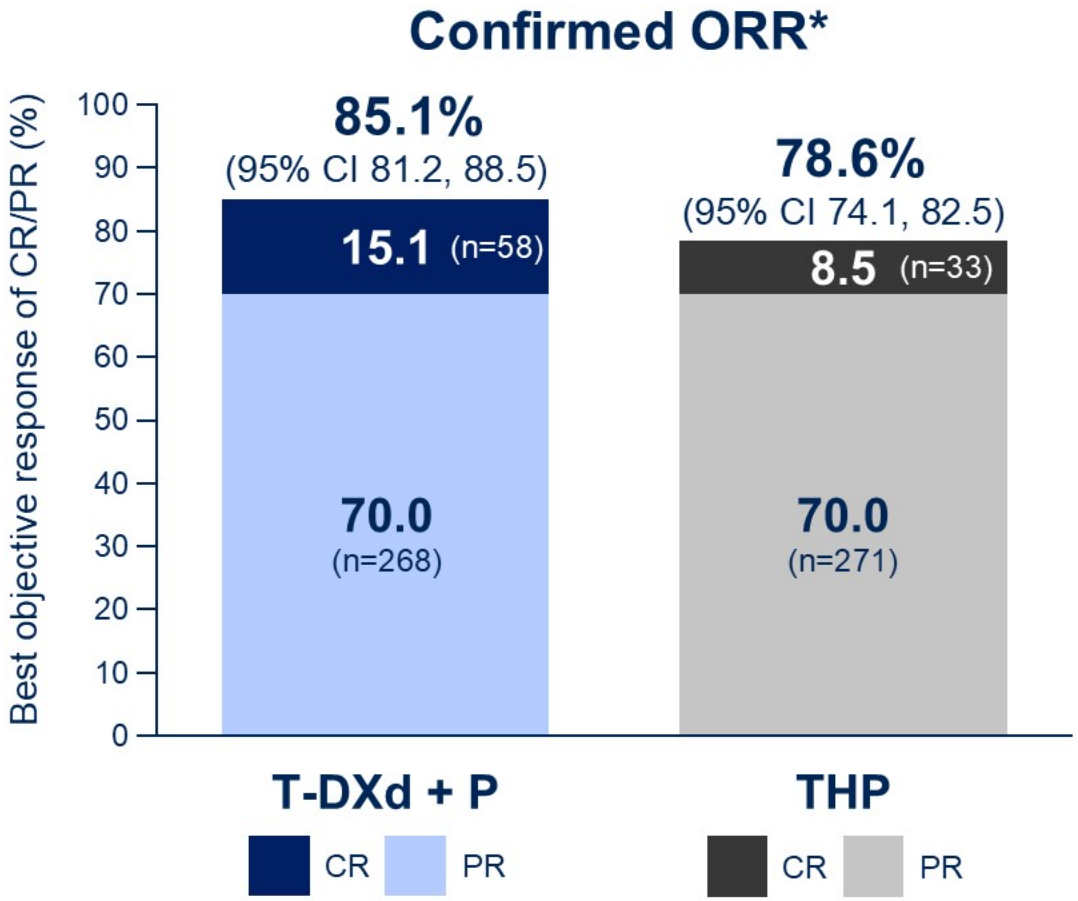
T-DXd+P mejora SLP de forma significativa y clínicamente relevante (Δ 13,8 m)



Alta probabilidad de definir un nuevo estándar terapéutico en primera línea, con cifras históricas

Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org.

T-DXd + P vs THP mejora la tasa de respuestas con mayor duración de éstas



	T-DXd + P (n=383)	THP (n=387)
Median DOR, mo (95% CI)	39.2 (35.1, NC)	26.4 (22.3, NC)
Remaining in response at 24 mo (%)	73.3	54.9
Stable disease, n (%)	38 (9.9)	56 (14.5)

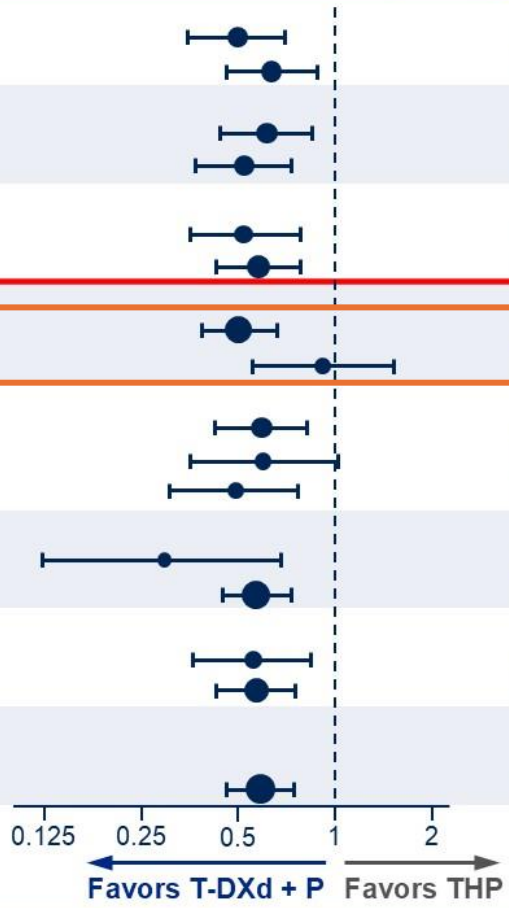
Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org.

El beneficio es consistente… casi en todos los subgrupos

DESTINY-Breast09

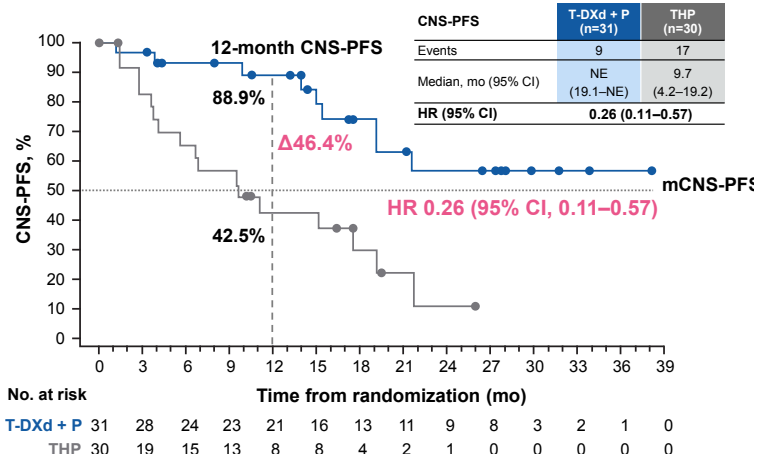
PFS (BICR): subgroup analyses

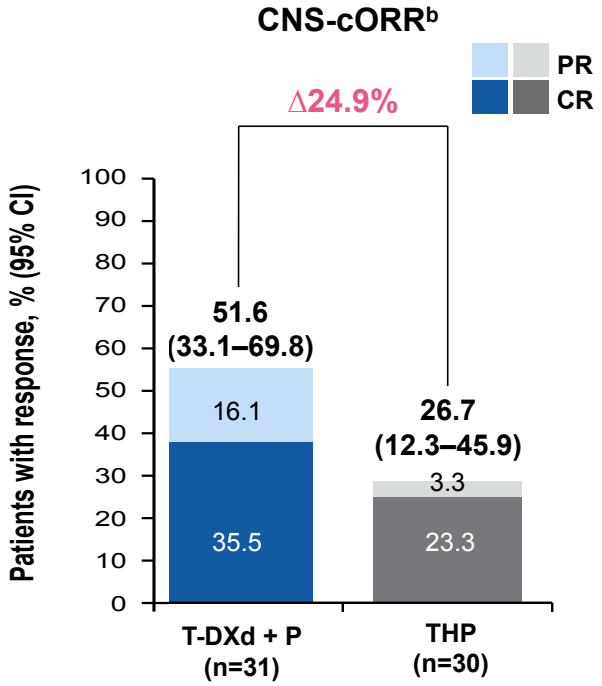
	No. of events / no. of patients		mPFS, months (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)
	T-DXd + P	THP	T-DXd + P	THP	
Prior treatment status					
De novo	52/200	85/200	NC (36.5, NC)	31.2 (23.5, NC)	0.49 (0.35, 0.70)
Recurrent	66/183	87/187	38.0 (26.9, NC)	22.5 (18.1, NC)	0.63 (0.46, 0.87)
HR status					
Positive	65/207	87/209	38.0 (36.0, NC)	27.7 (22.4, NC)	0.61 (0.44, 0.84)
Negative	53/176	85/178	40.7 (40.7, NC)	22.6 (17.3, 32.7)	0.52 (0.37, 0.73)
***PIK3CA* mutation status**					
Detected	41/116	64/121	36.0 (29.7, NC)	18.1 (15.1, 25.6)	0.52 (0.35, 0.77)
Not detected	76/266	108/266	40.7 (38.0, NC)	32.7 (24.4, NC)	0.57 (0.43, 0.77)
Age at randomization					
<65 years	90/315	139/315	40.7 (36.5, NC)	27.4 (22.4, NC)	0.50 (0.38, 0.65)
≥65 years	28/68	33/72	27.6 (14.9, NC)	21.5 (13.9, NC)	0.92 (0.55, 1.51)
Geographical region					
Asia	62/188	87/191	40.7 (36.5, NC)	27.2 (21.5, NC)	0.60 (0.43, 0.83)
Western Europe and North America	27/87	31/78	36.0 (30.6, NC)	31.2 (15.8, NC)	0.60 (0.35, 1.01)
Rest of World	29/108	54/118	NC (38.0, NC)	24.4 (14.8, NC)	0.48 (0.30, 0.76)
Brain metastases at baseline					
Present	10/25	15/22	31.8 (18.5, NC)	9.5 (5.6, 13.3)	0.30 (0.12, 0.68)
Not present	108/358	157/365	40.7 (36.5, NC)	27.6 (22.6, NC)	0.58 (0.45, 0.74)
Prior exposure to anti-HER2 therapies					
Yes	39/115	51/112	38.0 (26.9, NC)	21.5 (15.3, NC)	0.55 (0.36, 0.83)
No	79/268	121/275	40.7 (36.5, NC)	27.6 (22.5, NC)	0.56 (0.42, 0.74)
Prior exposure to pertuzumab					
Yes	5/31	12/26	40.8 (25.4, NC)	19.8 (7.5, NC)	NC
No	113/352	160/361	40.7 (36.0, NC)	27.4 (22.4, NC)	0.61 (0.48, 0.77)



≥65 años (n=140), subgrupo pequeño, pero es justo donde más preocupa la toxicidad

T-DXd máximo beneficio en sistema nervioso central





SLP (61 M1 cerebrales) fue de 36,5 frente a 11,1 meses, con respuesta intracraneal del 52% frente al 27%

DESTINY-Breast12 · M1 SNC activas

59,6%

SLP a 12 meses en metástasis cerebrales activas (61,6% global)

Mantenimiento con palbociclib también protege

13,8 vs 20,4%

PATINA: progresión en SNC o muerte a 36 m con palbociclib (p=0,04)

Saura C et al. ESMO 2026, LBA49 · Harbeck N et al. Nat Med 2024;30:3717 · Metzger O et al. SABCS 2025, RF4-01

EL PRECIO DEL PLATO

Más tiempo con síntomas «de quimioterapia»

Evento (%)	T-DXd + P	THP
Náuseas (cualquier grado)	**71,1**	28,8
Vómitos	**42,0**	13,4
Neuropatía periférica	11,3	**28,5**
Reducción de dosis	**45,9**	19,9
EPI/neumonitis adjudicada	**12,1**	1,0
EPI grado 5	0,5	0
Muertes por EA (relacionadas)	3,4 (1,3)	0,8 (0,3)

Duración mediana del tratamiento

21,7 vs 16,9 m

El taxano se retira a los ~5 meses; el T-DXd sigue (20 m)

Calidad de vida (PRO)

Tolerabilidad y dolor similar, pero **más náuseas, anorexia y estreñimiento**

Tolaney SM et al. NEJM 2026;394:551 · Rimawi MF et al. SABCS 2025, RF6-07 (PRO, EORTC QLQ-C30/BR45)

EL DILEMA

LO MEJOR, PRIMERO

~1/3 ptes CMM Her2+ no recibe 2ªL

Si reservamos el mejor fármaco, algunas **pacientes pierden oportunidades**

LO MEJOR SIGUE FUNCIONANDO DESPUÉS

28,8 m SLP con T-DXd en 2L con beneficio en SG (DB03)

Hall PS et al. SABCS 2023, PO3-16-11 · Hurvitz SA et al. Lancet 2023;401:105 · Cortés J et al. Nat Med 2024;30:2208

4. LA LETRA PEQUEÑA DE LA CARTA

Seis preguntas que DB09 aún no responde

1 · SG inmadura

CLEOPATRA sí tiene SG a 8 años

3 · Secuencia no testada

¿**Qué dejamos para después**?
10% recibe T-DXd tras THP

5 · ¿Cuánto tiempo?

Evitar **sobremesas interminables**

2 · ¿Control óptimo?

Solo 38,3% de RH+ en THP recibió TE

4 · ¿Hace falta pertuzumab?

T-DXd en monoterapia sigue datos

6 · ¿Quién NO lo necesita?

No biomarcador validado para desescalar. **Menú del futuro**

Tolaney SM et al. ASCO 2025, LBA1008 · NEJM 2026;394:551 · Swain SM et al. Lancet Oncol 2020;21:519

La pregunta no es si T-DXd es un gran plato. Es si cada paciente necesita comérselo entero, desde el principio

¿Deben todas las pacientes recibir T-DXd-P en 1L?

La selección individual es clave

❖ Beneficios:

- **Aumento significativo de la SLP**
- **Mayor tasa de respuestas completas** → ¿mayor probabilidad de curación?
- **Tratamiento y posible prevención de metástasis cerebrales**



❖ Limitaciones:

✓ **2,5 años con síntomas tipo QT**

(vs 4–6 meses con THP)

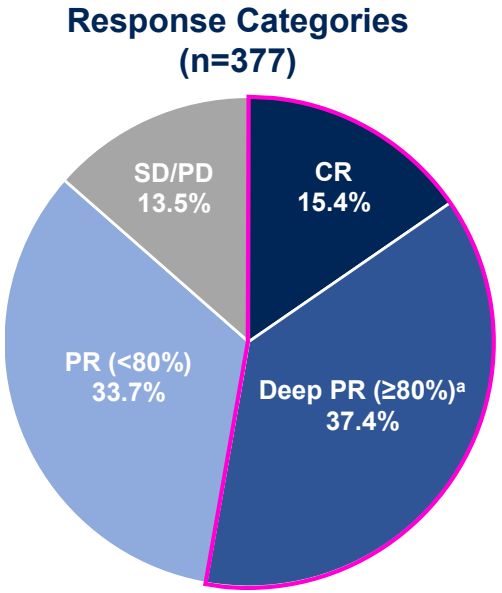
✓ **Riesgo de neumonitis**, incluidos casos fatales

✓ **Algunas curaciones descritas con THP**

✓ **Excelente calidad de vida con HP**

¿Quizás no haga falta mantener T-DXd-P hasta la progresión?

¿ DURANTE CUÁNTO TIEMPO ES NECESARIO ADMINISTRAR T-DXd ?
Estrategias de desescalada



- **53 %) alcanzaron respuesta completa (RC) o respuesta parcial profunda (RP)**
- Tiempo medio hasta alcanzar la máxima respuesta **~11 meses (~16 ciclos)**

DEMETHER
NCT06172127
T-DXd × 6 ciclos → HP SC ± HT · fase II, n=165

DB-GUIDE
NCT07683754
T-DXd + P 18–24 ciclos → HP + HT + palbociclib · n=200

TOP-REAL (SOLTI)
NCT07371585
T-DXd + P en vida real con acompañante digital · n=300

STOP-HER2
NCT05721248
Suspender anti-HER2 tras ≥3 años sin progresión

Yeon Hee Park et al. ASCO 2026

¿Podemos personalizar mejor la terapia (1L)?



- ✓ Enfermedad visceral extensa
- ✓ Metástasis cerebrales
- ✓ Recaída precoz
- ✓ Mutación PIK3CA
- ✓ Heterogeneidad HER2

Priorizar máxima eficacia inicial

T-DXd + pertuzumab



- ✓ Enfermedad *de novo*
- ✓ ILE prolongado
- ✓ Enfermedad no visceral
- ✓ HER2 IHQ 3+ homogéneo
- ✓ Oligometastásica

MANTENIMIENTO

Trastu±pertuzumab + **palbociclib (RH+)**

Trastu±pertuzumab + **tucatinib**

Taxano-trastu+pertuzumab

Optimizar control y calidad de vida

"MENU TAKE AWAY"

1. **T-DXd + P es la opción más eficaz en SLP** (40,7 m), con actividad en SNC y aprobada por FDA y EMA
2. **La SG aún no está demostrada**, y la secuencia «antes vs después» no se ha comparado
3. **THP con mantenimiento** (HT+palbociclib o tucatinib) ofrece muy buenos resultados con mejor tolerancia
4. **Priorizar T-DXd** en M1 SNC, alta carga visceral, recaída precoz, mutaciones PI3KCA, Her2 heterogéneo...
5. **El futuro es la dosis justa:** desescalada (DEMETHER, GUIDE), seguido de mantenimiento y biomarcadores

THE 50 BEST RESTAURANTS >

El Asador Etxebarri, elegido el mejor restaurante del mundo



Gracias

Carmen.hinojo@scsalud.es