

# Informe de Encuentro Anual 2025 de ASCO

## Cobertura crítica de ensayos clínicos innovadores de oncología clínica de ASCO 2025

El Encuentro Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2025 presentó hallazgos históricos que darán forma al futuro de la atención al cáncer de mama. Este informe ofrece una visión detallada de los principales ensayos clínicos presentados en la conferencia, haciendo énfasis en su relevancia para la práctica clínica y su potencial para redefinir los estándares de tratamiento contra el cáncer de mama.

### Camizestrant y un inhibidor de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina (CDK4/6i) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con receptor hormonal positivo (HR+)/receptor 2 negativo del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) con mutaciones emergentes en *ESR1* (*ESR1m*)<sup>1</sup>

#### Antecedentes

La *ESR1m* en el cáncer de mama avanzado HR+/HER2- provoca la activación continua del receptor de estrógenos (RE), lo que conduce a la resistencia a la terapia hormonal de primera línea. Las *ESR1m* son la causa más frecuente de resistencia adquirida a los inhibidores de la aromatasa (IA) combinados con CDK4/6i.

El seguimiento de los pacientes mediante el análisis de ADN tumoral circulante (ADNct) puede ayudar a identificar la aparición de *ESR1m* durante el tratamiento de primera línea con IA + CDK4/6i, lo que permite a los médicos prevenir la progresión clínica. Además, el seguimiento de los pacientes mediante el análisis de ADNct y el cambio temprano de la terapia a un degradador selectivo del RE (SERD) representa un enfoque personalizado.

#### Prueba SERENA-6

Camizestrant, un SERD de nueva generación que funciona como un antagonista completo de ER, tiene una actividad antitumoral significativa en pacientes con *ESR1m*. SERENA-6 es un estudio global de fase 3 que examina la eficacia de la monitorización del ADNct y el posterior cambio de terapia a camizestrant en pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2-. La población de estudio para SERENA-6 incluye pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2 que habían recibido al menos 6 meses de tratamiento de primera línea con un IA (anastrozol o letrozol) combinado con un CDK4/6i (abemaciclib, palbociclib o ribociclib). Estos pacientes se sometieron a pruebas de ADNct para *ESR1m* cada 2-3 meses, de acuerdo con sus programas de imágenes de rutina.

Los pacientes con *ESR1m* pero sin progresión detectable se aleatorizaron en una proporción de 1:1. Un grupo recibió su IA actual más CDK4/6i, junto con un placebo para camizestrant, mientras que el otro grupo fue cambiado a camizestrant (75 mg diarios) más CDK4/6i continuo (mismo tipo y dosis), junto con un placebo para IA. El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SSP).

---

## Resultados del análisis intermedio preespecificado

Este estudio es un análisis intermedio preespecificado de SERENE-6 realizado con datos disponibles hasta el 28 de noviembre de 2024. En el análisis participaron 3.256 pacientes elegibles que fueron monitorizados para detectar la aparición de *ESR1m* mediante la vigilancia de ADNct. Una vez que se detectó la *ESR1m* sin progresión de la enfermedad, se aleatorizó a 315 pacientes para que cambiaran a camizestrant (n = 157) o continuaran con su IA actual (n = 158).

---

## Principales conclusiones

Luego de 171 episodios de SSP, el cociente de riesgos instantáneos para la SSP fue de 0,44, lo que indica una reducción del 56 % en el riesgo de progresión con camizestrant. La mediana de SSP fue de 16,0 meses en el grupo de camizestrant en comparación con 9,2 meses en el grupo de IA. El beneficio de la SSP se observó de forma consistente en todos los subgrupos de pacientes analizados. A los 12 meses, la tasa de SSP fue del 60,7% para el camizestrant frente al 33,4% para la IA. A los 24 meses, la tasa de SSP se mantuvo más alta en el grupo de camizestrate, con un 29,7% frente al 5,4% en el grupo de IA. La combinación de camizestrant más CDK4/6i fue bien tolerada.

---

## Conclusión

SERENA-6 es el primer ensayo global fase 3 que demuestra que las pruebas de ADNct pueden ayudar a detectar y tratar la resistencia emergente antes de la progresión clínica de la enfermedad. En el estudio, la detección de *ESR1m durante el tratamiento de primera línea con IA + CDK4/6i y el cambio a camizestrant + CDK4/6i* condujo a una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SSP.

Estos resultados sugieren una nueva estrategia de tratamiento que utiliza la monitorización molecular para guiar los cambios terapéuticos de forma temprana, con el potencial de optimizar y mejorar los resultados de primera línea para los pacientes.

---

## Resultados provisionales del estudio DESTINY-Breast09 que evalúa trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) frente a taxano + trastuzumab + pertuzumab (THP) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico HER2+ (a/mBC)<sup>2</sup>

### Antecedentes

Hace casi una década, el estudio CLEOPATRA estableció la THP como el estándar de atención de primera línea para el HER2+ a/mBC. Sin embargo, los pacientes que reciben tratamiento con THP pueden llegar a mostrar una progresión clínica significativa de la enfermedad. Además, el régimen THP se asocia con problemas de toxicidad y calidad de vida.

T-DXd es un conjugado anticuerpo-fármaco con una potente actividad anti-HER2. Se ha demostrado que este conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2 es muy eficaz en entornos de última línea.

---

### Ensayo DESTINY-Breast09

El ensayo DESTINY-Breast-09 se inició para determinar si T-DXd, solo o en combinación con P, podría ofrecer una eficacia de primera línea comparable/superior y potencialmente reemplazar los regímenes basados en taxanos. Se incluyeron en el estudio 1.157 pacientes con HER2+ a/mBC confirmado centralmente.

---

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1:1 para recibir T-DXd más placebo, T-DXd más P o THP (grupo de control). Este análisis intermedio del ensayo DESTINY-Breast-09 comparó los resultados de la terapia con T-DXd en combinación con P frente a THP. El criterio principal de valoración del estudio fue la SSP.

---

## Resultados clave

Sobre la base de los datos hasta la mediana de seguimiento de 29 meses, T-DXd + P mejoró significativamente la SSP en comparación con la THP. Los beneficios de la SSP fueron sólidos en todos los subgrupos preespecificados. Además, la mediana de la duración de la respuesta en el grupo T-DXd + P superó los 3 años.

---

## Perfil de seguridad

En el estudio, se notificaron efectos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) de grado 3 o superior en el 63,5 % de los pacientes del grupo de T-DXd + P y en el 62,3 % de los pacientes del grupo de THP. Se presentaron AAET graves en el 27,0 % de los pacientes del grupo de T-DXd + P y en el 25,1 % de los pacientes del grupo de THP. La enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis relacionada con fármacos se presentó en el 12,1% y el 1,0% de los pacientes de los grupos T-DXd + P y THP, respectivamente.

---

## Conclusión

La terapia T-DXd + P mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SSP sobre la THP en la población del estudio, sin nuevas señales de seguridad. Estos hallazgos sugieren que T-DXd + P podría reemplazar a THP como el nuevo estándar de atención de primera línea para pacientes con HER2+ a/mBC.

---

## Ensayo de supresión de la función ovárica (SOFT) y ensayo de tamoxifeno y exemestano (TEXT): evaluación de los beneficios de la adición de supresión de la función ovárica (OFS) en la terapia endocrina adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano HR+3

### Antecedentes

Los ensayos SOFT y TEXT fueron ensayos fase III diseñados para investigar el papel de la OFS durante el tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama HR+. En los ensayos SOFT y TEXT, los participantes se inscribieron dentro de las 12 semanas posteriores a la cirugía o después de la quimioterapia.

Los estudios de seguimiento a largo plazo en ensayos aleatorios SOFT y TEXT han demostrado que la inclusión de OFS en el tratamiento endocrino adyuvante conduce a una reducción más persistente de la recurrencia del cáncer de mama HR+. Estos estudios también relacionaron la inclusión de OFS con una mejoría clínicamente significativa en la supervivencia general (SG) entre los pacientes con riesgo inicial más alto de recurrencia.

---

### Pruebas SOFT y TEXT

En el ensayo SOFT, 3.047 mujeres premenopáusicas fueron asignadas al azar para recibir 5 años de tamoxifeno solo (T), T + OFS o exemestano más OFS (E + OFS). En el ensayo TEXT, 2.660 mujeres fueron asignadas al azar para recibir 5 años de E + OFS o T + OFS. Los pacientes de ambos ensayos se estratificaron según el uso de quimioterapia y el criterio principal de valoración de los estudios fue la supervivencia sin enfermedad (SSE). Los criterios de valoración secundarios de los ensayos fueron el intervalo sin cáncer de mama (BCFI), el intervalo sin recidiva a distancia (DRFI) y la SG.

---

---

## Resultados del estudio a 15 años

En el ensayo SOFT, se notificaron 815 eventos de SSE y 388 muertes durante 15 años de seguimiento, mientras que en el ensayo TEXT se observaron 669 eventos de SSE y 325 muertes durante el mismo período. La DFS a 15 años en SOFT fue del 67,0% para T, del 70,5% para T + OFS y del 73,5% para E + OFS. En SOFT, T + OFS mostró un beneficio moderado de DFS sobre T. E + OFS tuvo un mayor beneficio de DFS sobre T, en comparación con T + OFS. La DFS a 15 años en el análisis combinado TEXT + SOFT fue del 74,9% para E + OFS y del 71,3% para T + OFS. Hubo mejoras significativas en DFS, BCFI y DRFI con E + OFS sobre T + OFS en el análisis combinado de SOFT-TEXT.

---

## Conclusión

El análisis a largo plazo de los ensayos SOFT y TEXT revela un beneficio sostenido de la terapia endocrina adyuvante basada en OFS en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama temprano HR+. La terapia adyuvante basada en OFS proporciona mayores beneficios cuando se usa en combinación con E, en comparación con T.

---

## Ensayo ASTRRA: Evaluación del beneficio a largo plazo de la OFS en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama HR+4

### Antecedentes

El ensayo ASTRRA fue un ensayo fase III en el que se investigaron los beneficios de agregar OFS al tamoxifeno (TAM) durante el tratamiento adyuvante en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama HR+. El ensayo reveló que la adición de OFS a la TAM mejoró la SSE a los 8 años de seguimiento. Las participantes en el estudio incluyeron mujeres que permanecieron premenopáusicas o reanudaron la menstruación después de la quimioterapia.

En el ensayo ASTRRA se inscribieron 1.282 mujeres con cáncer de mama HR+ que fueron asignadas al azar en una proporción de 1:1 para recibir TAM solo (5 años) o TAM + OFS (5 años de TAM con 2 años de OFS). El criterio de valoración principal fue la SSD y el criterio de valoración secundario fue la SG. En un subgrupo de HER2- con 776 participantes, se desarrolló una puntuación de riesgo compuesta (0-5) basada en el tamaño del tumor, el estado ganglionar y el grado histológico. Los eventos de BCFI incluyeron recurrencia, cáncer de mama contralateral o muerte relacionada con el cáncer de mama.

---

## Resultados del estudio a 10 años

La mediana de seguimiento de la ASTRRA se realizó a los 117,6 meses. El seguimiento reveló que la tasa de SSE a 10 años fue del 83,7% en el grupo TAM + OFS en comparación con el 75,9% en el grupo de TAM solamente. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la SG a 10 años: 94,6 % en el grupo TAM + OFS frente a 93,2 % en el grupo solo TAM.

Entre los pacientes con una puntuación de riesgo compuesta alta en la cohorte HER2-, el BCFI a 10 años mejoró significativamente con OFS: 76,6% en el grupo TAM + OFS frente al 65,7% en el grupo solo TAM. El beneficio de la adición de OFS fue particularmente pronunciado en pacientes de 40 a 45 años.

---

## Conclusión

El análisis de seguimiento revela mejoras significativas en la SSE a 10 años en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama HR+ relacionado con la adición de OFS. El análisis reveló los beneficios más sustanciales en BCFI entre el subgrupo HER2- con altas puntuaciones de riesgo compuesto, particularmente entre los 40 y los

---

45 años. Estos hallazgos respaldan el uso adaptado al riesgo de OFS en la terapia endocrina adyuvante para el tratamiento del cáncer de mama HR+ en mujeres premenopáusicas.

---

## **Ensayo ASCENT-04/KEYNOTE-D19: sacituzumab govitecan (SG) + pembrolizumab (pembro) frente a quimioterapia + pembro en el cáncer de mama triple negativo avanzado (CMTN) positivo para PD-L1 no tratado**

### **Antecedentes**

El emparejamiento de inhibidores de puntos de control inmunitario dirigidos a PD-1 o PD-L1 con quimioterapia proporciona ventajas distintivas en el tratamiento de muchos cánceres. La combinación de inhibidores de PD-1/PD-L1 y quimioterapia ha mejorado significativamente los desenlaces para el CMTN avanzado positivo para PD-L1 no tratado previamente. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con CMTN positivo para PD-L1 sigue siendo precario y requiere opciones de tratamiento más eficaces.

Los estudios han demostrado que el conjugado anticuerpo-fármaco SG ofrece un beneficio clínico en el tratamiento del CMTN metastásico pretratado. En este estudio se evaluó la eficacia de la SG en combinación con pembro en comparación con la quimioterapia estándar y el pembro cuando se utiliza como tratamiento de primera línea en pacientes con CMTN localmente avanzado, irreseccable o metastásico positivo para PD-L1.

---

### **Prueba ASCENT-04/KEYNOTE-D19**

El estudio ASCENT-04/KEYNOTE-D19 es un ensayo aleatorizado de fase III en el que participan 443 pacientes con CMTN avanzado positivo para PD-L1 no tratado previamente. Los pacientes del estudio se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir SG (10 mg/kg en los días 1 y 8) y pembro (200 mg cada 21 días) o quimioterapia (gemcitabina + carboplatino, paclitaxel o nab-paclitaxel) y pembro. Por lo general, el tratamiento en el ensayo ASCENT-04/KEYNOTE-D19 continuó hasta que la enfermedad progresó o se presentó una toxicidad inaceptable. El criterio de valoración primario del ensayo fue la SSP y los criterios de valoración secundarios clave fueron la SG, la ORR, la duración de la respuesta (DOR) y la seguridad.

---

### **Resultados del estudio**

En el ensayo, la combinación de SG y pembro proporcionó una mejoría significativa en la SSP en comparación con la quimioterapia y el pembro. La mediana de DR para SG y pembro fue de 16,5 meses en comparación con 9,2 meses para la quimioterapia y el pembro. Los AAET más frecuentes de grado 3 o superior fueron neutropenia (43%) y diarrea (10%) en el grupo SG-pembro. En el grupo de quimioterapia pembro, los AAET más frecuentes fueron neutropenia (45 %), anemia (16 %) y trombocitopenia (14 %).

---

### **Conclusión**

La combinación de SG y pembro ofrece ventajas distintivas en la SSP con respuestas más duraderas en comparación con la quimioterapia y el pembro en el CMTN avanzado positivo para PD-L1 sin tratamiento previo. En comparación con la quimioterapia y el pembro, la combinación SG + pembro se asoció con una tasa más baja de interrupción del tratamiento atribuida a los AATE. Los hallazgos del ensayo ASCENT-04/KEYNOTE-D19 respaldan el uso de SG junto con pembro como un posible nuevo estándar de atención en pacientes con TNBC positivos para PD-L1 de alto riesgo.

---

## **Ensayo INAVO120: Análisis final de SG para determinar la eficacia de inavolisib (INAVO) en el tratamiento del cáncer de mama avanzado resistente al sistema endocrino con mutación en *PIK3CA***

---

## Antecedentes

INAVO, un inhibidor selectivo de la enzima PI3K $\alpha$ , también promueve la degradación de la subunidad catalítica p110 $\alpha$  mutada, que está implicada tanto en la progresión del cáncer como en la resistencia a las terapias dirigidas. INAVO fue aprobado por la FDA en combinación con palbociclib (PALBO) y fulvestrant (FULV) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado resistente al sistema endocrino con mutación en *PIK3CA*, HR+/HER2-, según el análisis primario del ensayo INAVO120. Este último mostró un beneficio estadísticamente significativo de la SSP evaluada por el investigador (INV-PFS) con la terapia INAVO en pacientes con cáncer de mama avanzado con mutación en *PIK3CA*, en comparación con el placebo.

---

## Ensayo INAVO120

El ensayo INAVO120, un estudio doble ciego de fase III, aleatorizó a pacientes con cáncer de mama avanzado con mutación en *PIK3CA* para que recibieran INAVO (9 mg) o placebo junto con PALBO (125 mg) y FULV (500 mg).

---

## Hallazgos del análisis final de la SG

En este estudio actualizado se evaluó formalmente la SG y la TRO en el ensayo INAVO120. También se realizaron análisis actualizados de INV-PFS y de seguridad. A los 34,2 meses de mediana de seguimiento, la SG en el grupo de INAVO fue de 34 meses en comparación con 27 meses en el grupo de placebo. El beneficio de la SG fue consistente en todos los subgrupos clave. La TRO fue del 62,7 % en el grupo de INAVO y del 28,0 % en el grupo de placebo. La mediana de tiempo hasta la quimioterapia fue de 35,6 meses en el grupo de INAVO y de 12,6 meses en el grupo de placebo. La mediana actualizada de INV-PFS fue de 17,2 meses en el grupo de INAVO y de 7,3 meses en el grupo de placebo. Se observaron efectos adversos de grado 3 o 4 en el 90,7% de los pacientes en el grupo de INAVO y en el 84,7% en el grupo de placebo.

---

## Conclusión

La combinación de INAVO + PALBO + FULV se relaciona con una SG, SSP y TRO más altos en comparación con placebo + PALBO + FULV. Este estudio actualizado reveló que la adición de INAVO a la terapia PALBO + FULV retrasa significativamente el tiempo de quimioterapia. Además, la combinación de INAVO + PALBO + FULV mantiene un perfil de seguridad favorable.

En conclusión, los resultados de este análisis refuerzan la terapia basada en INAVO como una opción clínicamente significativa en pacientes con cáncer de mama avanzado resistente al sistema endocrino HR+/HER2 con mutación en *PIK3CA*.

---

## Referencias

1. Turner, N. C., Mayer, E. L., Park, Y. H., Janni, W., Ma, C. X., Cristofanilli, M., ... & Bidard, F. C. (2025). Camizestrant+ CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergent ESR1 mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): Phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial.
  2. Tolaney, S. M., Jiang, Z., Zhang, Q., Barroso-Sousa, R., Park, Y. H., Rimawi, M. F., ... & Loibl, S. (2025). Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)+ pertuzumab (P) vs taxane+ trastuzumab+ pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09.
  3. Francis, P. A., Fleming, G. F., Pagani, O., Walley, B., Loi, S., Colleoni, M., ... & SOFT and TEXT Investigators, IBCSG, BIG and North American BC Groups. (2025). 15-year outcomes for women with premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer (BC) in the SOFT and TEXT trials assessing benefits from adjuvant exemestane (E)+ ovarian function suppression (OFS) or tamoxifen (T)+ OFS.
  4. Ryu, J. M., Bae, S. J., Noh, W. C., Kim, H. A., Baek, S. Y., Im, S. A., ... & Kim, H. J. (2025). Updated survival outcomes and predictors of benefit from ovarian function suppression in premenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: Results from the ASTRRA trial.
  5. Tolaney, S. M., de Azambuja, E., Kalinsky, K., Loi, S., Kim, S. B., Yam, C., ... & Schmid, P. (2025). Sacituzumab govitecan (SG)+ pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo)+ pembro in previously untreated PD-L1-positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study.
-

6. Turner, N. C., Im, S. A., Saura, C., Juric, D., Loibl, S., Kalinsky, K., ... & Jhaveri, K. L. (2025). INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO)+ palbociclib (PALBO)+ fulvestrant (FULV) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC).
-