

Aspectos destacados del Congreso ESMO 2025

Cobertura integral de la investigación innovadora en cáncer de mama

El Congreso 2025 de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) presentó ensayos clínicos de gran impacto en el ámbito de la ciencia traslacional del cáncer. Las sesiones ofrecieron datos que modifican la práctica clínica en cáncer de mama en estadios tempranos, cáncer de mama metastásico y cuidados de enfermería oncológica. Este resumen proporciona una visión completa de los principales ensayos clínicos presentados, enfatizando su potencial para redefinir los estándares terapéuticos en cáncer de mama.

Resultados a cinco años del ensayo *NATALEE*: ribociclib adyuvante (RIB) más inhibidor de la aromatasa no esteroideo (IA-NE) en pacientes con cáncer de mama temprano (EBC) receptor hormonal positivo (HR+) y HER2 negativo (HER2–)¹

Antecedentes

El ensayo de fase III *NATALEE* demostró que la combinación de RIB más IA-NE produjo un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) en pacientes con EBC HR+/HER2– en estadios II y III. El análisis de eficacia a cinco años, preespecificado en el protocolo, fue presentado en ESMO 2025.

Diseño del ensayo *NATALEE*

Los pacientes con EBC HR+/HER2– fueron aleatorizados 1:1 a recibir RIB + IA-NE (letrozol o anastrozol) o IA-NE en monoterapia. Los hombres y las mujeres premenopáusicas recibieron goserelina. Se incluyeron pacientes con enfermedad anatómica en estadio IIA, IIB o III según la 8.ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC). El criterio de valoración primario fue la iDFS, mientras que los secundarios incluyeron la supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS), la supervivencia libre de recaída a distancia (DRFS) y la supervivencia global (SG), evaluados mediante métodos de Kaplan-Meier. Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante la prueba de rango logarítmico estratificada.

Resultados

En el momento del corte de datos, todos los pacientes habían completado el tratamiento con RIB. El 36% del grupo tratado con RIB + IA-NE y el 34,4% del grupo con IA-NE en monoterapia habían finalizado cinco años de tratamiento con IA-NE. Con una mediana de seguimiento para iDFS de 55,4 meses, la combinación RIB + IA-NE demostró un beneficio sostenido frente a IA-NE en monoterapia, con un hazard ratio (HR) de 0,716 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,618–0,829; P nominal unilateral < 0,0001). Las tasas absolutas de iDFS fueron del 90,8% frente al 88,0% a los tres años, del 88,3% frente al 83,9% a los cuatro años y del 85,5% frente al 81,0% a los cinco años. Esto representó mejoras absolutas de 2,7%, 4,4% y 4,5%, respectivamente.

El beneficio en iDES se observó en todos los subgrupos, incluido N0 (HR: 0,606; IC 95%: 0,372–0,986). Además, RIB + IA-NE mostró ventajas consistentes en DDFS (HR: 0,709; IC 95%: 0,608–0,827) y DRFS (HR: 0,699; IC 95%: 0,594–0,824) en comparación con IA-NE en monoterapia. Se identificó una tendencia positiva en SG a favor de RIB + IA-NE (HR: 0,800; IC 95%: 0,637–1,003; P nominal unilateral = 0,026). No se reportaron nuevas señales de seguridad, con una mediana de seguimiento de aproximadamente dos años tras la finalización del tratamiento.

Conclusiones

Este análisis histórico a cinco años, con datos de eficacia maduros, confirma que RIB + IA-NE reduce el riesgo de recurrencia invasiva y a distancia en comparación con IA-NE en monoterapia, incluso en pacientes con enfermedad N0 de alto riesgo. Los hallazgos clínicos sugieren una tendencia positiva sostenida en SG a favor de la combinación RIB + IA-NE.

La ventaja creciente en supervivencia, los beneficios duraderos y la reducción significativa del riesgo de recurrencia consolidan el papel del tratamiento adyuvante con RIB + IA-NE en pacientes con EBC HR+/HER2–.

Resultados primarios de SG con abemaciclib adyuvante más terapia endocrina (TE) en EBC HR+ HER2– de alto riesgo: ensayo *MonarchE*²

Antecedentes

En pacientes con EBC HR+ HER2– con afectación ganglionar y alto riesgo, la terapia adyuvante con abemaciclib + TE durante dos años demostró una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en iDFS y DRFS, en comparación con TE en monoterapia. No obstante, la ocurrencia de aproximadamente 650 muertes en la población con intención de tratar (ITT) motivaron la realización del análisis primario de SG.

Diseño del ensayo *MonarchE*

MonarchE es un estudio abierto, aleatorizado, de fase III, realizado en pacientes con EBC HR+ HER2– de alto riesgo. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir TE durante al menos cinco años, con o sin abemaciclib durante los primeros dos años. El alto riesgo se definió como la presencia de ≥ 4 ganglios linfáticos axilares (ALN) positivos o 1-3 ALN asociados a enfermedad de grado 3 y/o tumor ≥ 5 cm (cohorte 1). Los pacientes con 1-3 ALN y un índice Ki67 central $\geq 20\%$ se incluyeron en la cohorte 2. La población ITT comprendió 5120 pacientes en la cohorte 1 y 517 en la cohorte 2.

Resultados

En el Congreso ESMO 2025 se presentaron los datos actualizados de SG primario, criterio secundario del estudio, junto con la actualización de iDFS y DRFS. Con una mediana de seguimiento de 6,3 años, se registraron 301 muertes en el grupo tratado con abemaciclib + TE y 360 en el grupo con TE en monoterapia. La adición de abemaciclib redujo el riesgo de muerte en 15,8% (HR: 0,84; IC 95%: 0,72–0,98; P = 0,027). El beneficio en iDFS y DRFS se mantuvo hasta los siete años (HR: 0,73; IC 95%: 0,66–0,82 y HR: 0,75; IC 95%: 0,66–0,84, respectivamente). A los siete años, la tasa de iDFS fue del 77,4% con abemaciclib + TE frente al 70,9% con TE en monoterapia, y la tasa de DRFS del 80,0% frente al 74,9%.

Hallazgos clave

La incorporación de abemaciclib adyuvante durante dos años a la TE produjo una mejoría significativa en la SG, con beneficios sostenidos en iDFS y DRFS hasta los siete años. Los datos de seguridad a largo plazo no mostraron señales de toxicidad tardía relevantes.

Conclusiones

El tratamiento adyuvante con abemaciclib mejora de forma significativa la SG en pacientes con EBC HR+ HER2- de alto riesgo, especialmente en mujeres premenopáusicas y aquellas con más de 10 ganglios positivos. Los beneficios en iDFS se mantuvieron de forma consistente a lo largo del seguimiento.

Primeros resultados del ensayo *DESTINY-Breast11*: trastuzumab deruxtecán (T-DXd) neoadyuvante solo o combinado (T-DXd-THP) frente a quimioterapia estándar en EBC HER2+ de alto riesgo³

Antecedentes

En pacientes con EBC HER2+, el estándar actual de tratamiento neoadyuvante consiste en trastuzumab (H) más pertuzumab (P), administrados en combinación con poliquimioterapia. T-DXd, un conjugado anticuerpo-fármaco compuesto por trastuzumab unido a un inhibidor de la topoisomerasa I, está aprobado para el tratamiento de cáncer de mama HR+ HER2-bajo o HER2-ultrabajo irresecable o metastásico. El ensayo *DESTINY-Breast11* compara T-DXd o T-DXd-THP frente a doxorrubicina + ciclofosfamida (ddAC)-THP en un estudio fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado.

Diseño del ensayo *DESTINY-Breast11*

Pacientes adultos con EBC HER2+ de alto riesgo, no tratados previamente, fueron asignados aleatoriamente a recibir T-DXd, T-DXd-THP o ddAC-THP. El criterio de valoración primario fue la respuesta patológica completa (pCR), mientras que los criterios secundarios incluyeron supervivencia sin complicaciones (SSC) y la seguridad.

Resultados

En marzo de 2025, un total de 321 pacientes fueron aleatorizados al grupo T-DXd-THP y 320 al grupo ddAC-THP. Las tasas de pCR observadas fueron del 67,3% en el grupo T-DXd-THP frente al 56,3% en el grupo ddAC-THP. En el momento de corte de los datos, se evidenció además una tendencia temprana favorable en la SSC para el grupo tratado con T-DXd-THP en comparación con ddAC-THP.

En términos de seguridad, las tasas de eventos adversos (EA) de grado ≥ 3 se presentaron en el 37,5% de los pacientes tratados con T-DXd-THP frente al 55,8% de los tratados con ddAC-THP. Se registró una mayor incidencia de disfunción ventricular izquierda en el grupo ddAC-THP (9%) que en el grupo T-DXd-THP (1,9%). No obstante, ningún EA impidió la realización de la cirugía en ninguno de los brazos del estudio.

Conclusiones

El régimen neoadyuvante T-DXd-THP mostró una mejora significativa en la tasa de pCR, una tendencia favorable en SSC y un perfil de seguridad superior frente a ddAC-THP. La eficacia clínica mejorada y la reducción de la toxicidad sugieren que T-DXd-THP podría convertirse en una alternativa sin antraciclinas para pacientes con EBC HER2+ de alto riesgo.

Resultados a cinco años del ensayo *POSITIVE*: interrupción temporal de la TE para embarazo en mujeres jóvenes con cáncer de mama HR+⁴

Antecedentes

La mayoría de las mujeres jóvenes con EBC presentan tumores HR+, y la TE prolongada tras la cirugía limita la posibilidad de concebir. El ensayo *POSITIVE* es un estudio que evalúa los resultados reproductivos y la seguridad de interrumpir temporalmente la TE adyuvante en mujeres jóvenes con cáncer de mama HR+ que desean gestar. Actualmente se encuentran disponibles resultados actualizados que incluyen el intervalo libre de cáncer de mama (BCFI), el intervalo libre de recurrencia a distancia (DRFI), los desenlaces del embarazo y de la fertilización in vitro, así como la tasa de reanudación de la TE.

Diseño del Ensayo *POSITIVE*

Se trata de un estudio prospectivo, de un solo brazo, que permitió la interrupción temporal de la TE adyuvante tras 18– 30 meses de tratamiento, durante un máximo de dos años, con le objetivo de intentar embarazo. El estudio incluyó 518 mujeres entre 2014 y 2019, comparadas con un grupo control externo procedente de los ensayos SOFT/TEXT. Se evaluaron las tasas de eventos BCFI y DRFI a cinco años.

Resultados

Con una mediana de seguimiento de 71 meses en la cohorte *POSITIVE* y de 80 meses en la cohorte de control SOFT/TEXT, la incidencia acumulada a cinco años de eventos BCFI fue del 12,3% en *POSITIVE* frente al 13,2% en SOFT/TEXT. La incidencia acumulada a cinco años de eventos DRFI fue del 6,2% en *POSITIVE* y del 8,3% en SOFT/TEXT. Entre las 497 mujeres seguidas para desenlaces reproductivos, el 75,8% logró al menos un embarazo durante el ensayo, mientras que el 69% tuvo al menos un nacido vivo, con un total de 440 recién nacidos registrados y 75 pacientes con más de un nacimiento vivo.

Un análisis de referencia a los 18 meses confirmó que las pacientes que tuvieron un embarazo presentaron tasas de BCFI similares a las que no lo tuvieron. Las incidencias acumuladas a cinco años de eventos de BCFI fueron del 14,0% (IC 95%: 9,6% – 20,2%) en las 180 pacientes que realizaron criopreservación de embriones u ovocitos antes de la inscripción, en comparación con el 11,5% (IC 95%: 8,4% –15,7%) en aquellas que no lo hicieron. De las 429 pacientes seguidas durante al menos dos años y que permanecieron libres de enfermedad, 352 (82%) reanudaron la TE. El seguimiento en curso permitirá evaluar con mayor precisión los resultados a largo plazo.

Conclusiones

La interrupción temporal de la TE para embarazo en mujeres jóvenes con cáncer de mama HR+ no incrementa el riesgo de recurrencia a cinco años. Más de dos tercios de las participantes lograron un nacimiento vivo y la mayoría reanudó la TE conforme al protocolo. Estos hallazgos respaldan la viabilidad de permitir la maternidad sin comprometer la seguridad oncológica.

Resultados primarios de *ASCENT-03*: estudio aleatorizado de fase III de sacituzumab govitecan (SG) versus quimioterapia en cáncer de mama triple negativo avanzado (TNBC) no tratado previamente y no elegible para inhibidores de PD-(L)1⁵

Antecedentes

En pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico (CMTN) que no pueden recibir inhibidores de PD-(L)1, las opciones terapéuticas son limitadas. El ensayo *ASCENT* demostró un beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión (SLP) con SG, un anticuerpo dirigido contra Trop-2 conjugado con un inhibidor de la topoisomerasa, frente a quimioterapia en CMTN previamente tratado. De manera similar, el ensayo *ASCENT-04* mostró beneficio con SG combinado con pembrolizumab frente a quimioterapia más pembrolizumab en TNBC

metastásico PD-L1 positivo en primera línea. El ensayo *ASCENT-03*, de fase III y aleatorizado, investiga SG en primera línea frente a quimioterapia en pacientes con CMTN metastásico o localmente avanzado que no pueden recibir PD-(L)1i.

Diseño del Ensayo *ASCENT-03*

Los pacientes incluidos presentaban CMTN PD-L1 negativo o positivo, pero no eran candidatos a PD-(L)1i debido a comorbilidades o a uso previo en un contexto curativo. La asignación aleatoria (1:1) se realizó a SG o a quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina + carboplatino), con estratificación según estado de la enfermedad y la región geográfica. El criterio de valoración primario fue la SLP; los criterios secundarios incluyeron SG, tasa de respuesta objetiva (ORR), duración de la respuesta (DOR) y seguridad.

Resultados

Un total de 558 pacientes (279 por grupo) fueron aleatorizados, con una mediana de seguimiento de 13,2 meses. SG mostró una mejora significativa en la SLP, con una mediana de 9,7 meses frente a 6,9 meses con quimioterapia, y un HR de 0,62 (IC 95%, 0,50–0,78; $P < .0001$).

La mediana de duración de la respuesta fue de 12,2 meses con SG frente a 7,2 meses con quimioterapia, aunque los datos de SG aún eran inmaduros. El evento adverso emergente durante el tratamiento (TEAE) de grado ≥ 3 más frecuente fue la neutropenia, observada en el 43% de los pacientes tratados con SG y en el 41% de los tratados con quimioterapia. Diarrea se observó en el 9% de los pacientes con SG y anemia en el 16% de los pacientes con quimioterapia.

Conclusiones

SG produjo una mejora estadísticamente significativa en la SLP y respuestas más prolongadas en comparación con la quimioterapia en primera línea para CMTN. El perfil de seguridad fue manejable y la tasa de interrupción del tratamiento por TEAE fue menor con SG. Estos resultados respaldan a SG como un nuevo estándar potencial de tratamiento para pacientes con CMTN no tratados previamente y no elegibles para PD-(L)1i.

Resultados informados por los pacientes (PRO) del ensayo *SERENA-6*: camizestrant (CAMI) + inhibidor de quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4 / 6i) en mutaciones emergentes de ESR1 durante TE de primera línea en cáncer de mama avanzado HR+ HER2-⁶

Antecedentes

En pacientes con cáncer de mama avanzado HR+ HER2-, la aparición de mutaciones ESR1 durante la terapia de primera línea con IA + CDK4/6i constituye una causa frecuente de resistencia adquirida. El ensayo *SERENA-6* evaluó el cambio a camizestrant, un modulador selectivo de receptores de estrógeno bien tolerado, en combinación con CDK4/6i, mostrando una mejora significativa en la SLP frente a AI + CDK4/6i. Un hallazgo clave fue la reducción del riesgo de deterioro en el estado de salud global (GHS) y la calidad de vida (QoL). En ESMO 2025 se presentaron los resultados adicionales de PRO.

Diseño del ensayo *SERENA-6*

Los instrumentos de evaluación incluyeron el cuestionario EORTC QLQ-C30, el módulo específico de mama QLQ-BR23 y la Impresión Global del Paciente sobre la Tolerabilidad del Tratamiento (PGI-TT). Se analizaron tiempos

hasta el deterioro (TTD) en síntomas mamarios y del brazo, dolor y funcionamiento físico como criterios secundarios predefinidos.

Resultados

Un total de 315 pacientes fueron aleatorizados: 157 cambiaron a CAMI+ CDK4/6i y 158 continuaron con IA+ CDK4/6i. El análisis de TTD mostró que CAMI + CDK4/6i redujo el riesgo de deterioro clínicamente significativo en GHS/QoL y dolor, además de mejorar parámetros de funcionamiento físico y rol, así como síntomas mamarios y del brazo. En cuanto a PGI-TT, la mayoría de los pacientes reportaron estar "nada en absoluto" o "poco" molestos por los efectos secundarios en todos los puntos de evaluación. En la semana 2, el 14% de los pacientes tratados con CAMI + CDK4/6i frente al 18% con IA + CDK4/6i informaron sentirse "algo", "bastante" o "muy" molestos por los efectos adversos.

Conclusiones

La eficacia clínica y el perfil de seguridad manejable de CAMI + CDK4/6i, junto con los resultados PRO del ensayo *SERENA-6*, respaldan esta combinación como una estrategia terapéutica prometedora para pacientes con cáncer de mama avanzado HR+ HER2-. Los hallazgos sugieren que CAMI + CDK4/6i puede superar la resistencia asociada a mutaciones ESR1 emergentes antes de la progresión de la enfermedad durante la terapia de primera línea con IA + CDK4/6i.

Análisis preliminar del ensayo *SOLTI-RIBOLARIS*: riesgo de ocurrencia (ROR) tras ribociclib neoadyuvante más TE en cáncer de mama HR+ HER2- clínicamente de alto riesgo⁷

Antecedentes

Los inhibidores CDK4/6 están aprobados para cáncer de mama HR+ HER2- en estadio temprano. Ensayos como *NeoPAL* y *CORALLEEN* demostraron que CDK4/6i en combinación con TE ofrecen eficacia comparable a la quimioterapia multiagente en pacientes con subtipo luminal según PAM50. El ensayo *RIBOLARIS* evalúa si los pacientes con perfil ROR bajo después de RIB+TE neoadyuvante pueden omitir de manera segura la quimioterapia adyuvante.

Diseño del ensayo *RIBOLARIS*

RIBOLARIS es un estudio abierto, de un solo brazo y multicéntrico en pacientes con cáncer de mama HR+ HER2- en estadio II operable, de grado histológico 2 o 3, y con Ki67 $\geq 20\%$, todos ellos candidatos a quimioterapia adyuvante. El protocolo evaluó la combinación RIB+TE en aquellos tumores que alcanzaban una puntuación de ROR baja después de seis ciclos de tratamiento neoadyuvante, seguidos de cirugía en un plazo máximo de diez días. En contraste, los pacientes con tumores de perfil ROR intermedio o alto fueron tratados con un esquema basado en quimioterapia, seguido de RIB-TE.

Resultados

Los resultados del análisis intermedio planificado de 686 cirugías se presentaron en ESMO 2025. El 52,6% de los pacientes alcanzó un perfil ROR bajo, con una media de 11,3 (IC 95%: 10,5-12,2), mientras que el 47,4% presentó ROR medio/alto, con una media de 36,9 (IC 95%: 34,2-39,5). Los TEAE de grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (grado 3: 46,3%; grado 4: 3,5%) y elevación de transaminasas (grado 3: 10,4%; grado 4: 1,5%). No se identificaron nuevas señales de seguridad.

Conclusiones

Los resultados confirman y amplían los hallazgos de los ensayos *CORALLEEN* y *NeoPAL*, demostrando que un subgrupo de pacientes con cáncer de mama HR+ HER2– en estadio temprano que alcanza un perfil ROR bajo tras RIB + letrozol neoadyuvante puede evitar de manera segura la quimioterapia adyuvante.

Referencias

1. Crown, J. P. *et al.* (2025). Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2– early breast cancer (EBC): NATALEE 5-year outcomes. [Abstract LBA14]. Resumen obtenido de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>
 2. Johnston, S. *et al.* (2025). Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology*
 3. Harbeck, N. *et al.* (2025). DESTINY-Breast11: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone (T-DXd) or followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (T-DXd-THP) vs SOC for high-risk HER2+ early breast cancer (eBC). [Abstract 291O]. Resumen obtenido de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Presidential+Symposium+I>
 4. Peccatori, F. A. *et al.* (2025). 5-year follow-up results from the POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) trial. [Abstract LBA12]. Resumen obtenido de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>
 5. Cortés, J. *et al.* (2025). Primary results from ASCENT-03: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan (SG) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with previously untreated advanced triple-negative breast cancer (TNBC) who are unable to receive PD-(L)1 inhibitors (PD-[L]1i). [Abstract LBA20]. Resumen obtenido de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+paper+session+2%3A+Breast+cancer%2C+metastatic>
 6. Mayer, E. L. *et al.* (2025). Patient-reported outcomes in the SERENA-6 trial of camizestrant plus CDK4/6 inhibitor in patients with advanced breast cancer and emergent ESR1 mutations during first-line endocrine-based therapy. *Annals of Oncology*.
 7. Cottu, P. H. *et al.* (2025). Risk of recurrence (ROR) after neoadjuvant ribociclib plus ET in clinically high-risk ER+/HER2– BC: Preliminary analysis of the SOLT1-RIBOLARIS trial. [Abstract 296O]. Resumen obtenido de <https://cslide.ctimeetingtech.com/esmo2025/attendee/confcal/session/list?q=Proffered+Paper+session%3A+Breast+cancer%2C+early+stage>
-