Evolución molecular y resistencia

¿Podemos anticiparnos al siguiente movimiento del tumor?

Dr. Luis Figuero Pérez MD. PhD

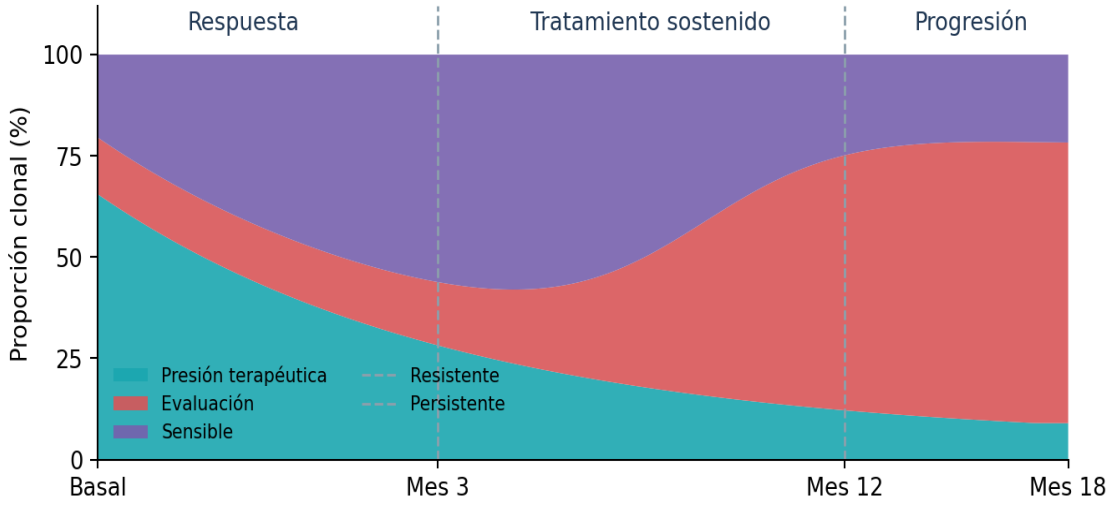
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca · IBSAL

XVIII Simposium Bases Biológicas del Cáncer e Innovación Terapéutica

Jueves, 5 de noviembre de 2026

De la fotografía molecular a la película evolutiva

Una estrategia dirigida al tumor de hoy puede seleccionar al tumor de mañana.



- El perfil genómico basal identifica vulnerabilidades, pero no captura toda la heterogeneidad clonal.
- El tratamiento modifica el paisaje selectivo: cambian la abundancia de clones y sus estados funcionales.
- La monitorización longitudinal plantea una oportunidad: detectar resistencia antes de progresión radiológica.

Nowell. Science 1976;194:23–28 · McGranahan & Swanton. Cell 2017

Cinco preguntas que estructuran la charla

Del mecanismo molecular a la validación clínica.

1. **Detectar**
2. **Validar**
3. **Predecir**
4. **Intervenir**
5. **Demostrar**

- ¿Cómo se genera la diversidad intratumoral?
- ¿Qué mecanismos convierten diversidad en resistencia?
- ¿Qué parte podemos observar longitudinalmente?
- ¿Qué ensayos demuestran que actuar sobre señales emergentes es beneficioso?

La anticipación no es un concepto único

No debemos confundir detección precoz con capacidad predictiva.

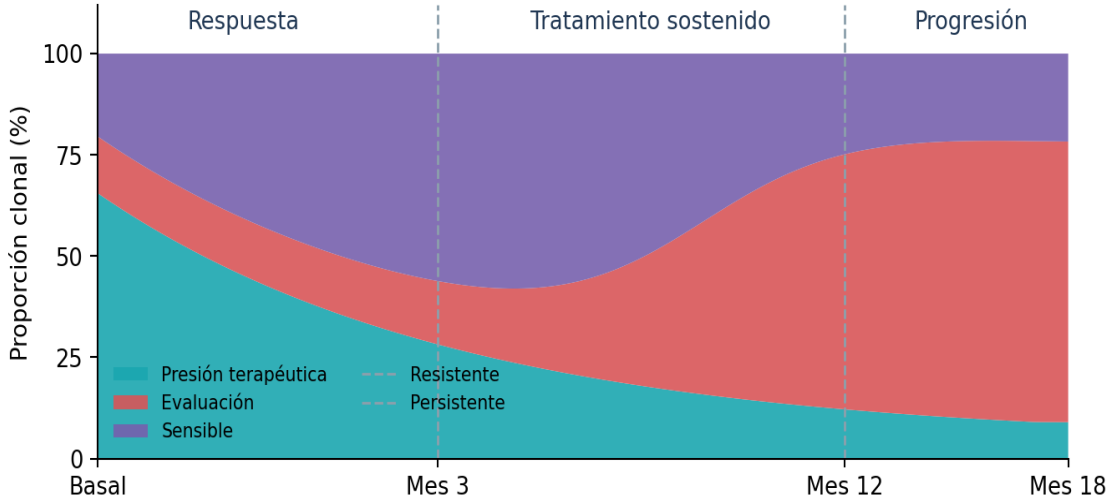
1. **Detectar**
2. **Validar**
3. **Predecir**
4. **Intervenir**
5. **Demostrar**

- **Reconstrucción:** explicar después por qué fracasó el tratamiento.
- **Detección molecular:** identificar variantes resistentes antes del TAC.
- **Predicción:** estimar qué población dominará bajo una presión concreta.
- **Intervención:** modificar el tratamiento antes de progresión.

EVOLUCIÓN CLONAL

Un tumor puede responder y hacerse más resistente

La presión terapéutica reduce la población sensible y revela la fracción resistente.



- La respuesta radiológica agregada oculta trayectorias clonales divergentes.
- Una subpoblación minoritaria puede ganar ventaja durante la exposición al fármaco.
- La carga tumoral no siempre refleja la complejidad de mecanismos de escape coexistentes.

Nowell. Science 1976;194:23–28 · Sharma et al. Cell 2010;141:69–80

EVOLUCIÓN CLONAL

Nowell, 1976: selección natural dentro del cáncer

La evolución somática emerge de variación heredable y selección diferencial.



- Mutación e inestabilidad genómica originan diversidad de subclones.
- El microambiente y las terapias cambian la aptitud relativa de cada subpoblación.
- La expansión clonal no implica necesariamente crecimiento uniforme del tumor.

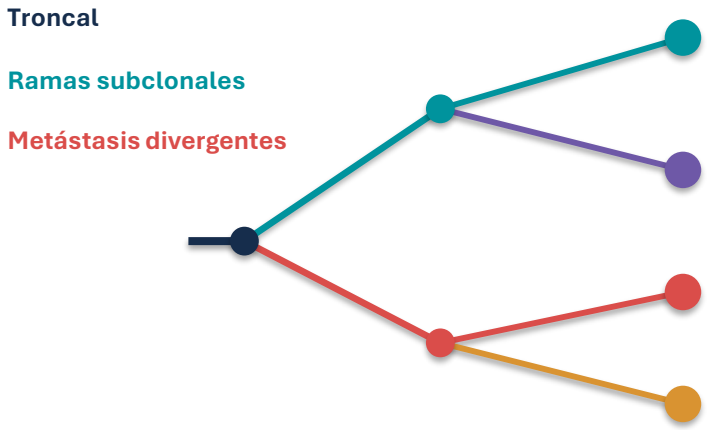
Nowell PC. Science. 1976;194:23–28

EVOLUCIÓN CLONAL

Evolución lineal frente a evolución ramificada

La historia genética del cáncer rara vez cabe en una única biopsia.

- Alteraciones troncales: compartidas por múltiples regiones y descendientes.
- Alteraciones de rama: privadas de subclones, metástasis o localizaciones.
- La resistencia puede converger funcionalmente por vías genéticas diferentes.



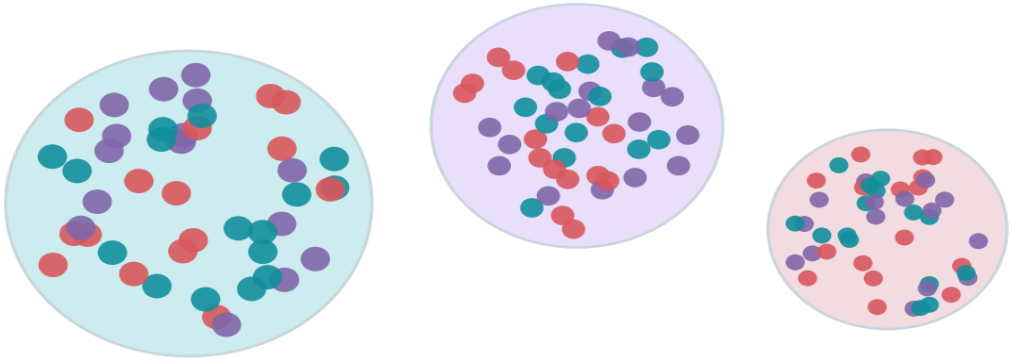
Gerlinger et al. N Engl J Med. 2012;366:883–892

EVOLUCIÓN CLONAL

Gerlinger et al.: el origen del problema espacial

Secuenciación multirregión del carcinoma renal reveló heterogeneidad extensa.

Regiones del tumor primario y metástasis (esquema)



- Alteraciones de distintas regiones construían filogenias ramificadas.
- Una sola región infrarepresentaba la carga mutacional y algunas alteraciones accionables.
- Consecuencia: la representatividad de la biopsia depende de región, tiempo y contexto.

Gerlinger et al. N Engl J Med. 2012;366:883–892

EVOLUCIÓN CLONAL

TRACERx: evolución estudiada longitudinalmente

421 pacientes y 1.644 regiones tumorales en el análisis de 2023.

421
pacientes

1.644
regiones tumorales

1,38
HR SCNA ITH / DFS

- **La heterogeneidad de alteraciones en número de copias se relacionó con peor DFS (HR 1,38; IC95% 1,03–1,83).**
- La heterogeneidad mutacional no mostró la misma asociación independiente con DFS (HR 0,85).

Frankell et al. Nature. 2023;616:525–533. doi:10.1038/s41586-023-05783-5

EVOLUCIÓN CLONAL

TRACERx: siembra metastásica y tiempo evolutivo

En una proporción de casos, la metástasis divergió antes de la última barrida clonal.

- 25% de casos con divergencia metastásica temprana.
- En 32% de los casos se observó diseminación policlonal.
- Una sola región del primario clasificó erróneamente 83% de casos de divergencia tardía como temprana.

25%
divergencia temprana

32%
siembra policlonal

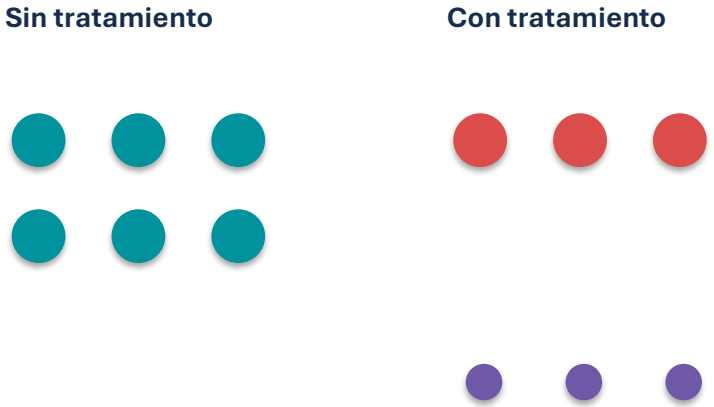
83%
error región única

Al-Bakir et al. Nature. 2023;616:534–542. doi:10.1038/s41586-023-05729-x

EVOLUCIÓN CLONAL

Variación, selección y competencia

Fitness relativo ≠ velocidad proliferativa absoluta.



- Una mutación puede conferir ventaja solo en presencia del tratamiento.
- Al retirar el fármaco, la resistencia puede tener coste de fitness y perder prevalencia.
- Esta dependencia del contexto permite plantear estrategias de rechallenge y terapia adaptativa.

Parseghian et al. Ann Oncol. 2019;30:243–249

MECANISMOS

Resistencia: una taxonomía molecular útil

Clasificar por proceso permite anticipar combinaciones, pruebas y rebiopsias.

On-target

Bypass

Reparación

Plasticidad

Inmunidad

Nicho

- On-target: mutación secundaria en la diana.
- Bypass: activación de vías alternativas.
- Restauración de vías de reparación o ciclo celular.
- Plasticidad de linaje y estados drug-tolerant.

MECANISMOS

¿Resistencia preexistente, adquirida o reversible?

No todos los tumores resistentes presentan una nueva mutación detectable.



PREEXISTENTE

selección

ADQUIRIDA

genética

REVERSIBLE

epigenética

- Selección de variantes raras preexistentes: ventaja bajo presión selectiva.
- Aparición de alteraciones durante tratamiento: mutagénesis y expansión.
- Persistencia no genética: reprogramación transcripcional/epigenética reversible.

Sharma et al. Cell 2010 · Misale et al. Nature 2012

MECANISMOS

Resistencia on-target: el fármaco deja de unirse

Mutaciones secundarias cambian la interacción farmacológica con su diana.

- EGFR T790M reduce la eficacia de TKI de primera/segunda generación.
- EGFR C797S afecta la unión covalente de osimertinib.
- Mecanismos diferentes exigen estrategias distintas: no basta con repetir el panel basal.



T790M → pérdida de sensibilidad a TKI clásicos

C797S → escape de unión covalente de osimertinib

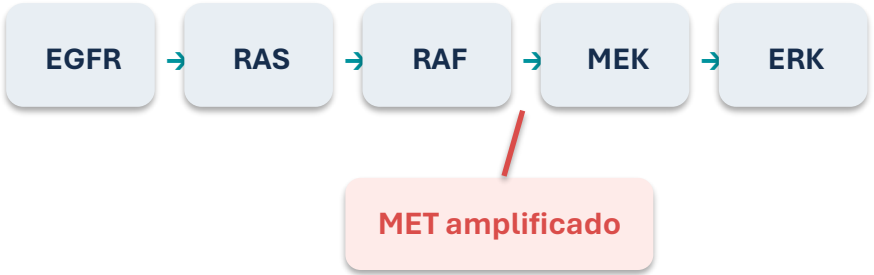
Mok et al. N Engl J Med 2017 · Leonetti et al. Br J Cancer 2019

MECANISMOS

Resistencia off-target: la célula encuentra un bypass

La vía queda reactivada a pesar de bloquear eficazmente la diana original.

- Amplificación MET puede mantener señalización downstream de EGFR.
- Otras rutas: HER2, KRAS, BRAF, PI3K/AKT y distintas alteraciones según contexto.
- Coexistencia de mecanismos limita el beneficio de intervenciones dirigidas a una sola alteración.



Activación alternativa de PI3K/AKT y ERK

Chmielecki et al. Nat Commun 2023;14:1071

MECANISMOS

RB1 y CCNE1: evadir la dependencia de CDK4/6

Resistencia no equivale siempre a alterar el receptor hormonal.

- Pérdida de función de RB1 impide la acción antiproliferativa downstream de CDK4/6.
- Amplificación/activación de ciclina E–CDK2 favorece entrada a fase S independiente de CDK4/6.
- ESR1, PI3K y alteraciones de ciclo celular explican resistencia multifactorial.



RB1 loss: el bloqueo CDK4/6 pierde efecto downstream

CCNE1–CDK2: ruta de entrada a fase S alternativa

Wander et al. Cancer Discov 2020 · Condorelli et al. Ann Oncol 2018

MECANISMOS

Reversiones BRCA: recuperar recombinación homóloga

Una mutación secundaria puede restaurar el marco de lectura de BRCA1/2.

- La deficiencia de HR confiere sensibilidad a platinos e inhibidores PARP.
- Las reversiones restauran parcial o totalmente la función de reparación.
- Puede haber múltiples reversiones independientes en plasma de un mismo paciente.



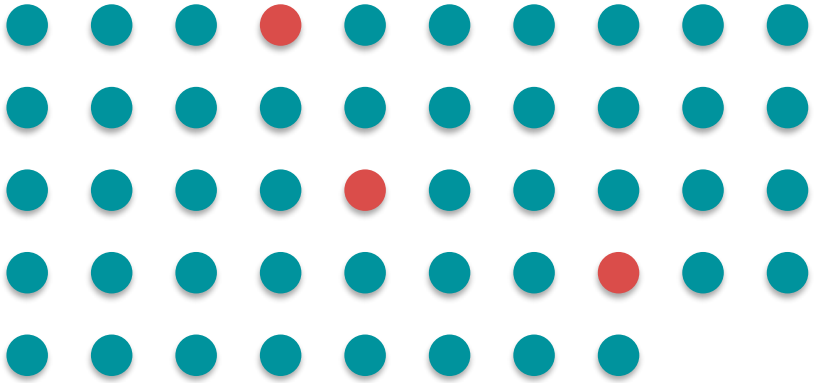
Múltiples reversiones pueden coexistir en ctDNA

Lin et al. Cancer Discov. 2019;9:210–219

MECANISMOS

Drug-tolerant persisters: antes de la mutación

La tolerancia reversible proporciona tiempo para adquirir resistencia estable.



Poblaciones minoritarias tolerantes

- Sharma et al. identificaron una subpoblación farmacotolerante con sensibilidad reducida >100 veces.
- La tolerancia estuvo asociada a IGF-1R, estado cromatínico y KDM5A.
- La reversibilidad explica por qué la resistencia no siempre aparece en un NGS convencional.

Sharma et al. Cell. 2010;141:69–80

MECANISMOS

Plasticidad de linaje y transformación histológica

El tumor puede cambiar de identidad manteniendo parte de su genoma fundador.

- En EGFRm NSCLC puede aparecer transformación a carcinoma microcítico.
- La pérdida de RB1/TP53 favorece determinados estados de plasticidad.
- La rebiopsia tisular aporta arquitectura e inmunofenotipo que no proporciona el plasma.

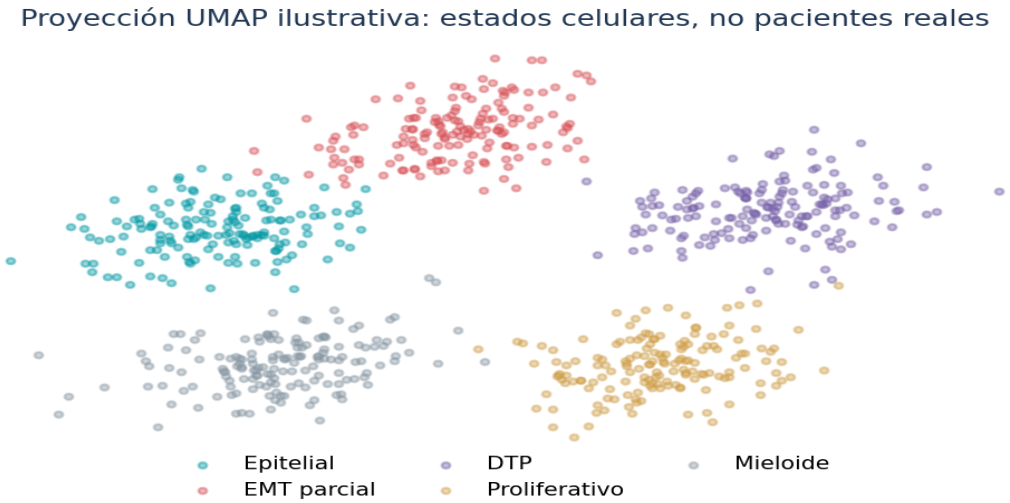


Marcoux et al. J Clin Oncol 2019;37:278–285

MECANISMOS

EMT y estados híbridos

La resistencia es también una transición dinámica del fenotipo.



- La EMT implica programas mesenquimales, cambios de adhesión y migración.
- Los estados híbridos epitelial/mesenquimal pueden coexistir en un mismo tumor.
- Un marcador único de EMT raramente predice una intervención clínica eficaz.

Dongre & Weinberg. Nat Rev Mol Cell Biol 2019

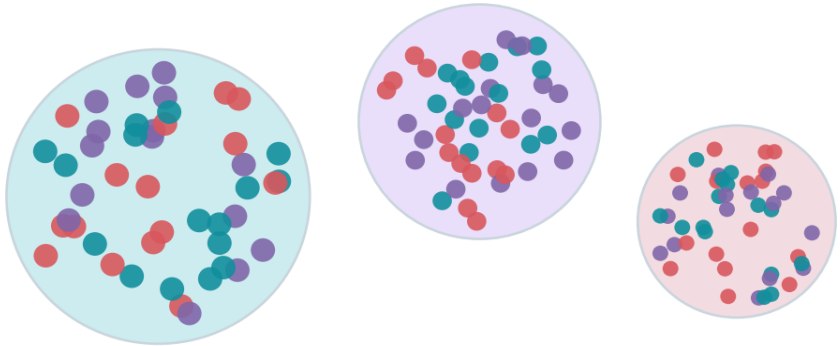
MECANISMOS

Epigenética: memoria reversible bajo presión

La accesibilidad cromatínica cambia más rápido que muchos genotipos.

- Modulación de enhancers, metilación e histonas puede reprogramar respuestas.
- Estados tolerantes dependen del contexto terapéutico y del microambiente.
- La causalidad requiere perturbaciones funcionales, no solo correlación transcriptómica.

Regiones del tumor primario y metástasis (esquema)



Sharma et al. Cell 2010

MECANISMOS

Inmunoedición: selección bajo presión del sistema inmune

El repertorio antigénico tumoral también evoluciona.

Neoantígeno	→	pérdida
MHC-I / B2M	→	presentación
IFNγ / JAK	→	señal

- Eliminación de células inmunogénicas, equilibrio y escape.
- Los neoantígenos truncales pueden asociarse con reconocimiento inmunitario más amplio.
- La presión anti-PD-1 puede seleccionar pérdidas de presentación antigénica o señalización IFNγ.

McGranahan et al. Science 2016;351:1463–1469

MECANISMOS

JAK1/JAK2 y B2M: resistencia adquirida a PD-1

Pérdida de reconocimiento o falta de respuesta a interferón γ.

- Zaretsky et al. estudiaron cuatro melanomas con respuesta inicial y progresión posterior.
- Detectaron alteraciones inactivadoras JAK1/JAK2 en dos casos y B2M en un tercero.
- Hipótesis mecanística sólida; no debe extrapolarse como frecuencia poblacional.

Neoantígeno	→	pérdida
MHC-I / B2M	→	presentación
IFNγ / JAK	→	señal

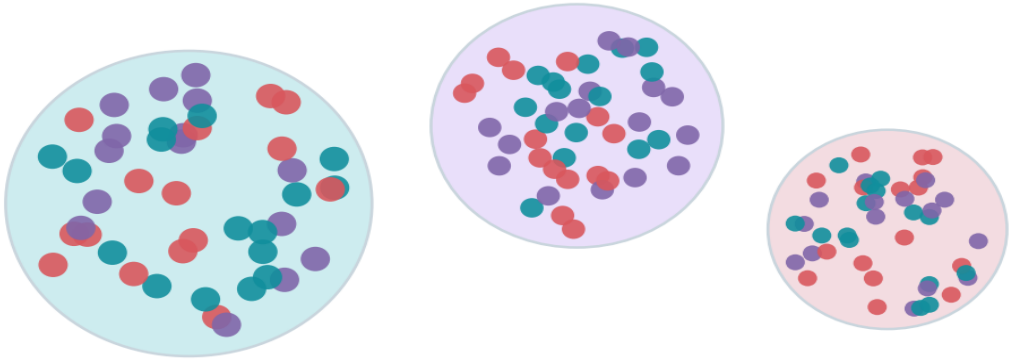
Zaretsky et al. N Engl J Med. 2016;375:819–829

MEDICIÓN

Una muestra no es igual a toda la enfermedad

La lectura molecular depende de cuándo y dónde se toma la muestra.

Regiones del tumor primario y metástasis (esquema)



- Una biopsia identifica histología, arquitectura y microambiente local.
- El ctDNA integra señales de varias lesiones, pero con shedding heterogéneo.
- Ninguna técnica resuelve por sí sola toda la complejidad espacio-temporal.

Gerlinger et al. NEJM 2012 · Abbosh et al. Nature 2023

MEDICIÓN

Rebiopsia tisular: ventajas y límites

Útil cuando la progresión sugiere transformación o discordancia fenotípica.

TEJIDO

arquitectura / fenotipo

PLASMA

dinámica / integración

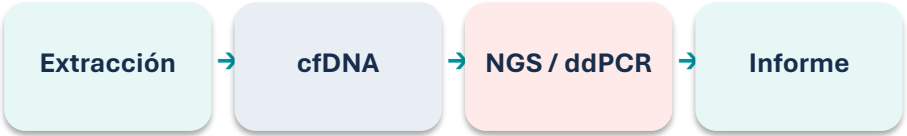
- Informa histología y expresión proteica (incluye IHQ).
- Posibilita NGS, RNA y análisis espacial de un foco resistente.
- Limitaciones: invasividad, accesibilidad, sesgo de lesión única y tiempo.

MEDICIÓN

Biopsia líquida: una señal compuesta de varias lesiones

El ctDNA permite interrogación longitudinal de alteraciones emergentes.

- Muestreo repetido relativamente accesible y rápido.
- Seguimiento de mutaciones truncales y aparición de alteraciones resistentes.
- No sustituye de forma universal a la biopsia tisular: un plasma negativo puede ser no informativo.



Merker et al. J Clin Oncol 2018;36:1631–1641

MEDICIÓN

Los límites del ctDNA importan clínicamente

Una variante ausente en plasma no siempre equivale a ausencia tumoral.

- Shedding bajo en enfermedad cerebral exclusiva o tumores indolentes.
- Interferencia por clonal hematopoiesis (CHIP) si no se compara ADN leucocitario.
- CNV y fusiones presentan retos distintos a los SNV.



Razavi et al. Nat Med 2019;25:1928–1937

ENSAYOS CLÍNICOS POR TUMORES

ENSAYOS: MULTITUMOR

Mapa de escape molecular: nueve tumores, una misma lógica

Mutación on-target, señalización bypass, restauración de reparación y escape antigénico.

MECANISMO	ENSAYO / FÁRMACO	INTERPRETACIÓN
Mama RH+ · ESR1	SERENA-6 · camizestrant	Cambio antes de progresión
Pulmón · MET	INSIGHT-2 · tepotinib + osimertinib SAFFRON – savolitinib + osimertinib	Bypass tras progresión
Colorrectal · RAS/EGFR	CHRONOS · panitumumab	Rechallenge seleccionado por ctDNA
FGFR2 / KIT / FGFR3	REFOCUS / PEAK / THOR	Vías cinasas y mutaciones secundarias

CÁNCER DE MAMA

ENSAYOS: MAMA

ESR1: una mutación seleccionada por el tratamiento

El bloqueo de aromatasa favorece clones con activación independiente de ligando.

- ESR1 mutado surge con frecuencia durante exposición a inhibidores de aromatasa.
- La mutación puede aparecer en ctDNA antes de progresión radiológica.
- PADA-1 y SERENA-6 son las pruebas más relevantes de intervención temprana.

ER dependiente de estrógeno

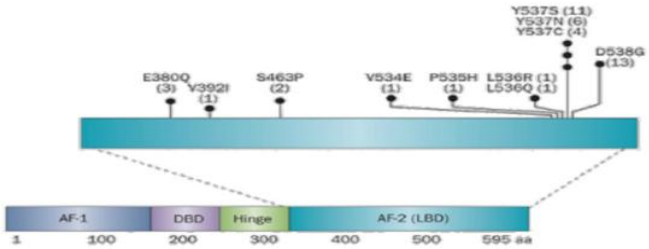
ESR1 mutado

Activación independiente de ligando

Presión de IA → selección de clones con ESR1m

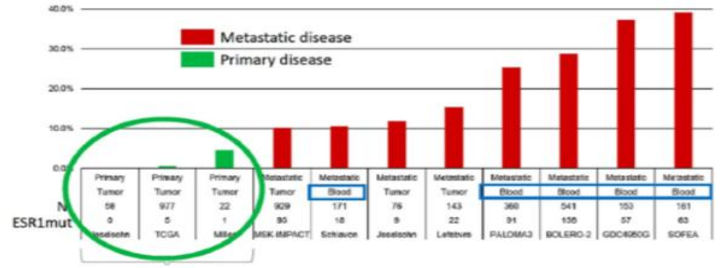
Bidard et al. Lancet Oncol 2022 · Bidard et al. NEJM 2025

ESR1 mutations



Jeselsohn R. Nat Rev Clin Oncol, 2015

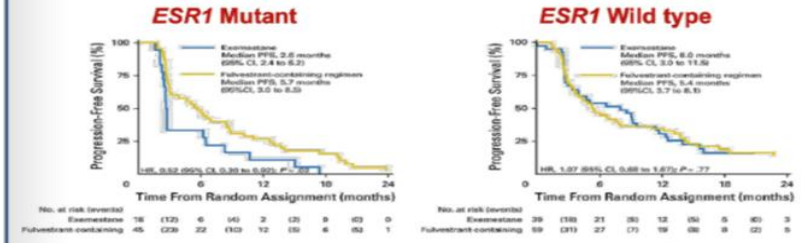
Frequency of ESR1 somatic mutation in breast cancer



Schiavon, Sci Transl Med 2015; Jeselsohn, Clin Cancer Res 2014; Lefebvre, PlosMedicine 2016; Miller Nat Comm 2016
Toy, Cancer Discovery 2016; Fribbens, JCO 2016; Chandarlapaty, Jama 2016

ESR1 mutations mutations might predict Fulvestrant vs AI survival benefit in ER+ MBC

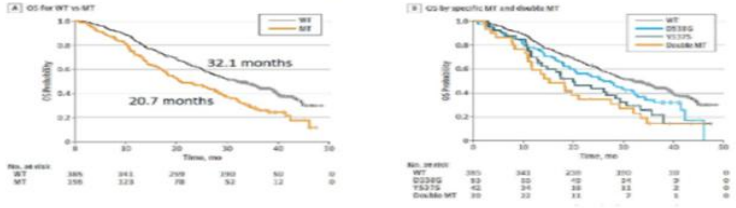
Retrospective Analyses from SoFEA Phase III trial



Fribbens et al. JCO 2016

ESR1 mutations predict overall survival in ER+ metastatic breast cancer

Retrospective Analyses from BOLERO-2 Phase III trial (n=541/724)
Exemestane +/- Everolimus



Chandarlapaty et al. JAMA 2017

ENSAYOS: MAMA

PADA-1: cambiar al emerger ESR1 mutado

Ensayo aleatorizado fase III de cambio endocrino antes de progresión.

CRIBADO / MONITORIZACIÓN

1.017

pacientes evaluados

ESR1m ascendente

→

R

172 · 1:1

→

Fulvestrant + palbociclib (n=88)

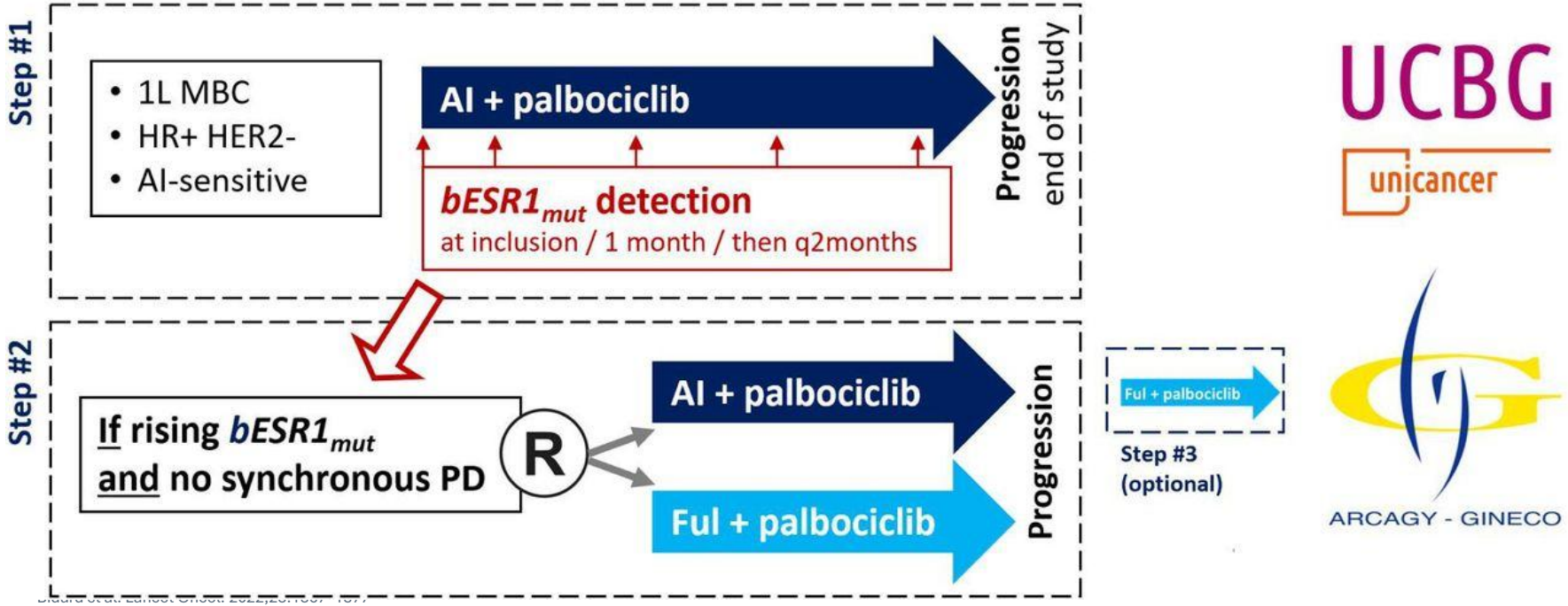
IA + palbociclib (n=84)

Endpoint: supervivencia libre de progresión desde aleatorización.

Bidard et al. Lancet Oncol. 2022;23:1367–1377

Palbociclib and ctDNA for *ESR1* mutation detection

PADA-1



UCBG
unicancer

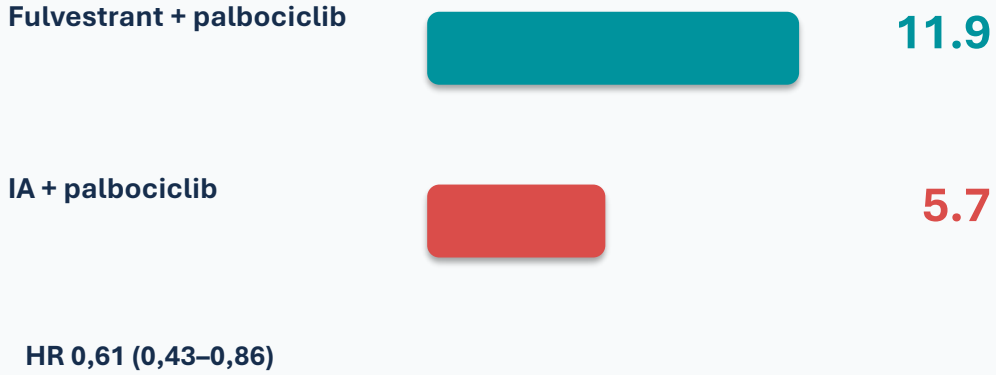
ARCAGY - GINECO

ENSAYOS: MAMA

PADA-1: la intervención precoz cambió el desenlace

SLP 11,9 frente a 5,7 meses; HR 0,61 (IC95% 0,43–0,86).

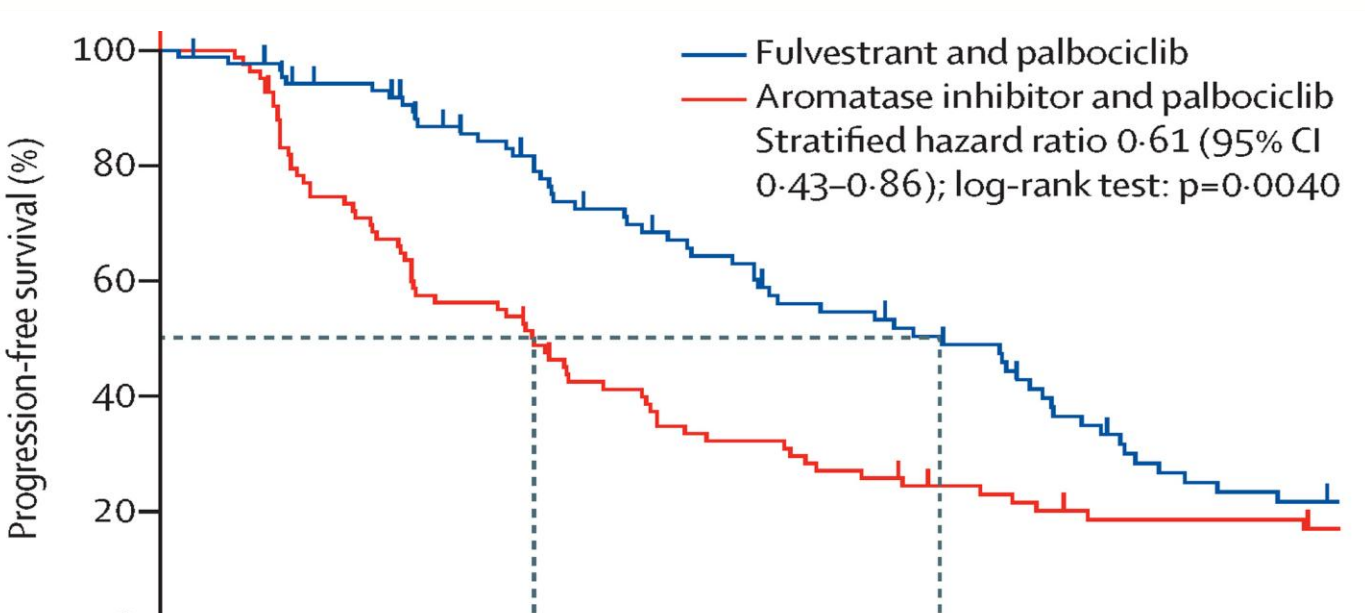
MEDIANA SLP (MESES)



INTERPRETACIÓN

- Ganancia de SLP tras mutación ESR1 emergente sin progresión clínica.
- Ensayo abierto, sin comparación con opciones terapéuticas actuales pos-CDK4/6.
- Demuestra utilidad de una estrategia concreta, no de cualquier cambio guiado por ctDNA.

Bidard et al. Lancet Oncol. 2022. doi:10.1016/S1470-2045(22)00555-1



Number at risk (number censored)							
Fulvestrant and palbociclib	88 (0)	78 (5)	57 (11)	46 (13)	32 (17)	17 (19)	12 (20)
Aromatase inhibitor and palbociclib	84 (1)	58 (2)	36 (4)	25 (4)	17 (6)	12 (7)	10 (8)

SERENA-6 study design

Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (NCT04964934)

- Female/male patients with ER+/HER2– ABC*
- All patients that have received AI + CDK4/6i (palbociclib, ribociclib, or abemaciclib) as initial endocrine-based therapy for ABC for at least 6 months
- *ESR1*m detected in ctDNA with no evidence of disease progression

R 1:1

N=315

Camizestrant (75 mg qd) + continuing CDK4/6i + placebo for AI

Stratification factors

- Visceral vs non-visceral
- *ESR1*m detection at first test vs at a subsequent test
- Time from initiation of AI + CDK4/6i to randomization: <18 vs ≥18 months
- Palbociclib vs ribociclib vs abemaciclib

Continuing AI (anastrozole/ letrozole) + CDK4/6i + placebo for camizestrant

Treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity, patient withdrawal or death

Primary endpoint

PFS by investigator assessment (RECIST v1.1)

Secondary endpoints

- PFS2**
- OS**
- Safety
- Patient-reported outcomes

*Pre- or perimenopausal women, and men received a luteinizing hormone–releasing hormone agonist per clinical guidelines. **Key secondary endpoint.
OS, overall survival; PFS2, second progression-free survival; qd, once daily dose; R, randomized; RECIST, response evaluation criteria in solid tumors.

PRESENTED BY: Nicholas Turner, MD, PhD

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

ENSAYOS: MAMA

SERENA-6: ctDNA seriado como disparador del cambio

Ensayo fase III aleatorizado, doble ciego, con camizestrant.

CRIBADO / MONITORIZACIÓN

3.256

pacientes evaluados

ESR1m emergente, sin PD

→

R

315 · 1:1

→

Camizestrant + CDK4/6i (n=157)

IA + CDK4/6i (n=158)

Esquema reconstruido del protocolo/publicación: diseño y brazos, no fotografía del ensayo.

Endpoint primario: SLP evaluada por investigador.

BL ESR1 cada 2-3 meses

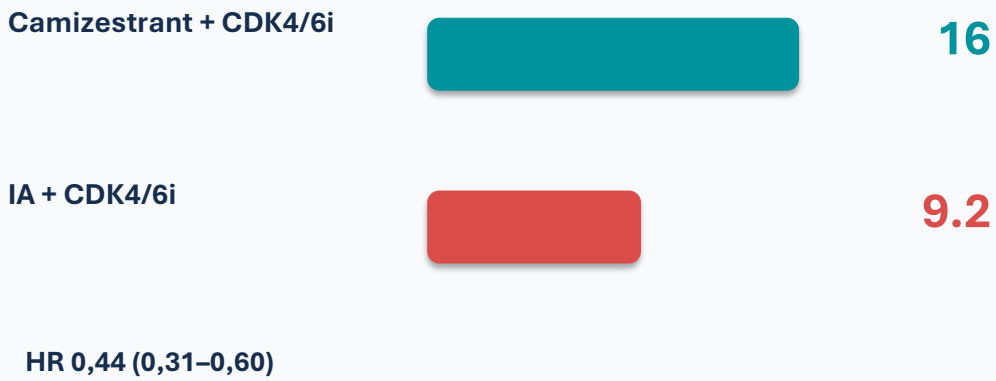
Bidard et al. N Engl J Med. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502929

ENSAYOS: MAMA

SERENA-6: beneficio de actuar antes del TAC

SLP 16,0 frente a 9,2 meses; HR 0,44 (IC95% 0,31–0,60).

MEDIANA SLP (MESES)



INTERPRETACIÓN

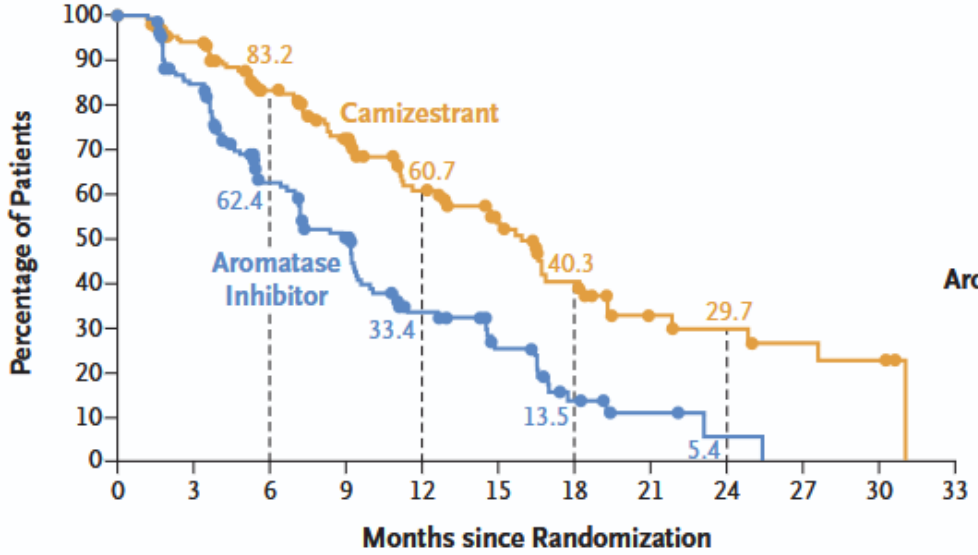
- El primer análisis mostró superioridad estadísticamente significativa para el cambio a camizestrant.
- El tratamiento se modificó en ausencia de progresión RECIST.
- Seguimiento y PFS2/OS requieren interpretación según madurez del corte y posteriores análisis.

Gráfico original a partir de medianas publicadas; NO es una reconstrucción Kaplan–Meier.

Bidard et al. N Engl J Med. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502929

ENSAYOS: MAMA

A Progression-free Survival among All Patients



No. at Risk

Camizestrant	157	138	105	82	55	41	26	11	9	7	6	0
Aromatase inhibitor	158	124	73	55	29	17	7	3	1	0	0	0

	No. of Patients with Event (%)	Median Progression-free Survival (95% CI)
		mo
Camizestrant (N=157)	71 (45.2)	16.0 (12.7–18.2)
Aromatase Inhibitor (N=158)	100 (63.3)	9.2 (7.2–9.5)

Adjusted hazard ratio for disease progression or death, 0.44 (95% CI, 0.31–0.60)
P<0.0001

Gráfico original a partir de medianas publicadas; NO es una reconstrucción Kaplan–Meier.

Bidard et al. N Engl J Med. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502929

ENSAYOS: MAMA

PADA-1 y SERENA-6: qué podemos concluir

Dos estudios aleatorizados respaldan un cambio endocrino dirigido por ESR1.

PADA-1

11,9 vs 5,7 m

HR 0,61

SERENA-6

16,0 vs 9,2 m

HR 0,44

- PADA-1: cambia IA a fulvestrant, mantiene palbociclib; fase III abierta.
- SERENA-6: cambia IA a camizestrant, mantiene CDK4/6i; fase III doble ciego.
- Ambos seleccionan pacientes sin progresión radiológica: modelo de anticipación molecular clínicamente validado en este contexto.

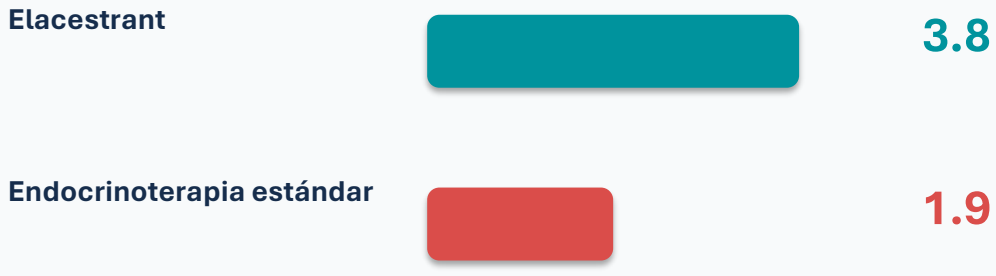
PADA-1: Lancet Oncol 2022 · SERENA-6: NEJM 2025

ENSAYOS: MAMA

EMERALD: la alteración molecular también selecciona tratamiento

Elacestrant tras progresión y exposición previa a CDK4/6i.

MEDIANA SLP (MESES)



HR 0,55 (0,39–0,77)

INTERPRETACIÓN

- Fase III: coprimarios SLP en ITT y subgrupo ESR1 mutado en ctDNA.
- En ESR1m: mediana SLP 3,8 vs 1,9 meses; HR 0,55 (IC95% 0,39–0,77).
- Es selección molecular tras progresión, no intervención antes de progresión como PADA-1/SERENA-6.

Gráfico original a partir de medianas publicadas; NO es una reconstrucción Kaplan–Meier.

Bidard et al. J Clin Oncol. 2022;40:3246–3256

PACIENTES CON MUTACIONES EN ESR1

Patients with ESR1-mut Tumors: PFS by Duration of CDK4/6i

Duration on CDK4/6i in the metastatic setting

	At least 6 mo		At least 12 mo		At least 18 mo	
	Elacestrant (n=103)	SOC (n=102)	Elacestrant (n=78)	SOC (n=81)	Elacestrant (n=55)	SOC (n=56)
Median PFS Months (95% CI)	4.14 (2.20 - 7.79)	1.87 (1.87 - 3.29)	8.61 (4.14 - 10.84)	1.91 (1.87 - 3.68)	8.61 (5.45 - 16.89)	2.10 (1.87 - 3.75)
Hazard ratio (95% CI)	0.517 (0.361 - 0.738)		0.410 (0.262 - 0.634)		0.466 (0.270 - 0.791)	

Patil S. ASBCS 2022

Patient population with exposure to CDK4/6 inhibitor for ≥12 months	% (n)	Median PFS, months (95% CI)		Hazard ratio (95% CI)
		Elacestrant	SOC	
All *ESR1*-mut patients[1]	100 (159)	8.61 (4.14 – 10.84)	1.91 (1.87 – 3.68)	0.410 (0.262 – 0.634)
ESR1-mut and bone metastases[a]	86 (136)	9.13 (5.49 – 16.89)	1.91 (1.87 – 3.71)	0.381 (0.230 – 0.623)
ESR1-mut and liver and/or lung metastases[b]	71 (113)	7.26 (2.20 – 10.84)	1.87 (1.84 – 1.94)	0.354 (0.209 – 0.589)
ESR1-mut and *PIK3CA*-mut[c]	39 (62)	5.45 (2.14 – 10.84)	1.94 (1.84 – 3.94)	0.423 (0.176 – 0.941)
ESR1-mut and HER2-low expression[d]	48 (77)	9.03 (5.49 – 16.89)	1.87 (1.84 – 3.75)	0.301 (0.142 – 0.604)
ESR1-mut and *TP53*-mut	38 (61)	8.61 (3.65 – 24.25)	1.87 (1.84 – 3.52)	0.300 (0.132 – 0.643)

ENSAYOS: MAMA

Resistencia a CDK4/6: múltiples salidas evolutivas

La selección por ESR1 explica solo una parte de la resistencia endocrina.

ER / ESR1 → **Ciclina D–CDK4/6** → **RB fosforilado** → **E2F / fase S**

RB1 loss: el bloqueo CDK4/6 pierde efecto downstream

CCNE1–CDK2: ruta de entrada a fase S alternativa

- RB1 loss y activación CCNE1/CDK2 permiten escapar al control G1-S.
- Alteraciones PI3K/AKT/mTOR y cambios de linaje pueden coexistir.
- La secuenciación longitudinal informa heterogeneidad, pero raramente predice por sí sola el tratamiento óptimo.

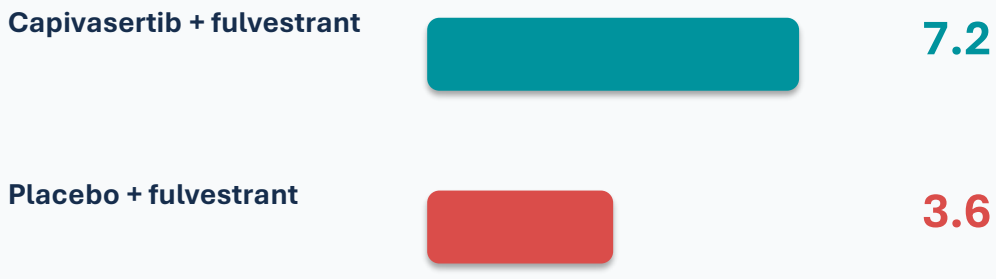
Wander et al. Cancer Discov 2020

ENSAYOS: MAMA

CAPItello-291: seleccionar por vía AKT

Evidencia para terapias dirigidas a la vía, no estrategia preprogresión.

MEDIANA SLP (MESES)



HR 0,60 (0,51–0,71)

INTERPRETACIÓN

- Capivasertib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant en RH+/HER2− avanzado.
- Población global: SLP 7,2 vs 3,6 meses; HR 0,60.
- Alteración vía AKT (PIK3CA/AKT1/PTEN): SLP 7,3 vs 3,1 meses; HR 0,50.

Gráfico original a partir de medianas publicadas; NO es una reconstrucción Kaplan–Meier.

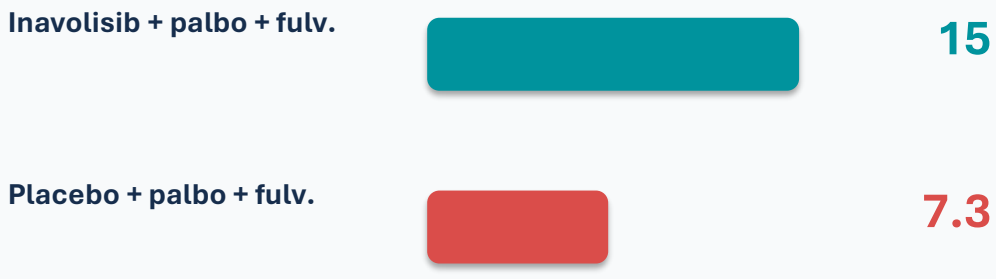
Turner et al. N Engl J Med. 2023;388:2058–2070

ENSAYOS: MAMA

INAVO120: presionar una vía de escape desde el inicio

PIK3CA mutado y resistencia endocrina en RH+/HER2− avanzado.

MEDIANA SLP (MESES)



HR 0,43 (0,32–0,59)

INTERPRETACIÓN

- Inavolisib + palbociclib + fulvestrant frente a placebo + palbociclib + fulvestrant.
- SLP 15,0 vs 7,3 meses; HR 0,43 (IC95% 0,32–0,59).
- Ejemplo de combinación racional; no implica que prevenga todas las rutas de resistencia.

Gráfico original a partir de medianas publicadas; NO es una reconstrucción Kaplan–Meier.

Turner et al. N Engl J Med 2024 · FDA JCO 2025

CÁNCER DE PULMÓN

ENSAYOS: PULMÓN

EGFR: de T790M a la resistencia de tercera generación

Una secuencia paradigmática de coevolución fármaco-tumor.

- TKI de 1.ª/2.ª generación seleccionan EGFR T790M en parte de los pacientes.
- Osimertinib supera T790M, pero selecciona otros mecanismos: C797S, MET, etc.
- Histología y genómica deben reevaluarse en progresión según patrón clínico.



T790M → pérdida de sensibilidad a TKI clásicos

C797S → escape de unión covalente de osimertinib

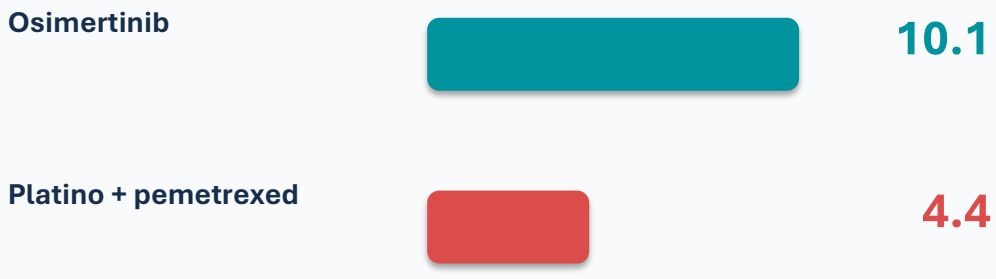
Mok et al. NEJM 2017 · Chmielecki et al. Nat Commun 2023

ENSAYOS: PULMÓN

AURA3: trasladar el mecanismo al tratamiento

Osimertinib vs platino-pemetrexed en NSCLC EGFR T790M+ tras TKI.

MEDIANA SLP (MESES)



INTERPRETACIÓN

- Ensayo fase III: la selección molecular permitió un tratamiento dirigido.
- SLP 10,1 vs 4,4 meses; HR 0,30 (IC95% 0,23–0,41).
- ORR 71% vs 31%; ejemplo clásico de rescate dirigido a resistencia on-target.

Gráfico original a partir de medianas publicadas; NO es una reconstrucción Kaplan–Meier.

Mok et al. N Engl J Med. 2017;376:629–640

ENSAYOS: PULMÓN

EGFR C797S: resistencia a osimertinib y cuarta generación

La sustitución de cisteína 797 dificulta la unión covalente del fármaco.

01

EGFRm

Driver inicial sensible a EGFR TKI

→

02

T790M

Escape a TKI clásicos

→

03

Osimertinib

Inhibición de EGFR T790M

→

04

C797S

Escape a la unión covalente

BLU-945 / otros EGFR-TKI de nueva generación: ensayos tempranos, sin estrategia anticipada validada.

El contexto alélico en cis/trans y otros clones determinan sensibilidad a combinaciones.

Niederst et al. Clin Cancer Res. 2015 · SYMPHONY (NCT04862780) · BDTX-1535 (NCT05256290)

ENSAYOS: PULMÓN

Intensificar o combinar: FLAURA2 y MARIPOSA

Dos estrategias para modificar el riesgo de progresión inicial.

FLAURA2

25,5 vs 16,7 m

HR 0,62

MARIPOSA

23,7 vs 16,6 m

HR 0,70

- FLAURA2: osimertinib + QT vs osimertinib; SLP 25,5 vs 16,7 meses, HR 0,62.
- MARIPOSA: amivantamab + lazertinib vs osimertinib; SLP 23,7 vs 16,6 meses, HR 0,70.
- No demuestran por sí solas ausencia de resistencia ni son comparables directamente entre ensayos.

FLAURA2: NEJM 2023 · MARIPOSA: Ann Oncol 2023 / NEJM 2024

ENSAYOS: PULMÓN

FLAURA: ¿qué aparece tras osimertinib en primera línea?

Análisis de resistencia plasmática al discontinuar tratamiento.



Porcentaje entre 109 pacientes con muestras pareadas: categorías parcialmente solapadas.

Chmielecki et al. Nat Commun. 2023;14:1071

ENSAYOS: PULMÓN

INSIGHT-2: MET permite escapar del bloqueo de EGFR

Amplificación MET como bypass adquirido después de osimertinib en primera línea.

- La amplificación MET restaura señalización pese al bloqueo EGFR.
- Tepotinib + osimertinib tras progresión a osimertinib.
- ORR 50% (49/98) con MET amplificado confirmado por FISH.



INSIGHT-2: fase II de un solo brazo; no prueba intervención antes de TAC.

Wu et al. Lancet Oncol. 2024;25:989–1002. doi:10.1016/S1470-2045(24)00270-5

ENSAYOS: PU

INSIGHT-

Amplificación

- La amplifica
  EGFR.
- Tepotinib + c
- ORR 50% (4

ELSEVIER

The Lancet Oncology

Volume 25, Issue 8, August 2024, Pages 989-1002



Articles

Tepotinib plus osimertinib in patients with *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer with *MET* amplification following progression on first-line osimertinib (INSIGHT 2): a multicentre, open-label, phase 2 trial

Prof Yi-Long Wu MD [a] *, Prof Valentina Guarneri PhD [b], Pei Jye Voon MD [c], Boon Khaw Lim MRCP [d], Prof Jin-Ji Yang MD [a], Prof Marie Wislez PhD [e f], Prof Cheng Huang PhD [g], Prof Chong Kin Liam MBBS [UM] [h], Prof Julien Mazieres PhD [i], Lye Mun Tho PhD [j], Prof Hidetoshi Hayashi PhD [k], Nguyen Viet Nhung PhD [l], Puey Ling Chia PhD [m], Prof Filippo de Marinis PhD [n], Jo Raskin MD [o], Prof Qinghua Zhou MD [p], Giovanna Finocchiaro MD [q], Anh Tuan Le PhD [r], Prof Jialei Wang MD [s], Christophe Dooms PhD [t]...Prof Tae Min Kim MD [am an] **

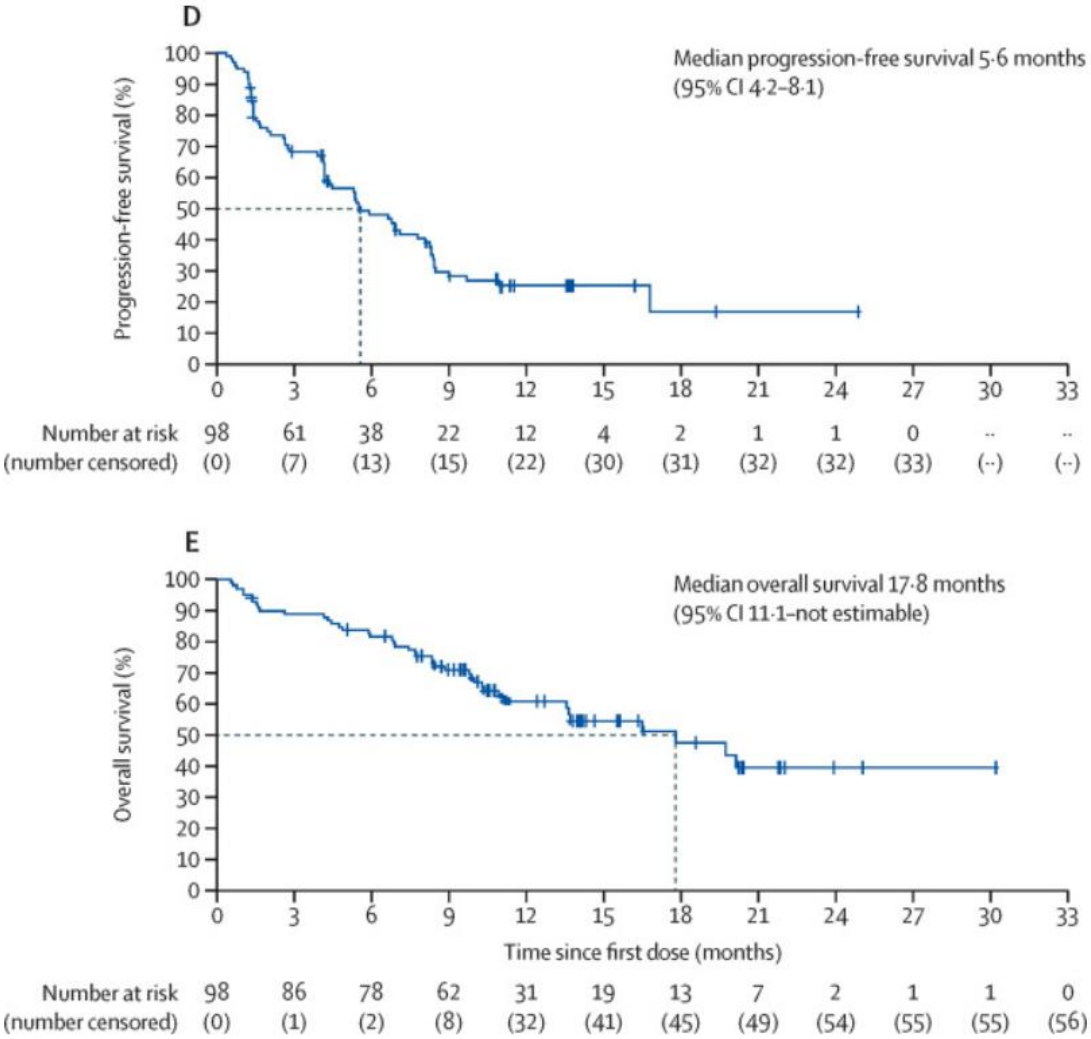
ERK

rueba

INSIGHT-2

Amplificación M

- La amplificaci
  EGFR.
- Tepotinib + os
- ORR 50% (49/



→ ERK

prueba

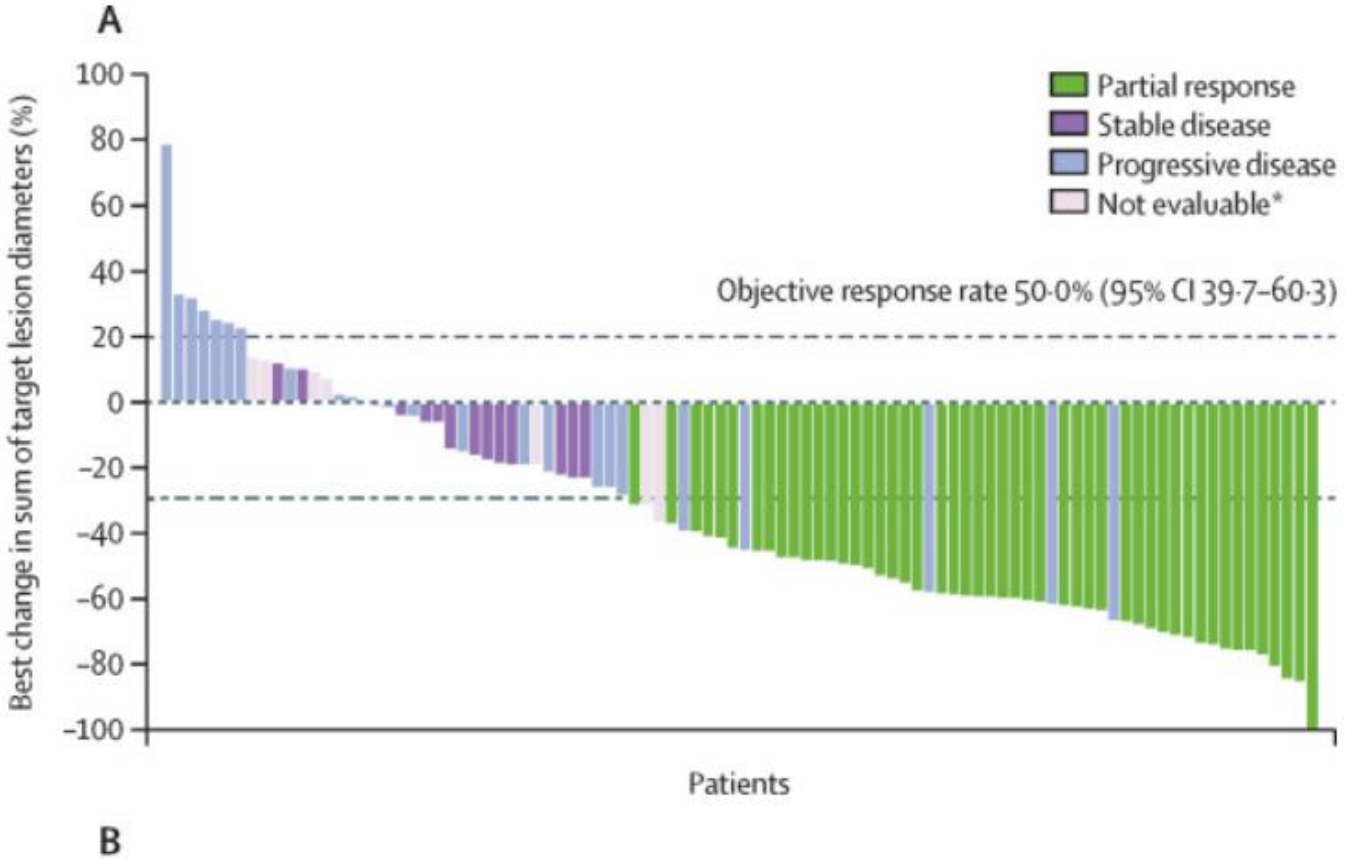
Wu et al. Lancet Oncol. 2024;2

EN

INSIG

Amplif

- La a
  EGF
- Tep
- ORF



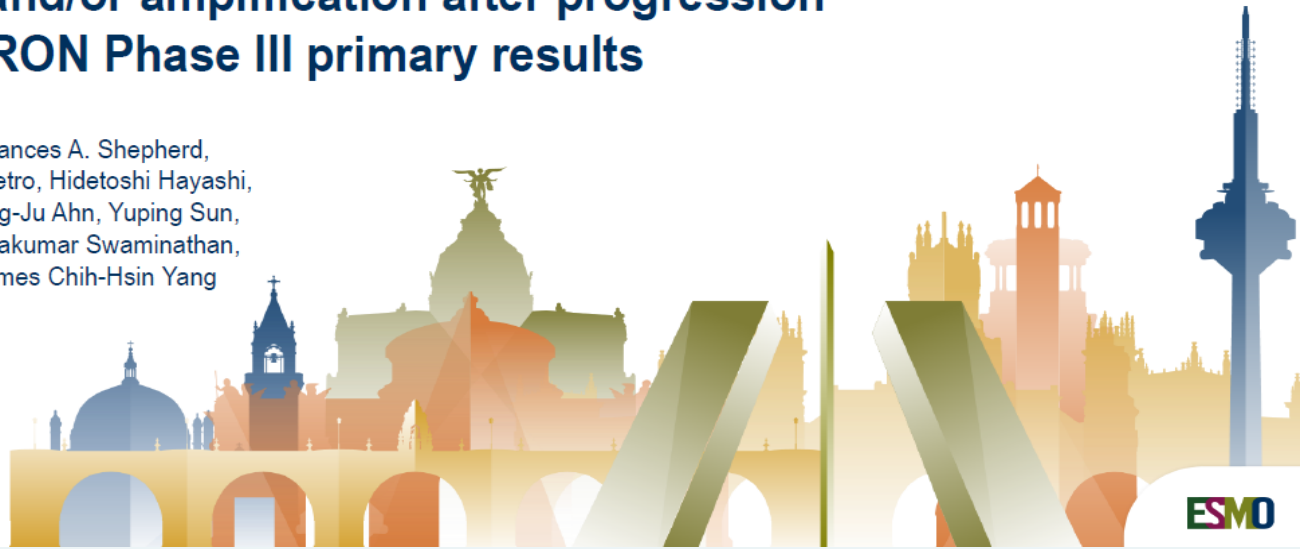
Wu et al. Lancet Oncol. 2024;25:989–1002. doi:10.1016/S1470-2045(24)00270-5

MADRID 2026 ESMO congress

Osimertinib plus savolitinib versus platinum–pemetrexed in patients with *EGFR*m advanced NSCLC with MET overexpression and/or amplification after progression on osimertinib: SAFFRON Phase III primary results

Shun Lu,[1] Nicolas Girard, Yusuke Okuma, Frances A. Shepherd, Xiaorong Dong, Surein Arulananda, Giulio Metro, Hidetoshi Hayashi, Laura Bonanno, Yu Jung Kim, Zhe Liu, Myung-Ju Ahn, Yuping Sun, Le Thuong Vu, Silvia Novello, Rafał Lolo, Balakumar Swaminathan, Laura Roncoroni, Francis Maria Esposito, James Chih-Hsin Yang

[1]Department of Medical Oncology, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai, China



25 October 2026

ESMO

MADRID 2026 ESMO congress

SAFFRON study design

Key inclusion criteria

- Aged ≥18 years (≥19 years in the Republic of Korea)
- *EGFR*m (Ex19del, L858R, and/or T790M) locally advanced or metastatic NSCLC
- MET overexpression (IHC3+≥90%) and/or amplification (FISH10+)* centrally confirmed with post-progression tissue biopsy
- Progression on 1L or 2L osimertinib as the most recent anticancer treatment†
- ECOG PS 0 / 1
- Stable CNS metastases were allowed

N = 324

R 1:1

Stratified by:

Race (Asian / non-Asian)

Baseline brain metastases (Yes / no)

Line of treatment (2L / 3L)

Osimertinib 80 mg QD + savolitinib 300 mg BID‡

Treatment beyond PD allowed per investigator discretion¶

Pemetrexed 500 mg/m² + carboplatin AUC5 / cisplatin 75 mg/m² (Q3W for 4 cycles)

Maintenance pemetrexed 500 mg/m² (Q3W)‡

Investigator-assessed PD (per RECIST v1.1) or discontinuation

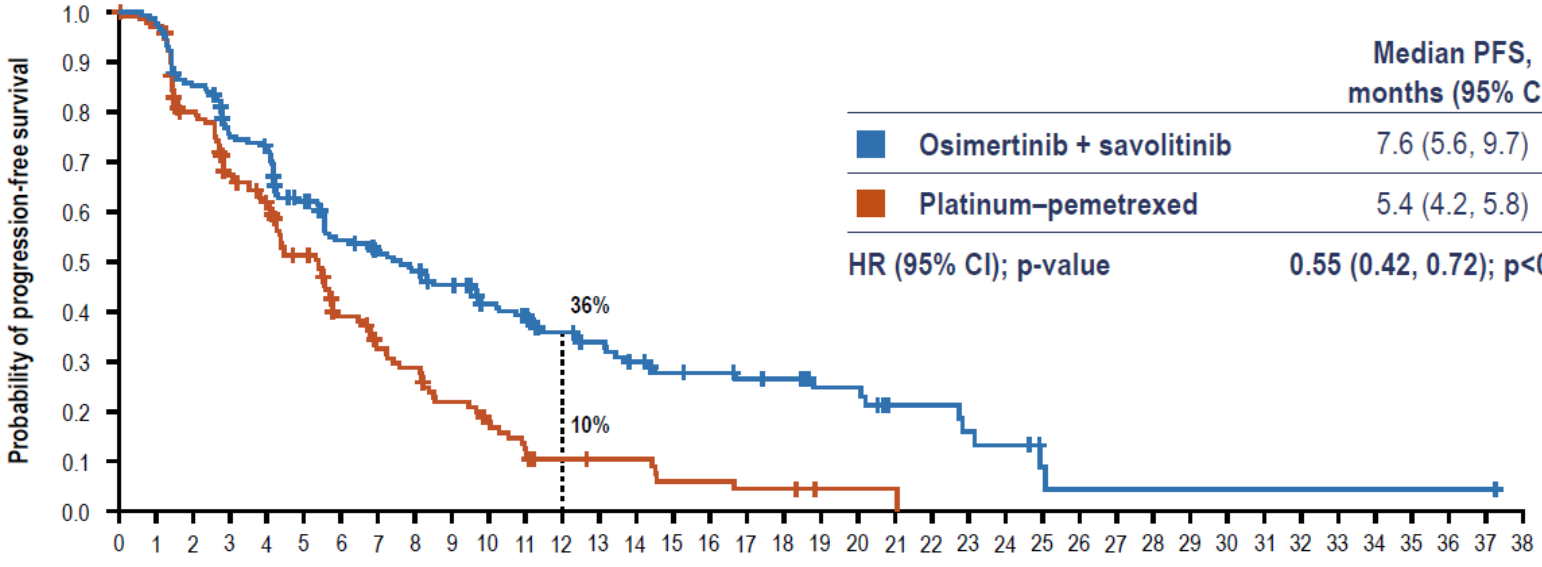
Endpoints

Primary: PFS by BICR per RECIST v1.1 in the FAS

Key secondary / exploratory:

- PFS by investigator, OS, ORR, DoR, DCR and tumour shrinkage in the FAS
- PFS in patients in the MET-overexpressed (IHC3+≥90%) or *MET*-amplified (FISH10+) analysis sets
- Safety in the SAF

Progression-free survival by BICR



	Median PFS, months (95% CI)
Osimertinib + savolitinib	7.6 (5.6, 9.7)
Platinum–pemetrexed	5.4 (4.2, 5.8)
HR (95% CI); p-value	0.55 (0.42, 0.72); p<0.001

No. at risk																																				Number of patients / number of events
Osimertinib + savolitinib	171	166	144	124	120	98	82	75	70	64	54	49	39	34	29	25	24	22	21	14	14	8	8	6	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	171 / 117
Platinum–pemetrexed	167	139	109	87	77	61	43	34	30	22	17	12	8	7	7	4	4	3	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	167 / 113

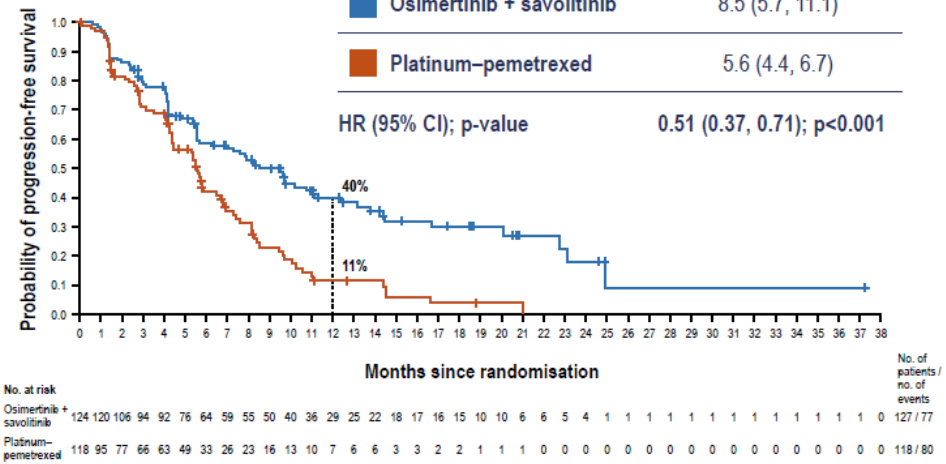
Osimertinib plus savolitinib provided a statistically significant 45% reduction in the risk of disease progression or death compared with platinum–pemetrexed

Data cut-off: 06 July 2026. Median follow-up for PFS by BICR: osimertinib + savolitinib 5.6 months, platinum–pemetrexed 3.5 months. Overall maturity: 68%.
BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

Progression-free survival by BICR: MET subgroups

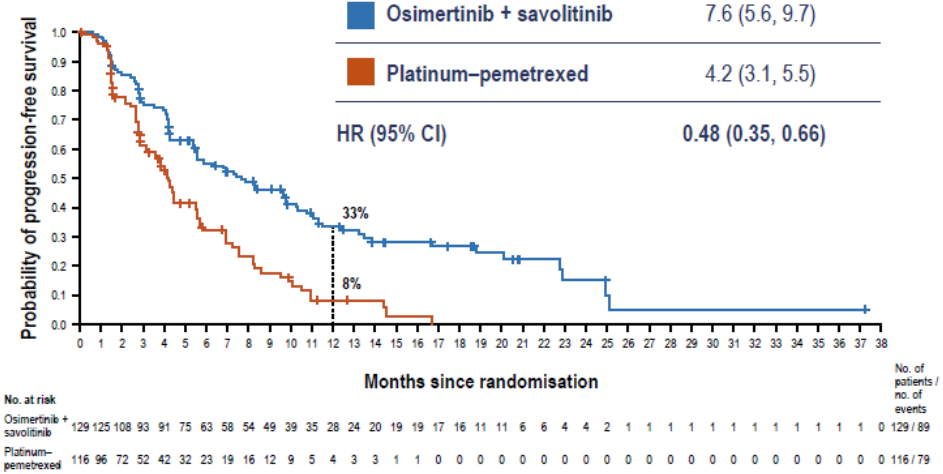
MET-overexpressed analysis set

	Median PFS, months (95% CI)
Osimertinib + savolitinib	8.5 (5.7, 11.1)
Platinum–pemetrexed	5.6 (4.4, 6.7)
HR (95% CI); p-value	0.51 (0.37, 0.71); p<0.001



MET-amplified analysis set*

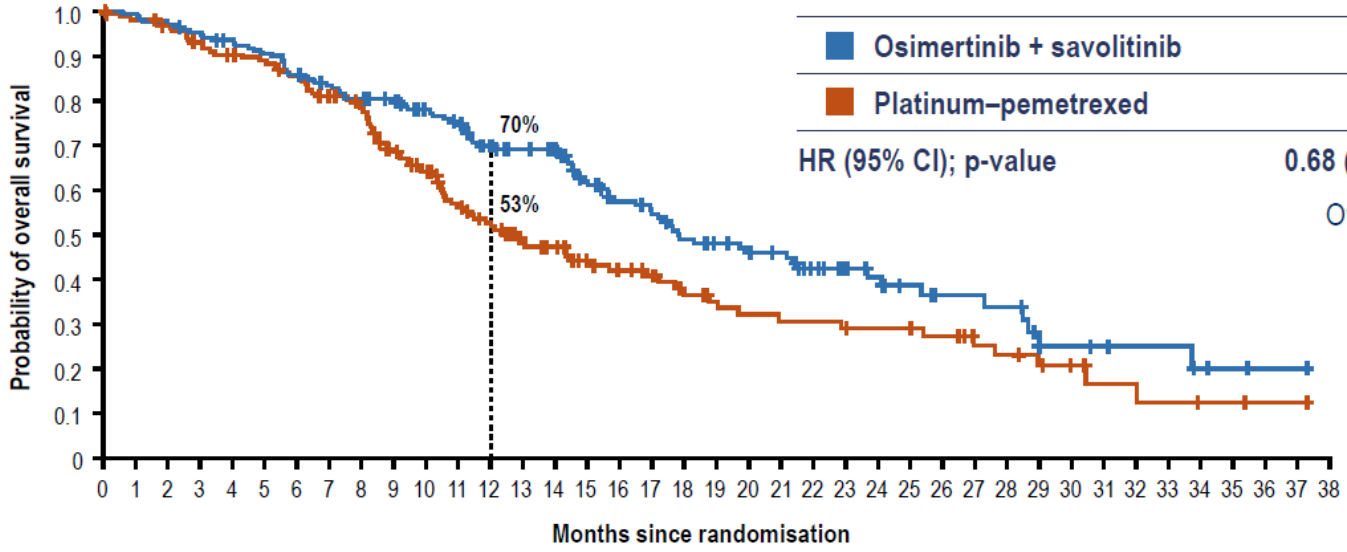
	Median PFS, months (95% CI)
Osimertinib + savolitinib	7.6 (5.6, 9.7)
Platinum–pemetrexed	4.2 (3.1, 5.5)
HR (95% CI)	0.48 (0.35, 0.66)



PFS by BICR in the MET-overexpressed and *MET*-amplified analysis sets was generally consistent with the full analysis set

Data cut-off: 06 July 2026.
*No formal statistical testing was carried out for the *MET*-amplified analysis set.
BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.

Overall survival



	Median OS, months (95% CI)
Osimertinib + savolitinib	17.8 (15.6, 23.7)
Platinum–pemetrexed	12.9 (10.6, 16.8)
HR (95% CI); p-value	0.68 (0.50, 0.91); p = 0.010*

Overall maturity: 53%

No. at risk																																		Number of patients / number of events
Osimertinib + savolitinib	171	170	166	162	157	152	144	138	133	130	119	114	98	93	89	74	63	59	51	46	43	39	31	27	22	17	14	14	13	9	7	6	5	5	3	2	1	1	0	171 / 87
Platinum–pemetrexed	167	154	150	142	137	134	128	119	113	96	86	70	62	51	48	40	36	32	27	23	21	20	20	19	18	18	16	12	11	9	7	4	4	3	2	2	1	1	0	167 / 93

Osimertinib plus savolitinib provided a statistically significant 32% reduction in the risk of death, with a 4.9 month improvement in median OS, compared with platinum–pemetrexed

Data cut-off: 06 July 2026. Median follow-up for OS: osimertinib + savolitinib 14.2 months, platinum–pemetrexed 10.2 months.
*Boundary to declare statistical significance: p<0.03047.
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival.

ENSAYOS: PULMÓN

La transformación microcítica exige tejido

Un mecanismo invisible para muchos enfoques exclusivamente plasmáticos.

- La transformación histológica puede preservar EGFR fundador.
- Asociación frecuente con inactivación RB1 y TP53, pero no es determinista.
- Cambio histológico modifica el enfoque terapéutico; la biopsia líquida no identifica morfología.



Marcoux et al. J Clin Oncol. 2019;37:278–285

ENSAYOS: PULMÓN

ROS1 G2032R y ALK G1202R: solvent-front resistance

La biología estructural permite diseñar inhibidores que superen determinadas mutaciones secundarias.

ROS1 G2032R

Repotrectinib (TRIDENT-1) y taletrectinib (TRUST) con actividad tras ROS1-TKI previos.

ALK G1202R

Lorlatinib supera múltiples mutaciones de resistencia a inhibidores ALK previos. CROWN estudió su uso en 1.ª línea.

Mutaciones compuestas

Neladalkib (ALKOVE-1) y nuevas moléculas se investigan tras resistencia a lorlatinib.

TRIDENT-1: Drilon et al. NEJM 2024 · TRUST-I/II · ALKOVE-1 (NCT05384626)

CÁNCER DE COLON

ENSAYOS: COLORRECTAL

Anti-EGFR en colorrectal: resistencia policlonal

Las alteraciones RAS/EGFR cambian durante y después de la exposición.



KRAS activador: downstream independiente del receptor

Al retirar anti-EGFR, la ventaja selectiva puede decaer

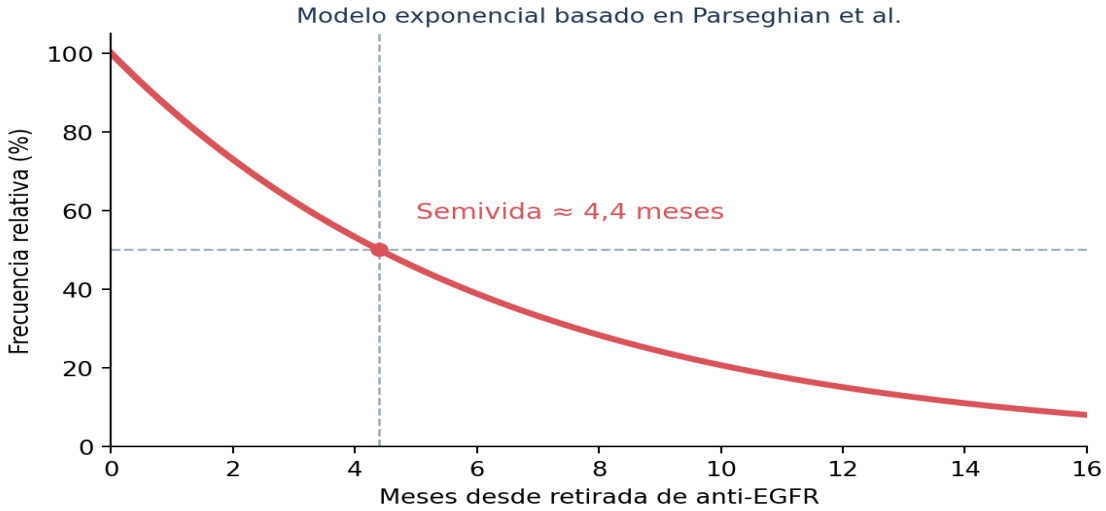
- Mutaciones KRAS emergentes identificadas durante cetuximab/panitumumab.
- Clones resistentes pueden existir antes del tratamiento o surgir después.
- La retirada del anti-EGFR modifica su ventaja relativa y abre una ventana de rechallenge.

Misale et al. Nature 2012 · Diaz et al. Nature 2012

ENSAYOS: COLORRECTAL

Retirar anti-EGFR modifica el paisaje clonal

La frecuencia relativa RAS/EGFR resistente disminuye tras cesar la presión.



- Parseghian et al.: decaimiento exponencial de clones RAS/EGFR en ctDNA.
- Semivida acumulada estimada ≈4,4 meses, validada externamente ≈4,3.
- Tiempo desde exposición es un proxy imperfecto; la selección molecular puede ser superior.

Parseghian et al. Ann Oncol. 2019;30:243–249

ENSAYOS: COLORRECTAL

CHRONOS: la dinámica RAS/EGFR permite el rechallenge

La resistencia anti-EGFR no siempre es fija: los clones pueden decaer tras retirar el fármaco.

01

Anti-EGFR

Expansión de clones resistentes RAS/EGFR

→

02

Retirada

Declive relativo de clones de resistencia

→

03

ctDNA

Selección molecular de RAS/BRAF/EGFR WT

→

04

Panitumumab

Rechallenge en 27 pacientes

ORR 30% (8/27); 16/52 fueron descartados por alteraciones de resistencia.

Fase II de un solo brazo: selección molecular tras progresión, no intervención antes del primer TAC.

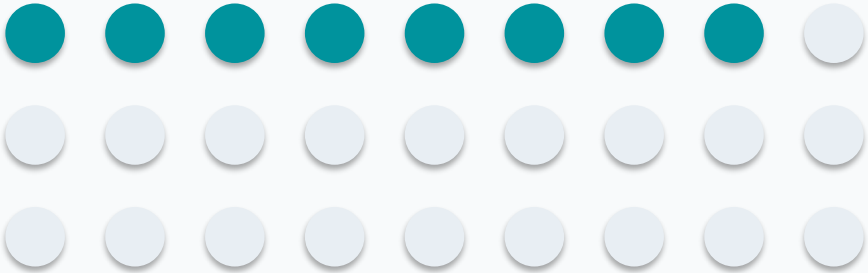
Sartore-Bianchi et al. Nat Med. 2022;28:1612–1618. doi:10.1038/s41591-022-01886-0

ENSAYOS: COLORRECTAL

CHRONOS: actividad tras selección molecular

8 respuestas parciales / 27 tratados = ORR 30%.

RESPUESTA OBJETIVA · CHRONOS



8/27 **30% ORR**

- Control de enfermedad en 17/27 pacientes (63%) según publicación, incluyendo respuestas no confirmadas.
- Demuestra factibilidad clínica de un rechallenge molecularmente seleccionado.
- No demuestra superioridad frente a otras estrategias por ausencia de brazo control.

Sartore-Bianchi et al. Nat Med. 2022. doi:10.1038/s41591-022-01886-0

ENSAYOS: COLORRECTAL

BEACON y BREAKWATER: dirigir BRAF y cerrar el feedback

BRAF V600E en colon activa una red dependiente del contexto tisular; la inhibición exclusiva de BRAF es insuficiente.

- Encorafenib + cetuximab (BEACON) bloquea BRAF y retroactivación de EGFR.
- BREAKWATER combina encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 en 1.ª línea.
- Bajo presión pueden emerger RAS, MAP2K1 y amplificación MET.



BREAKWATER es intensificación upfront: no intervención guiada por una mutación adquirida.

BEACON CRC (Kopetz et al. NEJM 2019) · BREAKWATER (Elez et al. NEJM 2025)

COLANGIOCARCINOMA

ENSAYOS: COLANGIOCARCINOMA

FGFR2: mutaciones secundarias tras inhibir una fusión

Resistencia policlonal on-target; N550K y V565F pueden condicionar sensibilidad diferente a FGFR-TKI.

- Fusión FGFR2: vulnerabilidad inicial en colangiocarcinoma intrahepático.
- N550K y V565F alteran la unión y función del dominio cinasa.
- ctDNA puede revelar varias mutaciones FGFR2 simultáneas.



La interpretación depende del inhibidor concreto; no toda mutación conserva sensibilidad a futibatinib.

Goyal et al. Cancer Discov. 2017 · FOENIX-CCA2 (NEJM 2023) · REFOCUS (NCT04526106)

ENSAYOS: COLANGIOCARCINOMA

FIGHT-202, FOENIX-CCA2, REFOCUS: sucesivas generaciones

Tres inhibidores FGFR con actividad clínica; no existe comparación aleatorizada directa entre ellos.

FIGHT-202 · Pemigatinib

ORR 35,5% (38/107) en FGFR2 fusionado/reordenado. Inhibidor reversible.

FOENIX-CCA2 · Futibatinib

ORR 42% (43/103); unión covalente irreversible y espectro de resistencias distinto.

REFOCUS · Lirafugratinib

ORR 46% en 116 pacientes sin FGFR-TKI previo; nueva selectividad FGFR2. FDA sep-2026.

Las ORR proceden de poblaciones y protocolos diferentes: NO deben compararse como eficacia relativa.

Abou-Alfa et al. Lancet Oncol 2020 · Goyal et al. NEJM 2023 · FDA REFOCUS 23/09/2026

TUMORES GIST

ENSAYOS: GIST

KIT: la mutación secundaria decide qué TKI funciona

En el mismo tumor pueden coexistir clones con mutaciones del bolsillo ATP y del bucle de activación.

- KIT exones 13/14 (ATP-binding): sensibilidad relativa a sunitinib.
- KIT exones 17/18 (activation loop): mejor perfil relativo para ripretinib.
- La selección molecular por ctDNA puede orientar la secuencia, tras progresión.

KIT ex.11 → KIT 13/14 → KIT 17/18

No extrapolar que todos los genotipos secundarios responden de forma homogénea.

INTRIGUE análisis ctDNA (JCO 2024) · INSIGHT: diseño (Future Oncol 2024)

ENSAYOS: GIST

PEAK (ASCO 2026): cubrir clones KIT complementarios

Bezuclastinib + sunitinib frente a sunitinib tras imatinib, fase III, n=413.

MEDIANA SLP (MESES) · FASE III



Bezuclastinib + sunitinib — **16,5**



Sunitinib — **9,2**

HR 0,50 (IC95% 0,39–0,65)

Barras originales basadas en medianas publicadas; no representan curvas de Kaplan–Meier.

LECTURA CLÍNICA

- ORR 46% frente a 26%.
- Cobertura complementaria de mutaciones KIT.
- No es un cambio adaptado a ctDNA seriado.

PEAK, J Clin Oncol. 2026;44(suppl):11500. ASCO 2026

ENSAYOS: GIST

INSIGHT: elegir ripretinib por mutación secundaria

Ensayo fase III de enriquecimiento molecular mediante ctDNA tras progresión a imatinib.

01

Imatinib

Tratamiento inicial de GIST KIT mutado

→

02

Progresión

Evolución clonal secundaria

→

03

ctDNA

KIT exón 11 + exones 17/18

→

04

Aleatorización

Ripretinib vs sunitinib

Diseño fase III: prueba de selección por genotipo, no cambio antes de progresión.

Racional: actividad diferencial de sunitinib y ripretinib en análisis de INTRIGUE.

INSIGHT: NCT05734105 · Future Oncol. 2024;20:2077–2085

OTROS TUMORES

ENSAYOS: OTROS TUMORES

Melanoma BRAF: reactivación convergente de MAPK

La presión BRAF/MEK selecciona múltiples rutas hacia ERK.



Reactivación MAPK por NRAS, BRAF o MEK

- Mecanismos: NRAS, amplificación/splicing BRAF, MEK1/2 y otros.
- Distintas metástasis pueden mostrar lesiones genéticas diferentes con misma salida de señalización.
- La plasticidad fenotípica y el microambiente coexisten con la resistencia genética.

Van Allen et al. Cancer Discov 2014 · Shi et al. Cancer Discov 2014

ENSAYOS: OVARIO

BRCA1/2: la mutación de reversión restaura reparación

La presión por platinos o inhibidores PARP selecciona clones que recuperan recombinación homóloga.

01

BRCA1/2 LOF

Deficiencia de recombinación homóloga

→

02

PARPi

Vulnerabilidad por letalidad sintética

→

03

Reversión

Mutación secundaria restaura lectura

→

04

Resistencia

Reparación recuperada; escape a PARPi

Las reversiones pueden ser múltiples y detectables mediante ctDNA antes de progresión clínica.

La detección por sí misma no justifica cambiar PARPi sin ensayo de intervención.

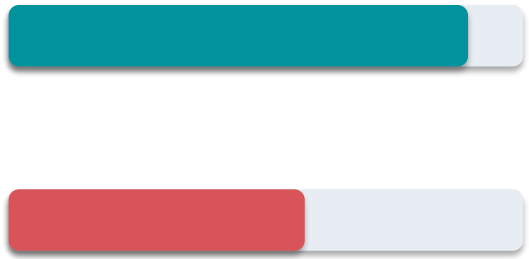
Lin et al. Cancer Discov. 2019;9:210–219 · revisión CAPRI (2025)

ENSAYOS: UROTELIAL

THOR: FGFR3 deja de ser solo un biomarcador

Erdafitinib frente a quimioterapia en enfermedad FGFR alterada tras anti-PD-(L)1.

MEDIANA SUPERVIVENCIA GLOBAL (MESES)



HR 0,64 (IC95% 0,47–0,88)

Barras originales basadas en medianas publicadas; no representan curvas de Kaplan–Meier.

LECTURA CLÍNICA

- Fase III con selección molecular FGFR.
- SLP 5,6 frente a 2,7 meses.
- Selección basal; no rescate guiado por mutación emergente.

Loriot et al. N Engl J Med. 2023;389:1961–1971. doi:10.1056/NEJMoa2308849

ENSAYOS: UROTELIAL

FGFR3 V555: la siguiente resistencia a erdafitinib

Dabogratinib (TYRA-300) se investiga frente a variantes FGFR3, incluidas mutaciones de resistencia.

Alteración on-target

FGFR3 V555M/L (gatekeeper) y variantes de dominio cinasa pueden reducir sensibilidad a FGFR-TKI.

SURF301

Dabogratinib, inhibidor selectivo de FGFR3. Desarrollo temprano con monitorización de ctDNA.

Señal interina

6/11 respuestas parciales (54,5%) en dosis ≥90 mg; cohorte pequeña, no aleatorizada.

El ORR comunicado no demuestra eficacia específica frente a V555M ni anticipación preprogresión.

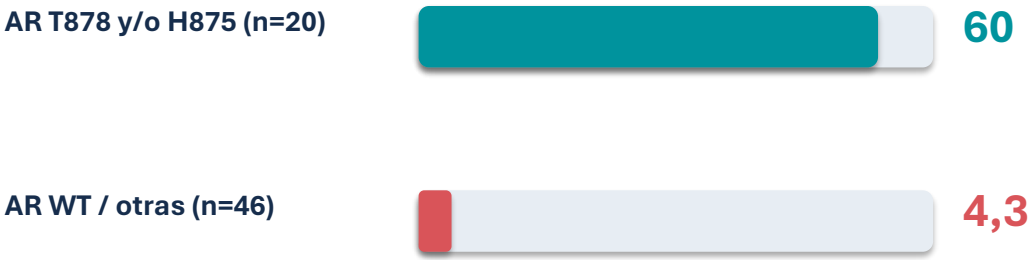
SURF301 NCT05544552 · JCO 2026;44(suppl):809 · comunicado interino 2026

ENSAYOS: PRÓSTATA

Bavdegalutamida: degradar AR según la mutación

PROTAC ARV-110: actividad diferente en tumores T878/H875 vs otros genotipos AR.

PSA50 (%) · COHORTES NO ALEATORIZADAS



LECTURA CLÍNICA

- rSLP mediana 11,1 vs 4,2 meses.
- L702H / AR-V7: PSA50 3,1%.
- No es comparación aleatorizada ni preprogresión.

Señal predictiva exploratoria

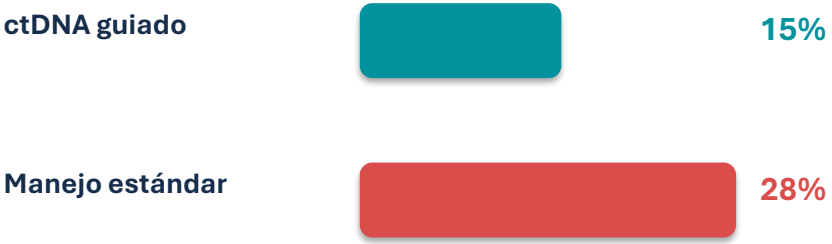
Barras originales basadas en medianas publicadas; no representan curvas de Kaplan–Meier.

J Clin Oncol. 2026; doi:10.1200/JCO-25-02995 (publicación octubre 2026)

ANTICIPACIÓN

DYNAMIC: ctDNA puede desescalar quimioterapia

Estadio II colon: estrategia MRD posoperatoria y uso de tratamiento adyuvante.



- Quimioterapia administrada en 15% vs 28% con manejo estándar.
- Supervivencia libre de recurrencia a dos años: 93,5% vs 92,4%; no inferioridad demostrada.
- Ejemplo de utilidad clínica en reducción de sobretratamiento; contexto distinto de resistencia metastásica.

Uso de QT adyuvante (DYNAMIC, colon estadio II)

Tie et al. N Engl J Med. 2022;386:2261–2272

CONCLUSIONES

¿Hasta dónde podemos anticiparnos hoy?

Responder sin triunfalismo, con jerarquía de evidencias.

1. SÍ

2. A VECES

3. TODAVÍA NO

- Sí: podemos detectar determinados mecanismos emergentes mediante biomarcadores longitudinales.
- A veces: intervenir sobre ESR1 emergente mejora SLP en contextos validados.
- Todavía no: predecir de manera fiable la trayectoria completa de cada paciente.

CONCLUSIONES

Tres mensajes para llevar a la consulta

Biología evolutiva → diagnóstico longitudinal → ensayos clínicos.

01 1. La resistencia es un proceso ecológico y molecular, no solo una mutación.

02 2. La biopsia líquida permite observar parte de la evolución; un plasma negativo no descarta resistencia.

03 3. Adelantarse requiere evidencia de beneficio: PADA-1 y SERENA-6 son ejemplos, no una licencia para cambiar siempre.

CIERRE

El siguiente movimiento del tumor

La pregunta ya no es solo qué alteraciones tiene hoy.

«El futuro no es solo conocer el tumor que tratamos hoy, sino demostrar cuándo anticipar su evolución mejora el pronóstico».