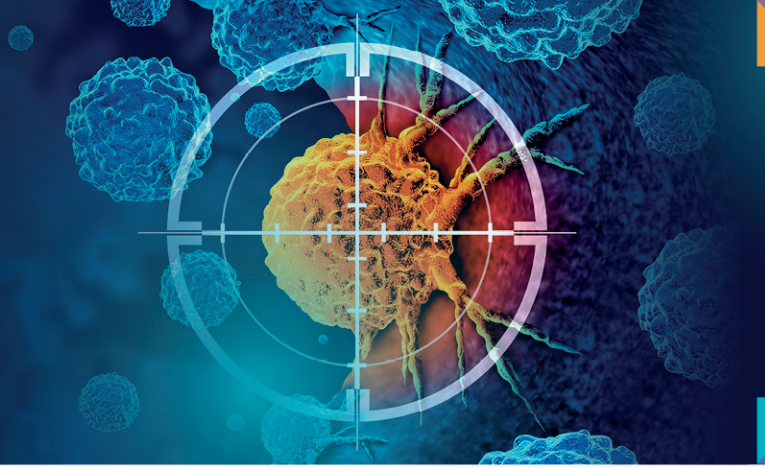
XVIII SIMPOSIUM

BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER



Tratamiento adyuvante de la enfermedad precoz: ¿Hasta dónde puede la biología definir quién necesita más o menos tratamiento?

Ana López González

Complejo Asistencial Universitario de León

Tres preguntas que *no* debemos confundir

Riesgo, beneficio y desescalada: diferentes preguntas, diferentes respuestas.



1. ¿Quién tiene más riesgo?

Pregunta pronóstica

Anatomía patológica, características clínicas y plataformas genómicas.



2. ¿Quién se beneficia de más tratamiento?

Pregunta predictiva y terapéutica

¿Podemos identificar quién obtiene un beneficio adicional clínicamente relevante?



3. ¿Quién puede recibir menos?

Pregunta de desescalada

¿Podemos omitir un tratamiento sin comprometer las posibilidades de curación?



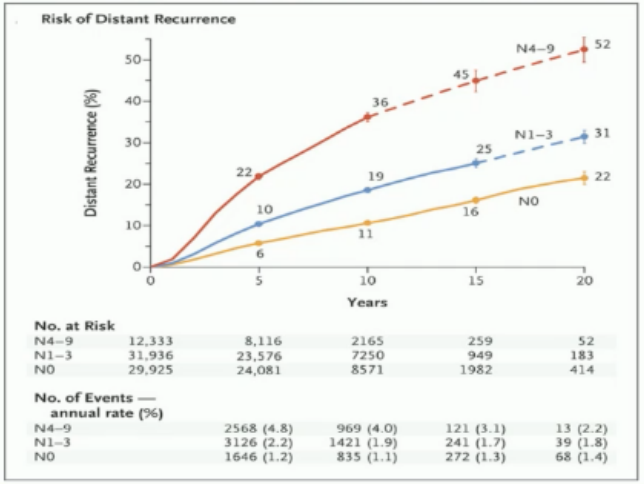
Estas tres preguntas están relacionadas, pero no son intercambiables.

Una herramienta pronóstica puede estimar el riesgo sin demostrar que predice el beneficio diferencial de un fármaco. Y demostrar que un tratamiento funciona en una población no significa que sepamos exactamente quién podría prescindir de él.



The unmet need in ER+ early breast cancer

Distant recurrence over 20 years, by nodal status



No. at Risk					
N4–9	12,333	8,116	2165	259	52
N1–3	31,936	23,576	7250	949	183
N0	29,925	24,081	8571	1982	414

No. of Events — annual rate (%)				
N4–9	2568 (4.8)	969 (4.0)	121 (3.1)	13 (2.2)
N1–3	3126 (2.2)	1421 (1.9)	241 (1.7)	39 (1.8)
N0	1646 (1.2)	835 (1.1)	272 (1.3)	68 (1.4)

~70% of breast cancers are ER+/HER2−

20–40% distant recurrence despite ET, by risk features

0% 20% 40% 50%

~1 in 3 patients on adjuvant ET eventually recur

~50% stop ET before 5 years, mainly due to toxicity

Year 1 Year 2 Year 3 Year 4 Year 5

The Unmet Need is to Identify: Less for some. More for others.
Tailored to clinical + molecular risk.

Pan H et al. N Engl J Med 2017;377:1836-46 (figure); Hershman DL et al. J Clin Oncol 2010;28:4120-8


Lo que parece...
Una jugosa chuleta a la plancha.
...y lo que es
Un bizcocho de vainilla con crema de chocolate.
Anatomía
Lo que vemos: la forma, el tamaño, el aspecto.
+
Biología
Lo que nos explica: la composición, el origen, el significado.
=
La clave
No basta con ver. Hay que entender.
La anatomía nos muestra la imagen.
La biología nos explica el significado.

En cáncer de mama precoz HR+/HER2-...

... tres niveles de información guían la decisión del tratamiento primario

1

1. Anatomía

cT cN cM

mama, axila ± imagen sistémica



2

2. Biología Basal

Grado | RE/RP | HER2 | Ki67
Plataforma genómica

pronóstico; predice parcialmente beneficio de QT



3

3. Biología Dinámica

Ki67 tras 2-4 semanas de TE

sensibilidad endocrina in vivo

Adaptada de Mafalda Oliveira, MD, PhD

RE: receptor de estrógeno, RP: receptor de progesterona, QT: quimioterapia, TE: terapia endocrina

La anatomía patológica clásica genera una 'zona gris' que exige subtipificación biológica

1. TNM vs. La Biología Intrínsica

- **Insuficiencia del Criterio Anatómico:**

El tamaño tumoral (T) y los ganglios (N) predicen la carga tumoral, pero no la sensibilidad intrínseca a la quimioterapia ni a la terapia endocrina.

- Cambio de Paradigma en Guías (2022-2025):

Guías ESMO (Loibl 2023), ASCO (André 2022) y SEOM-GEICAM-SOLTI (Ayala de la Peña 2025) exigen biomarcadores biológicos para desescalar o intensificar.

2. Heterogeneidad: Lum A vs. Lum B

- **Subtipo Luminal A (Bajo Riesgo Biológico):**
  - Alta dependencia estrogénica (RE y RP elevados).
  - Baja tasa proliferativa (Ki-67 bajo, ausencia de genes mitóticos).
  - Responde excelentemente a hormonoterapia; resistencia a QT.

- Subtipo Luminal B (Alto Riesgo Biológico):
  - Expresión variable o baja de RP; alteración del ciclo celular.
  - Alta proliferación (Ki-67 alto, firmas de alto ROR/RS).
  - Riesgo de recaída precoz y necesidad potencial de intensificación.

¿La biología siempre cumple nuestras expectativas?

La Lotería Genética



Las plataformas genómicas: ¿qué decisión ayudan a tomar?

Su utilidad depende de la población y de la pregunta clínica



RH+/HER2–, sin ganglios

Pueden ayudar a orientar la decisión de quimioterapia.



1–3 ganglios positivos

La edad/estado menopáusico cambia la interpretación; en premenopáusicas, un resultado genómico bajo no permite asumir que la quimioterapia no aporte beneficio.



≥4 ganglios positivos

La evidencia para usar rutinariamente plataformas genómicas para decidir quimoterapia es insuficiente.



Pronosticar el riesgo no equivale a demostrar quién obtiene más beneficio del tratamiento.

Las plataformas genómicas cuantifican la proliferación tumoral frente a la vía estrogénica

Plataforma Genómica	Módulo de Proliferación	Módulo Estrogénico	Aplicación Clínica Principal
Oncotype DX (21 genes)	Ki-67, STK15, Survivin, Ciclina B1, MYBL2	ER, PR, Bcl-2, SCUBE2	Predicción de beneficio de Quimioterapia y riesgo de recaída
MammaPrint (70 genes)	Vías de ciclo celular, invasión y angiogénesis	Recepción y señalización hormonal integrada	Clasificación binaria (Alto / Bajo riesgo genómico)
Prosigna / ROR (50 genes PAM50)	Módulo proliferativo PAM50 + tamaño tumoral	Subtipificación intrínseca (LumA vs LumB)	Riesgo de recurrencia distante a 10 años (N0/N1)
Breast Cancer Index (BCI)	Módulo de proliferación de 5 genes (MGI)	Ratio HOXB13 / IL17BR (H/I ratio)	Predicción específica de beneficio de Hormonoterapia Extendida

En enfermedad No, TAILORx y MINDACT consolidan la omisión segura de quimioterapia adyuvante

TAILORx (NEJM 2018): 21 Genes en No

- **Población Rango Intermedio (RS 11-25):**
  Randomización a Hormonoterapia (HT) sola vs. Quimioterapia + HT.

- Resultado en >50 años:
  Demostrada la no inferioridad absoluta de omitir QT (iDFS y OS idénticas). Omisión segura y de elección.

- Matiz en ≤50 años (RS 16-25):
  Beneficio marginal del 1.6% al 6.5% de la QT. ¿Efecto citotóxico o supresión de función ovárica?

MINDACT (Lancet Oncol 2021): 70 Genes

- **Discordancia Alto Riesgo Clínico / Bajo Riesgo Genómico:**
  Evaluación a 8.7 años de seguimiento mediano.

- Supervivencia Libre de Metástasis a Distancia (DMFS):
  La omisión de QT en bajo riesgo genómico mantiene una DMFS >95%, confirmando que la biología supera el riesgo anatómico.

- Conclusión Biológica:
  La baja tasa proliferativa transcriptómica autoriza a desescalar el tratamiento citotóxico.

Sparano et al., NEJM 2018

Las cohortes prospectivas RASTER identifican tumores de riesgo ultrabajo con excelente supervivencia a 10 años

Evidencia de RASTER a 10 Años

- **Cohorte Prospectiva Observacional (Vliek 2022):**
  Uso de MammaPrint en la práctica clínica diaria en Holanda.

- Resultados a 10 años:
  Pacientes de bajo riesgo genómico que omitieron quimioterapia mantuvieron una excelente supervivencia libre de metástasis a distancia (DRFS >93%).

El Concepto de 'Riesgo Ultrabajo'

- **Caracterización Molecular de Tumores Indolentes:**
  Identificación mediante firmas genómicas (MammaPrint Ultralow, ROR Ultralow).

- Supervivencia a 20 años sin Recaída:
  Riesgo de mortalidad por cáncer de mama extremadamente bajo (cercano al 0-2% a los 15-20 años).

- Implicación de Desescalada Endocrina:
  ¿Es necesario tratar durante 5 años a tumores de riesgo ultrabajo? Se investiga la omisión o acortamiento de la hormonoterapia.

Vliek S, *Ten-year follow-up of the observational RASTER study, prospective evaluation of the 70-gene signature in ER-positive, HER2-negative, node-negative, early breast cancer.* **European Journal of Cancer**, 2022, Nov; 176: 122-132.

Esserman LJ. *Use of Molecular Tools to Identify Patients With Indolent Breast Cancers With Ultralow Risk Over 2 Decades.* **JAMA Oncology**, 2017; 3(11): 1503–1510

En N1 (1-3 ganglios), RxPONDER revela una divergencia crítica según el estado menopáusico

Postmenopáusicas: Omisión Consolidada

- **Resultados de RxPONDER (NEJM 2021):**
  Pacientes con 1-3 ganglios positivos y RS 0-25.

- Hazard Ratio en iDFS = 1.02 (p=0.89):
  Cero beneficio de añadir quimioterapia a la hormonoterapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas.

- Impacto en la Práctica:
  Cambio estándar en guías ESMO y NCCN: omisión sistemática de quimioterapia independientemente del N.

Premenopáusicas: El Gran Dilema Biológico

- **Beneficio Persistente en iDFS (~5.2% a 5 años):**
  HR = 0.54 (p=0.0004) a favor de añadir quimioterapia en premenopáusicas.

- ¿Efecto Citotóxico vs. Castración Química?
  La quimioterapia induce amenorrea/fallo ovárico en la mayoría de mujeres jóvenes. ¿Es la QT un 'sustituto sucio' de una supresión ovárica (OFS) óptima + Inhibidor de Aromatasa?

- Estudio en desarrollo:
  Ensayos como OFS + IA sin QT evalúan si la biología endocrina intensiva iguala la eficacia de la quimioterapia.

Kalinsky et al., NEJM 2021.

OPTIMA: ¿podemos evitar quimioterapia guiándonos por PAM50?

Ensayo fase III aleatorizado · Cáncer de mama precoz RH+/HER2– con riesgo clínico alto · ASCO 2026

4.429 pacientes

Tratamiento estándar

Quimioterapia + hormonoterapia

IBCFS a 5 años:
91,5%

HR 0,99 · IC 90% 0,81–1,20

No inferioridad demostrada
(p=0,013; margen preespecificado 3%)

Estrategia guiada por Prosigna (PAM50)

ROR ≤60: hormonoterapia;
>60: quimio + hormonoterapia

IBCFS a 5 años:
90,4%

Subgrupo ROR bajo (≤60)
Supervivencia libre de cáncer de mama invasivo a 5 años

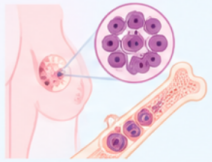
94,9% (estándar) vs **93,7%** (guiado por prueba)

Una estrategia guiada por PAM50 redujo el uso de quimioterapia sin perder la no inferioridad preespecificada.

Stein RC et al. J Clin Oncol. 2026;44(suppl 16):500. ASCO Annual Meeting.

¿Quién necesita prolongar la hormonoterapia?

Recaída tardía, CTS5 y Breast Cancer Index (BCI): dos herramientas, dos preguntas diferentes



1. El problema: el riesgo no desaparece a los 5 años

Cáncer de mama RH+/HER2–

La recaída puede producirse muchos años después del diagnóstico. El riesgo **residual** depende, entre otros factores, del tamaño tumoral, la afectación ganglionar y las características biológicas.



No todas las pacientes tienen el mismo riesgo ni el mismo beneficio de prolongar el tratamiento.

2. CTS5: ¿cuál es el riesgo de recaída tardía?

Herramienta pronóstica clínica

¿Qué incluye?

- Edad
- Tamaño tumoral
- Grado histológico
- Número de ganglios positivos

¿Qué aporta?

Estima el riesgo de metástasis a distancia entre los años 5 y 10.

Clasifica el riesgo en bajo, intermedio o alto.

Su fortaleza: utiliza información clínica y anatomopatológica disponible.
Su límite: no demuestra por sí sola quién se beneficia de prolongar la hormonoterapia.

3. BCI: ¿quién podría beneficiarse de prolongarla?

Herramienta genómica con componente predictivo

¿Qué incluye?

- Expresión génica de 7 genes (componente pronóstico).
- Componente H/I (componente predictivo).

¿Qué aporta?

Aporta información pronóstica sobre recaída tardía.

Su componente H/I puede ayudar a estimar la probabilidad de beneficio de la **hormonoterapia extendida** en contextos clínicos concretos.

Su evidencia predictiva proviene de análisis específicos de ensayos; no debe extrapolarse automáticamente a todas las pacientes o a cualquier estrategia.

CTS5
¿Cuánto riesgo queda?
Principalmente, estimación pronóstica.

Conceptos relacionados, pero diferentes

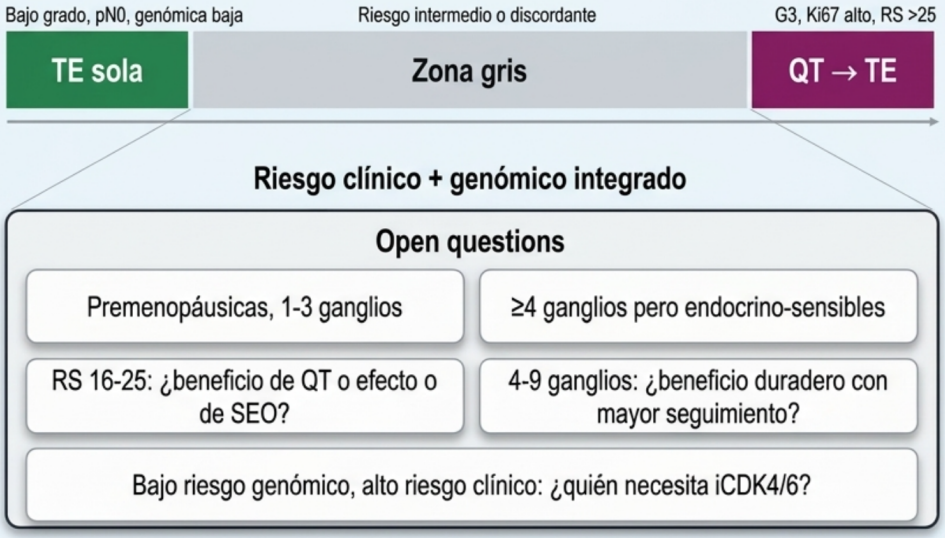
BCI
¿Puede aportar información sobre el beneficio de prolongar?
Pronóstico y evidencia predictiva en contextos determinados.

Identificar a una paciente con riesgo de recaída tardía no equivale a demostrar que obtendrá beneficio de prolongar el tratamiento.

CTS5: Dowsett M et al. J Clin Oncol. 2018;36(10):983–990. BCI: Sestak I et al. J Natl Cancer Inst. 2019;111(5):526–534.

RH: receptor hormonal; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

Los límites de la evaluación estática



¿Cómo identificar los tumores que son endocrino-sensibles?
¿Se benefician de la quimioterapia los tumores endocrino-sensibles?

Adaptada de Mafalda Oliveira, MD, PhD

Alisson KH, et al. J Clin Oncol 2020.38.1349-08 | NNG BRI009, NCT05879936

Citas bibliográficas: [retained citiations-5] | TE: Terapia Endocrina, QT: Quimioterapia, RS: Recurrence Score, SEO: Supresión de Función Ovárica, pN0: Estado Ganglionar Patológico N0, iCDK4/6: Inhibidor de CDK4/6

Dynamic biology: POETIC

Perioperative AI did not change outcome, but Ki67 response sorted risk

Study population

4,480
postmenopausal women

ER+ operable breast cancer

2:1

Perioperative AI
2 weeks before + 2 weeks after surgery

No perioperative AI
surgery only

Ki67 at baseline and at surgery · standard adjuvant therapy in both arms · primary endpoint: TTR

TTR: HR 0.92 95% CI 0.75–1.12 · p = 0.40

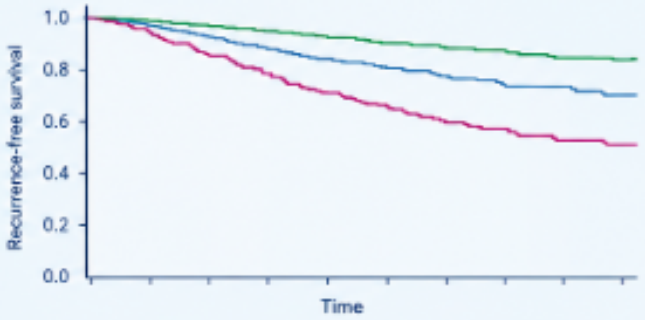
5-year TTR 91.0% vs 90.4% · primary endpoint not met

Ki67 response

Cut-off 10%, baseline → 2 weeks: strongly prognostic in HER2– tumours

Time to recurrence by Ki67 response

HR+/HER2–, AI arm



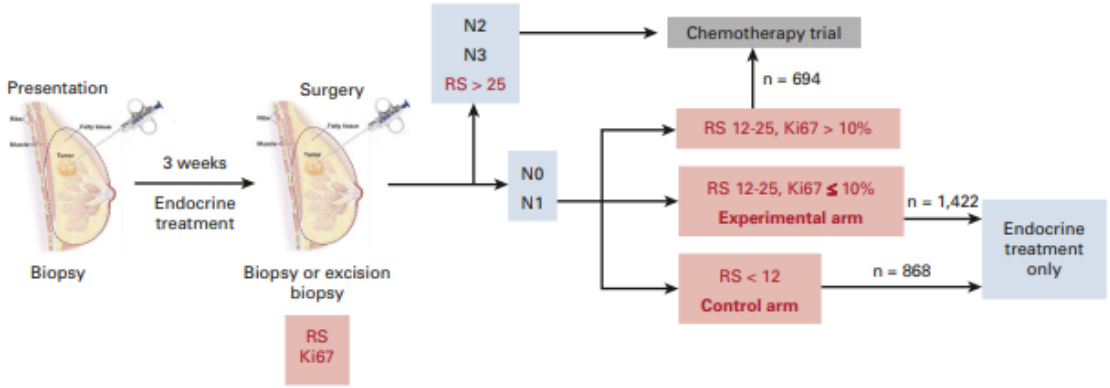
Unadjusted hazard ratio 2.59 (95% CI 1.93–3.47), p < 0.0001

Mafalda Oliveira, MD PhD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Dynamic biology: WSG-ADAPT HR+/HER2- design

Recurrence score plus 3-week endocrine response to define CT omission



CONTROL ARM: ET alone
pN0-1 and RS 0-11
n = 868

EXPERIMENTAL ARM (ET responders): ET alone
pN0-1, RS 12-25 and Ki67post ≤10%
n = 1,422

CHEMOTHERAPY TRIAL: CT → ET
All others: RS 12–25 non-responders (n = 694), RS >25, pN2-3, clinical high risk.
n = 2,331

Nitz J Clin Oncol. 2022

Dynamic biology: WSG-ADAPT HR+/HER2- outcomes

5-year outcome	Control RS 0–11	Experimental RS 12–25, ET-responder	Chemotherapy RS 12–25, ET non-responder
iDFS (primary)	**93.9%**	**92.6%**	**90.3%**
iDFS ≤50 y	94.8%	92.5%	89.4%
iDFS >50y	93.5%	92.6%	92.2%
dDFS	**96.3%**	**95.6%**	**92.8%**
dDFS ≤50 y	96.8%	97.4%	92.5%
dDFS >50 y	96.1%	95.1%	93.6%
OS	**98.0%**	**97.3%**	**96.7%**

Primary endpoint met lower 95% CI at the non-inferiority margin

Multivariate analysis: 3 positive nodes (vs. 0-2), pT2-4 (vs pT0-1), baseline Ki67 and baseline PR (continuous) correlated with iDFS and dDFS RS, pN1 (vs N0), grade, age and baseline ER did not correlate with iDFS or dDFS

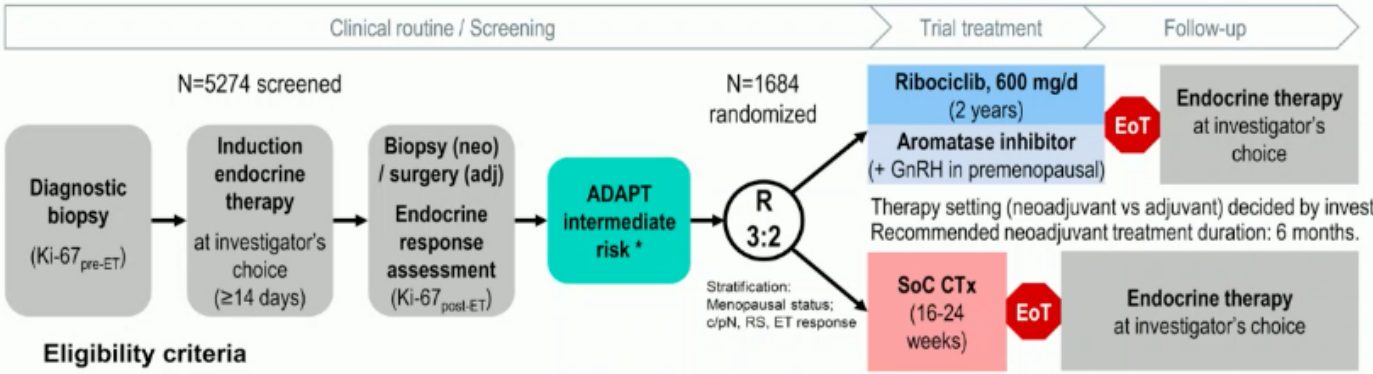
Patients with RS 12-25 and ET response (without CT) had similar outcomes to patients with RS 0-11
Patients with RS 12-25 without ET response had worse iDFS and dDFS, despite receiving CT

Mafalda Oliveira, MD PhD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Nitz UA, et al. J Clin Oncol 2022;40:2557–67, Figure 3 (reproduced; © 2022 ASCO). A, dDFS; B, OS; C, dDFS age ≤50 y; D, dDFS age >50 y
dDFS: distant disease-free survival; OS: overall survival

ADAPTcycle: can CDK4/6i + ET replace CT?



pCR 5.7 vs 7.1
P=0.5

Eligibility criteria

- Luminal-B-like early breast cancer
- c/pN0-1 with additional risk factors
- High clinical risk: (i) Grade 3 and/or (ii) Ki-67$_{pre-ET}$ ≥20% and/or (iii) c/pN2-3 and/or (iv) c/pT2-4c
- Recurrence Score® assessed with Oncotype DX® test

ADAPT intermediate risk

- RS ≤25 and Ki-67$_{post-ET}$ >10%
- RS >25 and Ki-67$_{post-ET}$ ≤10% in c/pN0-1
- RS ≤25 and Ki-67$_{post-ET}$ ≤10% in c/pN2-3

* Participation of premenopausal N1 and N0 with RS 16-25, irrespective of ET-responder status, allowed by the investigator's decision, postmenopausal only if several risk factors.

Primary outcomes

• iDFS • dDFS

Secondary outcomes

• OS • QoL • treatment adherence
• pCR • clinical response rate
• breast-conservation therapy rate

Mafalda Oliveira, MD PhD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

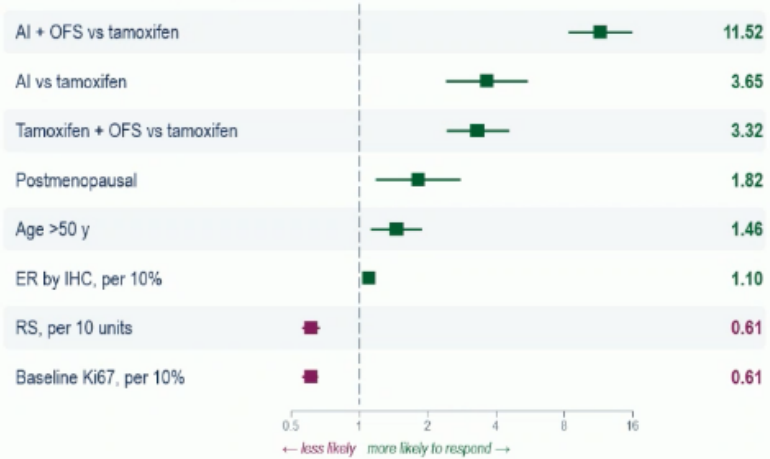
Harbeck N, et al. ESMO Breast Cancer 2025, Abstract 189O | NCT04055493

Dynamic biology: predictors and prognosis

Exploratory analysis

What predicts ET response?

Multivariable odds ratios (95% CI), ADAPTcycle



Is ET response prognostic?

5-y iDFS by ET response, ADAPT-HR+/HER2-



* p = 0.015 (Ki67-adjusted); subgroup HRs not significant

Mafalda Oliveira, MD PhD

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Gluz O, et al. Ann Oncol 2026;37:920–35 | ADAPT-HR+/HER2-: NCT01779206 | ADAPTcycle: NCT04055493

IHC: immunohistochemistry

SOLTI CORALLEEN

Randomized phase II

Neoadjuvant ribociclib + letrozole vs chemotherapy in PAM50 luminal B disease

N = 106
Postmenopausal
HR+/HER2-
PAM50 luminal B
Stage I–IIA, tumor ≥2 cm

R

1:1

Ribociclib + letrozole (n = 52)
Ribociclib 600 mg 3w qw/W off + letrozole 2.5 mg

Chemotherapy (n = 54)
AC x 4 – weekly paclitaxel x 12

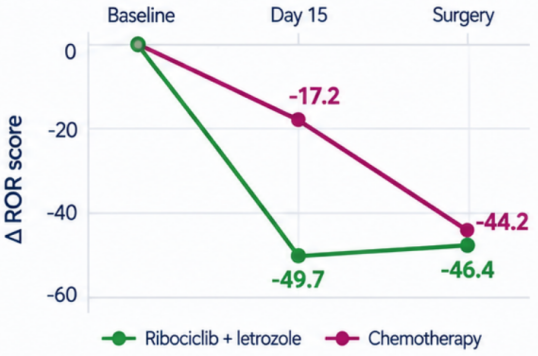
24 weeks

SURGERY

Primary endpoint: PAM50 ROR-low at surgery

46.9% (95% CI 32.5–61.7) vs **46.1%** (95% CI 32.9–61.5)

ROR dynamics: mean change from baseline



Secondary endpoints: ribociclib + letrozole vs chemotherapy

0% vs 5.8% pCR (breast + axilla)	**6.1% vs 11.8%** RCB 0-I	**85.7% vs 72.2%** breast-conserving surgery	**57% vs 69%** grade 3-4 adverse events

Same **ROR-low rate with less toxicity**, but **ROR rose again by >10 points** in **29% of ribociclib patients** between day 15 and surgery

SOLTI–UNICANCER RIBOLARIS

Phase II · Interim analysis

Can ROR-low after neoadjuvant ribociclib + letrozole select patients who can omit chemotherapy?

Study population

Target enrollment:
N = 1,100

- Pre-/postmenopausal women and men
- HR+/HER2–; ER-positive
- Clinical stage II, grade 2–3
- Ki-67 ≥20% and/or high genomic risk by a validated gene-expression platform

Neoadjuvant phase

24 weeks (six 28-day cycles)
Ribociclib 600 mg/day, 3 weeks ON / 1 week OFF
+ letrozole 2.5 mg/day;
add LHRH agonist for premenopausal women and men.

Surgery

ROR-low cohort (planned N ≈ 400)

ROR-low after 24 weeks of letrozole + ribociclib, defined by Prosigna/PAM50: N0 ROR ≤30; N1mi ROR ≤20; N1 ROR ≤10; N2–3: not eligible.
Ribociclib 400 mg for 2.5 years + letrozole ± **LHRH**; endocrine therapy ± LHRH for ≥2.5 years.

ROR-med/high cohort (planned N ≈ 600)

ROR-med/high after 24 weeks of letrozole + ribociclib.
Adjuvant chemotherapy, followed by ribociclib 400 mg + letrozole ± LHRH for 2.5 years; endocrine therapy ± LHRH for ≥2.5 years.

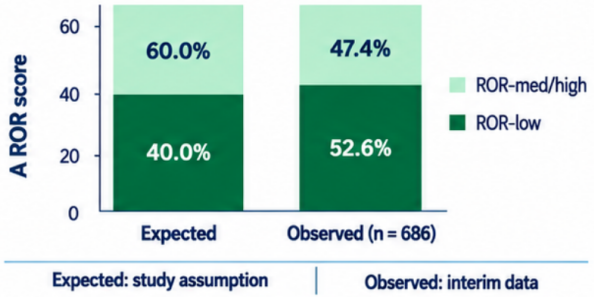
Primary objective

DMFS in the ROR-low cohort.
A 5-year DMFS >90.6% is the clinically relevant benchmark, based on the historical MINDACT high-risk population.

Interim analysis: first 686 patients who underwent surgery

Median age 57 years; premenopausal 38%;
mostly cT2 81.4% and cN0 59.6%;
mean Ki-67 33.6%; grade 3: 25%.

ROR at surgery: expected vs observed



ROR-low vs ROR-med/high at surgery

69.2% vs 48.9% ypT0–1	**69.5% vs 24.6%** ypN0	**77.0% vs 70.2%** breast-conserving surgery	**60% (157/260)** of premenopausal patients ROR-low

Cottu PH et al. Ann Oncol. 2025;36(Suppl 2):S306–S307. Abstract 296O. NCT05296746.

Practical framework: a proposal

Note: this practical framework is a persont opinion of the presenter; it is not intended to ta guideline, nor is it gïideline-endorsed as presented

All patients: complete staging · ER/PR, grade, Ki67 · gBRCA1/2 if criteria met

cT1-2 cN0-1
Postmenopausal, low/intermediate clinical risk

- Upfront surgery → genomic score
- Genomic low or intermediate risk, pN0-1: ET alone
- Genomic high risk: CT → ET

Tailored staging: Clinique /ET (NACT), Françoise /DFS Mammrare (ESMOCC), Fiigrastrɑ/ET/P6HT, Exc/Phlase (IBCSG), Tailley, ESMO.
Adjuvant CT: 0–4 cycles
Lab: addio, CT/scan, DEXA at 6 mo
Labour biopuy high, genomic high risk at risk

cT1-2 cN0
Premenopausal, low/intermediate clinical risk

- Upfront surgery → genomic score
- pN0, low genomic risk: ET alone
- pN0 intermediate or high genomic risk, or pN1: CT → OFS-based ET

GFS ≥ 4 (also could be considered, although premenqausal or perimenopausal)
Same adjuvant therapy: ET (LHRH)
(NECT/CT): clinically low risk

Doubtful CT indication
e.g., cT2 N0-1, intermediate Ki67, pre- or postmenopausal

- Genomic test on core biopsy + short-course ET 2-4 wk → Ki67
  - RS ≤25 + Ki67 ≤10% ET (neoadjuvant or adjuvant)
  - Ki67 >10% or RS >25 CT

ET: AI + OFS (premenopausal)
Adjuvant response: CT (pN1+), pN1+; and RS 0–25 cap 0–3; no therapy, based on tumor status

High risk or downstaging needed
e.g. cT3-4 N0-1, cN2-3, G3, high Ki67

- Neoadjuvant CT
  Anthracycline + taxane based, dose dense considered
- NET ≥ 4-6 months
  postmenopausal, ER-rich, low grade (KI67-guided)

endocrine-based CT spared chemotherapy

Then escalate by stage and risk | *OFS-based ET and CDK4/6 also carry burden (toxiity, adherence, QoL)*

Abemaciclib 2 y	Ribociclib 3 y	Olaparib 1 y	Extended ET and/or oral SERDs	Clinical trials
(monarchE · ESMO-MCBS B)	(NATALEE · ESMO-MCBS A)	(OlimpiA, gBRCA · ESMO-MCBS A)		e.g., NoLEta

Mafalda Oliveira, MD PhD
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Sparano AI, ASCO 2023 | Hurvitz SA, NEIM 2021 | Piergo IV. Lancet Oncol 2027 | Blum J. JCO 200 | GyecEJC0 280
NATALEEA, ASCO 2023 | Hurvitz SA, NEIM 2021 | Piergo K, Lancet Oncol 2027 | Blum J. JCO 200 | Gyer ICO 2023

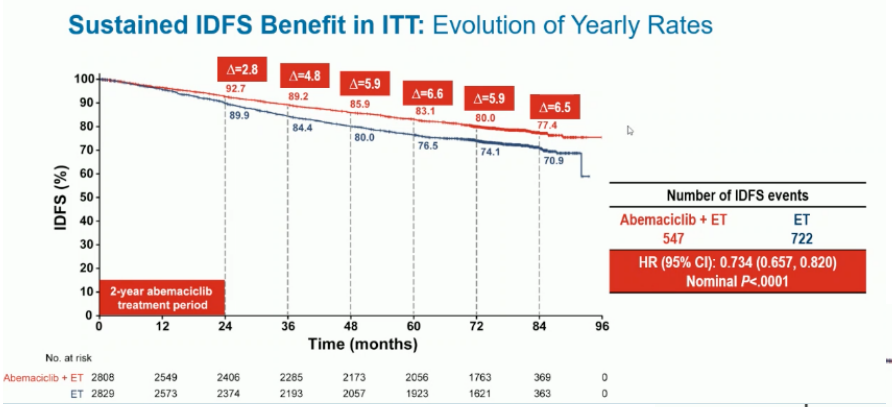
Five adjuvant CDK4/6i trials for ER+ Breast cancer

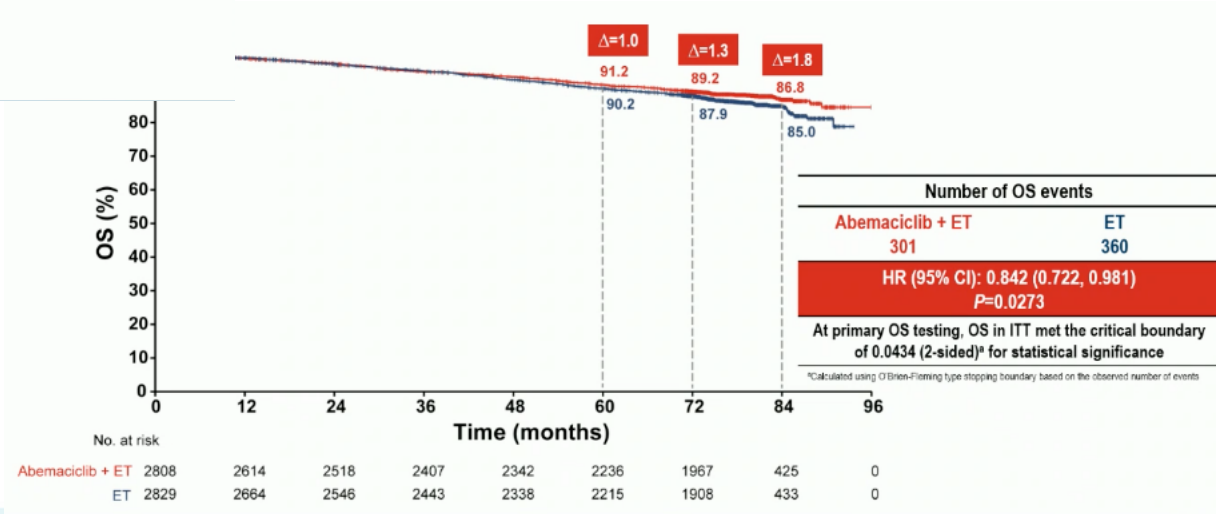
Phase III, HR+/HER2− early breast cancer, primary endpoint iDFS in every trial
>23,000 patients randomized

TRIAL/AGENT	PATIENTS ENROLLED	YEARS OF CDK4/6i	iDFS RESULT
monarchE Abemaciclib n=5,637	High-risk node-positive (≥4 nodes, or 1–3 plus grade 3 / ≥5 cm / Ki67 ≥20%)	2 y	Positive; OS benefit
NATALEE n=5,101 Ribociclib 400 mg	Stage II–III, including high-risk node-negative	3 y	Positive; OS trend
DAWNA-A Dalpiciclib n=5,274	High-risk node-positive	2 y	Positive
PALLAS n=5,760 Palbociclib	Stage II–III	2 y	No benefit
PENELOPE-B Palbociclib n=1,250	Residual disease after neoadjuvant chemotherapy	1 y	No benefit

Cross-trial comparisons are limited by differences in design and population. Johnston S et al. Ann Oncol 2026; Slamon et al ESMO 2026; Shao Z-M et al. JCO 2025 (DAWNA-A); Mayer EL et al. Lancet Oncology 2021 (PALLAS); Loibl S et al. JCO 2021 (PENELOPE-B)

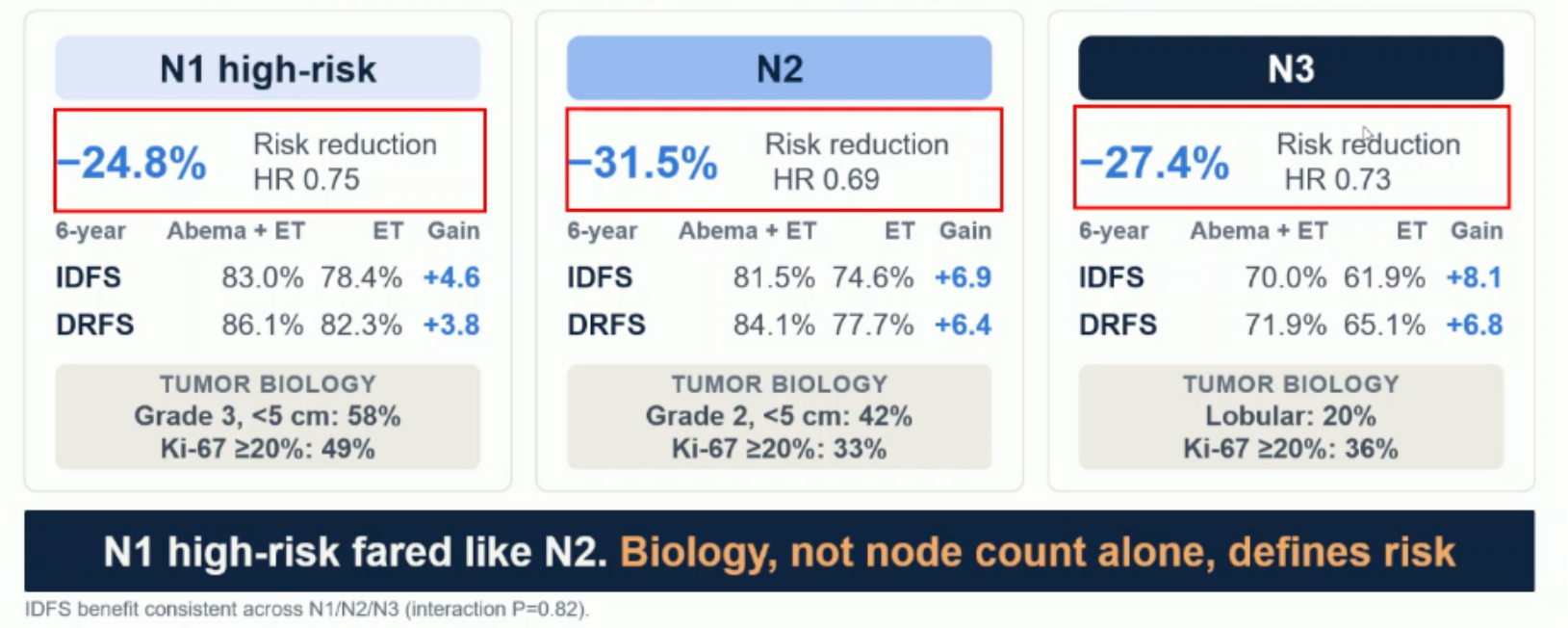
MonarchE: el beneficio de abemaciclib





S. Johnson et al. Ann Oncol 2025

MonarchE: ¿nos ayuda la biología a conocer quién se beneficia de abemaciclib?



Cortés J et al. SABCS 2025

MonarchE: ¿nos ayuda la biología a conocer quién se beneficia de abemaciclib?

	Abemaciclib + ET		ET Alone		
	Events/n (%)	4yr IDFS Rate (95% CI)	Events/n (%)	4yr IDFS Rate (95% CI)	HR (95% CI)
ITT	407/2808 (14%)	86.0 (84.7–87.3)	585/2829 (21%)	80.0 (78.5–81.6)	0.68 (0.60, 0.77)
Biomarker Subset	138/605 (23%)	77.4 (74.1–80.9)	182/585 (31%)	69.8 (66.1–73.7)	0.70 (0.56, 0.88)
Inferred Oncotype-RNA score <=25	18/173 (10%)	90.2 (85.8–94.9)	28/165 (17%)	84.2 (78.7–90.1)	0.59 (0.33, 1.10)
Inferred Oncotype-RNA score>25	120/432 (28%)	72.3 (68.1–76.8)	154/420 (37%)	64.1 (59.6–69)	0.73 (0.57, 0.92)

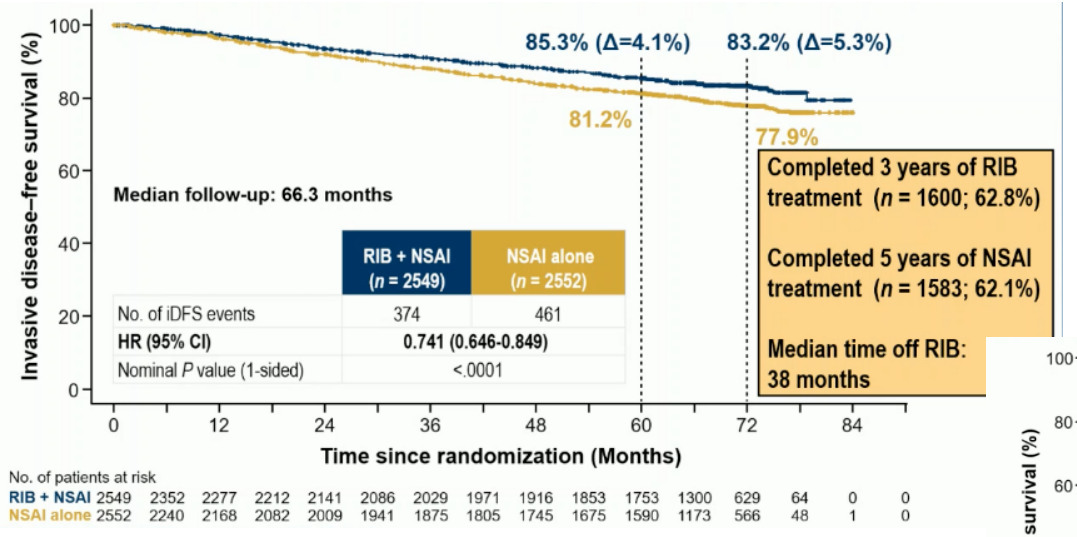


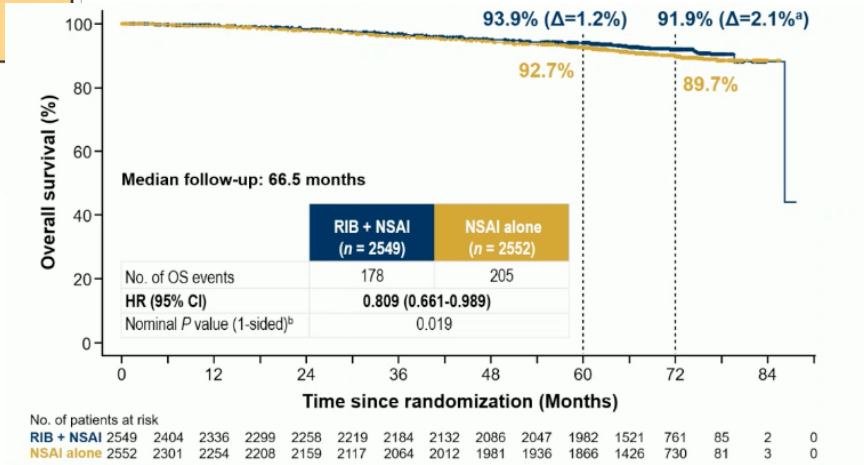
Interaction p-value (inferred Oncotype scores high and low) = 0.532

- The selected biomarker subset is enriched for IDFS events using case-cohort design
- IDFS rates are presented as indicative of relative prognosis across subtypes but do not inform the actúal risk of recurrence within each subtype because of IDFS event enrichment

Turner et al SABCS 2023. AACR 2024

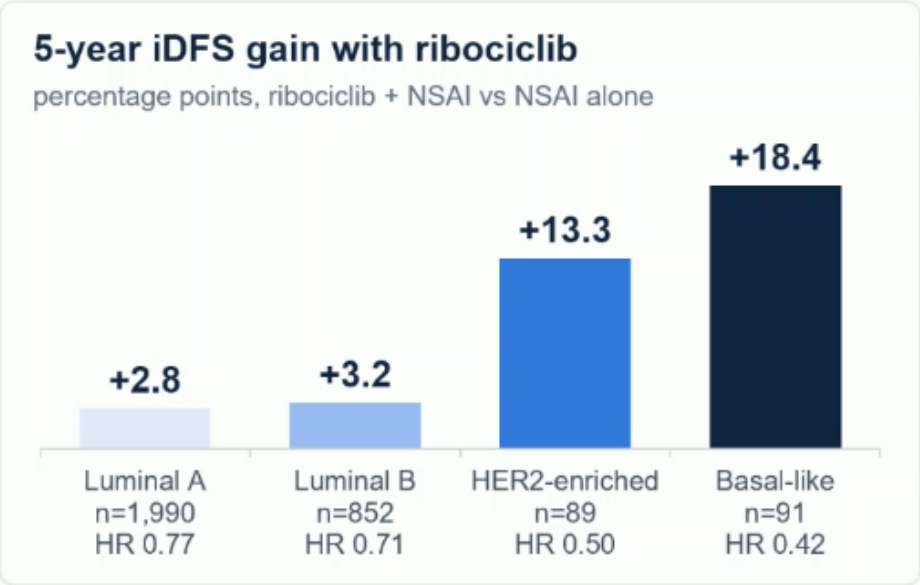
Natalee: el beneficio de ribociclib adyuvante





Slamon. ESMO 2026

Natalee: ¿nos ayuda la biología a conocer quién se beneficia de ribociclib?



Subtype is prognostic

Risk (HR) vs luminal A:
Luminal B 1.39 · HER2-E 2.62 · Basal 3.92

Benefit in every subtype

No significant subtype × treatment interaction (P=.34)

Higher risk, more benefit?

Higher genomic-risk and proliferation scores showed a trend (P=.42, P=.84)

Biology sharpens risk, but no biomarker yet identifies who will not benefit

Exploratory analysis; nominal P values; small HER2-E and basal-like groups.

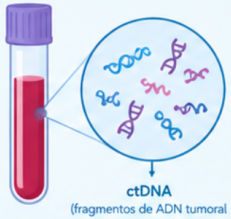
Chia SKL. ASCO 2026

ctDNA: ¿podemos anticiparnos a la recaída?

La biopsia líquida puede detectar enfermedad molecular residual antes de que sea visible clínicamente.
Pero detectar una señal de **riesgo no significa** que sepamos qué tratamiento cambiar ni que intervenir antes mejore la supervivencia.

1 ¿Qué podemos detectar?

Enfermedad molecular residual (EMR)



ctDNA
(fragmentos de ADN tumoral en sangre periférica)

Detección precoz
Puede identificar recaída antes de la clínica o la imagen.

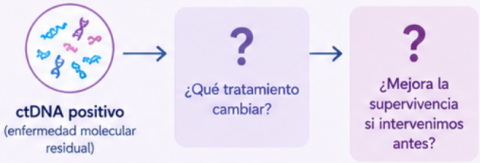
Asociado a mayor riesgo
Su presencia se relaciona con un mayor riesgo de recaída y peor pronóstico.

Seguimiento dinámico
Permite monitorizar la evolución durante y después del tratamiento.

La detección de **ctDNA** es una **herramienta prometedora**, pero aún **no está estandarizada en la práctica clínica habitual.**

2 ¿Qué todavía no sabemos?

De la señal de riesgo a la decisión clínica



ctDNA positivo
(enfermedad molecular residual)

- No sabemos qué **estrategia terapéutica** es la más **eficaz** en esta situación.
- No está claro si la **intervención precoz mejora** la supervivencia global o solo retrasa la recaída clínica.
- No sabemos qué pacientes se **benefician más** (ni cuándo ni cómo monitorizar).

3 Implicaciones clínicas actuales

Lo que sí podemos hacer por ahora

Estudiar su valor pronóstico
Especialmente en subgrupos de alto riesgo y en ensayos clínicos.

Integrarla en ensayos clínicos
Para definir su utilidad real en la toma de decisiones.

No cambiar el tratamiento de forma rutinaria
Hasta disponer de evidencia sólida.

Informar a la paciente
Explicando qué podemos y qué no podemos hacer todavía con esta información.

Anticipar la recaída no equivale todavía a prevenirla.

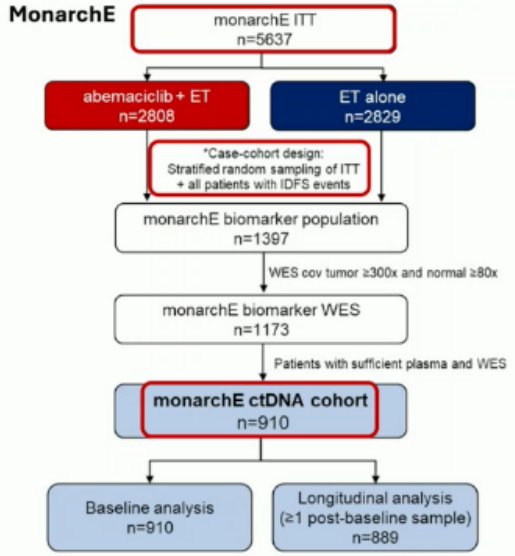
El ctDNA nos da una señal. La decisión de qué hacer con ella todavía requiere más evidencia.

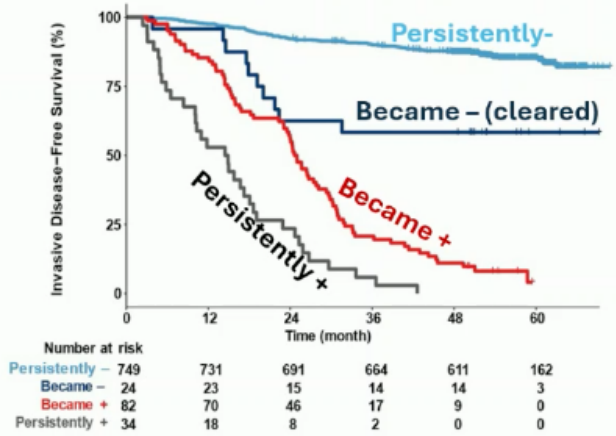


Fuente: Revisiones y principales estudios sobre ctDNA en cáncer de mama.
Aceto N et al. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19:256–268. García-Murillas I et al. J Clin Oncol. 2021;39:1513–1523. Reinert T et al. Ann Oncol. 2022;33:94–102.

EMR: enfermedad molecular residual. ctDNA: ADN tumoral circulante.

Enfermedad molecular residual en MonarchE





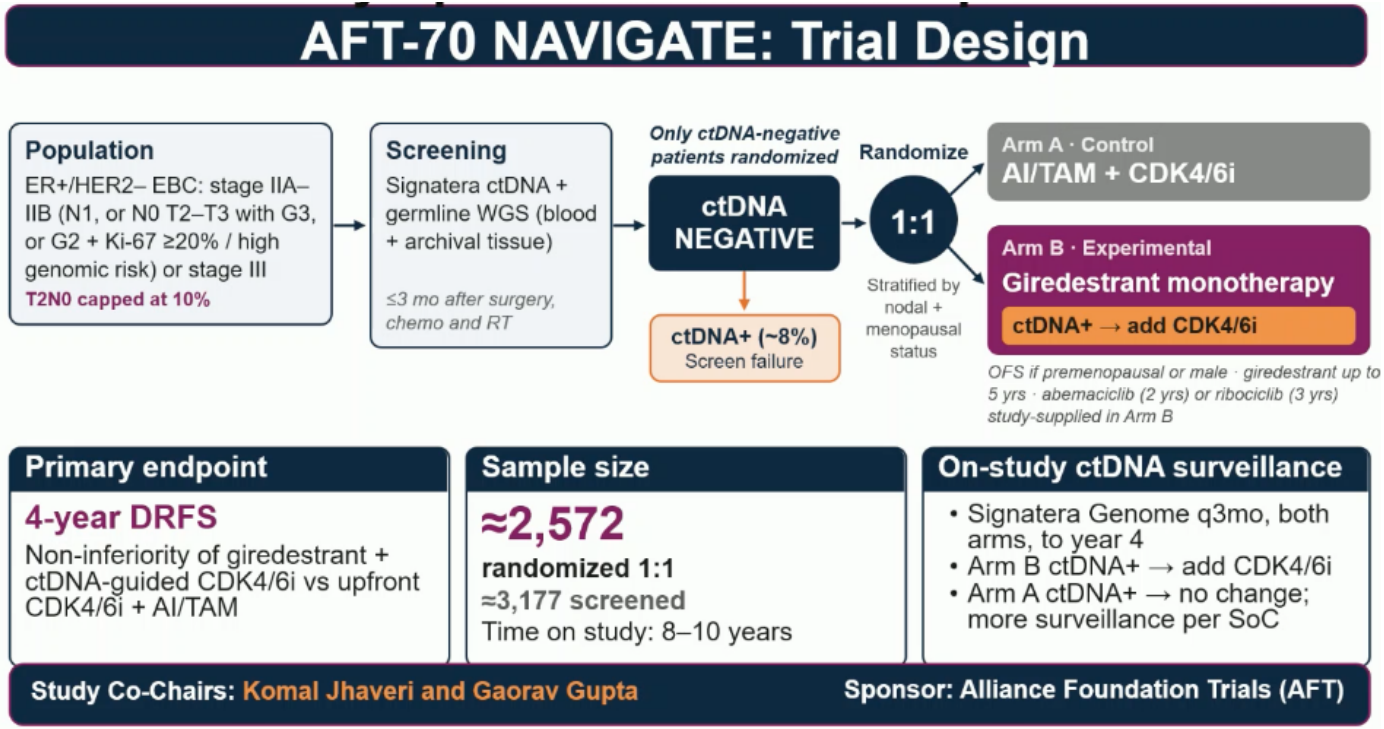
Patients who remained persistently + or became + on treatment were far more likely to have an IDFS event than those who cleared ctDNA or stayed persistently negative

	Persistently –	Became +	Persistently +	Became – (cleared)
N (%)	749 (90%)	82 (10%)	34 (60%)	24 (40%)
IDFS event, n (%)	107 (14%)	76 (93%)	34 (100%)	10 (42%)
4-year IDFS rate, % (95% CI)	87.5 (85.1–89.9)	11.0 (5.9–20.3)	NA	58.3 (41.6–81.8)

Note: ctDNA subset enriched for patients with IDFS events within 24 months; rates not reflective of overall population. Robust assessment limited in 194 pts with <3 post-baseline timepoints; total events 227.

Loi S et al. ASCO 2024; Loi S et al. SABCS 2025; Mayer EL et al. ESMO Breast 2026

¿Y si la biología nos ayuda a seleccionar iCDK?

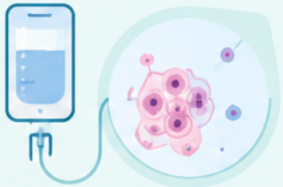


La clave: personalizar sin perder de vista la evidencia

No todas las pacientes necesitan la misma intensidad de tratamiento. La decisión debe equilibrar riesgo, beneficio y evidencia.

Desescalar quimioterapia

Cuando el beneficio absoluto es mínimo.

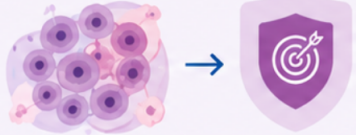


Menor toxicidad sin comprometer el resultado

- Tumores de bajo riesgo según tamaño, grado y carga ganglionar.
- Perfil biológico favorable.
- Evidencia de buen pronóstico con hormonoterapia +/– tratamiento dirigido.

Intensificar tratamiento

Cuando el riesgo residual lo justifica.



Mayor probabilidad de reducir el riesgo de recaída

- Afectación ganglionar (especialmente ≥4).
- Tumores de mayor tamaño o grado.
- Alto riesgo según herramientas pronósticas (CTS5, BCI, etc.).
- Características biológicas desfavorables (triple negativo, HER2+, etc.).

Zonas de incertidumbre

Donde la evidencia aún no permite personalizar con seguridad.



- Casos con riesgo intermedio o factores contradictorios.
- Falta de evidencia en subgrupos específicos.
- Necesidad de biomarcadores predictivos más sólidos.

La decisión óptima no es siempre la más intensa, sino la más adecuada para cada paciente, en cada momento.

Menos tratamiento cuando el riesgo es bajo. Más tratamiento cuando el riesgo persiste. Y prudencia donde la evidencia aún no es suficiente.