

XVII 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

SALAMANCA, 22 Y 23 DE MAYO DE 2025

Cáncer de mama luminal

Carmen Hinojo González

Oncología Médica, H.U. Marqués de Valdecilla

Instrucciones salamantinae 2024

- **Alto riesgo** luminal B: Ki67 $\geq 3\%$ N1
 - * fact clínicos
 - ↳ grado 3
- ¿QTNA?
 - ↳ QTady \Rightarrow secuencia AC del (traspo)
 - ↳ no importa orden
- Plataforma genómica pre ??
- iek4/6 HT pre estudio

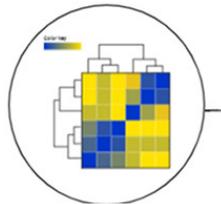
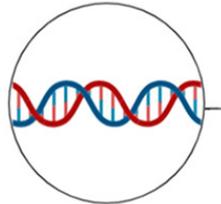
- **HT**
 - Tam 5a tb premeno
 - OFS alto riesgo iek4/6
 - OFS IA, excep. OFS Tam (toxic)
 - ↳ 2. Sa (individual)
 - Extensión 7-8 premeno, N2
- **Abemaciclib** todos Monarch E tb coherente 2.
 - ↳ Ribo de momento No
 - ↳ cuando llegue al segundo
- **Olaparib** mayoría frente abemaciclib solo uno

- **iek4/6 IA**, salvo anciana u nuevo
 - ↳ ↑ SG importa
- 2: L p130a; ↓ proximidad; ESR1 tejido \Rightarrow biopsia lig
- Rechallengue alguna, rpta previa; adjuvancia
- Limitaciones biomarcadores

¿Qué factores influyen en el tratamiento en CM localizado RH+/Her2-?

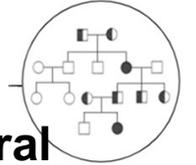
Biomarcadores:

- ✓ **Expresión RE y RP:**
 - $\geq 10\%$ tinción nuclear
 - $\geq 1-9\%$ tinción nuclear: “ER low”
- ✓ **HER2 negativo:** IHC 0+, 1+, 2+ sin amplificación Her2
- ✓ **Índice de proliferación (Ki67)**
 - Luminal A (40%) < Ki 67 < grado
 - Luminal B (20%) > Ki 67 > grado



Características clínico-patológicas

- ✓ Edad y comorbilidades, AF
- ✓ Tamaño (T)
- ✓ Afectación axilar (N)
- ✓ Grado histológico
- ✓ Morfología
- ✓ Invasión vascular o perineural



Otros perfiles de expresión génica

- ✓ Oncotype DX
- ✓ MammaPrint
- ✓ EndoPredict
- ✓ Breast Cancer Index
- ✓ Prosigna

Perfiles moleculares

- ✓ Subtipo luminal
- ✓ Her2 enriquecido
- ✓ Basal like

Diferentes estrategias:

- Paciente
- Subtipo tumor
- TNM
- Estudio genético
- Riesgo de



recaída...

Cirugía:

- Conservadora
- Mastectomía
- Ganglio centinela
- Linfadenectomía
- Reconstrucción
- Mastectomía bilateral..



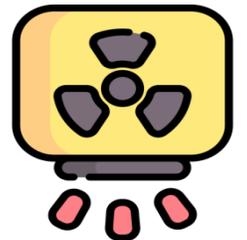
Tratamiento sistémico

- QT (Neo y/o adyuvante)
- HT (pre o postmenopausia)
- Inhibidores de ciclinas (iCDK)
- Inhibidores de PARP (iPARP)
- Inmunoterapia

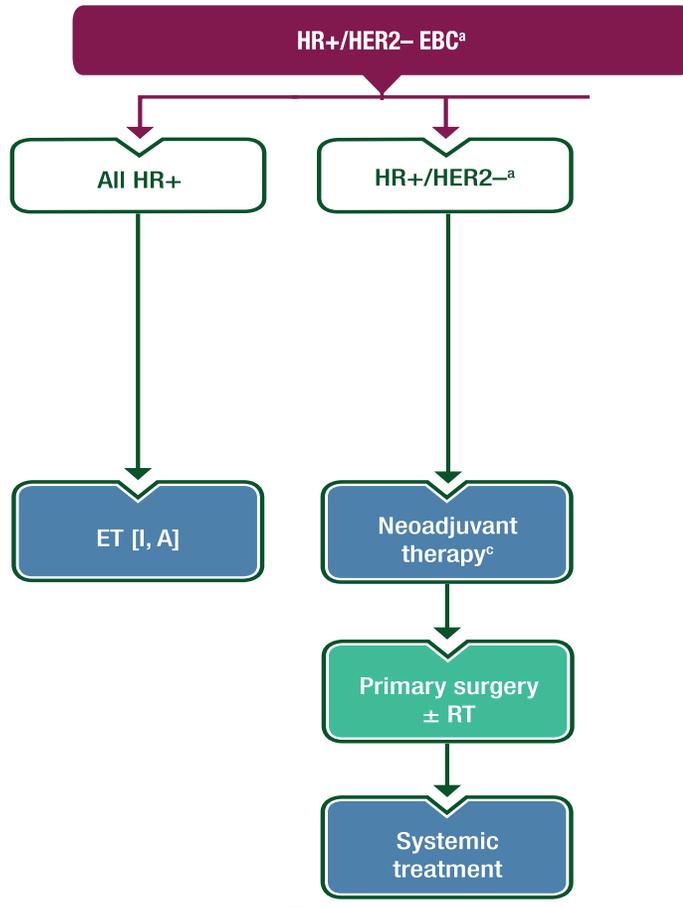


Radioterapia

- Menor duración
- Menos agresivo y tóxico
- Igual resultado



CM localizado RH+/Her2-. “Instrucciones salamantínae 2025”

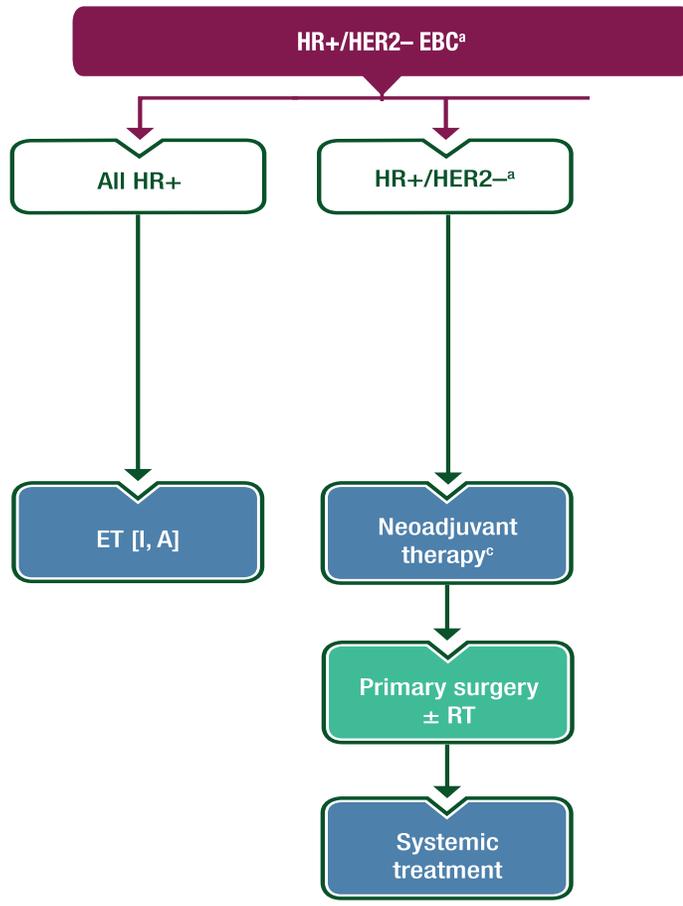


1. Cirugía mama y axila
2. Neoadyuvancia/adyuvancia
3. Quimioterapia
4. HT: duración y papel de la SFO
5. ¿Cuándo añadir iCK4/6 o iPARP?

1. ¿Podemos omitir la cirugía axila en CM RE+/Her2- localizado?

- A.** Sí, en pacientes similares a las incluidas en los estudios (> 60 años, cT1N0 con eco axilar, histología ductal, g1-2)
- B.** No, mejora control local y es imprescindible para la toma de decisiones sobre tto adyuvante (QT, HT, iCK4/6) y RT

CM localizado RH+/Her2-. “Customizando Salmantinae guidelines”



1. Cirugía mama y axila

2. ➤ Objetivos de la cirugía axilar

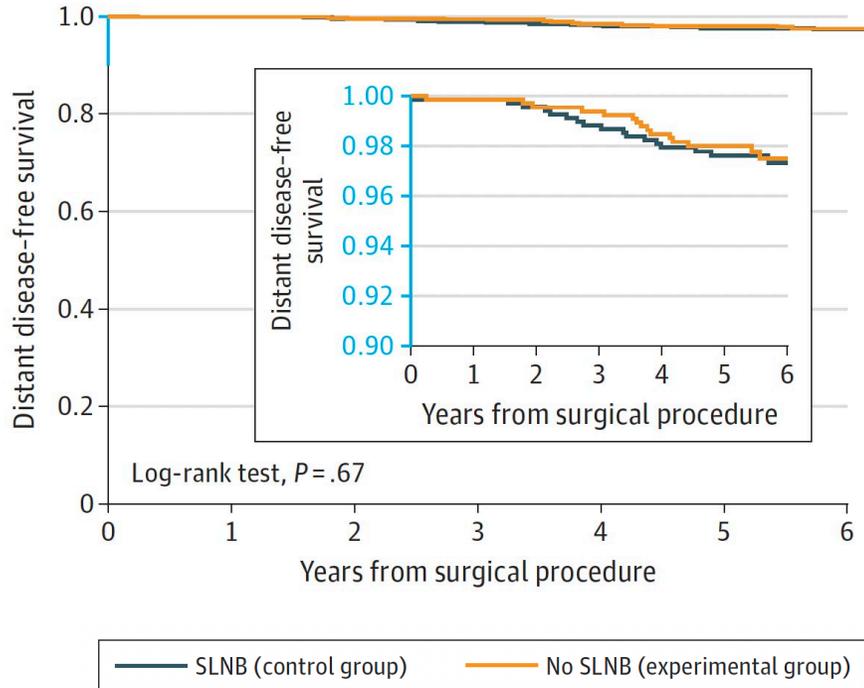
3. - Supervivencia
4. - Control local
5. - Estadificación
- Determinar tratamiento adyuvante

Omission of SLNB in Patients < 70 years

Trial	Country	# Patients	Inclusion	Randomization	Endpoints
SOUND 2012-2021	Italy	1560	BCS+XRT cT1N0	SLNB Observation	DDFS
INSEMA 2015-2024	Germany	5505	BCS+XRT cT1-2N0	Observation SLNB ↓ 1-3 SLN macromet ALND vs no ALND	Non-inferiority 5 year iDFS
BOOG 2013-08	Netherlands	1644	BCS+XRT cT1-2N0	SLNB Observation	Regional recurrence (up to 10 years)
NAUTILUS	Korea	1734	BCS+XRT cT1-2N0	SLNB Observation	5-year iDFS

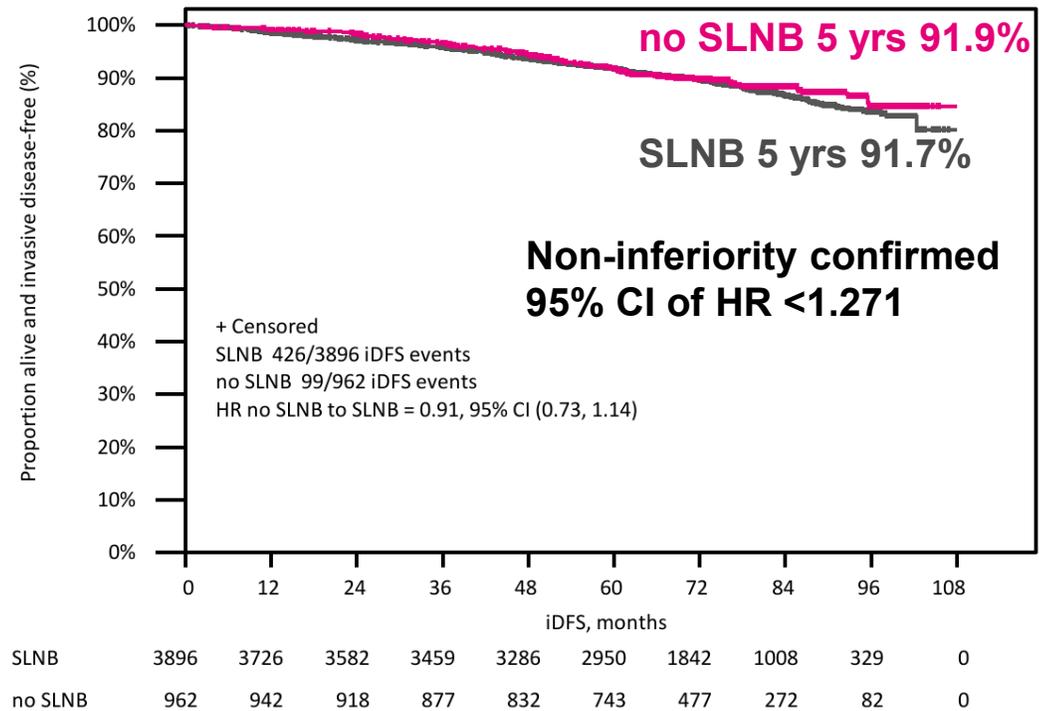
Omission of SLNB

SOUND



- ✓ Median age 60 years
- ✓ **78% peri- or postmenopausal**
- ✓ 51% cT1c
- ✓ **88% HR+/HER2-**

INSEMA



- **Median age 62 yrs**
- <10% < 50 yrs
- 90.4% T ≤ 2cm
- **95.2% HR+/HER2**

2. ¿Considero el papel de la QT neoadyuvante?

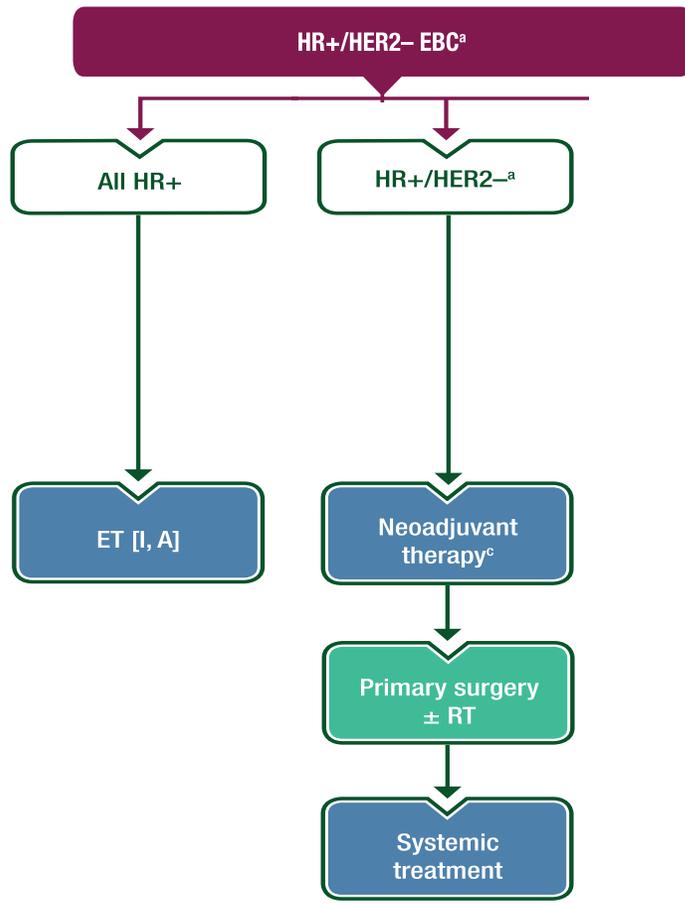
- A.** Sí, en pacientes premenopáusicas, alto riesgo, localmente avanzado, RE bajo...
- B.** No, no veo grandes beneficios y prefiero toda la información de inicio

2. ¿Considero HT neoadyuvante?

A. Sí... ¿Con qué intención?

B. No, no es una estrategia habitual

2. Tto neoadyuvante en CM localizado RH+/Her2-



- ✓ Facilitar cirugía conservadora y axilar
- ✓ Evaluar biología tumoral y de pronóstico
- ✓ Determinar **terapia adyuvante**

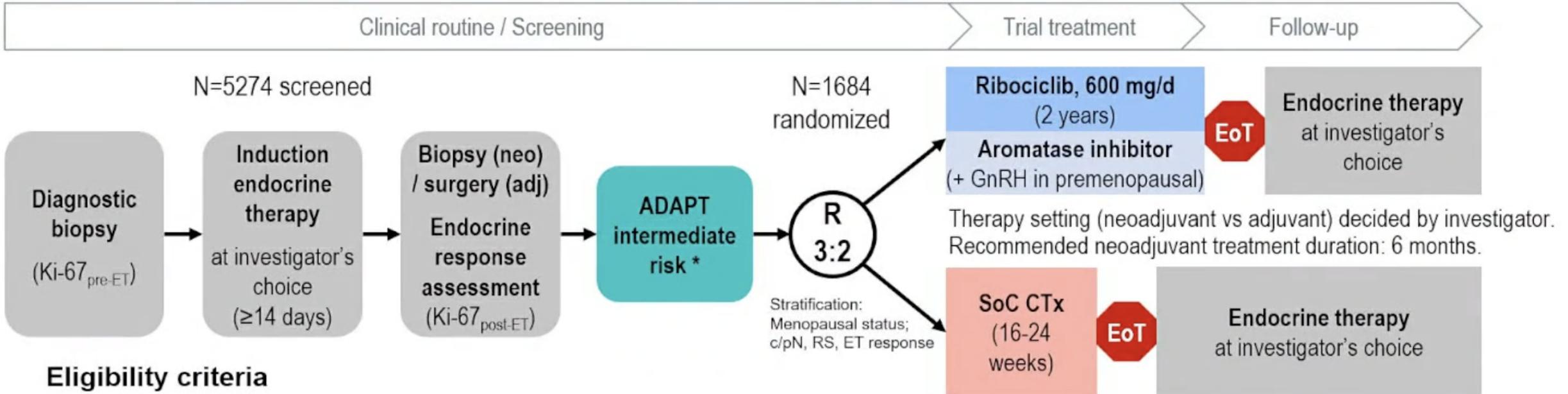
Luminal B:

- Taxanos; antraciclinas
- ↑ BCS y pCR (10-25%)

Luminal A:

- Unfit para QT
- Inhibidor de aromatasa
- ↑ BCS, con pCR aprox 5-10%
- Test de hormonosensibilidad (↓Ki67↑SLEi. *POETIC*) (↓Ki67 y RS. *ADAPT*)

ADAPTCYCLE: TRIAL DESIGN (NCT04055493)



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

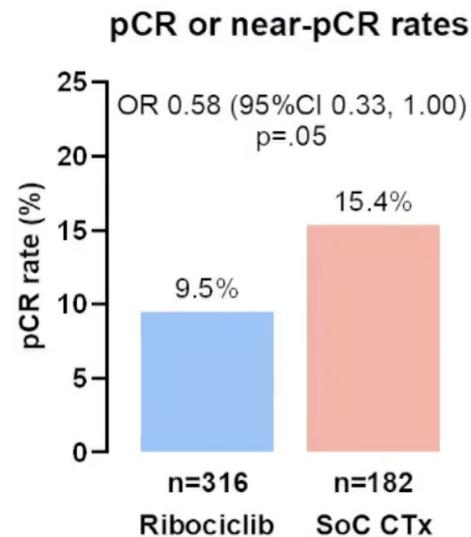
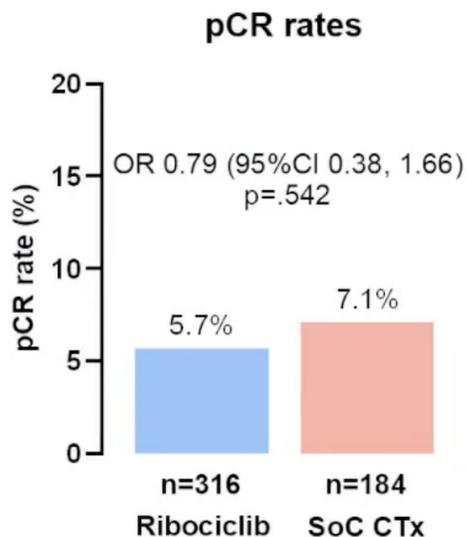
- OS • QoL • treatment adherence
- pCR • clinical response rate
- breast-conservation therapy rate

Nadia Harbeck, MD

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

Can the combination of CK 4/6 inhibitors with ET replace CT?

ADAPT^{CYCLE}: RESULTS



- **pCR rates were low and similar (5.7% vs 7.1%)**
- **ET-response rates were low with tamoxifen and about 80% with AI (+/- GnRH)**
- **CTx benefit may be limited in intermediate risk**
- **pCR in HR+/HER2- is not consistently prognostic**
- Will these findings translate into iDFS or dDFS?

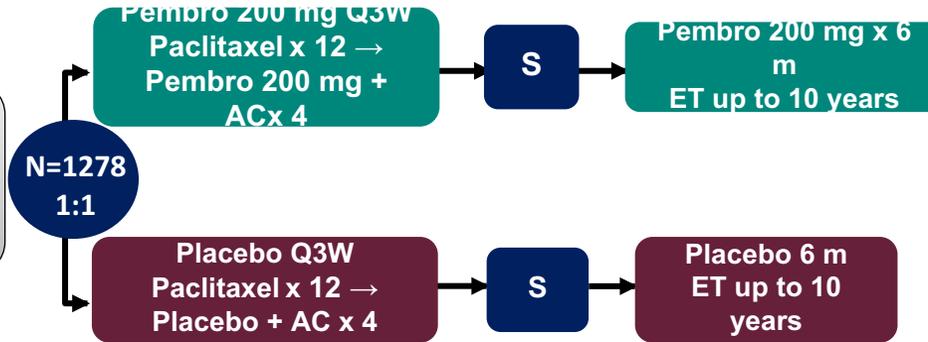
¿IA-iCDK 4/6 puede ser una opción en ancianas, intolerancia a qt?

la tasa de rpta es muy superior a HT

Current evidence on IO in Early ER+ BC

KEYNOTE-756¹

- ✓ T1c-T2 cN1-2 or T3-4 cN0-2
- ✓ ER+/HER2- grade 3
- ✓ Treatment-naive

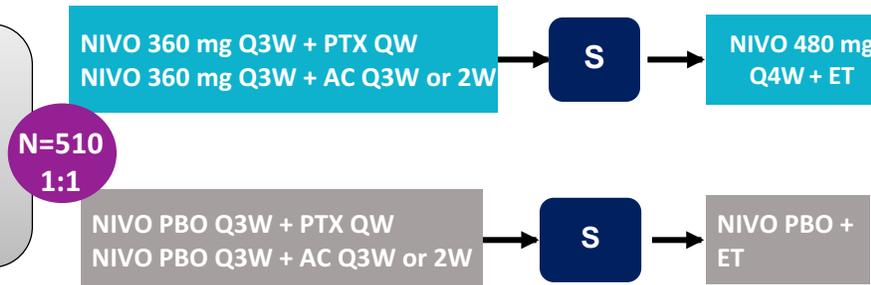


Primary Endpoints

- pCR (ypT0/Tis ypN0)
- EFS

CheckMate 7FL²

- ✓ T1c (2 cm only)-T2, cN1-cN2 or T3-T4, cN0-cN2
- ✓ Grade 3 with ER ≥ 1% or grade 2 with ER 1-10%
- ✓ Treatment-naive



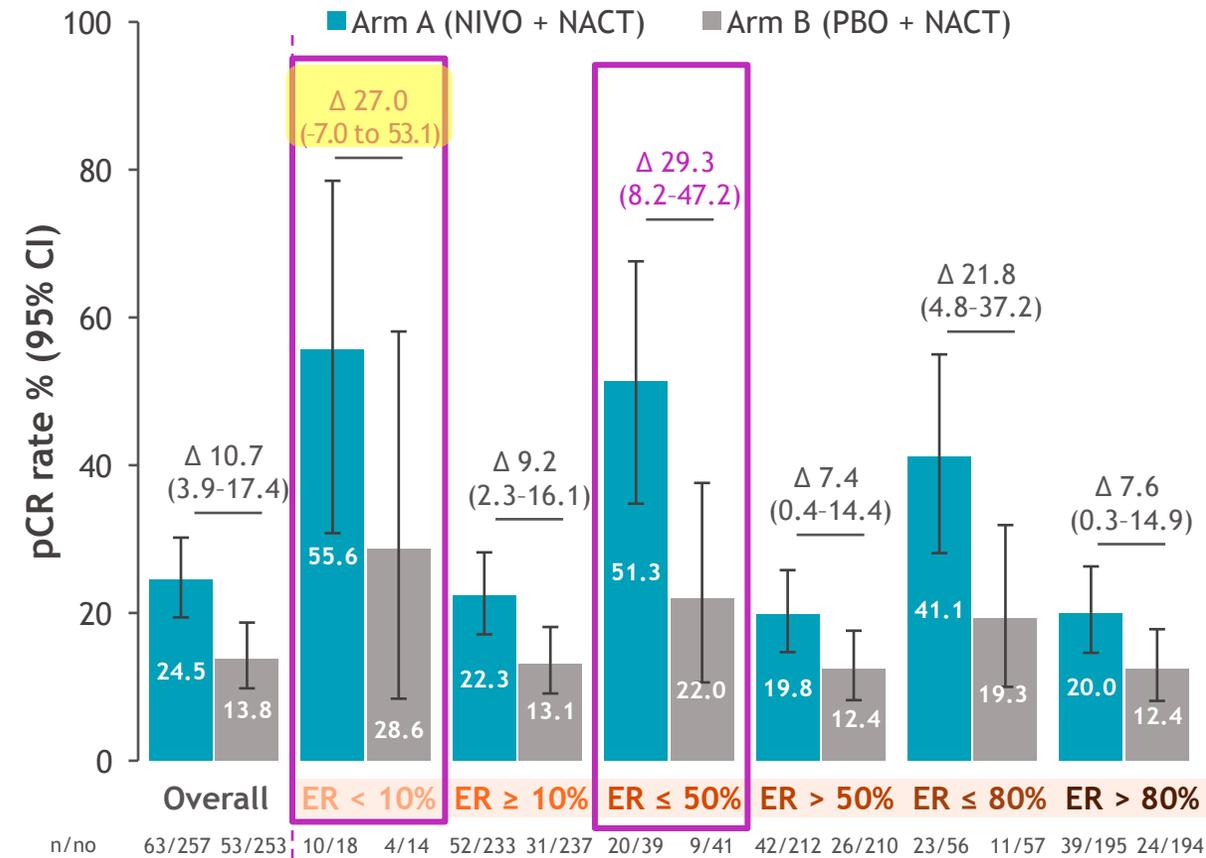
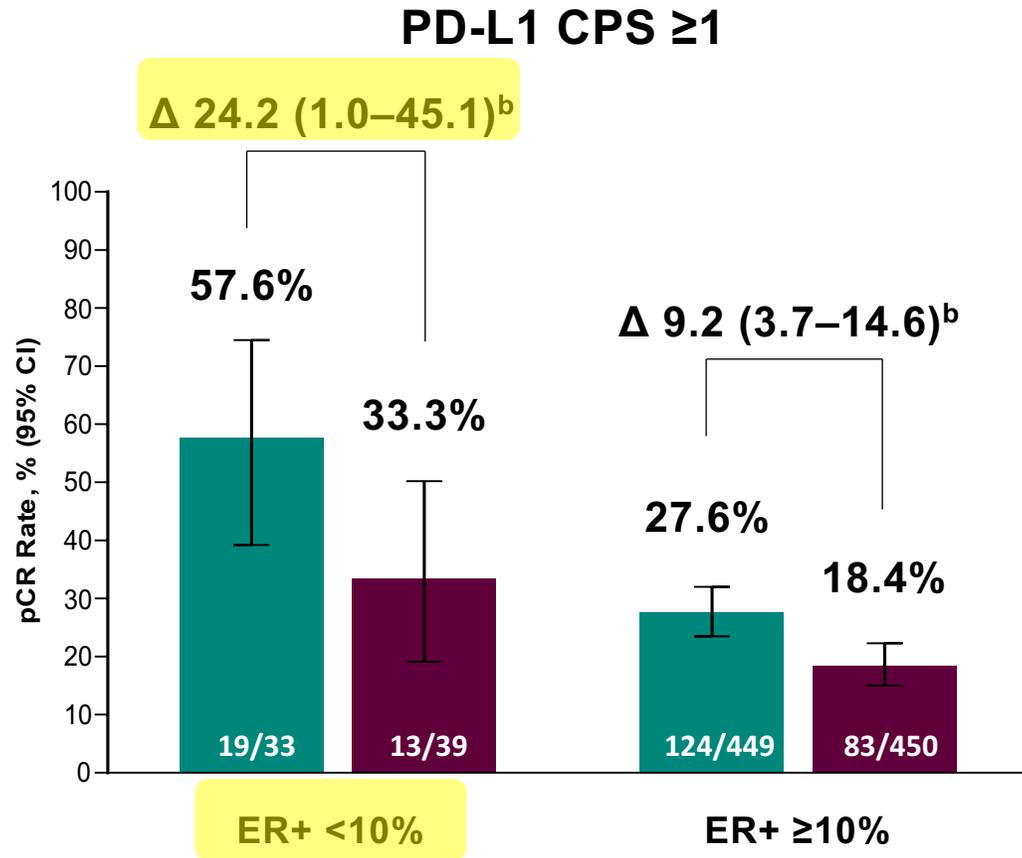
Primary Endpoints

- pCR (ypT0/Tis ypN0)

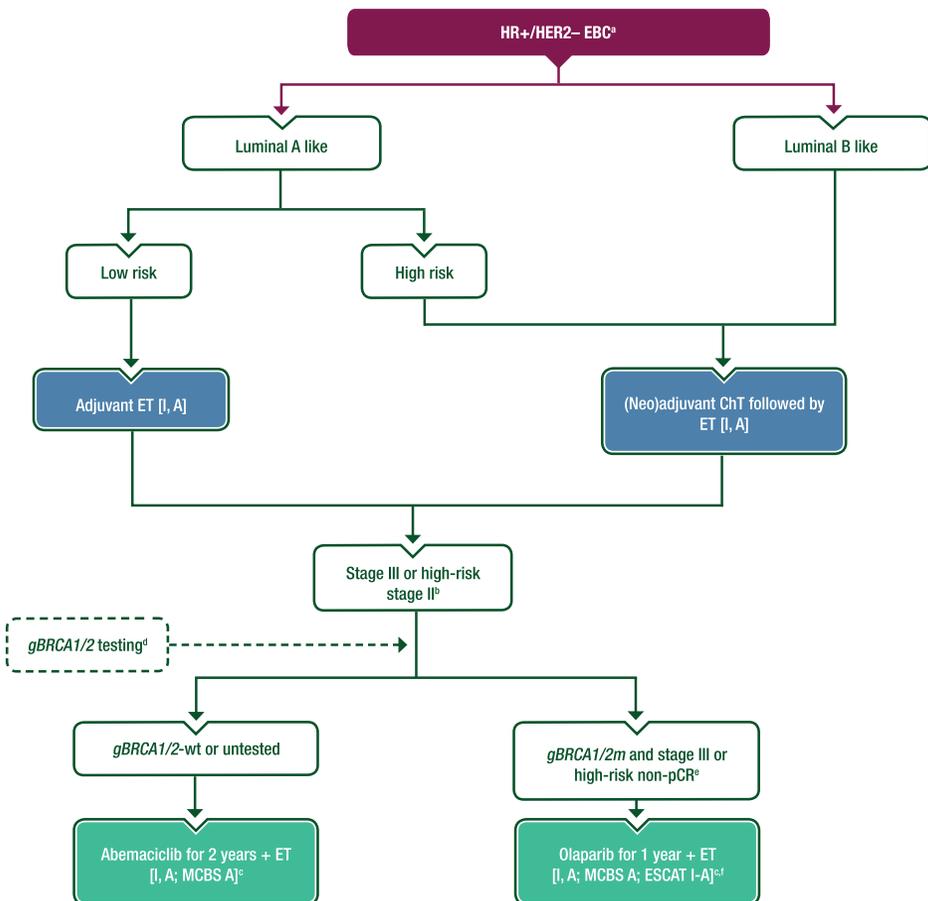
Different PD-L1 assays:

- KN756: 22C3 CPS
- 7FL: SP142 (28-8 CPS in biomarker analysis)

IO with NACT increases pCR rate in high-risk ER+/Her2- EBC



Tratamiento sistémico en CM localizado RH+/Her2-



- ✓ CM "luminal B"
 - ✓ Alto riesgo según estadio anatómico
 - ✓ En casos con incertidumbre valorar plataforma genómica
1. Cirugía axilar
 2. QT
 3. HT: duración y papel de la STC
 4. ¿Cuándo añadir iCK4/6 o iPARP?

3. ¿Has incorporado la determinación de hormona anti-Mülleriana en el momento de indicar QT?

A. Sí

B. NO...

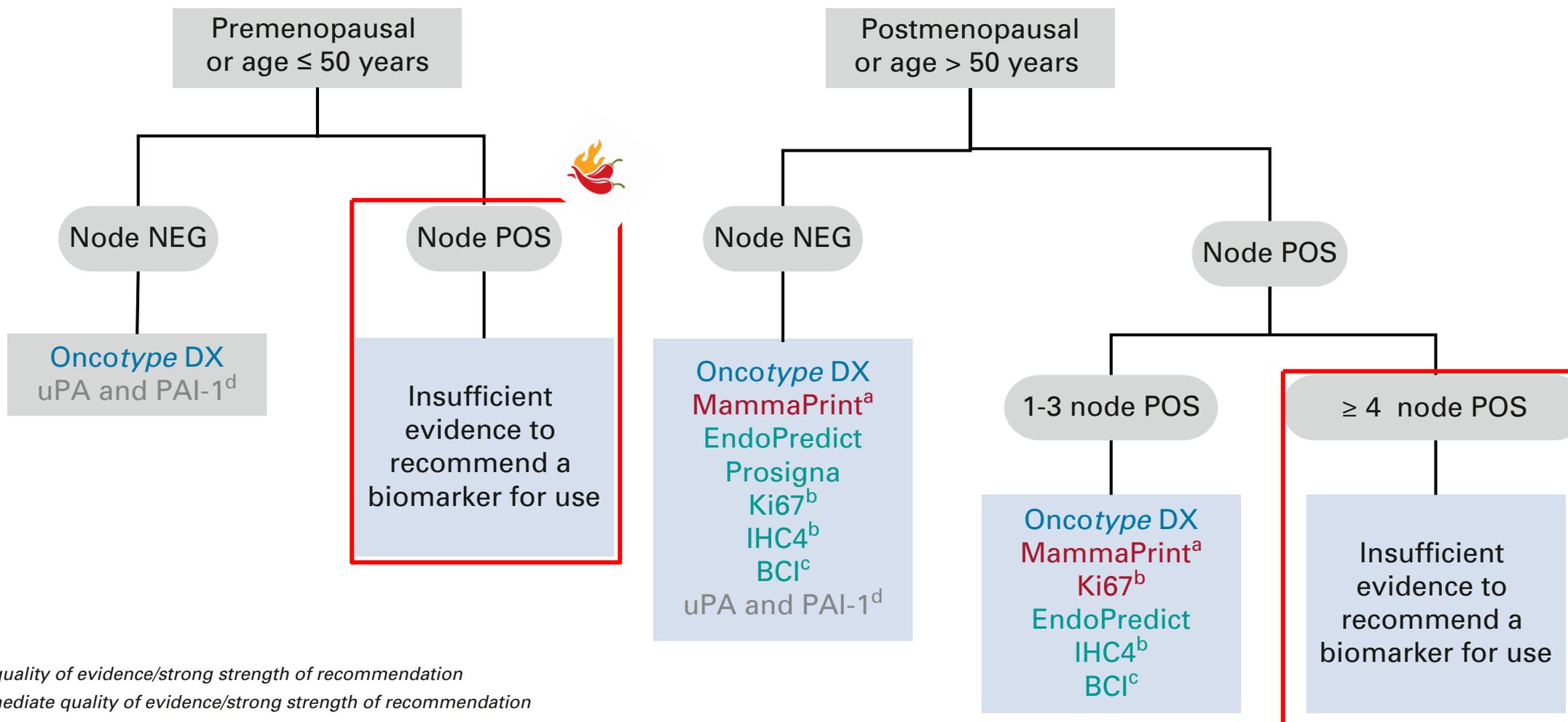
¿pero te gustaría disponer de este dato?

3. ¿Alto riesgo candidata a QT, determino esquema por plataforma genómica?

- A.** Sí, valorando en menor medida estadio anatómico
- B.** NO, únicamente añadido antraciclinas con mayor afectación axilar

Biomarkers for Adjuvant ET and CT for HR+/HER2- EBC

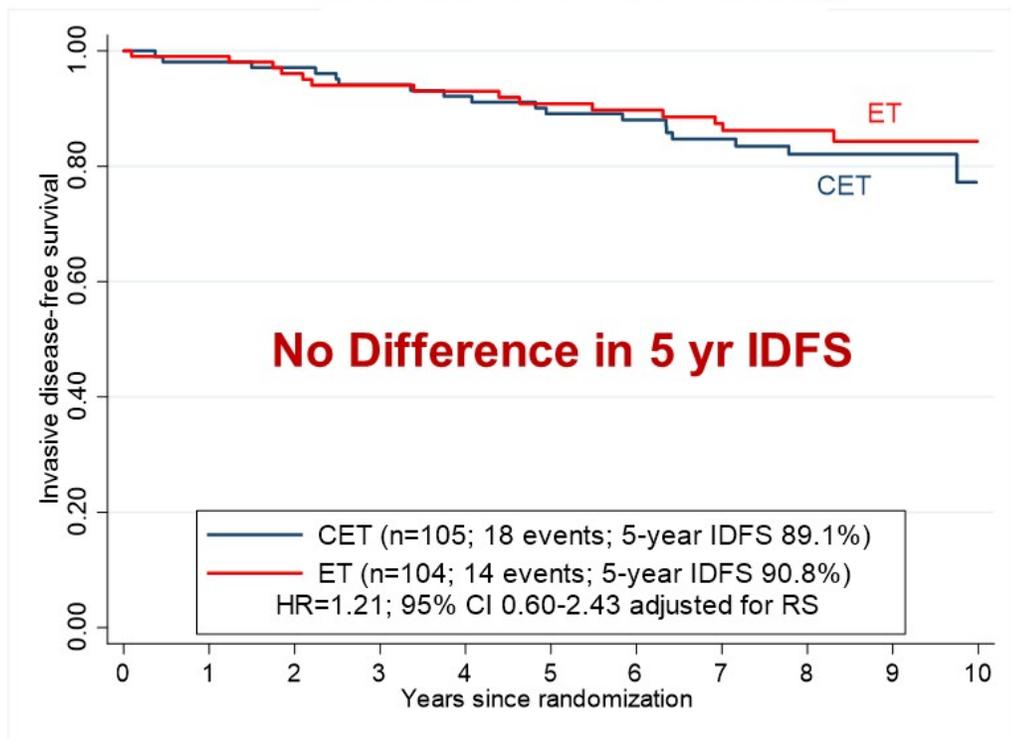
ASCO Guidelines: Andre F, et al. J Clin Oncol. 2022



- High quality of evidence/strong strength of recommendation
- Intermediate quality of evidence/strong strength of recommendation
- Intermediate quality of evidence/moderate strength of recommendation

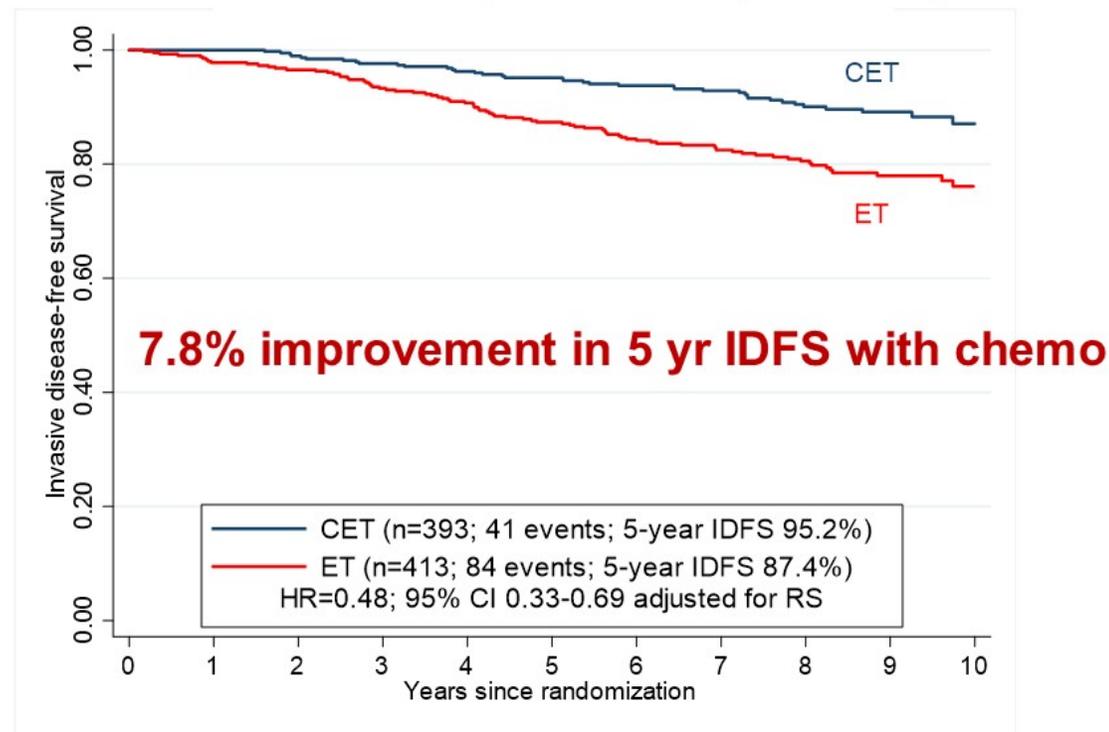
“Premenopausal” < 55 years with low AMH have no IDFS benefit with chemotherapy

Low AMH (n=209)



Postmenopausal: < 10 pg/mL

Medium/High AMH (n=806)

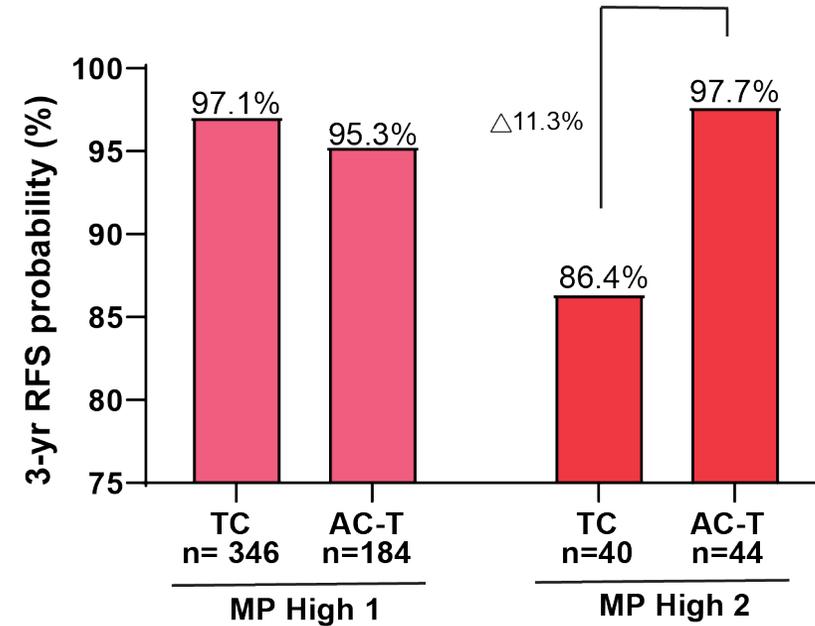


Premenopausal: \geq 10 pg/mL

Significant interaction $p=0.019$, adjusting for RS

MammaPrint High 2 benefits from anthracycline therapy

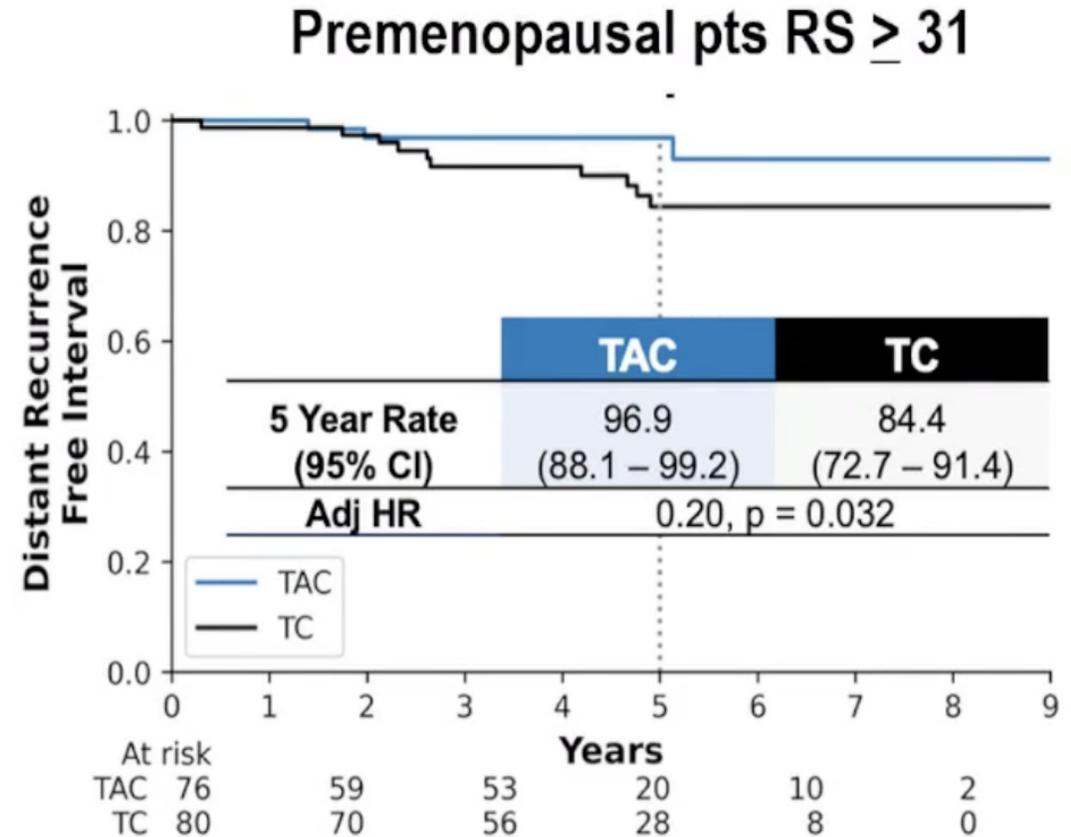
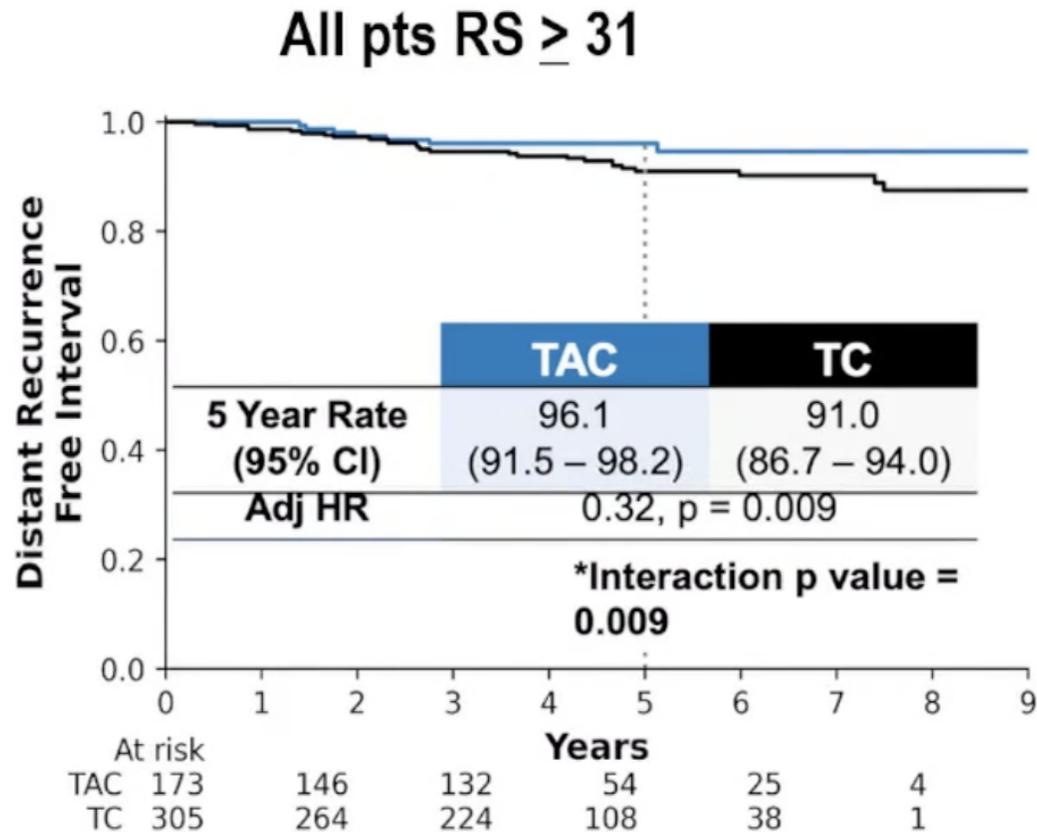
- ✓ High1: similar 3-yr RFS rates for with AC-T or TC
- ✓ High2: Higher 3-yr RFS rates for with AC-T than TC



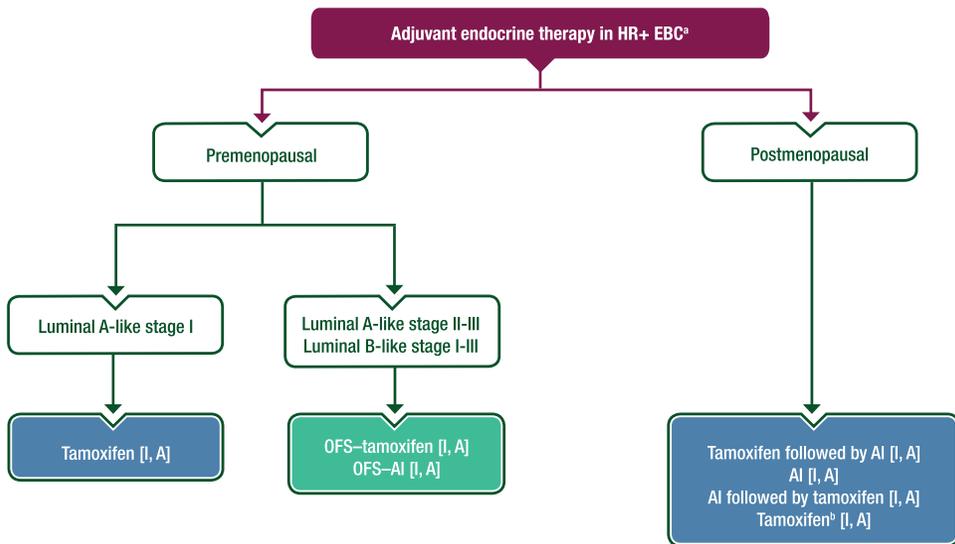
Patients not randomized to TC vs AC-T

Chemotherapy Regimen	High 1	High 2
TC (N=386)	97.1% (95.1 - 99.2)	86.4% (74.2 - 100.0)
AC-T/TAC (N=228)	95.3% (91.8 - 98.8)	97.7% (93.4 - 100.0)
Difference in 3-yr RFS	-1.8%	11.3%

Anthracycline improves DRFI at 5 yrs if RS ≥ 31



4. HT adyuvante en cáncer de mama



¿Tamoxifeno en monoterapia es una opción adecuada?

- A. Sí, bajo riesgo, perfil toxicidad, cumplimiento
- B. NO

4. ¿Considero el beneficio de supresión ovárica a través de herramientas informáticas?

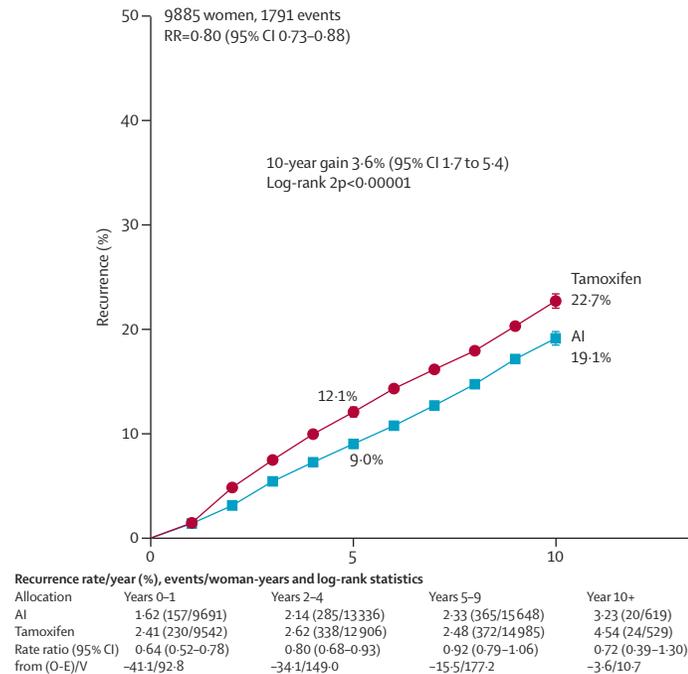
A. Sí

B. NO, valoro afectación axilar por encima de edad y de plataforma genómica

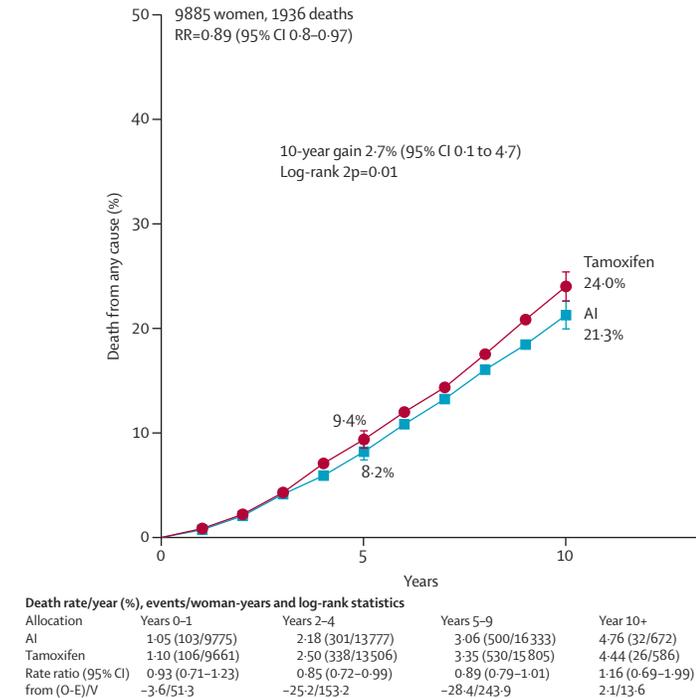
¿De forma activa colaboro en el cumplimiento?

¿Tamoxifeno en monoterapia es una opción adecuada?

Recurrence-free Survival 5 yrs IA vs Tam

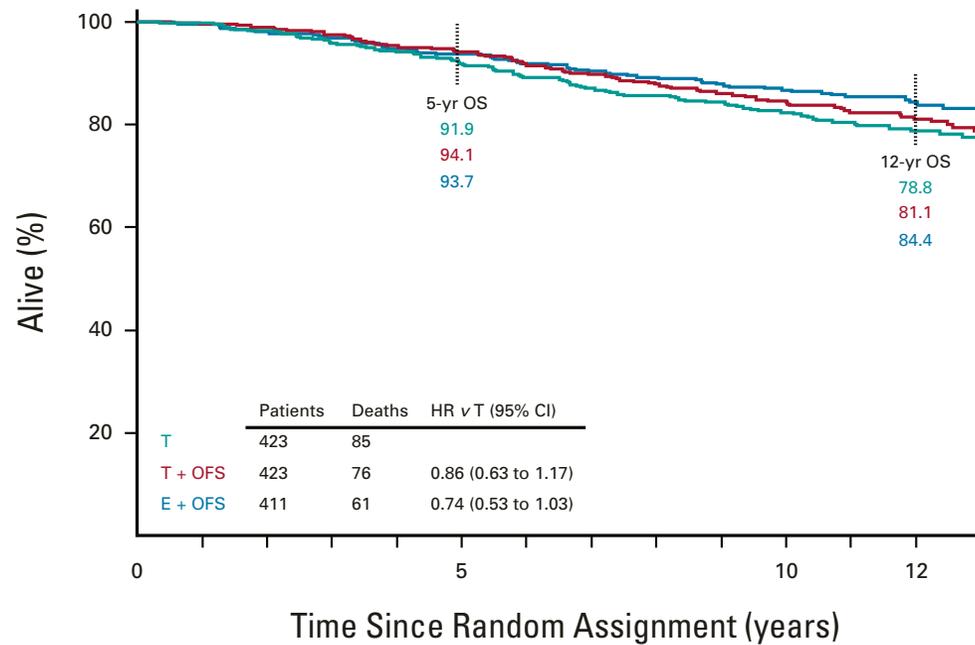
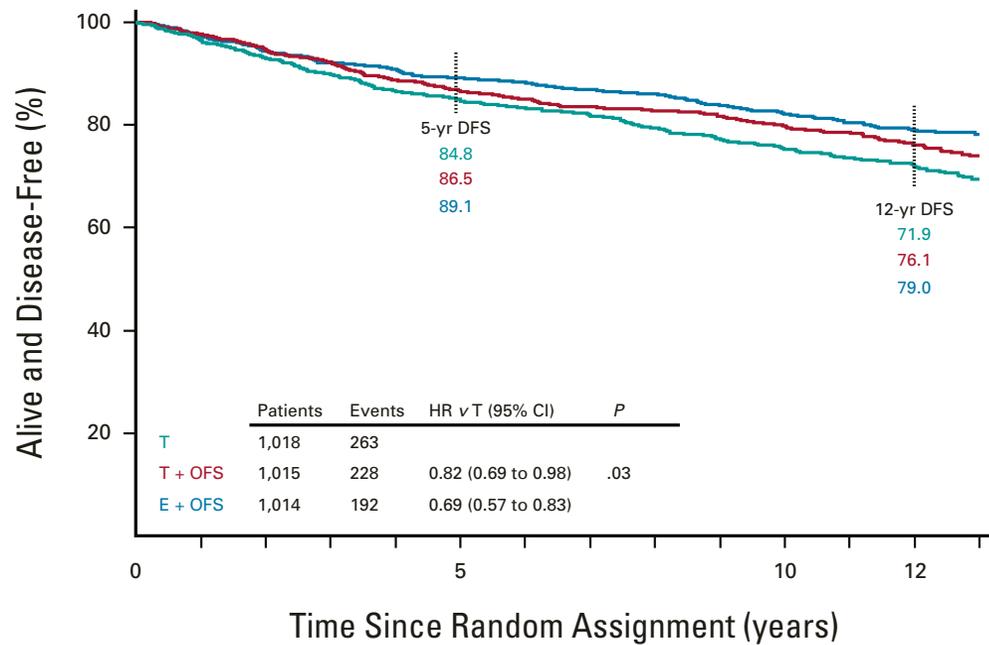


Overall Survival 5 yrs IA vs Tam



- ✓ IA vs Tam disminuye 3% el riesgo de recaída con un impacto mínimo en mortalidad
- ✓ Inconveniente: los efectos secundarios
- ✓ Importante seleccionar el tto de mayor cumplimiento

Papel de la supresión ovárica. SOFT trial 12 yrs



	No. at risk:	0-5 yr (events/pyfu) HR (95%CI)	No. at risk:	≥ 5 yr (events/pyfu) HR (95%CI)	No. at risk:
T	1,018	(147 / 4,430)	778	(116 / 4,758)	308
T + OFS	1,015	(131 / 4,536) HR, 0.86 (0.68 to 1.09)	804	(97 / 5,178) HR, 0.76 (0.58 to 1.00)	352
E + OFS	1,414	(105 / 4,518) HR, 0.69 (0.54 to 0.89)	819	(87 / 5,211) HR, 0.68 (0.51 to 0.89)	347

	No. at risk:	0-5 yr (deaths/pyfu) HR (95%CI)	No. at risk:	≥ 5 yr (deaths/pyfu) HR (95%CI)	No. at risk:
T	423	(33 / 1,990)	366	(52 / 2,321)	161
T + OFS	423	(24 / 2,001) HR, 0.71 (0.42 to 1.20)	376	(52 / 2,426) HR, 0.80 (0.48 to 1.35)	170
E + OFS	411	(25 / 1,946) HR, 0.95 (0.65 to 1.40)	365	(36 / 2,367) HR, 0.70 (0.46 to 1.07)	155

E+OFS > T+OFS > Tam tras QT, mejora SLE y SG

¡¡ Efectos secundarios!!

¡¡ Alto riesgo!!

Are we giving too much or not enough adjuvant ovarian function suppression?

- **Age appears to be critical:** less OFS as age increases
- In N0 disease, T size (T1a-b-c) alone does not seem to influence
- **Nodal status and specifically the number** of positive nodes strongly influence the choices on both **initial and extended therapy, both in Luminal A and Luminal B**

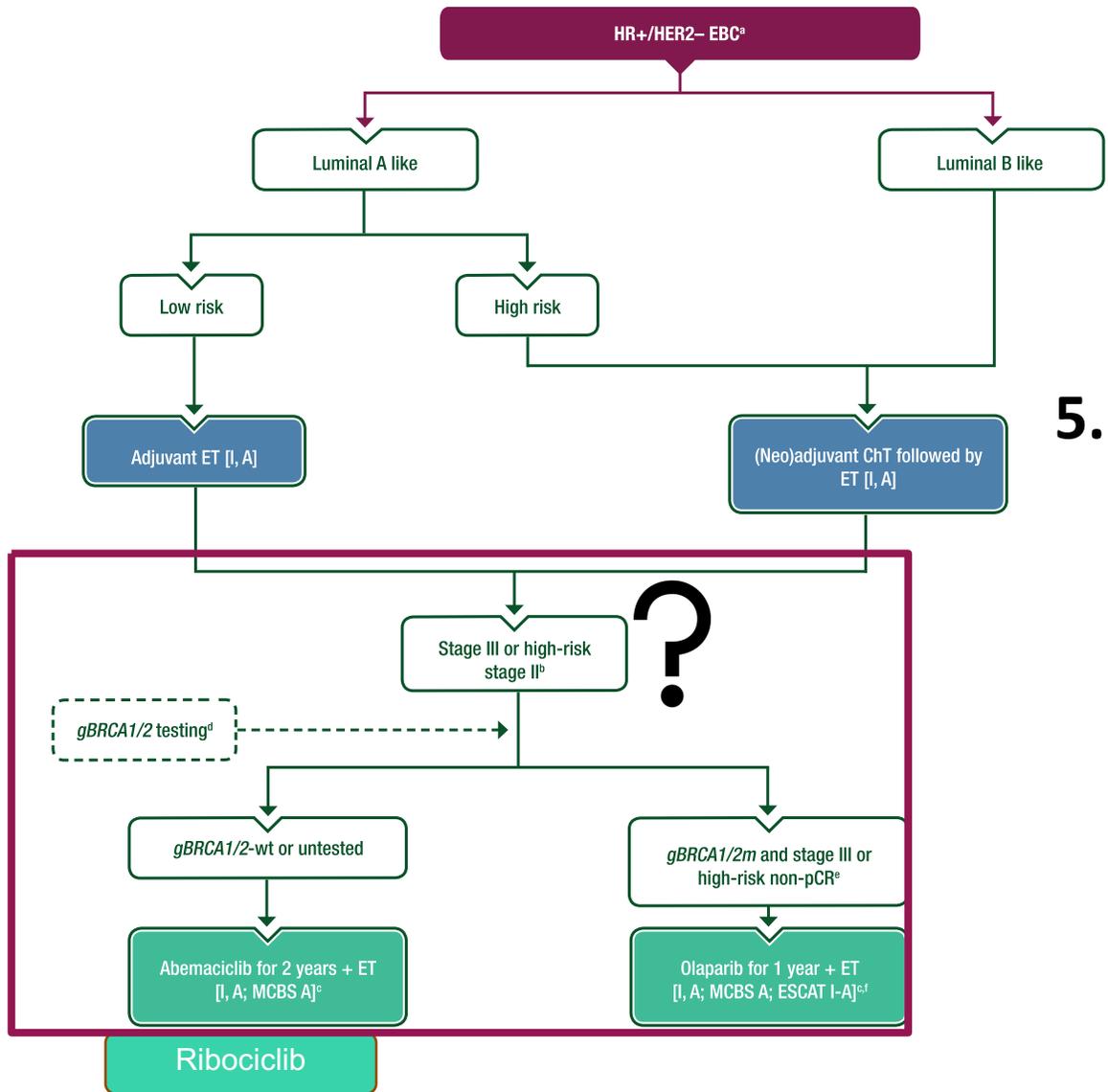
HT extendida

Trial	Years of treatment															Total duration	Efficacy DFS, HR (95% CI)	Adherence
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15							
After 5 years tamoxifen																		
aTom Stage I-III																5 years	0.75-0.99 ^a	NR
ATLAS Stage I-III																5 years	0.75-0.90 ^a	80%
NSABP B-14 100% No																5 years	7 years DFS: tam=78% placebo=82%, P=0.03	NR
MA.17 Stage I-III 50%-55% No																5 years	0.37 ^b (0.23-0.61)	80%
NSABP B-33 Stage I-III 50% No																5 years	0.68, P=0.07 N ^c =0.50 (0.30-0.86)	NR
ABCSG-6a Stage I-II 65%-70% No																5 years	0.62 (0.40-0.96)	NR
After 2-6 years any ET																		
GIM-4 Stage I-III =55% No																6 years	0.78 (0.65-0.93)	5 years=63% 2-3 years=80%
DATA Stage I-III =30% No																6 years	0.86 ^c (0.72-1.01)	6 years=67% 3 years=79%
NSABP B-42 Stage I-III =60% No																5 years	0.85 (0.74-0.96)	62.5%
AERAS Stage I-III =80% No																5 years	0.55 P=0.0004	78%
IDEAL Stage I-III =25% No																7.5 years	0.92 (0.74-1.16)	5 years=60% 2.5 years=78%
ABCSG-16 Stage I-III =70% No																8 years	0.99 (0.85-1.15)	2 years=80% 5 years=67%
SOLE6 100% N+																Continuous	1.08 (0.93-1.26)	85%-90%
After 10 years ET																		
MA.17R Stage I-III =45% No																10 years	0.66 (0.48-0.91)	5 years=62.5% placebo=62.3%

- 5 años de HT es el estándar
- En alto riesgo la diferencia entre 7-8 y 10 años es pequeña
- ≥ 4 gg afectos siempre HT extendida
- Plataformas genómicas validadas, *BCI* y *CTS5* son útiles, N0 y 1-3gg
- En pre-perimenopáusicas valorar 5 años de letrozol tras tam
- SERD orales proporcionarán datos futuros sobre la extensión de la OFS más allá de los 5 años

Prioritario confirmar si OFS es imprescindible

Decisión compartida con la paciente
Preocupación más relevante el cumplimiento



5. ¿Quién necesita algo más que QT y HT?

- Abemaciclib
- Olaparib
- Ribociclib

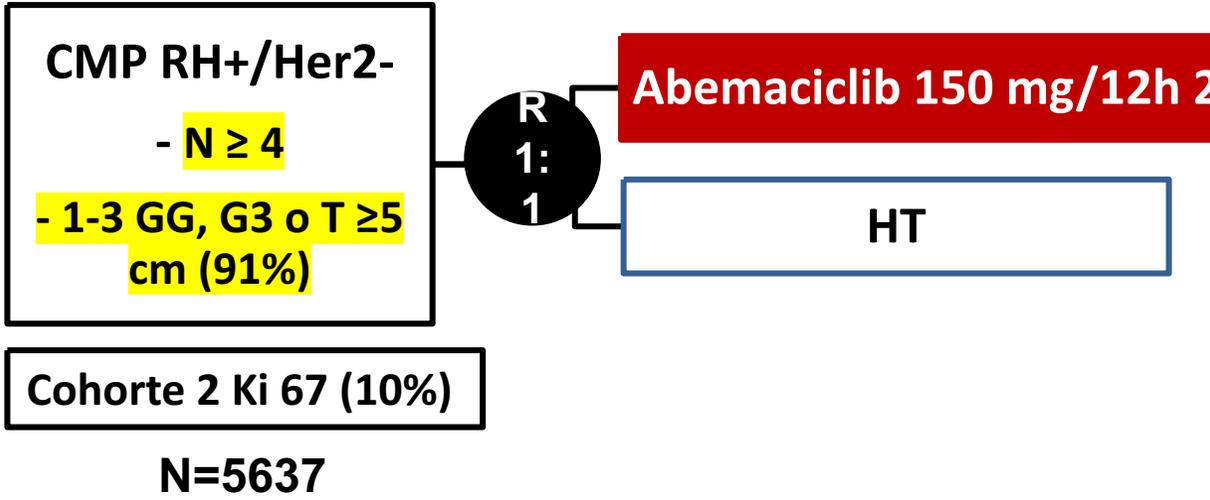
5. ¿Paciente con mutación BRCA2g intervenida por CDI pT2pN2

RE+++ / Her2-?

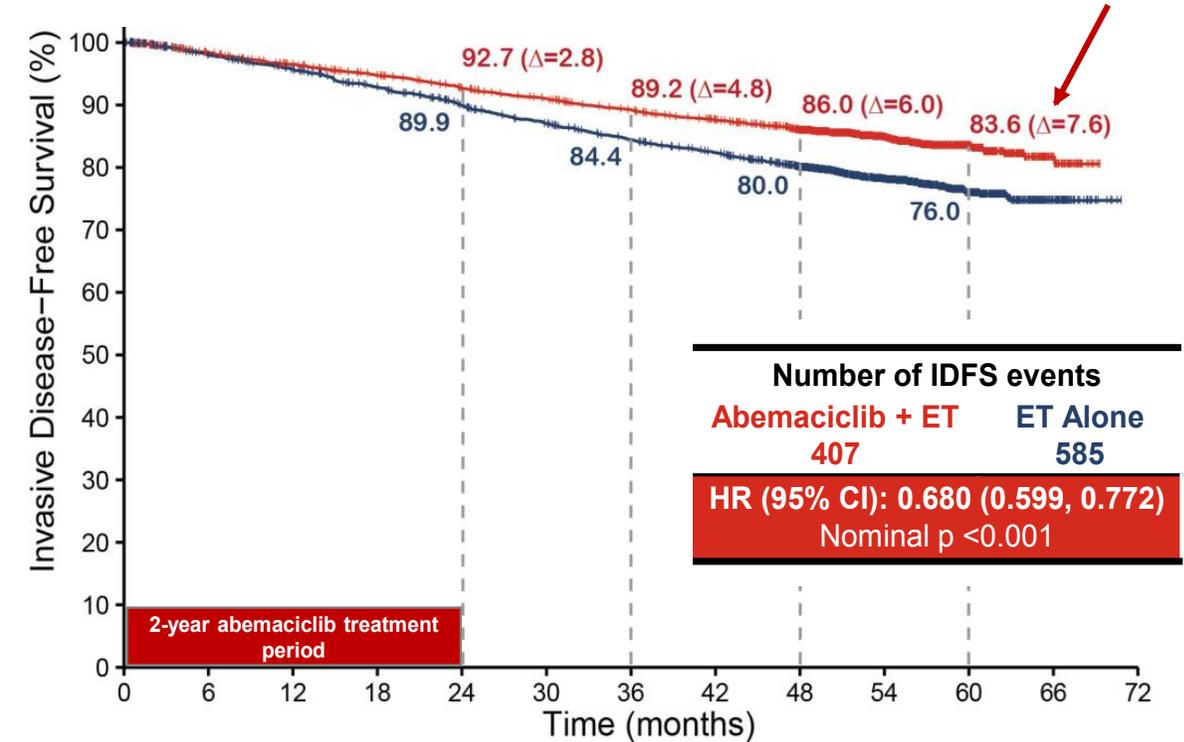
- A.** Olaparib 1 año, beneficio SG
- B.** Abemaciclib 2 años, ponderando el riesgo por fenotipo luminal

¿secuencia?

Abemaciclib-HT en N+ RH+/Her2- con alto riesgo de recaída. MonarchE trial



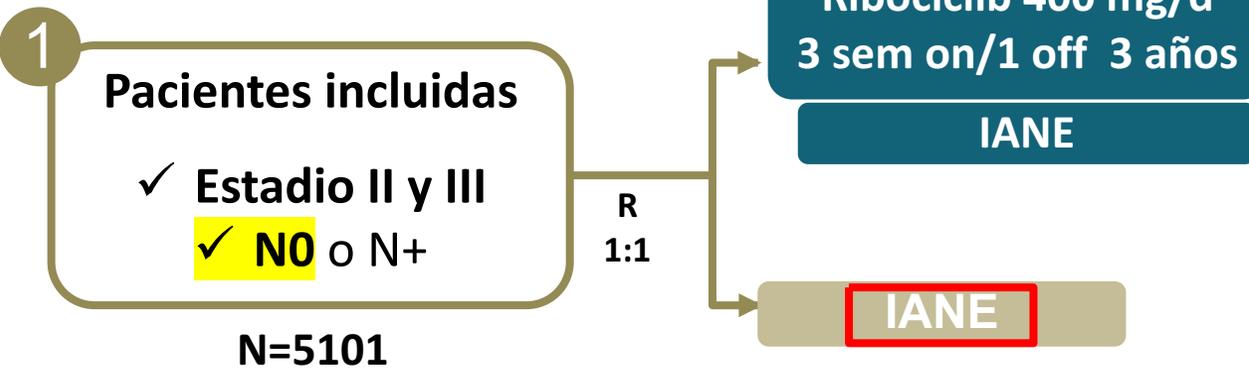
↓ 32% riesgo de enf invasiva
Beneficio absoluto a 5 años de 7,6%



Number at risk

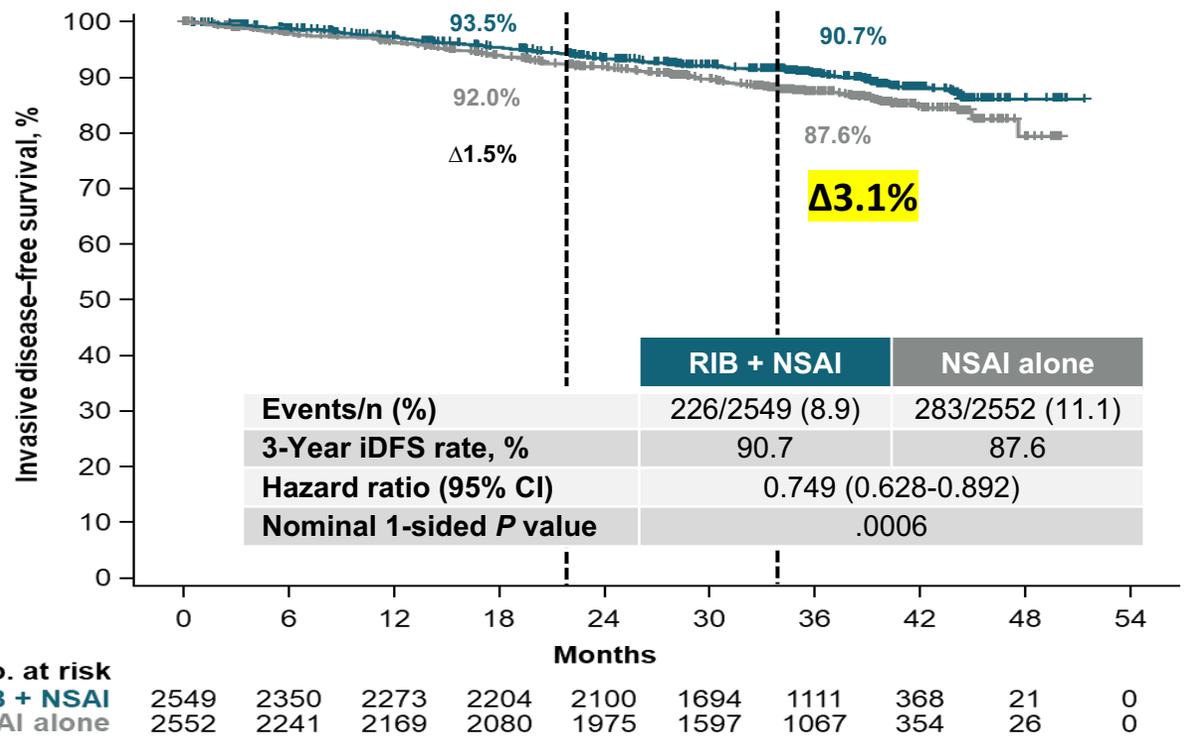
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Abemaciclib + ET	2808	2621	2549	2479	2408	2347	2284	2220	2095	1175	490	74	0
ET alone	2829	2653	2573	2474	2374	2281	2195	2125	1974	1124	473	67	0

Ribociclib-IA adyuvante de CML RH+/Her2-. NATALEE trial

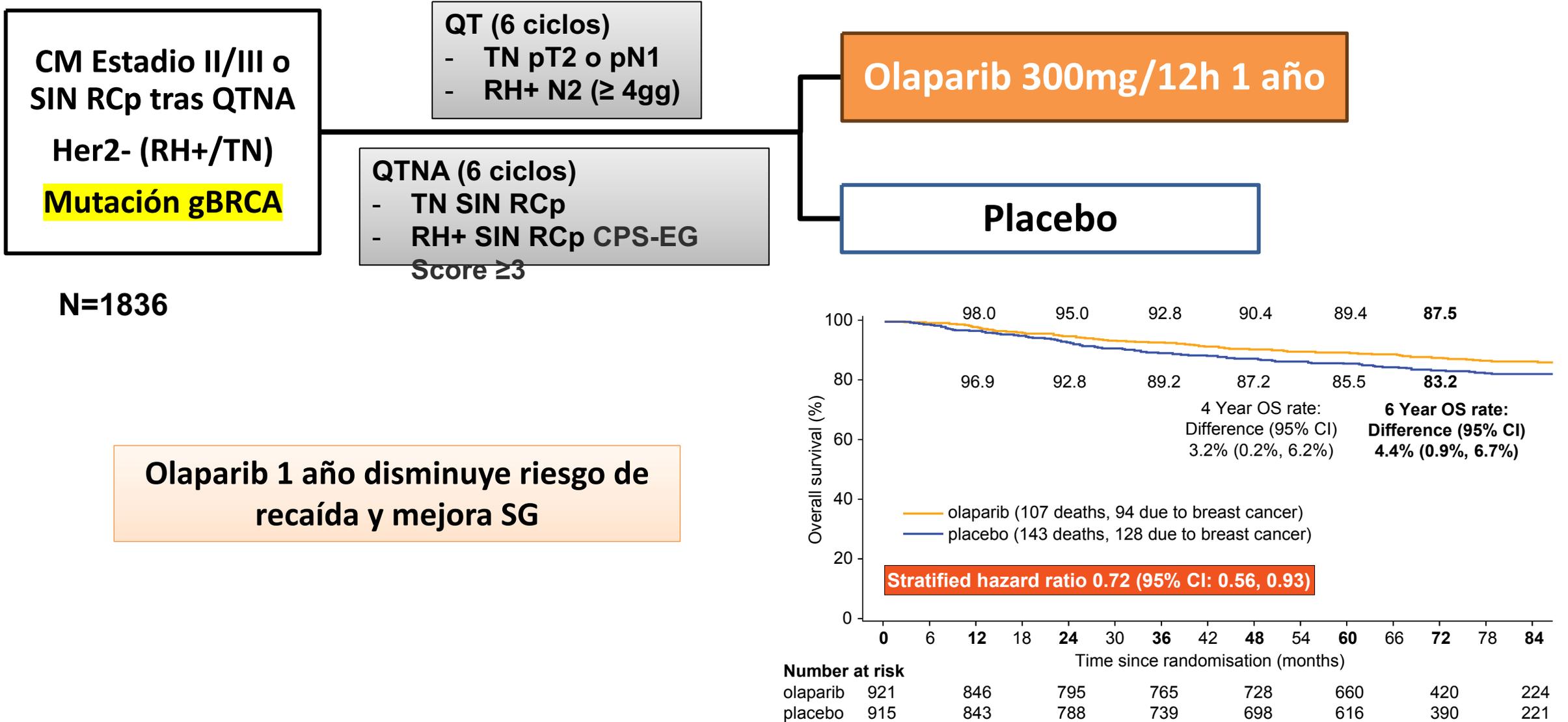


- 2** Menor dosis
- 3** 3 años de ribociclib
- 4** HT siempre IANE

- ✓ Beneficio de 3,1% a 3 años
- ✓ Reducción del riesgo de enfermedad invasiva del 25%



Olaparib adyuvante tras QT en BRCAg 1/2 en CM alto riesgo (Her2-)

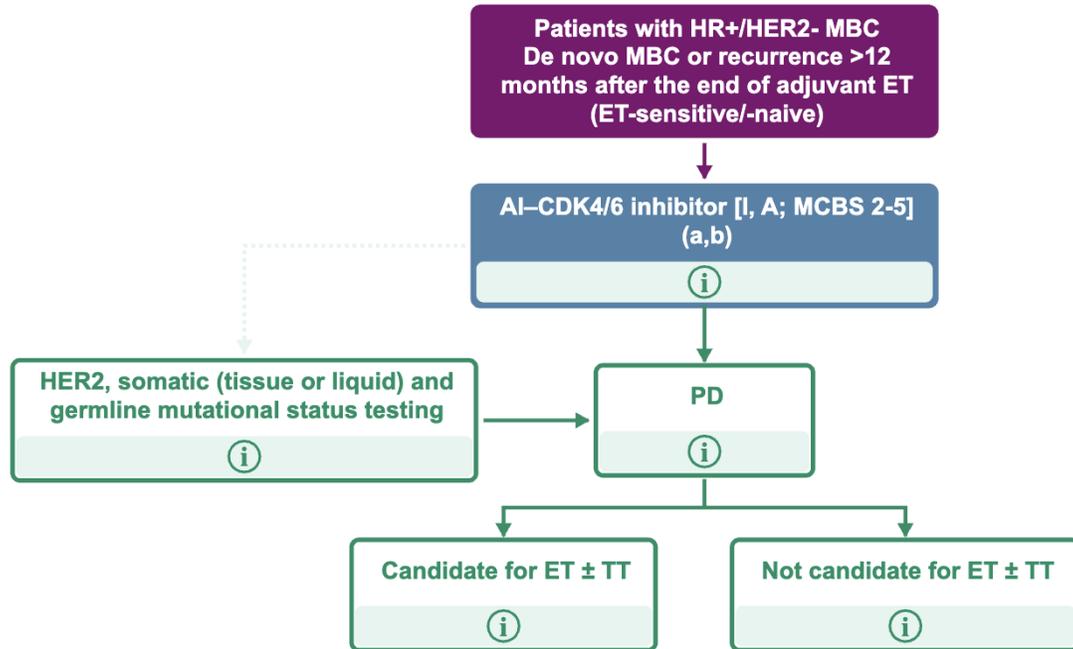


Y muchas cuestiones más...

- 1. Alto riesgo población Natalee con transaminitis ¿cambio a abemaciclib?**
- 2. ¿Te planteas olaparib en paciente con PALB2mg de alto riesgo?**
- 3. ¿Os resulta fácil cambio de abema a ribo por toxicidad aún sin financiación?**
- 4. Paciente población Natalee que no tolera IA, ¿os planteáis ribo-tamoxifeno?**
- 5. Paciente menopáusica operada por CDI pT2pN1, sin Qt adyuvante ¿Cómo entra ribociclib en vuestros pensamientos?**



HR+/HER2-: De Novo MBC or Recurrence >12 Months After the End of Adjuvant ET (ET-sensitive/-naive)



6. ¿1ª línea SIEMPRE con iCDK4/6?

7. 2ª línea y posteriores

- ✓ Biomarcadores imprescindibles
- ✓ Sin alteración identificada ¿ADC?

6. ¿Primera línea iCK4/6-IA?

- A. Sí, y selección iCK4/6 por perfil clínico
- B. Sí y selección iCK4/6 por beneficio en SG
- C. No, prefiero acortar tiempo con iCK4/6 y darlo a la progresión con fulvestrant

6. CMM RE+/Her2- con recaída <12 meses ¿pido NGS en busca de PI3KCA?

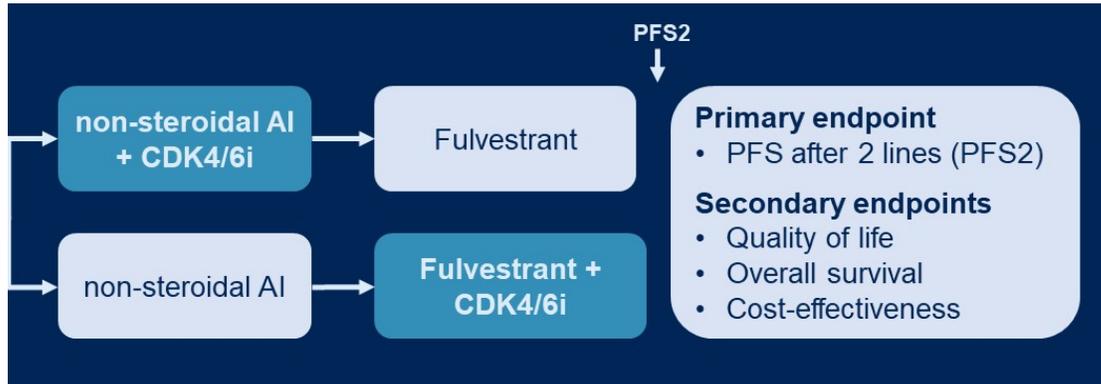
- A.** Sí, y en caso de identificarla solicito inavolisib, palbociclib-fulvestrant
- B.** No, comienzo iCK4/6 con fulvestrant

	PALOMA-2	MONALEESA-2	MONALEESA-7	MONARCH-3
Esquema	Letrozol +/- palbociclib (2:1)	Letrozol +/- ribociclib (1:1)	Goserelin + AI or tamoxifen +/- ribociclib (1:1)	AI +/- abemaciclib (2:1)
Criterios	CMM RH+/HER2-, menopáusica sin tto previo	CMM RH+/HER2-, menopáusica sin tto previo	CMM RH+/HER2-, pre/perimenopáusica sin tto previo	CMM RH+/HER2-, menopáusica sin tto previo
Pacientes	666	668	672	493
CMM de novo	38%	34%	41%	20%
SLP mediana (iCDK4/6 vs placebo)	27.6 vs 14.5 m (HR 0.56; 0.46-0.69)	25.3 vs 16 m (HR 0.57; 0.45-0.60)	23.8 vs 13 m (HR 0.55; 0.44-0.69)	29 vs 14.8 m (HR 0.53; 0.42-0.66)
SG mediana (iCDK4/6 vs placebo)	53.9 vs. 51.2 m  Δ=2.7 (HR 0.96; 0.77-1.17)*	63.9 vs. 51.4 m  Δ= 12.4 (HR 0.76, 0.63-0.93)	58.7 vs. 48 m  Δ= 10.7 (HR 0.76; 0.60-0.95)	66.8 vs 53,7 n  Δ=13.1 0.804 (0.637-1.015)
Toxicidad	Neutropenia, astenia	Neutropenia, astenia, aumento QTc, transaminitis	Neutropenia, astenia, aumento QTc, transaminitis	Neutropenia, astenia, diarrea, náuseas, anemia

¿Podemos prescindir del iCDK4/6?

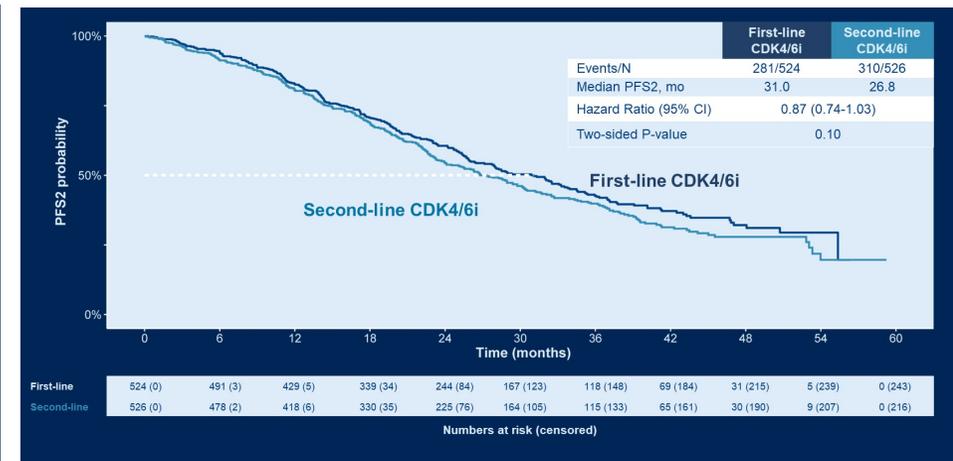
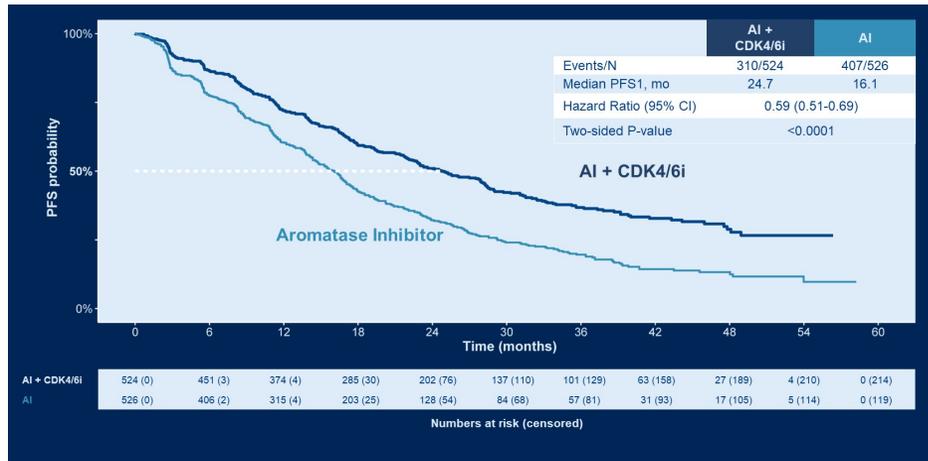


Resultados del ensayo fase 3 SONIA (BOOG 2017-03)



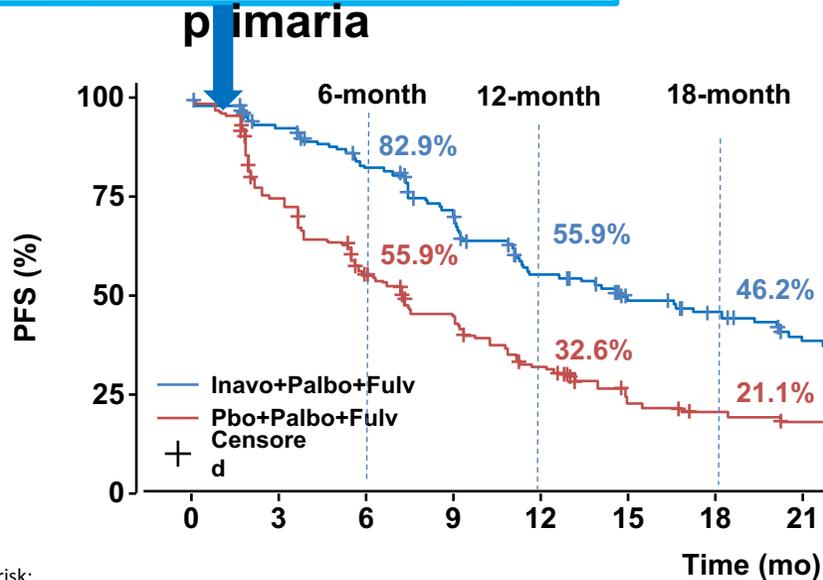
¿Ancianas? ¿hormonosensibilidad?
¿Biomarcadores que identifican cuando omitir iCK4/6?

NO diferencias en SLP 2ªL



CMM RH+/Her2- con recaída precoz y *PIK3CA*-mutado. Inavolisib con palbociclib y fulvestrant dobla SLP. *INAVO120*

Combate resistencia primaria



	Inavo+Palbo+Fulv (n=161)	Pbo+Palbo+Fulv (n=164)
No. of events, n (%)	82 (50.9)	113 (68.9)
Median (95% CI), mo	15.0 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
Stratified hazard ratio (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
	p<0.0001	

Patients at risk:

Time (mo)	0	3	6	9	12	15	18	21
Inavo+Palbo+Fulv	161	134	111	92	66	48	41	31
Pbo+Palbo+Fulv	164	113	77	59	40	23	19	16

CCOD: 29th September 2023
CI, confidence interval; Fulv, fulvestrant; Inavo, inavolisib; mo, months; Palbo, palbociclib; Pbo, placebo.

▪ Press release also with OS improvement (ASCO 2025)
▪ Patient population without prior adjuvant cdk4/6i and many recurred on tamoxifen

7. **CMM RE+/Her2- tras primera línea con iCK4/6-IA, con progresión radiológica hepática, sin crisis visceral, tras 20 meses de tratamiento**

¿siempre realizo NGS?

A. Sí... ¿y en qué muestra?

B. No

7. CMM RE+/Her2 negativo (low/ultralow) estadio IV, ¿qué ADC priorizo?

A. T-DXd

B. SG

C. Datopotamab-deruxtecán

Biomarker Selection for Second Line

Targeting ESR1

- Elacestrant (EMERALD)
- Camizestrant (SERENA-2)
- Imlunestrant (EMBER-3)

Inhibition of PI3K

- Alpelesib + Fulvestrant (Solar-1)
- Capivasertib + Fulvestrant (CAPitello-291) (alt PIK3CA/AKT/PTEN)

gBRCA1/2m

- Olaparib (OlympiAD)
- Talazorpaib (EMBRACA)

No ESR1, gBRCA1/2m or PIK3CA/AKT/PTEN

- Everolimus + ET (BOLERO-2)
- Switch CK4/6i + ET (postMONARCH, MAINTAIN)

CT and ADC

T-DXd (Her2low/ultralow) no CT (D-B06)

T-DXd (Her2low) 1L CT (D-B04)

Saci-Govi 2L CT (TROPIC-02)

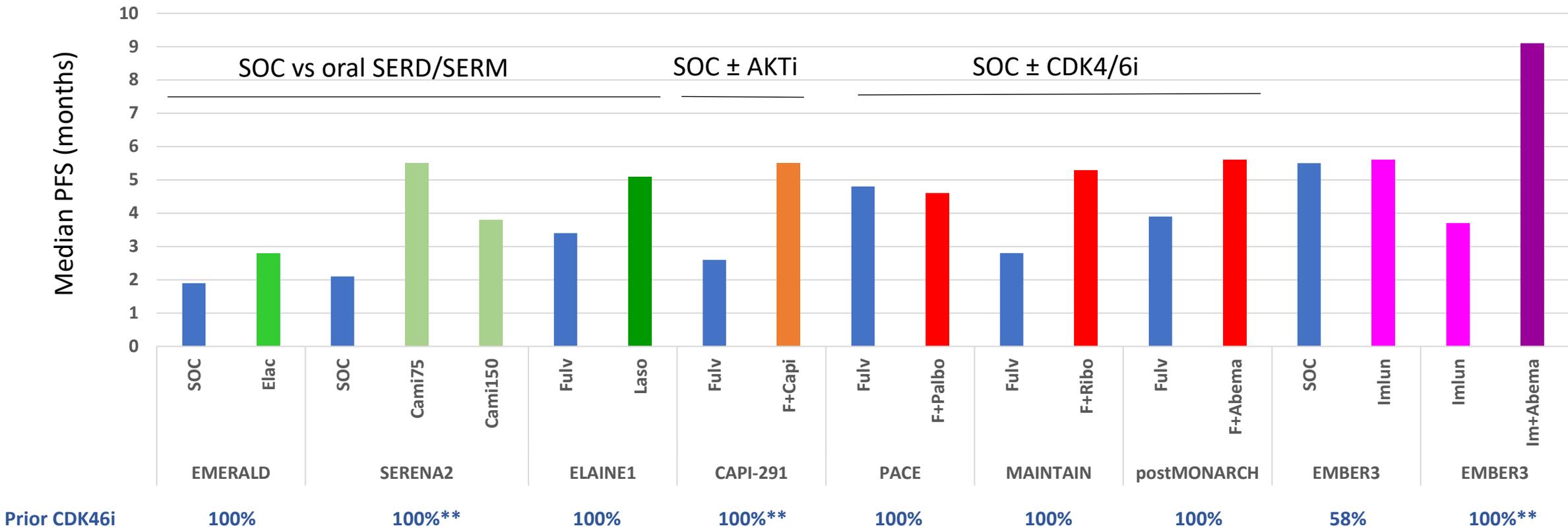
**NO SE PUEDEN
COMPARAR ESTUDIOS**



Y LO SABES

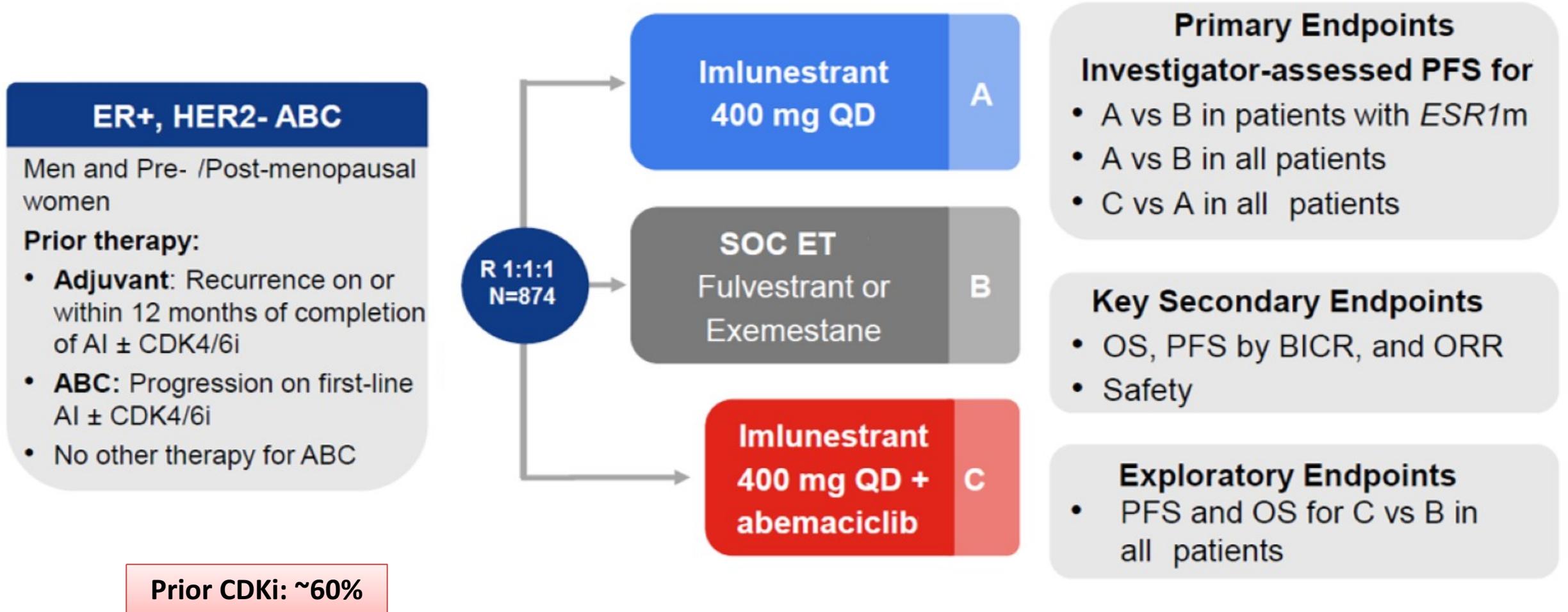
SO MANY CHOICES POST CDK4/6 INHIBITION:

MEDIAN PFS OF ENDOCRINE MONOTHERAPY POST CDK4/6i ~2-5 months



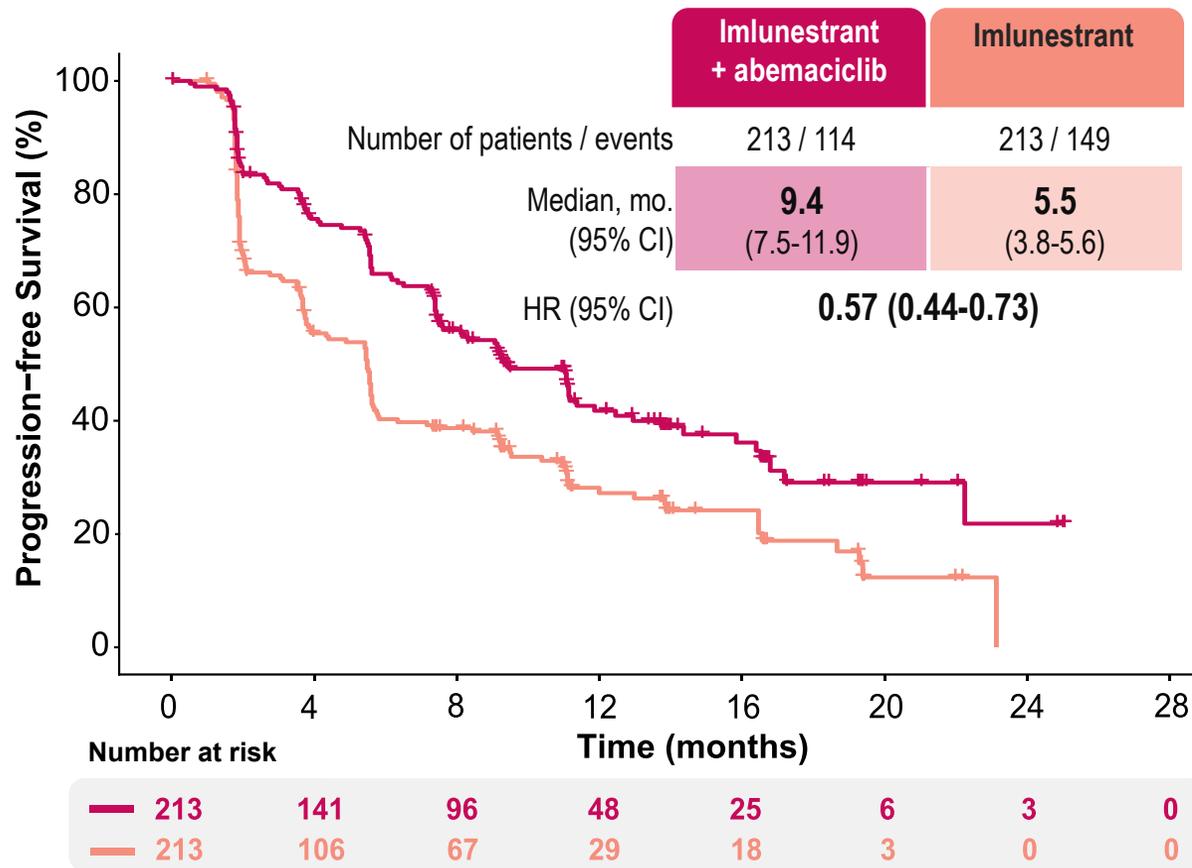
Imlunestrant in ER-Positive/HER2-Negative ABC

Phase 3 EMBER-3 Study Design

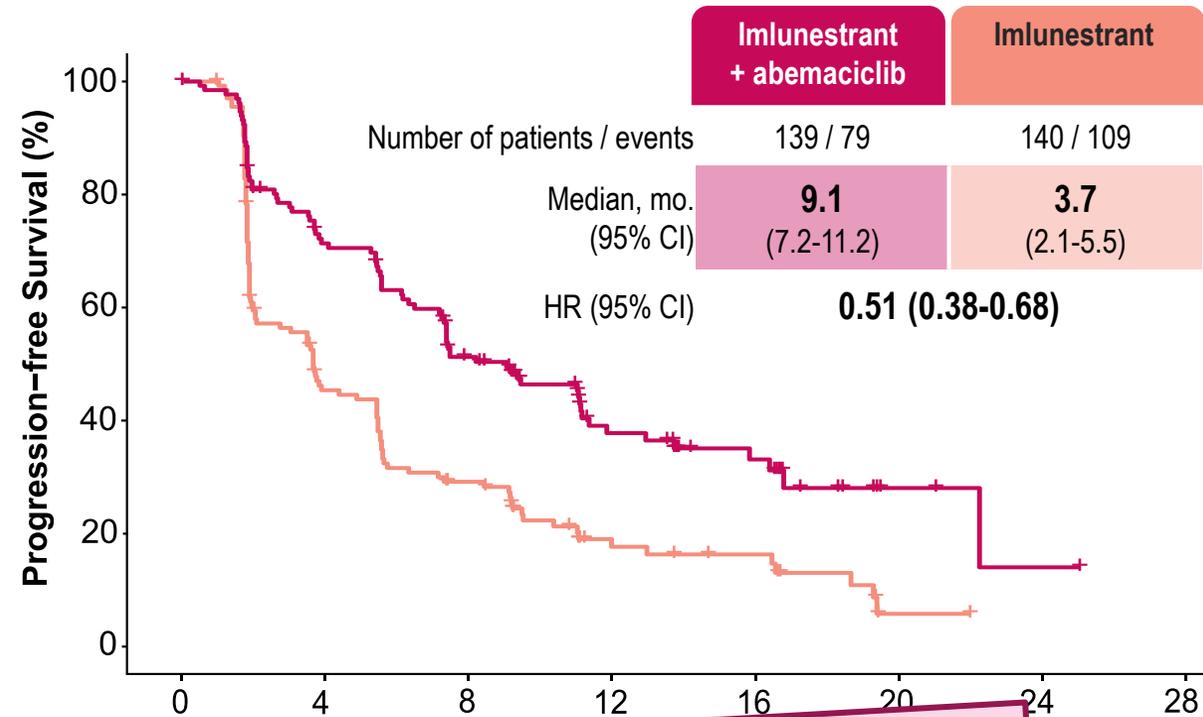


PFS in all patients and CDK4/6i pretreated patients

All



CDK4/6i pretreated patients

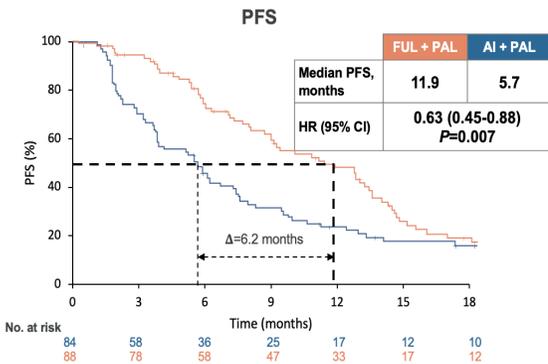
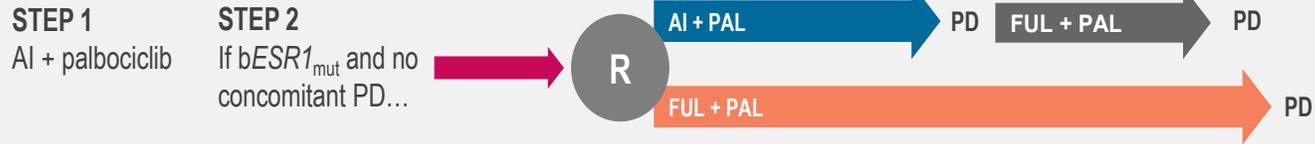


Consistent benefit of imlunestrant + abemaciclib

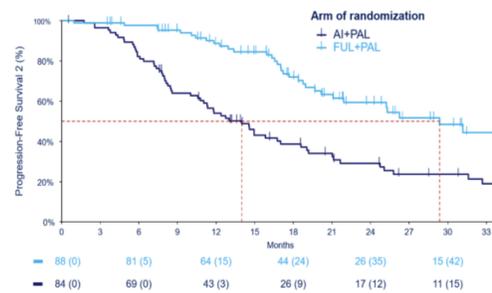
- Numerical longest PFS in the ESR1 mutant
- Sustained benefit in patients harbouring PIK3CA/ESR1 co-mutant tumours

What about intervening before radiographic progression?

PADA-1: Benefit of early intervention upon detection of *ESR1* mutations



Time to the 2nd PD, from randomization

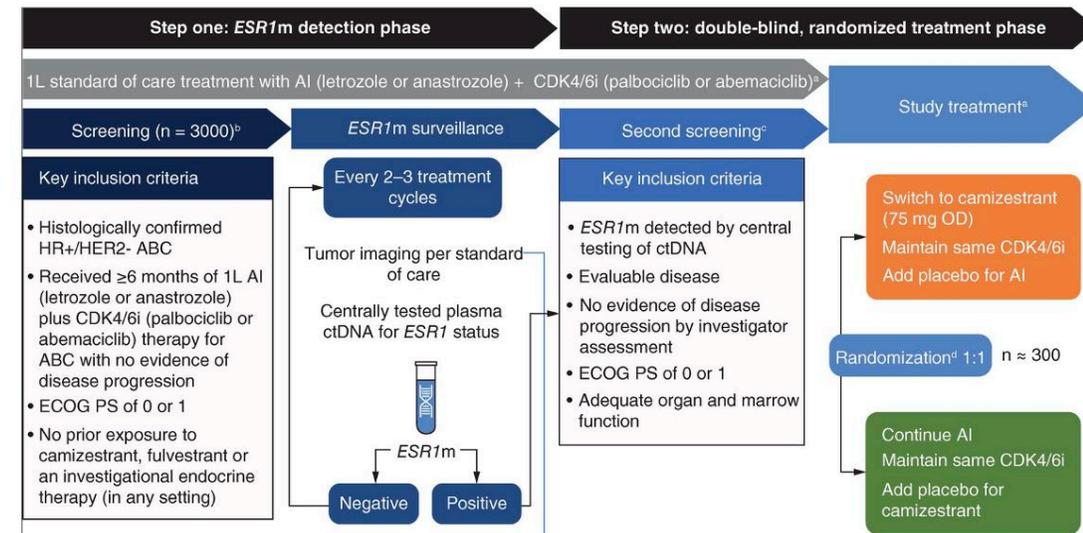


FUL+PAL mPFS2: 29.4 months, 95%CI [21.9;NR]

AI+PAL mPFS2: 14.0 months, 95%CI [11.0;18.6]

PFS2 HR= 0.37 [0.24;0.56]

SERENA 6: Plenary presentation at ASCO 2025



2ª L: Opciones de tratamiento con inhibidores de la vía PIK3CA/AKT/mTOR

	Everolimus (BOLERO-2)	Alpelisib (SOLAR-1)	Capivasertib (Capitello-291)
Mecanismo	Inhibidor mTOR	Inhibidor PI3K α -específico	Inhibidor AKT
Diseño	Exemestano + everolimus o placebo n=724 Randomizado 2:1	Fulvestrant +alpelisib o placebo n=572 (341 PIK3CAm) Randomizado 1:1	Fulvestrant + capivasertib o placebo n=708 (289 alt AKT, 489 iCDK4/6 previo) Randomizado 1:1
SLP mediana (meses)	10.6 vs 4.1 m	PIK3CA WT: 7.4 vs 5.6 m PIK3CAm: 11 vs 5 m	ITT 7.2 vs 3.6 m alt: 7.3 vs 3.1
HR (IC 95%)	0.36 (0.27-0.47)	0.65 (0.5-0.85)	Alt AKT 0.50 (0.38-0.65)
Toxicidad	Mucositis, diarrea, ILD	Hiperglu, diarrea, rash, mucositis	Diarrea, rash

¿iCDK4/6 tras iCDK4/6?

	PostMONARCH (III)	MAINTAIN (fase II)	PACE (fase II)	PALMIRA (fase II)
Diseño N	Fulvestrant +/- abemaciclib 350 (1:1)	Fulv or exe +/- ribociclib 120 (1:1)	A: Fulvestrant B: Fulvestrant + Palbociclib C: Fulv + Palbo + Avelumab 220 (1:1:1)	Ful or letrozol +/- palbociclib 198 (2:1)
iCDK4/6 previo	Palbociclib (60%) Ribociclib (33%)	Palbociclib (84%) Ribociclib (11%)	Palbociclib (90%)	Palbociclib (100%)
% iCDK > 12 m	74%	67%	75%	86%
PFS iCDK4/6-HT vs HT	6 vs 5,3 m (HR 0,73) 	5.3 vs. 2.8 m (HR 0.56) 	4.6 vs. 4.8 m (HR 1.11) 	4.9 vs. 3.6 m (HR 0.84) 



LOS ADC LLEGARON A TU VIDA

Como una ola

Rocío Jurado

ADC en CMM RH+/HER2-

	Datopotamab-DXd TROPION-Breast01 ¹	Sacituzumab Govitecan TROPiCS-02 ²	Trastuzumab-DXd DESTINY-Breast-04 ³	Trastuzumab-DXd DESTINY-Breast-06 ⁴
Diana Carga Ratio P:A	Trop2 Inhibidor Topo1 4:1	Trop2 Inhibidor Topo1 (SN38) 8:1	HER2 Inhibidor Topo1 7-8:1	HER2 Inhibidor Topo1 7-8:1
Población	CMM RH+/HER2-, 1-2 líneas previas de QT	CMM RH+/HER2-, 2-4 líneas previas de QT	CMM HER2-low, 1-2 líneas previas de QT	CMM RH+, HER2-low y ultralow, sin QT previa
Tamaño	732 (R 1:1)	543 (R 1:1)	557 (R 2:1) RH+ 90%	866 (1:1)
SLP	6.9 vs 4.5 m (HR 0.64, p<0.001)	5.5 vs 4 m (HR=0.65, p<0.001)	10.1 vs. 5.4 m (HR=0.51, p<0,001, RH+)	13,2 vs 8,1 m (HR 0,51: p<0.0001)
SG	No maduro	14.4 vs. 11.2 m (HR=0.79, p=0.02)	23.9 vs 17.5 m (HR=0.64, p=0,003, RH+)	
Toxicidad	Estomatitis	Náuseas, vómitos, diarrea	Astenia, ILD, náuseas	



1. Bardia A, et al. J Clin Oncol 2024

2. Rugo HS, et al. Lancet 2023

3. Modi S, et al. N Engl J Med 2022

4. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2024

Y muchas preguntas más

1. **¿Qué primera línea imagino en la recaída tras adyuvancia iCK4/6?**
2. **CMM RE+/Her2- en primera línea con iCK4/6-IA, se confirman datos SERNEA-6 ¿monitorizo ESR1 y cambio tto SIN progresión radiológica?**
3. **¿Tengo alguna paciente BRCAmg con iPARP en 2º con beneficio considerable? ¿lo plantearía en PALB2mg**
4. **¿Veo papel al retratamiento con iCK4/6 tras iCK4/6 previo? ¿y a la secuencia con ADC?**

Gracias



Carmen.hinojo@scsalud.es