



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PHENIX

MONITORIZACIÓN POR CTDNA DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN PACIENTES QUE INTERRUMPEN TRATAMIENTO TRAS OBTENER UNA RESPUESTA COMPLETA MANTENIDA POR UN MÍNIMO DE 4 AÑOS CON TRASTUZUMAB - PERTUZUMAB POR UN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2-POSITIVO

DATOS INFORMATIVOS:

- **Equipo de Investigación:**
 - **Antonio Llombart Cussac, (Investigador Principal)**
 - Javier Cortés
 - José Pérez-García
 - Juan Miguel Cejalvo
 - Álvaro Rodríguez Lescure

- **Entidad coordinadora:** Fundación Contigo contra el Cáncer de la Mujer
- **Presupuesto:** 2.000.000€
- **Duración:** 4 años
- **Inicio tentativo:** segundo trimestre 2025
- **Lugar de ejecución:** Estudio Multicéntrico a nivel Internacional (40 – 50 centros) coordinado por el Hospital Arnau de Vilanova.
-

RESUMEN MEMORIA:

Introducción:

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama (CM) con sobreexpresión de HER2 (HER2+) ha sufrido una revolución en tan solo dos décadas muy ligado al desarrollo de terapias específicamente dirigidas contra esta proteína. La introducción progresiva de anticuerpos monoclonales frente a HER2 (trastuzumab, pertuzumab), inhibidores de tirosina quinasa (tucatinib, neratinib, lapatinib) o anticuerpos inmunoconjugados como trastuzumab-emtansina o trastuzumab-deruxtecan, han permitido un aumento extraordinario de la supervivencia global de las pacientes con enfermedad metastásica y altas tasas de curación en enfermedad precoz. Se estima que una paciente diagnosticada de enfermedad metastásica HER2[+] en 2024 tenga

una supervivencia superior a los 80-90 meses, frente a los 18-24 meses de hace sólo dos décadas.

Este gran cambio en la historia natural de las pacientes con CM avanzado y HER2[+] ha generado un fenómeno nunca visto en tumores sólidos avanzados; la posibilidad de que un número significativo de ellas esté potencialmente curada de su enfermedad. Los estudios que exploraron más de una década atrás la combinación de los anticuerpos trastuzumab y pertuzumab (TP) permitieron establecer que este es el tratamiento de elección para estas pacientes. Este esquema, conocido como «CLEOPATRA» en referencia al ensayo clínico que confirmó su eficacia, demostró que la combinación de P+T con una quimioterapia lograba un control medio de la enfermedad de 18-20 meses. Un seguimiento más maduro del estudio observó que, a los 8 años de empezar este tratamiento, un 37% de las pacientes seguían vivas y hasta un 30% de ellas permanecían libres de toda evidencia clínica o radiológica de progresión de la enfermedad. El hallazgo de un número significativo de pacientes sin evidencia de enfermedad muchos años después de iniciado el tratamiento se ha visto confirmado en otros grandes estudios (PERUSE) así como por datos de vida real. Las pacientes en esta situación deben de permanecer recibiendo dicho tratamiento de forma activa (una dosis cada tres semanas) sin que hasta la fecha se haya propuesto alguna estrategia para interrumpir el tratamiento. Tan solo de forma esporádica, y principalmente por decisión personal, toxicidad o por problemas de acceso al fármaco, alguna paciente ha interrumpido tratamiento. Aunque el número limitado de casos hace difícil sacar conclusiones, en algunas de ellas no se ha objetivado progresión de la enfermedad en los años posteriores.

Estos resultados sugieren que un grupo de mujeres con cáncer de mama avanzado HER2[+] podrían estar realmente curadas de su enfermedad. Por lo tanto, sería posible diseñar estrategias para **interrumpir el tratamiento con PT en mujeres con estos tumores HER2[+] avanzados sin haber presentado progresión tras un intervalo razonable de tratamiento**. Hasta la fecha, la mayor limitación a esta estrategia es cómo poder identificar aquellas pacientes donde todavía pudiera persistir enfermedad activa de forma más precisa que por simples pruebas de imagen, con el objetivo de limitar al máximo el riesgo de interrumpir tratamiento a pacientes que todavía se estuvieran beneficiando del control tumoral proporcionado por estos fármacos.

Esta táctica empieza a ser posible y está basada en la búsqueda e identificación en sangre de pequeños rastros del tumor. Esta tecnología consiste en la búsqueda de ADN tumoral circulante (ctDNA por su sigla en inglés). En patologías tumorales como el mieloma y las leucemias agudas, se ha demostrado que la presencia o ausencia de ctDNA tras un tratamiento aparentemente eficaz permite determinar los pacientes que con una seguridad alta no están curados. Sin embargo, la complejidad en tumores sólidos como el cáncer de mama es mucho mayor que las anteriores enfermedades, y ha sido necesario el desarrollo de una tecnología superior de ctDNA de las clásicas para tumores hematológicos. Estas plataformas de biología molecular en sangre determinan la presencia o no de ctDNA residual y por tanto la persistencia de “enfermedad mínima residual” (Minimal Residual Disease, MRD).

La hipótesis generada es que la ausencia de MRD determinada por ctDNA en sangre nos permitiría seleccionar a pacientes que con enfermedad metastática HER2[+] inicial y en curso de

tratamiento con TP pudieran contemplar la interrupción del tratamiento siendo sometidas a un seguimiento especial, con determinaciones trimestrales de ctDNA para garantizar que la interrupción de tratamiento no origina una recaída precoz de la enfermedad.

Resultados preliminares que justifica el estudio PHENIX:

Los resultados descritos en los estudios CLEOPATRA y PERUSE mostraron que alrededor del 20-30% de las pacientes continuaban en tratamiento con trastuzumab + pertuzumab (TP) sin signos de progresión de la enfermedad a más de 4 años. Además, el número de pacientes que presentaba una recaída a más de 4 años era poco frecuente (<3%). Basándonos en estos estudios, se ha realizado el estudio PRE-PHENIX, para generar evidencia suficiente para el siguiente paso.

El PRE-PHENIX es un estudio observacional multicéntrico que exploró la prevalencia de Enfermedad Mínima Residual (MRD) por ctDNA en mujeres con Cáncer de Mama metastásico HER2[+], en tratamiento con TP por un mínimo de 4 años y sin evidencia de progresión en el momento del estudio.

En este estudio exploratorio se reclutaron un total de 40 pacientes en 8 centros de Comunidad Valenciana, Murcia, Barcelona y Madrid. A todas las pacientes se les realizaron dos determinaciones en sangre con un intervalo de 6 a 12 semanas. Además, se realizó una determinación en 11 pacientes con la misma enfermedad, pero en situación de progresión confirmada a terapia anti-HER2. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España. Todas las pacientes dieron su consentimiento informado. Los resultados del estudio, todavía no publicados y por tanto en situación de embargo, demuestran la eficiencia de la técnica y sustenta esta tecnología como herramienta para monitorización de pacientes con enfermedad avanzada, pero permaneciendo libres de progresión por más de 4 años.

Objetivo del estudio:

Como consecuencia de nuestros resultados preliminares surge el estudio PHENIX.

PHENIX es un proyecto multicéntrico internacional explorará la oportunidad de interrumpir terapia sistémica en pacientes con prolongado control de enfermedad (más de 4 años) a una terapia de primera línea con TP por un cáncer de mama metastásico HER2[+] y que no presenten MRD por ctDNA en la muestra inicial. Todas las pacientes que participen y puedan interrumpir tratamiento serán monitorizadas de forma trimestral mediante nuevos test de ctDNA y aquellas que en alguno de los test de control hagan una seroconversión test positivo a MRD serán reconducidas a su tratamiento original. La hipótesis es que al menos el 90% de las 180 pacientes participantes permanecerán libres de enfermedad / MRD-negativo a los dos años de interrumpir el tratamiento y por tanto con alta probabilidad de estar libres de enfermedad de forma definitiva.

Nuestro estudio será el primero en proporcionar a un grupo seleccionado de pacientes con cáncer de mama avanzado una forma potencialmente segura de concluir la terapia sistémica en un escenario de remisión a largo plazo con un seguimiento a nivel molecular.

Los beneficios potenciales de este estudio son enormes:

- Para las pacientes: La consecución del objetivo principal; qué pacientes con enfermedad metastásica permanezcan libres de enfermedad a nivel clínico/molecular a más de dos años de interrumpir tratamiento supondrá un cambio en la definición del cáncer de mama metastásico como una enfermedad incurable.
- Para el sistema sanitario: Actualmente no se contempla interrumpir el tratamiento con TP en pacientes con enfermedad avanzada. El coste de este tratamiento se sitúa en Europa en el rango de los 40.000 a 55.000 € anuales por cada paciente.

Criterios de inclusión para el estudio

- Cáncer de mama metastásico con confirmación de status HER2[+]
- En curso de tratamiento de primera línea con un esquema con trastuzumab-pertuzumab por un mínimo de 48 meses – última dosis recibida a menos de 4 semanas de la inclusión
- Sin criterios de Progresión clínica – radiológica (requiere de PET-TAC o TAC + Gammagrafía ósea, así como mamografía si procede en los últimos dos meses)
- Sin patologías severas asociadas – expectativa de vida “normal” en ausencia de eventos tumorales esperables en los próximos 2 años
- Se permite terapia hormonal asociada. Las pacientes que finalmente sean incluidas en el estudio podrán mantener la terapia hormonal a criterio del investigador

Seguimiento

- Las pacientes con ctDNA MRD-negativo serán incluibles en el estudio.
- Desde la interrupción de tratamiento se procederá a nuevas determinaciones de ctDNA cada 3 meses el primer año y cada 6 meses el segundo para un total de 24 meses de seguimiento (total de 6 determinaciones en el seguimiento).
- En ausencia de sospecha clínica de progresión se realizará también un seguimiento radiológico semestral con las mismas pruebas basales (PET-TAC o TAC + Gammagrafía ósea [anual] así como mamografía si procede) por toda la duración del estudio.
- Las pacientes que en el seguimiento presenten una conversión en el ctDNA – MRD a positivo deberán de repetir estudio radiológico previo a reiniciar terapia con Trastuzumab – pertuzumab.

Cálculo estadístico

- Se considera una muestra de 180 pacientes con ctDNA MRD-negativo y que procedan a interrumpir tratamiento.
- Se estima que se precisara de al menos 250 pacientes. Las pacientes con ctDNA MRD-positivo (se estima una positividad por MRD del 25 - 30%) no serán incluidas en el objetivo principal del estudio, pero serán invitadas a participar como población control durante los dos años siguientes. Este grupo control deberá de permanecer bajo tratamiento con TP y seguimiento adecuado a guías clínicas.
- El objetivo final es determinar la tasa de pacientes MRD-negativas al inicio que permanecen MRD-negativas y libres de progresión tras dos años de seguimiento sin

haber requerido de introducir tratamiento. Se consideraría un estudio positivo si la tasa de pacientes en esta situación fuera del 90%.

Tiempos del estudio tentativos

- Fecha inicio estimado estudio: abril – junio 2025
- Duración reclutamiento: 8 meses. Fecha estimada cierre: febrero 2026
- Finalización seguimiento – 2 años: abril 2028
- Cierre base datos: julio 2028
- Análisis estadístico – reporte final: octubre 2028
- Primera comunicación resultados: Congreso San Antonio Breast Cancer 2028
- Primera publicación: Lancet o NEJM 2029

Ítems del presupuesto:

- Grant para el centro por paciente:
 - Consentimientos, extracción y preparación muestras, datos clínicos
- Seguro (en función de países participantes)
- Reunión investigadores
- Redacción protocolo – tramitación comités – ministerio (por país)
- Organización – envío muestras: total 1.330 muestras
- Monitorización – CRO
- Técnicas de biopsia líquida
- Medicación: Tratamiento standard – provisionado por los centros participantes
- Coste pruebas radiológicas: Seguimiento standard – Provisionado por los centros
- Análisis y reporte estadístico
- Comunicaciones resultados congresos y publicación