



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

BIOPSIAS LÍQUIDAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE PARP EN CÁNCERES ASOCIADOS A BRCA1/2

Dra. Violeta Serra Elizalde

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

Dra. Montserrat Rue Monne

Facultat de Medicina UdL - IRBLI Institut de Recerca Biomèdica de Lleida

1. Resumen

Introducción

El cáncer de mama es uno de los cánceres más frecuentemente diagnosticados y la principal causa de muerte relacionada con cáncer entre las mujeres de países industrializados. Algunos cánceres de mama son causados por mutaciones hereditarias en genes involucrados en la reparación del ADN, conocidos como *BRCA1* y *BRCA2*, que provocan una deficiencia en la reparación del ADN. Se han desarrollado tratamientos dirigidos contra otra proteína de reparación del ADN llamada PARP para estos pacientes, pero no siempre son efectivos.

Objetivo principal

Se han desarrollado pruebas en sangre que ayudarán a predecir la respuesta a los inhibidores de PARP (PARPi) en pacientes con mutaciones en *BRCA1/2*. En paralelo, hemos realizado una evaluación económica de la selección de pacientes para el tratamiento con PARPi basada en una nueva prueba predictiva desarrollada en VHIO, y se ha comparado con los métodos de selección actuales.

Subobjetivos

Subproyecto 1

Identificar mecanismos de resistencia a los inhibidores de PARP mediante la secuenciación del ADN tumoral circulante (ctDNA) y estudiar la asociación con la respuesta clínica a los PARPi.

Determinar el estado de la deficiencia en la reparación por recombinación homóloga (HRD) utilizando biomarcadores proteicos, concretamente focos nucleares de RAD51 en células tumorales circulantes (CTC) y en muestras de tumor sólido, y estudiar la asociación con la respuesta clínica a los PARPi.

Subproyecto 2

Realizar un análisis de coste-efectividad de la selección de pacientes para el tratamiento con PARPi basado en la cuantificación de los focos de RAD51 y compararlo con los criterios de selección actuales.

Realizar un análisis del impacto presupuestario.

Diseño del estudio

Subproyecto 1

Hemos analizado muestras longitudinales de sangre y tumores de pacientes con cáncer de mama metastásico con mutaciones en *BRCA1/2* tratados con un inhibidor del PARP en la clínica ($n = 34$). Se ha realizado una secuenciación de captura dirigida del ADN tumoral circulante con el objetivo de identificar mutaciones de reversión en los genes *BRCA1/2* en muestras apareadas de sangre correspondientes al pretratamiento y a la progresión. Con la finalidad de determinar el estado de la deficiencia en la reparación por recombinación homóloga en CTC, hemos optimizado el test de RAD51 que se había desarrollado previamente en VHIO para muestras tumorales parafinadas.

Subproyecto 2

Se ha desarrollado un modelo analítico de decisión económica a partir de los datos de las cohortes estudiadas y de la bibliografía científica para evaluar la eficacia de tratar pacientes con PARPi basándose en la prueba RAD51 en comparación con los criterios de selección actuales (todos los pacientes con *BRCA1/2*) o basado en cicatrices genómicas (otro biomarcador de estratificación de pacientes frecuentemente utilizado en ensayos clínicos). Se ha obtenido el impacto presupuestario asumiendo los datos de incidencia de cáncer de mama del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya con un horizonte temporal de 3 años. Para poder evaluar la robustez de los resultados, se han realizado análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos (PSA).

2. Resultados

Subproyecto 1

La secuenciación del ctDNA permitió la identificación de mutaciones de reversión en un 4% de los pacientes antes del tratamiento con PARPi y en un 31% de las muestras postratamiento. Otros mecanismos genéticos de resistencia, incluyendo alteraciones en 53BP1, fueron detectados en un 4% y un 8% de las muestras pre- y postratamiento, respectivamente. La presencia de mutaciones en las muestras de pretratamiento se relacionó con la falta de respuesta a los inhibidores del PARP. También conseguimos optimizar el protocolo para cuantificar RAD51 en células tumorales circulantes. En

11/24 (46%) de las muestras pudimos detectar CTC y en 6/24 (25%) pudimos evaluar el biomarcador RAD51.

Subproyecto 2

El escenario más eficiente es el de testar RAD51, que es dominante (más eficacia a menor coste). Tanto el escenario de testar *BRCA1/2* como las cicatrices genómicas ahorran costes en comparación con el escenario de todos los pacientes, aunque reducen la eficacia (es decir, son alternativas posibles en casos de desinversión). El beneficio económico de adoptar la prueba de RAD51 en la práctica clínica habitual es consecuencia de un ahorro medio de aproximadamente 1.500 euros por paciente, mientras se mejora la probabilidad media de respuesta patológica completa al tratamiento, en comparación con la estrategia de todos los pacientes (y también en comparación con otras pruebas de estratificación).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Los médicos pueden valorar la necesidad de realizar una prueba de secuenciación (comercial o local) en biopsia líquida, para poder determinar la presencia de mutaciones de reversión en *BRCA1/2* asociadas a la resistencia a los inhibidores de PARP, lo que les ayudará a decidir si este es el tratamiento más adecuado. De forma paralela, en VHIO, se puede realizar la prueba de RAD51 en células tumorales circulantes para evaluar el estado de HRD funcional.

En el análisis económico, la estrategia basada en RAD51 es dominante: mejores resultados de salud a menor coste (los resultados del impacto presupuestario de 3 años muestran ahorros de más de 3,5 millones de euros para el sistema público de salud en Cataluña). Además, su menor coste (las pruebas *BRCA1/2* y de cicatriz genómica son notablemente más caras) y su facilidad de uso facilitarían su inclusión en el portafolio de servicios de los centros de salud con pocos recursos disponibles.

4. Bibliografía científica generada

Publicaciones:

1. Harvey-Jones E, Raghunandan M, Robbez-Masson L, Magraner-Pardo L, Alaguthurai T, Yablonovitch A, Yen J, Xiao H, Brough R, Frankum J, Song F, Yeung J, Savy T, Gulati A, Alexander J, Kemp H, Starling C, Konde A, Marlow R, Cheang M, Proszek P, Hubank M, Cai M, Trendell J, Lu R, Liccardo R, Ravindran N, Llop-Guevara A, Rodriguez O, Balmana J, Lukashchuk N, Dorschner M, Drusbosky L, Roxanis I, Serra V, Haider S, Pettitt SJ, Lord CJ, Tutt ANJ.

Longitudinal profiling identifies co-occurring BRCA1/2 reversions, TP53BP1, RIF1 and PAXIP1 mutations in PARP inhibitor resistant advanced breast cancer.

Ann Oncol. 2024 Jan 18:S0923-7534(24)00010-3. doi:

10.1016/j.annonc.2024.01.003. PMID: 38244928. IF (2023)=50.5.

Publicación electrónica previa a la impresión.

2. Pimentel I, Forné C, Llop-Guevara A, ..., Serra V, Rué M, Balmaña J.

Cost-effectiveness of RAD51 test to identify untreated triple-negative breast cancer patients sensitive to platinum-based neoadjuvant chemotherapy: analysis of the GeparSixto randomized clinical trial.

Manuscrito en preparación.

3. Domènech H, Simonetti S, Llop-Guevara A, Viaplana C, García-Durán C, Romero P, Joval L, Pawlikowska P, Rodríguez A, Pedretti F, Herencia-Ropero A, Guzmán M, Rodríguez O, Oliveira M, Pimentel I, Harrington E.A, Aguilar S, Vivancos A, Oaknin A, Nuciforo P, Dienstmann R, Farace F, Saura C, Prat A, Balmaña J, Serra V.

Optimization and validation of a functional HRD assay as a diagnostic test for anticancer therapies.

Manuscrito en preparación.

Comunicaciones en conferencias científicas (pósteres):

Forné C, Pimentel I, Balmaña J, Rué M, Carles-Lavila M, Pérez-Lacasta MJ, Llop-Guevara A, Serra V.

Evaluación económica del RAD51 como nuevo marcador para identificar deficiencia de recombinación homóloga en cáncer de mama triple negativo metastásico: Estudio RAD51predict.

Comunicación oral.

XLII Jornadas AES (Asociación de Economía de la Salud), 5-7 de julio de 2023, Girona.

Pimentel I, Forné C, Llop-Guevara A, Carles-Lavila M, Serra V, Rué M, Balmaña J.
Cost-effectiveness analysis of RAD51 functional biomarker for platinum sensitivity in the GeparSixto trial.

Presentació de pòster.

2023 San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), 5-9 de diciembre de 2023, San Antonio (EE. UU.).

Domènech H, Pawlikowska P, Pedretti F, Herencia-Ropero A, Arce-Gallego S, Farace F, Llop-Guevara A, Balmaña J, Serra V.

Development of a circulating tumor cell-based test to identify cancer patient candidates for PARP inhibitor therapy.

Presentació de pòster.

2022 European Association for Cancer Research Congress (EACR), 20-23 de junio de 2022, Sevilla (España).

Comunicaciones en conferencias científicas (ponencia):

Este proyecto ha sido presentado en varias ponencias de la Dra. Violeta Serra (investigadora principal del grupo de Terapias Experimentales en VHIO), la Dra. Alba Llop-Guevara (posdoc del grupo de Terapias Experimentales) y Heura Domènech (predoc en el laboratorio de la Dra. Violeta Serra), mencionadas a continuación:

Violeta Serra:

-Functional HRD to Identify PARP Inhibitor Sensitive Tumors.

AACR Annual Meeting 2023, Orlando (EE. UU.), 17/04/2023.

-Advances using Functional HRD to Identify PARP Inhibitor Sensitive Tumors.

Washington University in St. Louis' Center for Reproductive Health Sciences Seminar Series, en línea, 28/10/2022.

-Advances using Functional HRD to Identify PARP Inhibitor Sensitive Tumours.

EMBO Workshop: The DNA damage response, immunity and aging, Singapur, 10/10/2022.

-Modern translational correlatives for synthetic lethality.

ESMO Congress 2022, París (Francia), 09/09/2022.

-Response and resistance to PARP inhibitors in breast cancer.

BACR Response and Resistance in Cancer Therapy. British Association of Cancer Research, en línea, 06/09/2021.

Alba Llop:

-RAD51 as a functional biomarker of homologous recombination deficiency (HRD) in tumors.

Cancer Research Malaysia, Kuala Lumpur (Malasia), 22/08/2022.

-RAD51 as a functional biomarker of HR deficiency.

HBOC-VUS Workshop, Leiden (Países Bajos), 28-30/06/2022.

-Presentación del proyecto a estudiantes de secundaria del Instituto Narcís Oller (Valls).

#100tífiques, programa organizado por BIST y FCRI, 11/02/2022.

Heura Domènech:

-Presentación del proyecto en seminarios internos del VHIO (Benchstorming seminars), 03/05/2022.

-Presentación del proyecto en las jornadas del PhD Day 2023, organizadas por los comités estudiantiles predoctorales del VHIR y del VHIO, 23/11/2023.

Tesis doctorales asociadas:

Este proyecto forma parte de dos tesis doctorales, de la estudiante predoc Heura Domènech y de la oncóloga Isabel Pimentel. Heura Domènech recibió una beca Severo Ochoa para investigadores predoctorales.