



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

BIÒPSIES LÍQUIDES PER A LA IDENTIFICACIÓ DE MECANISMES DE RESISTÈNCIA ALS INHIBIDORS DE PARP EN CÀNCERS ASSOCIATS 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. Resum

Introducció

El càncer de mama és un dels càncers diagnosticats amb més freqüència i la principal causa de mort relacionada amb el càncer entre les dones en països industrialitzats. Alguns càncers de mama són causats per mutacions hereditàries en gens involucrats en la reparació del DNA, coneguts com a *BRCA1* i *BRCA2*, que provoquen una deficiència en la reparació del DNA. S'han desenvolupat tractaments dirigits contra una altra proteïna de reparació del DNA anomenada PARP per a aquests pacients, però no sempre són efectius.

Objectiu principal

Hem desenvolupat tests en sang per ajudar a predir la resposta als inhibidors de PARP (PARPi) en pacients amb mutacions a *BRCA1/2*. En paral·lel, hem fet una avaluació econòmica de la selecció de pacients per al tractament amb PARPi basada en el test predictiu desenvolupat a VHIO i s'ha comparat amb els mètodes de selecció actuals.

Subobjectius

Subprojecte 1

Identificar mecanismes de resistència als inhibidors de PARP mitjançant la seqüenciació del DNA tumoral circulant (ctDNA) i estudiar l'associació amb la resposta clínica als PARPi.

Determinar l'estat de la deficiència en la reparació per recombinació homòloga (HRD) utilitzant biomarcadors proteics, concretament la formació de focus nuclears de RAD51 en cèl·lules tumorals circulants (CTC) i en mostres de tumor sòlid, i estudiar l'associació amb la resposta clínica als PARPi.

Subprojecte 2

Fer una anàlisi de cost-efectivitat de la selecció de pacients per al tractament amb PARPi basat en la quantificació dels focus de RAD51 i comparar el resultat amb els criteris de selecció actuals.

Fer una anàlisi de l'impacte pressupostari.

Disseny de l'estudi

Subprojecte 1

Hem analitzat mostres longitudinals de sang i tumors de pacients amb càncer de mama metastàtic i mutacions a *BRCA1/2* tractats amb un inhibidor de la PARP a la clínica ($n = 34$). S'ha fet una seqüenciació del DNA tumoral circulant mitjançant la seqüenciació per captura dirigida amb l'objectiu principal d'identificar mutacions de reversió en els gens *BRCA1/2* en mostres aparellades de sang corresponents al pretractament i a la progressió. Amb la finalitat de determinar l'estat de la deficiència en la reparació per recombinació homòloga en CTC, hem optimitzat el test del RAD51 que s'havia desenvolupat per a mostres tumorals parafinades.

Subprojecte 2

S'ha desenvolupat un model analític de decisió econòmica a partir de les dades de la bibliografia científica existent, per avaluar l'eficàcia de tractar pacients amb PARPi basant-se en el test de RAD51 en comparació amb els criteris de selecció actuals (tots els pacients amb *BRCA1/2*) o basat en cicatrius genòmiques (un altre biomarcador d'estratificació de pacients freqüentment utilitzat en assajos clínics). S'ha obtingut un impacte pressupostari assumint les dades d'incidència de càncer de mama del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya amb un horitzó temporal de 3 anys. Per poder avaluar la robustesa dels resultats, s'han fet anàlisis de sensibilitat deterministes i probabilístiques (PSA).

2. Resultats

Subprojecte 1

La seqüenciació del ctDNA va permetre identificar mutacions de reversió en un 4% dels pacients abans del tractament amb PARPi i en un 31% de les mostres posttractament. Altres mecanismes genètics de resistència, concretament alteracions en 53BP1, es van detectar en un 4% i un 8% de les mostres pre- i posttractament, respectivament. La presència de mutacions en les mostres de pretractament es va relacionar amb la manca de resposta als inhibidors de la PARP. També vam poder optimitzar el protocol per quantificar els focus nuclears de RAD51 en cèl·lules tumorals circulants. En 11/24 (46%) de les mostres vam poder detectar CTC, i en 6/24 (25%) vam poder avaluar el biomarcador RAD51.

Subprojecte 2

L'escenari més eficient és el de testar RAD51, que és dominant (més eficàcia amb un cost més baix). Tant l'escenari de testar mutacions en *BRCA1/2* com el de detectar cicatrius genòmiques estalvien costos en comparació amb l'escenari de tots els pacients, tot i que en redueixen l'eficàcia (és a dir, són alternatives possibles en casos de desinversió). El benefici econòmic d'adoptar el test de RAD51 en la pràctica clínica habitual és conseqüència d'un estalvi mitjà d'aproximadament 1.500 euros per pacient, mentre es millora la probabilitat mitjana de resposta patològica completa al tractament, en comparació amb l'estratègia de tots els pacients (i també en comparació amb altres proves d'estratificació).

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els metges poden valorar la necessitat de fer una prova de seqüenciació (comercial o local) en biòpsia líquida per determinar la presència de mutacions de reversió en *BRCA1/2* associades a la resistència als inhibidors de PARP, fet que els ajudarà a decidir si és el tractament més adequat. De forma paral·lela, a VHIO, es pot fer el test de RAD51 en cèl·lules circulants tumorals per valorar l'estat d'HRD funcional.

En l'anàlisi econòmica, l'estratègia basada en RAD51 és dominant: millors resultats de salut a un cost inferior (els resultats de l'impacte pressupostari de 3 anys mostren estalvis de més de 3,5 milions d'euros per al sistema públic de salut a Catalunya). A més, el cost més baix (les proves *BRCA1/2* i genòmiques són notablement més cares) i la facilitat d'ús facilitarien incloure-la en el catàleg de serveis dels centres de salut amb poca disponibilitat de recursos.

4. Bibliografia científica generada

Publicacions:

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. Publicació electrònica prèvia a la impressió. PMID: 38244928. IF (2023)=50.5.

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.

Manuscrit en preparació.

3. Domènech H, Simonetti S, Llop-Guevara A, Viaplana C, García-Durán C, Romero P, Joval L, Pawlikowska P, Rodríguez A, Pedretti F, Herencia-Roperó 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.

Manuscrit en preparació.

Comunicacions en conferències científiques (pòsters):

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.

Comunicació oral.

XLII Jornadas AES (Asociación de Economía de la Salud), 5-7 de juliol del 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 desembre del 2023, San Antonio (EUA).

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 juny del 2022, Sevilla (Espanya).

Comunicacions en conferències científiques (ponències):

Aquest projecte s'ha presentat en diverses ponències de la Dra. Violeta Serra (investigadora principal del grup de Teràpies Experimentals en VHIO), la Dra. Alba Llop-Guevara (postdoc del grup de Teràpies Experimentals) i Heura Domènech (predoc al laboratori de la Dra. Violeta Serra), esmentades a continuació:

Violeta Serra:

-Functional HRD to Identify PARP Inhibitor Sensitive Tumors.

AACR Annual Meeting 2023, Orlando (EUA), 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 línia, 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 correlates for synthetic lethality.

ESMO Congress 2022, París (França), 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 línia, 06/09/2021.

Alba Llop:

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

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

-RAD51 as a functional biomarker of HR deficiency.

HBOC-VUS Workshop, Leiden (Països Baixos), 28-30/06/2022.

-Presentació del projecte a estudiants de secundària de l'Institut Narcís Oller (Valls).

#100tífiques, programa organitzat per BIST i FCRI, 11/02/2022.

Heura Domènech:

-Presentació del projecte en seminaris interns del VHIO (Benchstorming Seminars), 03/05/2022.

-Presentació del projecte en les jornades del PhD Day 2023, organitzades pels comitès d'estudiants predoctorals del VHIR i del VHIO, 23/11/2023.

Tesis doctorals associades:

Aquest projecte forma part de dues tesis doctorals: de l'estudiant predoctoral Heura Domènech i de l'oncòloga Isabel Pimente. Heura Domènech va rebre una beca Severo Ochoa per a investigadors predoctorals.