

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA ARGENTINA
“Santa María de los Buenos Aires”
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Tesis de doctorado

**Evaluación De Efectividad De Inhibidores De Enzima PARP En Cáncer
De Mama Metastásico HER2-negativo Basado en Perfil Genético y
Clínico-patológico.**

Autor

Fernando E. Petracci MD, MSc.

Director

María Silvia Pérez PhD

Co-director

No corresponde

Fecha

13 de Mayo de 2024

Lugar de trabajo

Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Índice	pág.
Resumen	3
Abstract	4
Abreviaturas	6
Listado de publicaciones derivadas del trabajo de tesis	7
1. Introducción	8
1.1 Estado actual del conocimiento sobre el tema	8
1.1.a Epidemiología del Cáncer de Mama	8
1.1.b Biología molecular de genes BRCA y mecanismos de reparación del ADN	9
1.1.c Estrategias actuales de tratamiento del Cáncer de Mama Metastásico receptor HER2-negativo	13
1.1.d Eficacia de Inhibidores De Enzima PARP en CMM en ensayos clínicos randomizados fase 2 y 3	15
1.1.e Evidencia de efectividad de iPARP en cáncer de mama metastásico HER2-negativo en estudios de la vida real	17
1.2 Planteo del problema, significado y originalidad de la propuesta	24
1.3 Objetivos del estudio	25
1.3.a Objetivo primario	25
1.3.b Objetivos secundarios	25
2. Material y Métodos	26
2.1 Diseño	26
2.2 Población y muestra	27
2.3 Instrumentos de medición	28
2.3.a Definición de criterios de respuesta y resultados clínicos	28
2.3.b Origen de datos y extracción	28
2.4 Plan de análisis	30
2.4.a Análisis estadístico	30
3. Aspectos éticos	30
4. Cronograma	30
4.1 Resumen de caso clínico y publicación	31

5. Factibilidad	35
5.1 Resultados deseados	35
5.2 Impacto esperado	35
6. Características de la población estudiada	35
6.1 Testeo genético para decisión terapéutica	36
6.2 Manejo de dosis de iPARP	37
7. Patrones de tratamiento	38
8. Resultados	39
8.1 Primer tratamiento más allá de la progresión del iPARP	43
9. Discusión	44
9.1 Puntos destacados	48
10. Conclusiones	48
11. Referencias	49

Resumen

Título. *Evaluación De Efectividad De Inhibidores De Enzima PARP En Cáncer De Mama Metastásico HER2-negativo Basado en Perfil Genético y Clínico-patológico.*

Antecedentes. *Los iPARP incrementan la supervivencia libre de progresión en pacientes con CMM HER2-vo y mutación germinal BRCA1/2 en comparación con QT. El objetivo de este estudio prospectivo fue evaluar la efectividad del tratamiento con iPARP en población latina con CMM HER2-vo.*

Métodos. *La estructuración de la tesis se basó en el desarrollo del estudio de vida real LucíA-15, un estudio observacional, prospectivo, colaborativo y de cohorte única. Entre septiembre de 2019 y abril de 2023, se analizaron datos de pacientes con CMM HER2-negativo con mutación germinal y/o somática en los genes BRCA1/2, o en genes relacionados con la Reparación por Recombinación Homóloga, tratados con olaparib o talazoparib en la práctica diaria. El análisis estadístico se realizó utilizando RStudio, versión 14.0.*

Resultados. *51 pacientes fueron tratados con iPARP, con una edad media de inicio del tratamiento de 47.0 años. El 62.7% presentaba CMM RE+vo/HER2-vo y el 35.3% tenía CMM triple receptor negativo. El 62.7% y el 37.3% de los pacientes recibieron talazoparib y*

olaparib, respectivamente. Las mutaciones en línea germinal BRCA1/2 fueron las alteraciones más comúnmente encontradas en el 96% de los pacientes. En el momento de iniciar el tratamiento con iPARP, el 57.5% presentaba metástasis viscerales, la mediana del número de sitios metastásicos fue de 2 (rango 1-4), y la mediana del número de líneas de tratamiento sistémico avanzado previo fue de 2 (rango 0-8). El 23.5% y 31.4% recibieron iPARP en 1ª y 2ª línea, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 18.0 meses (IC95%: 10.5 a 30.0), la tasa de respuesta global en vida real (vrTRG) fue de 47.0% y la mediana de sobrevida libre de progresión (vrSLP₁) de 7.7 meses (IC95%: 5.6-14.7). Identificamos una tendencia de mayor vrSLP₁ en aquellos pacientes que no recibieron QT en el contexto de enfermedad avanzada previa al uso de iPARP versus haberla recibido, 14.3 meses (IC95% 6.4-NA) y 6.3 meses (IC95% 5.0-8.7) y), respectivamente (p 0.084). La mediana de sobrevida global (vrSG) fue de 26.9 meses (IC95%: 13.5-NA), mayor en el subgrupo de pacientes que no habían recibido versus los que habían recibido QT previa en el entorno avanzado, 32.1 meses (IC95% 27.0-NA) versus 13.0 meses (IC95%: 10.1-NA), respectivamente (p 0.022). La mediana de sobrevida libre de progresión en vida real con el siguiente tratamiento (después del fracaso del iPARP) fue de 4.0 meses (IC95%: 3.4-7.1). **Conclusión.** La evidencia aportada por el estudio Lucía-15 demuestra la importancia de la selección temprana y específica de pacientes con CMM candidatos a recibir iPARP, refuerza su beneficio basado en vrTRG y vrSLP, con datos alentadores en vrSG, y el mal pronóstico a la progresión del tratamiento.

Palabras clave: cáncer de mama avanzado; mutación BRCA; inhibidores de PARP; efectividad; vida real.

Abstract

Title. Evaluation of the Effectiveness of PARP Inhibitors in HER2-negative Metastatic Breast Cancer Based on Genetic and Clinicopathological Profiles. **Background.** PARP inhibitors (PARPi) improve progression-free survival (PFS) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) and germline BRCA1/2 mutations compared to chemotherapy (CT). This prospective study aimed to evaluate the effectiveness of PARPi treatment in the Latin population. **Methods.** The thesis was structured around the real-world study Lucía-15, an observational, prospective, collaborative, single-

cohort study. From September 2019 to April 2023, data were analyzed from patients with HER2-negative MBC and germline and/or somatic mutations in BRCA1/2 or homologous recombination repair (HRR)-related genes, treated with olaparib or talazoparib in routine clinical practice. Statistical analyses were performed using RStudio, version 14.0. **Results.** A total of 51 patients were treated with PARPi, with a mean treatment initiation age of 47.0 years. Of these, 62.7% had HR-positive/HER2-negative MBC, and 35.3% had triple-negative breast cancer (TNBC). Talazoparib and olaparib were administered to 62.7% and 37.3% of patients, respectively. Germline BRCA1/2 mutations were the most common alterations, found in 96% of patients. At the start of PARPi treatment, 57.5% of patients had visceral metastases, with a median of 2 metastatic sites (range: 1–4) and a median of 2 prior lines of advanced systemic treatment (range: 0–8). PARPi were used in the 1st and 2nd lines of therapy in 23.5% and 31.4% of patients, respectively. With a median follow-up of 18.0 months (95% CI: 10.5–30.0), the real-world objective response rate (rwORR) was 47.0%, and the median real-world progression-free survival (rwPFS1) was 7.7 months (95% CI: 5.6–14.7). A trend toward longer rwPFS1 was observed in patients who not received CT in the advanced disease setting prior to PARPi use compared to those who done it: 14.3 months (95% CI: 6.4–NA) versus 6.3 months (95% CI: 5.0–8.7), respectively ($p = 0.084$). The median real-world overall survival (rwOS) was 26.9 months (95% CI: 13.5–NA), longer in the subgroup of patients without prior CT in the advanced setting compared to those with prior CT: 32.1 months (95% CI: 27.0–NA) versus 13.0 months (95% CI: 10.1–NA), respectively ($p = 0.022$). The median real-world progression-free survival on the subsequent treatment (following PARPi failure) was 4.0 months (95% CI: 3.4–7.1).

Conclusion. Evidence from the Lucía-15 study highlights the importance of early and precise selection of HER2-negative MBC patients for PARPi therapy, reinforces their benefit based on rwORR and rwPFS, provides encouraging data on rwOS, and poor prognosis to treatment progression.

Key words: advanced breast cancer; BRCA gene mutation; PARP inhibitors; effectiveness; real-world.

Abreviaturas

ADN , ácido desoxirribonucleico	RE , receptor de estrógeno
ADNtc , ADN tumoral circulante	RH , receptores hormonales
BASC , complejo asociado de vigilancia del genoma	RP , respuesta parcial
BC , beneficio clínico	RPr , receptor de progesterona
BRCA , genes de cáncer de mama	RRD-ADN , respuesta y reparación al daño del ADN
C-NHEJ , vía clásica de unión de extremos no homólogos	RRH , reparación por recombinación homóloga
CM , cáncer de mama	rwORR , real-world overall response rate
CMA , cáncer de mama avanzado	rwOS , real-world overall survival
CMM , cáncer de mama metastásico	rwPFS , real-world progression-free survival
CMTN , cáncer de mama triple negativo	sBRCA1/2m , mutación somática de genes BRCA1/2
CTM , comité multidisciplinario de tumores moleculares	SG , sobrevida global
DC-ADN , doble cadena del ADN	SLP , sobrevida libre de progresión
DRH , deficiencia de RRH	SLP_{BICR} , sobrevida libre de progresión evaluada por comité ciego de revisión independiente
F1CDx , FoundationOne CDx	sPIK3CAm , mutación somática del gen PIK3CA
gBRCA1/2m , mutación germinal de genes BRCA 1 y/o BRCA2	TE , terapia endocrina
HER2-vo , receptor HER2 negativo	TLP , tasa libre de progresión
HER2 , receptor del factor de crecimiento epidérmico 2	TNBC , triple-negative breast cancer
HR , hazard ratio	TRG , tasa de respuesta global
HRR-RG , homologous recombination repair-related genes	TRO , tasa de respuesta objetiva
iCDK4/6 , inhibidores de quinasas dependiente de ciclinas 4/6	TS , tasa de sobrevida
ILE , intervalo libre de enfermedad	vrEE_{≥24s} , enfermedad estable ≥24 semanas en la vida real
iPARP , inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa	vrPE_{<24s} , progresión de enfermedad <24 semanas en la vida real
iPCI , inhibidores de puntos de control inmunitario	vrRC , respuesta completa en la vida real
LAI , localmente avanzado irresecable	vrRP , respuesta parcial en la vida real
MBC , metastatic breast cancer	vrSG , sobrevida global en la vida real
MMEJ , unión de extremos mediada por micro-homología	vrSLP₁ , sobrevida libre de progresión-1
NA , no alcanzado	vrSLP₂ , sobrevida libre de progresión-2
NGS , next generation sequencing (secuenciación de próxima generación)	vrTBC_{≥24s} , tasa de beneficio clínico ≥24 semanas en la vida real
PARP , poli(ADP-ribosa) polimerasa	vrTIT , tiempo a la interrupción de tratamiento en la vida real
PARPi , poli(ADP-ribosa) polimerasa inhibitors	vrTLP , tasa libre de progresión en la vida real
PCE , proporción de control de enfermedad	vrTRG , tasa de respuesta global en la vida real
PFS , progression-free survival	vrTRO , tasa de respuesta objetiva en la vida real
QT , quimioterapia	vrTS , tasa de sobrevida en la vida real
QTbP , quimioterapia basada en sales de platino	
RC , respuesta completa	
RE+vo/HER2-vo , receptor de estrógeno positivo y receptor HER2 negativo	

Listado de publicaciones derivadas del trabajo de tesis

- a. ***Precision medicine in the real-world setting. Clinical activity of talazoparib in a woman with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer with pathogenic mutation in somatic BRCA2.*** Narváez Dana, Waisberg Federico, Soulé Tomás, Angel Martín, Bruno Luisina, Girotti Maria Romina, Pupareli Carmen, Chacón Matías, **Petracci Fernando E.**
***ecancer* 2022, 16:1448 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1448> Published: 26/09/2022**
- b. ***LuciA-15 - a real-world prospective study of PARP inhibitors for the treatment of patients with HER-2 negative metastatic breast cancer with germline and/or somatic mutation of BRCA genes or homologous recombination repair related genes.*** **Fernando E Petracci**, Cynthia Villarreal-Garza, Facundo Argañaraz, Gonzalo Gómez Abuin, José Peñaloza, Marcos Ariel Flores, Luciano Piazzoni, Cecilia Riggi, Lucía Fabiano, Lucía González, Belén Cieplinski, Sergio Rivero, Ernesto Korbenfeld and Pablo Mandó.
***ecancer* 2023, 17:1634 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1634> Published: 21/11/2023**
- c. ***LuciA-15 - a real-world prospective study of PARP inhibitors for the treatment of patients with HER-2 negative metastatic breast cancer with germline and/or somatic mutation of BRCA genes or homologous recombination repair related genes.*** **Fernando E Petracci**, Cynthia Villarreal-Garza, Facundo Argañaraz, Gonzalo Gómez Abuin, José Peñaloza, Marcos Ariel Flores, Luciano Piazzoni, Cecilia Riggi, Lucía Fabiano, Lucía González, Belén Cieplinski, Sergio Rivero, Ernesto Korbenfeld and Pablo Mandó. Poster session (PO1-16-06) at the San Antonio Breast Cancer Symposium December 5-9, 2023. San Antonio, Texas, US.

1. Introducción

1.1 Estado actual del conocimiento sobre el tema

1.1.a Epidemiología del Cáncer de Mama

El CM es el tumor maligno más frecuente a nivel mundial, con una incidencia de 47,8 casos por cada 100.000 habitantes notificados en todo el mundo en el 2020. Tanto la incidencia como la mortalidad varían ampliamente entre países, ambas tasas dependen de múltiples factores: antecedentes familiares y étnicos, factores de riesgo socio-ambientales, la presencia de programas de detección temprana, el manejo de los pacientes bajo equipos multidisciplinarios, la incorporación de terapias innovadoras, y otras variables que detallaremos a continuación. En Argentina, se reportan más de 26.000 nuevos casos de CM por año, siendo la principal causa de cáncer en mujeres y casos anecdóticos de CM en hombres.¹ A pesar de las campañas de detección precoz, de disponer de mejores estrategias de tratamientos (neo)adyuvantes y de la selección personalizada de los tratamientos, alrededor del 25% de las mujeres experimentará una recurrencia sistémica de la enfermedad, sin posibilidades de cura. Aunque las tasas de mortalidad han mejorado en los últimos 20 años, persiste un contraste en la supervivencia entre las mujeres que viven en países de ingresos altos y medianos/bajos. La cohorte CONCORD informó que la supervivencia a 5 años en mujeres diagnosticadas entre 2005 y 2009 fue superior al 80% en países de ingresos altos. Sin embargo, en países de ingresos medianos/bajos, esta tasa fue inferior al 70%, lo que pone de relieve el beneficio del diagnóstico oportuno y el acceso a una mejor atención.²

Aproximadamente 5 a 10% de los pacientes con CM son portadores de mutación germinal de genes denominados BReast CAncer: BRCA1 y BRCA2 (gBRCA1/2m) relacionados al desarrollo de CM heredo-familiar y otras variantes de cáncer en localizaciones como ovarios, páncreas, próstata e incluso CM en hombres.³ El gen BRCA1 (cromosoma 17q21) fue descubierto en 1990 por un equipo de investigadores liderado por Mary-Claire King, una genetista estadounidense, y su colega Mark Skolnick, convirtiéndose en uno de los hitos más importantes en la comprensión de la genética del CM y del cáncer de ovario hereditario. El gen BRCA2 ubicado en el cromosoma 13q12-13, fue identificado posteriormente por Wooster R. y colaboradores

en 1994.^{4,5} Ambos genes expresan proteínas que son cruciales para la reparación de daños de la DC-ADN. Aunque las variantes patógenas de BRCA1 y BRCA2 se heredan de forma autosómica dominante, se requiere una inactivación bialélica para desarrollar su fenotipo patogénico. El riesgo de desarrollar CM en la población general a lo largo de toda la vida, considerando factores de riesgo comunes como la edad, el alcoholismo, la obesidad, el sedentarismo, la menopausia, el número de embarazos, la lactancia entre otros, se estima en un 12.9% (1 de cada 8-10 mujeres). La población sana portadora de mutaciones en una de las dos copias del gen BRCA1 presentan un riesgo significativamente incrementado de CM a lo largo de la vida de hasta un 80%, comparativamente con un riesgo del 60% en la población sana portadora de mutaciones en el gen BRCA2.^{6,7} Es importante destacar que los tumores asociados con variantes patógenas de la línea gBRCA1 se caracterizan por ser de grados histológicos 2-3 y variantes de CMTN (58%) en comparación con los tumores asociados con variantes patógenas en la línea gBRCA2 y pacientes sin mutaciones en genes BRCA (34,4% y 7,5%, respectivamente).⁷ No obstante esto, los pacientes con CM con gBRCAm no presentan un peor pronóstico a igual estadio, edad y subtipo de CM respecto a la población no mutada, área que permanece en continua investigación. El análisis sistemático de 16 estudios que incluyó a 10.180 pacientes reveló que la presencia de variantes patógenas de genes BRCA no se relacionó con un detrimento de la SG (HR 1.06, IC95% 0.84-1.34, p 0.61).⁸

1.1.b Biología molecular de genes BRCA y mecanismos de reparación del ADN

Los genes BRCA, son genes supresores de tumor que sintetizan proteínas esenciales para el reconocimiento y posterior reparación de alta fidelidad de las roturas de DC-ADN mediante la maquinaria de RRH.⁹ La restauración del daño del ADN es esencial para la función celular normal y el mantenimiento de la estabilidad genómica. En seres humanos, los defectos heredados o adquiridos en las vías de reparación del ADN aumentan el riesgo de cáncer a lo largo de la vida.⁹ En las células con genes BRCAm, la RRH está comprometida. Por lo tanto, estas roturas de doble cadena no son susceptibles de reparación, lo que conduce a un aumento de la inestabilidad genómica, y a la eventual muerte de las células tumorales debido a la activación de la vía de reparación clásica de unión de extremos no homólogos restante e imperfecta.¹⁰ Hasta

la fecha, se han identificado más de 450 genes implicados en la RRD-ADN. Estos genes se agrupan en *cinco vías de reparación diferentes*, activándose según la función y el tipo de daño causado.^{10,11} Cada vía de reparación del ADN ha evolucionado para reparar un tipo específico de daño en el ADN, a pesar de la superposición en sus funciones, *son complementarias*. Las vías de RRD-ADN se dirigen al daño en roturas de cadena simple o doble. Las tres vías principales de respuesta al daño del ADN para roturas de cadena sencilla incluyen la *reparación por escisión de bases* (BER), la *reparación por escisión de nucleótidos* (NER) y la *reparación de desajustes*, mientras que las dos vías principales para las roturas de doble cadena son la reparación por recombinación homóloga (RRH) y la *clásica de unión de extremos no homólogos* (C-NHEJ).¹¹ Las enzimas PARP [poli(ADP-ribosa) polimerasa] desempeñan un papel clave en la vía BER, actúan reconociendo el sitio dañado en el ADN, uniéndose a él y catalizando la transferencia de unidades de adenosina-difosfato-ribosa (ADP-ribosa) del NAD⁺ a sí mismo, creando un polímero llamado poli(ADP-ribosa) que puede reclutar y activar otras enzimas reparadoras en el sitio de la ruptura.¹² PARP1 es una enzima constitutivamente activa que siempre está presente en la célula y está involucrada en la detección inicial y la señalización del daño en el ADN. PARP2, por otro lado, es una enzima más especializada que se activa solo en respuesta a daños específicos en el ADN y desempeña un papel en las últimas etapas de reparación.¹⁰ Tras la administración de iPARP, las roturas de una sola hebra no se reparan, lo que lleva al colapso de las horquillas de replicación, predisponiendo a la célula a desarrollar roturas de DC-ADN, principio conocido como *"letalidad sintética"*.¹²

La rotura de la DC-ADN puede surgir como resultado del daño directo a ambas hebras por tratamientos exógenos contra el cáncer, como la radiación ionizante o los inhibidores de la topoisomerasa, o como parte de la fisiología normal, por ejemplo, para permitir la recombinación genética durante la meiosis.¹³ Los daños a la DC-ADN pueden ser reparados por múltiples vías. La vía C-NHEJ, liga los extremos DC-ADN sin una plantilla, por lo tanto, es pasible de errores. La RRH es una vía libre de errores que utiliza una plantilla de ADN homóloga para reparar DC-ADN. Se inicia mediante la resección final de los extremos de ruptura de ADN para generar un largo tramo de ADN de una sola cadena para la lectura de la hebra complementaria. La *unión de extremos mediada por micro-homología* (MMEJ) es una vía de respaldo y permite la alternativa

independiente de C-NHEJ.¹⁴ MMEJ comparte el paso inicial de resección del extremo con la vía de RRH. Un número significativo de DC-ADN surgen durante la replicación del ADN cuando una bifurcación de replicación encuentra una ruptura de cadena única de ADN no reparada; la vía de RRH junto con la enzima nuclear PARP-1, son particularmente importantes para reparar estas horquillas de replicación colapsadas.¹⁰ La vía RRH implica la función de las proteínas BRCA1 y BRCA2. BRCA1 se incorpora al complejo de vigilancia del genoma (BASC) que actúa como un sensor para el daño del DC-ADN e incluye: el complejo MRN, las proteínas de reparación de desajustes (MSH2, MSH6 y MLH1), la helicasa del síndrome BLM y ATM.¹⁵ BRCA2 tiene un papel más directo en la reparación a través de su regulación de la recombinasa RAD51, se ha sugerido que el complejo BRCA2-RAD51 se une al ADN expuesto, y esto permite la carga de RAD51 en la ruptura y la formación del filamento pre-sináptico.¹⁶

Resumen de los mecanismo de reparación del ADN.



Conjuntamente a lo previo, una década atrás se introdujo el concepto de “*BRCAness*” que describe las similitudes fenotípicas entre los tumores con gBRCAm y los tumores portadores de mutación somática de genes BRCA o mutación somática y/o germinal de otros genes involucrados en los procesos de RRH¹⁷. Se encontró que las alteraciones genéticas, epigenéticas o somáticas en genes BRCA1/2, PALB2, ATM, RAD50, RAD51, CHEK2, FANCA, TP53, BRIP1 y otros genes de la vía RRH estaban asociadas con la deficiencia de RRD-ADN y un mayor riesgo de cáncer.¹⁸

La detección de pacientes con tumores portadores de DRH es de suma importancia dado que este subgrupo de pacientes puede beneficiarse potencialmente de los agentes dirigidos a RRD-ADN, sin embargo, su eficacia fuera del contexto de las mutaciones BRCA1/2 aún está bajo investigación y constituye parte de los objetivos de investigación del presente estudio. Aproximadamente, el 35% de los CMTN presentan DRH, haciéndolos particularmente sensibles a las drogas (iPARP, sales de platinos, y otros) que actúan a través del RRD-ADN.¹⁹

La secuenciación masiva (NGS, "next generation sequencing" en inglés) ha demostrado ser una implementación clave para comprender las vías biológicas involucradas en el cáncer. En la práctica diaria, la identificación de mutaciones somáticas y germinales ha permitido a los médicos recopilar información relevante para tomar decisiones terapéuticas, profilácticas, y beneficiar a los pacientes. Es importante destacar que las mutaciones somáticas proporcionan oportunidades específicas para el tratamiento y revelan mecanismos de resistencia para comprender el comportamiento biológico del cáncer y la consiguiente evolución clínica de los pacientes. Se dispone de escasos datos en ensayos clínicos y en el entorno de la vida real con respecto a la utilidad de los iPARP en pacientes con diagnóstico de CMM portadores de mutaciones patógenas o probablemente patógenas en los genes BRCA1/2 somático y/o mutaciones somáticas o germinales relacionadas con los genes de RRH. La deficiencia de la actividad de proteínas BRCA1/2 da como resultado DRH, y esto confiere una sensibilidad particular a los iPARP en CM temprano y avanzado. El DRH fue el primer biomarcador predictivo fenotípicamente definido para la terapia con iPARP en cáncer de ovario avanzado, siendo desde hace años y en la actualidad un estándar de tratamiento.¹⁹

Olaparib, el primer iPARP licenciado para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA, ha sido probado en varios contextos, incluyendo el cáncer de mama HER2-vo. En los últimos años, muchos estudios se han centrado en el desarrollo de pruebas moleculares complementarias. Estas pruebas tienen como objetivo detectar y cuantificar el DRH, lo que puede predecir la respuesta tumoral a la QTbP y/o al tratamiento dirigido al DRH, pero aún no se ha validado su utilidad clínica en la práctica diaria.²⁰

1.1.c Estrategias actuales de tratamiento del cáncer de mama metastásico receptor HER2-negativo

A pesar de los avances recientes en tratamientos, seguimiento y terapias específicas, aproximadamente el 25% a 30% de las pacientes diagnosticadas con CM Temprano experimentarán una recaída de enfermedad con metástasis a distancia. Este proceso puede ocurrir en un intervalo promedio de 2 a 20 años después del diagnóstico inicial, y su cronología depende de una serie de factores, como criterios clínico-patológicos, fenotipo tumoral, así como la eficacia de los tratamientos sistémicos y loco-regionales administrados.^{21,22} La enfermedad en su etapa metastásica sigue siendo la causa más común de muerte en el 90% de las pacientes con CM.

El CM se caracteriza por su heterogeneidad a nivel molecular y clínico-patológico. Se han establecido diferentes biomarcadores, incluidos el RE, el RPr y el receptor HER2, y los principales subtipos de CM se clasifican de acuerdo con su fenotipo y perfil molecular.²³

Al considerar el CM en su fase metastásica o avanzada, varios factores influyen en el pronóstico de cada paciente. Estos incluyen el intervalo de tiempo a la recurrencia, el tiempo a la progresión con cada línea de tratamiento, el estado de mutaciones germinales de genes BRCA1/2, el estado de mutación somática del gen PIK3CA en el subtipo RE+vo/HER2-vo, el patrón de enfermedad metastásica ósea versus visceral, y el estado funcional general del paciente, entre otros. En la práctica clínica, el debut con enfermedad metastásica inicial (denominado "estadio 4 *de novo*"), la recurrencia después de más de 12 meses de finalizar el tratamiento endocrino adyuvante y el perfil de afectación de metástasis ósea, son indicadores indirectos de sensibilidad a las estrategias terapéuticas de bloqueo hormonal anti-estrogénico, comúnmente conocido como terapia endocrina (TE).

Por último, es importante tener en cuenta que la obtención de muestras de biopsia tisulares (en su defecto biopsia líquida de ADN tumoral circulante, ADNtc) al momento de la primera recaída de enfermedad e incluso en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad metastásica es una práctica habitual en centros de alta complejidad, ya que las decisiones terapéuticas dependen no solo de la expresión de RH y del receptor HER2 (expresión variable a lo largo de la historia natural de la enfermedad y variable bajo presión terapéutica), sino también de los posibles análisis somáticos de

NGS. Esto nos permite comparar el comportamiento biológico del tumor en la etapa temprana versus su comportamiento y patrón de progresión en fase metastásica, a fin de personalizar las decisiones terapéuticas.

El CMM RE+vo/HER2-vo representa el 65 a 70% de los CM, la principal recomendación terapéutica en primera línea depende del intervalo de tiempo de recurrencia, sitio/s de metástasis y del estado menopáusico. Los iCDK4/6 (palbociclib, abemaciclib o ribociclib) combinados con inhibidores de aromatasa (letrozol, anastrozol o exemestane) o con degradadores selectivos del RE (fulvestrant), son la opción estándar de tratamiento en primera línea para pacientes con CMM RE+vo/HER2-vo.²³ Los iCDK4/6 han sido aprobados hace más de 9 años en nuestro país, y años posteriores en otros países de Latinoamérica. Su alta eficacia demostrada en ensayos randomizados fase 3 (PALOMASs, MONALEESAs, MONARCHs), tanto en SLP como en SG, han generado un cambio de paradigma en el tratamiento del CMM RE+vo/HER2-vo. A los datos de estudios aleatorizados se suman los datos de miles de pacientes incluidos en estudios de la vida real, que determinan su franco beneficio en calidad de vida, retraso en el inicio de QT y sobrevida en todos los subgrupos de pacientes. Los iPARP desempeñan un papel en el tratamiento de pacientes que desarrollan resistencia o refractariedad a la TE sola o combinada con iCDK4/6, generalmente utilizándose en líneas de tratamiento posteriores. En pacientes hormono-resistentes con mutación somática del gen PIK3CA (detectada en biopsia tisular o líquida), el tratamiento con alpelisib (un inhibidor de la enzima PIK3CA disponible desde el 2020) en combinación con fulvestrant, se considera una de las estrategias estándar de segunda línea.²⁴

El CMTN representa el 10 a 15% de todos los casos de CM, carecen de expresión de RH (o lo expresan en <10%), y expresan niveles bajos o ausentes del receptor HER2. Son una variante particularmente heterogénea de CM con un peor pronóstico, sensibles a la QT, siendo este tratamiento el estándar actual a pesar de su beneficio limitado en el tiempo.²³ Se han logrado avances recientes con agentes innovadores, especialmente para subgrupos que presentan expresión positiva (según técnica de inmunohistoquímica) de PD-L1 (30-40%) o gBRCAm (6-12%). Sin embargo, solo una fracción de estos pacientes responde a los inhibidores de puntos de control inmunitario (iPCI) o a los iPARP, y aún aquellos que responden inicialmente desarrollan resistencia

y progresión en plazos muy cortos inferiores a 8 meses. Se encuentran en marcha innumerables ensayos clínicos con agentes innovadores solos o en combinación a la par de los avances en el conocimiento de los aspectos moleculares e inmunológicos del CMTN, a la fecha solo dos nuevos anticuerpos droga conjugados (trastuzumab deruxtecan y sacituzumab deruxtecan) se han incorporado como herramientas terapéuticas sin un biomarcador específico para pacientes progresados a varias líneas de tratamiento.

Con las estrategias terapéuticas actuales, la mediana de SG para el CMTN metastásico es de aproximadamente 10 meses, con una tasa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 65% para los tumores con compromiso regional y 10% para los que se presentan metástasis a distancia. El estudio *KEYNOTE-355* permitió la aprobación mundial, incluso en latinoamérica, de pembrolizumab un iCPI en combinación con QT para su utilización exclusiva en primera línea para pacientes con CMTN metastásico, con expresión de biomarcador de superficie PD-L1 (expresión CPS $\geq$ 10 por técnica de anticuerpo 22C3), alcanzando una mediana de SLP de 9.7 meses versus 5.6 meses para la rama de pacientes que recibieron QT sin pembrolizumab.²⁵

1.1.d Eficacia de iPARP en cáncer de mama metastásico en ensayos clínicos randomizados fase 2 y 3

Los ensayos clínicos *EMBRACA* y *OlympiAD*, de diseño prospectivo y randomizado, evaluaron el beneficio de dos iPARP, *talazoparib* y *olaparib*, respectivamente, en comparación con diferentes esquemas de QT estándar de uso habitual. Ambos estudios llevaron a la aprobación en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) y posteriormente en el resto del mundo, de ambos iPARP en pacientes con CMM o CM LAI HER2-vo portadores de mutación germinal de genes BRCA1/2 por su beneficio en SLP objetivo primario de ambos estudios. En la población general ambos estudios, la tasa de respuesta global fue del 60%, la mediana de tiempo a la progresión de 7.5 a 8.6 meses, con un 10% de pacientes respondedores y sobrevivientes a largo plazo. Un punto de suma importancia es que a la fecha los iPARP testeados en ensayos clínicos randomizados no han demostrado beneficio en SG respecto a la QT clásica de uso en la práctica diaria.²⁶⁻²⁸

La experiencia con iPARP en pacientes con mutaciones somáticas BRCA1/2 se obtuvo de pequeños estudios de fase 2, y la información clínica actual en experiencias del mundo real es escasa. Actualmente la evaluación rutinaria en la práctica diaria de las alteraciones de la DRH somática no está recomendada formalmente por las guías de recomendaciones internacionales, algunas de ellas las recomiendan con un nivel de evidencia débil, siempre que el entorno de indicación y análisis sea realizado en instituciones con alto volumen de pacientes, experiencia y manejo por equipos multidisciplinarios.

En el ensayo aleatorizado de fase 3, *OlympiAD*, la monoterapia con olaparib aumentó significativamente la SLP en comparación con el tratamiento basado en QT sola a elección del médico tratante en pacientes con CMM HER2-vo con gBRCA1/2m. La mediana de SLP por revisión central independiente cegada (SLP_{BICR}) fue de 7.4 meses frente a 4.2 meses con un HR 0.58 ($p < 0.001$). La TRG fue del 59.9% con olaparib versus 28.8% con QT. La última actualización de SG demostró una tendencia de beneficio en la rama de olaparib de 19.3 meses versus 17.1 meses en la rama de QT, beneficio no estadísticamente significativo (HR 0.89, IC95% 0.6-1.1), y la supervivencia a tres años fue del 27.9% para olaparib versus del 21.2% para la rama de QT (HR 0.55, IC95% 0.3-0.9). El 8.8% de los pacientes recibieron al menos 3 años de tratamiento con olaparib, ningún paciente en la rama de QT permaneció en tratamiento durante ese período de tiempo. En la primera línea, la mediana de SG fue numéricamente más prolongada para olaparib versus QT (22.6 y 14.7 meses, respectivamente), y en este mismo subgrupo la tasa de SG a 3 años fue de 40.8% para olaparib versus 12.8 % para QT. El 100% de los pacientes (n: 302) ingresados al estudio OlympiAD eran portadores de mutaciones germinales, un subanálisis de 161 muestras de tejido tumoral disponibles demostró una concordancia del 99% entre la presencia de gBRCAm y sBRCAm.²⁸

El segundo estudio fase 3, *EMBRACA*, comparó talazoparib con la elección del médico de QT en pacientes con CMM o LAI HER2-vo gBRCAm después del tratamiento con no más de tres regímenes citotóxicos previos en enfermedad metastásica. La mediana de SLP_{BICR} fue de 8.6 meses para los pacientes tratados con talazoparib en comparación con 5.6 meses en los tratados con QT (HR 0.54, $p < 0.0001$), y la TRG fue del 62.6% con talazoparib versus 27.2% con QT. Los datos con talazoparib respecto a

SG se asimilan a los resultados obtenidos con olaparib no identificándose diferencias en la mediana de SG entre la rama de talazoparib 19.3 meses (IC95% 16.6-22.5) versus la rama de QT 19.5 meses (IC95% 17.4-22.4) con un HR 0.84 (IC95% 0.6-1.0, p 0.17).^{26,27}

1.1.e Evidencia de efectividad de iPARP en cáncer de mama metastásico HER2-negativo en estudios de la vida real

Realizar estudios de vida real ("real-world evidence") es fundamental para proporcionar una perspectiva más amplia y práctica sobre cómo se aplican los tratamientos en entornos de la práctica habitual del consultorio, a diferencia de los ensayos clínicos que se realizan en condiciones controladas. Estos estudios aprovechan datos de la vida cotidiana, como registros médicos, historias clínicas electrónicas, datos de farmacias, entre otros, y ofrecen información valiosa sobre la efectividad, seguridad y resultados de tratamientos en situaciones reales de atención médica.

Los ensayos de vida real aportan un nivel de evidencia significativo al permitir analizar cómo se comportan los tratamientos en condiciones de la vida real, reflejando la diversidad de pacientes, comorbilidades, variaciones en la adherencia al tratamiento, entre otros factores que no siempre se replican en los ensayos clínicos controlados. Esta evidencia es valiosa para múltiples actores en el ámbito de la salud:

- *médicos tratantes*: ofrecen datos útiles para tomar decisiones informadas sobre el tratamiento más adecuado para sus pacientes en el mundo real.
- *pacientes*: permiten comprender mejor qué tratamientos pueden ser más efectivos o seguros para su condición específica.
- *instituciones prestadoras de servicios*: ayudan a comprender la efectividad y la seguridad de los tratamientos en sus pacientes, lo que puede guiar las prácticas clínicas.
- *industria farmacéutica*: les proporciona información sobre cómo se utilizan sus productos en la práctica y puede orientar estrategias de desarrollo y comercialización.
- *entidades gubernamentales y financiadores*: facilitan la toma de decisiones sobre la cobertura de tratamientos, políticas de reembolso y asignación de recursos.

Aunque los ensayos clínicos controlados son una fuente crucial de evidencia, representan solo una fracción de la experiencia del mundo real (10%). Los estudios de vida real complementan esta información al proporcionar una comprensión más amplia y contextualizada de cómo se comportan los tratamientos en la práctica clínica cotidiana. El 90% de la evidencia generada respecto a drogas y dispositivos médicos proviene de datos recolectados y analizados en la vida real.

El estudio *LUCY*, ensayo pragmático fase IIIb, abierto, de un solo brazo con olaparib, incluyó a 252 pacientes (mediana de edad 45 años) con CMM HER2-vo gBRCA1/2m (52% RH+vo y 48% CMTN) que habían recibido QT basada en taxanos y/o antraciclinas en el entorno de (neo)adyuvancia/metastásico y no más de dos líneas de QT previa para CMM. En una enmienda posterior, también se incluyeron pacientes con mutaciones somáticas en genes BRCA1/2, pero solo se incluyeron 3 pacientes con esta característica. Los pacientes con RH+vo debían haber progresado al menos a una línea de TE en un entorno adyuvante/metastásico y no ser candidatas a una línea de TE adicional (19% recibió iCDK4/6 previamente). En el análisis intermedio, el 54.4% recibió olaparib en 1^{ra} línea, la mediana de SLP evaluada por el investigador (eiSLP) fue de 8.1 meses (IC95% 6.9-8.6), la TRG fue del 48.6%, la mediana de duración de la respuesta clínica fue de 6.6 meses (IC95% 4.2-10.8), y la mediana del tiempo hasta el primer tratamiento posterior o a la muerte fue de 9.6 meses (IC95% 8.6-11.1). El 31.1% de los pacientes habían recibido QTbP, en este subgrupo de pacientes la mediana de SLP fue de 6.7 meses (IC95% 5.2-8.3) y de 5.1 meses (IC95% 3.1-8.1) en aquellos que habían recibido tratamiento en enfermedad temprana (neo/adyuvante) y en enfermedad avanzada, respectivamente. En pacientes con CMM RH+vo la mediana de SLP fue de 7.9 meses (IC95% 6.2-14.4) y 8.3 meses (IC95% 7.4-10.1) en aquellos con y sin exposición previa a un iCDK4/6, respectivamente. El 4.4% interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con olaparib.²⁹ En el análisis final de este estudio la mediana de SLP fue de 8,2 meses (IC 95 %: 7,0–9,2) y la mediana de SG fue de 24,9 meses (IC95%: 21,1–27,9). La mediana de SG fue más prolongada en los pacientes con RH+vo (27,4 meses) respecto a los pacientes con CMTN (21,1 meses). La SG también fue más prolongada en los pacientes que recibieron olaparib como tratamiento de 1^{ra} línea para CMM (27,4 meses) en comparación con los que lo recibieron en 2^{da} o 3^{ra} línea (22,7 meses). No se realizaron comparaciones estadísticas

formales entre los subgrupos. La SG observada en el ensayo *LUCY* fue más prolongada que la notificada anteriormente en el estudio *OlympiAD*; sin embargo, la tasa de pacientes que recibieron olaparib como tratamiento de 1^{ra} línea (definido como no haber recibido QT en el entorno avanzado o metastásico) fue mayor en el primero (54,4 %) que en el segundo (33,2 %). En el ensayo *OlympiAD*, se requirió que los pacientes hubieran recibido previamente una antraciclina y un taxano; en el estudio *LUCY*, los pacientes podían haber recibido solo uno de estos fármacos: el 86,7% de los pacientes había recibido previamente una antraciclina, mientras que el 88,6% había recibido previamente un taxano.³⁰

El estudio de fase IV, *VITAL*, tuvo como objetivo determinar la efectividad y la seguridad de talazoparib en la práctica diaria. Este estudio contaba con dos cohortes: la primera incluyó 86 pacientes tratados a través del Programa Francés de Acceso Temprano (93% con una gBRCA1/2m y 7% sBRCA1/2m); en la segunda cohorte participaron 85 pacientes tratados de acuerdo con la aprobación Europea de Comercialización (EMA). El criterio principal de valoración de este estudio fue el tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento en la vida real (vrTIT), dicho intervalo fue de 9,0 meses en la primera cohorte. No se observaron diferencias en el tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento según el estado de los RH, el tipo de mutación (BRCA1 vs BRCA2), el tratamiento previo con QTbP o el número de líneas de QT previas. En esta primera cohorte, la mediana de vrSG fue de 25,6 meses, unos 6,3 meses más que la notificada en el estudio *EMBRACA*. Curiosamente, según un póster presentado por Delphine Loirat en San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 (SABCS 2022, Poster P4-01-20) en la primera cohorte del estudio *VITAL*, solo el 16% de las pacientes no habían recibido QT previa en el entorno metastásico, mientras que el 38% de las pacientes del ensayo *EMBRACA* no habían recibido ningún régimen citotóxico para CMM.³¹ Los resultados de la segunda cohorte de *VITAL* fueron similares: una mediana de tiempo hasta vrTIT de 9,1 meses; esta cohorte aún no está madura para la vrSG, como presentó Delphine Loirat en el SABCS 2022 (Póster P4-01-04).³²

Los resultados de los escasos pacientes con sBRCA1/2m incluídos en los estudios *LUCY* y *VITAL* no se han informado por separado, pero hay varios informes sobre el beneficio clínico de olaparib en pacientes con alteraciones somáticas o combinadas de la línea germinal y somática de BRCA1/2.³³ Sorprendentemente, una mujer de 40 años

con CMTN con metástasis pulmonares y cerebrales fue evaluada por NGS, informando una gran delección del exón 2 en BRCA1, un nuevo reordenamiento somático (posiblemente patógeno) de BRCA2-STAR13 y pérdida del número de copias de RAD51. El paciente fue tratado con olaparib tras la resección de la enfermedad metastásica cerebral sintomática, logrando una SLP mayor de 38.0 meses.³⁴

Dawood S. y col. publicaron uno de los pocos estudios disponibles como evidencia de la vida real basado en datos retrospectivos extraídos de la plataforma US TriNetX Research Platform. En resumen, 586 pacientes con CMM HER2-vo fueron tratados con iPARP, de los cuales el 56.9% presentaban enfermedad RE+vo/HER2-vo y el 43.1% eran CMTN. El 78% y el 5% de los pacientes recibieron olaparib y talazoparib, respectivamente. La indicación de iPARP según línea de tratamiento fue: 31% en 1^{ra} línea, 51% en 2^{da} línea y 30% de los pacientes en 3^{ra} línea o líneas posteriores. La mediana de SG fue de 23.0 meses, 18.0 meses en CMTN y 22.0 meses en RE+vo/HER2-vo (p 0.37). No hubo diferencias en SG entre los pacientes que recibieron (34%) y no recibieron QTbP (HR 0.93, IC95% 0.6-1.3, p 0.63), y los que recibieron o no previamente un iCDK4/6, 14.0 y 23.0 meses, respectivamente (p 0.19).³⁵

Otro de los estudios que aportó información concluyente fue publicado por Batalini F. y col.. La información se extrajo de la base de datos Flatiron Health - Foundation Medicine (FM) Clinico-Genomic Database (CGDB), y se evaluaron los resultados de los pacientes con gBRCAm en comparación con los pacientes con sBRCAm o deficiencia en genes de RRH tratados con iPARP. Se evaluaron de inicio 6.329 pacientes con CMM que incluyen un NGS vinculado a datos clínicos anónimos derivados de registros electrónicos de salud. Los participantes se clasificaron como a) *gBRCAm*: presencia de mutación patogénica o probablemente patogénica en línea germinal; b) *No gBRCAm*: ausencia de mutación en la línea germinal e identificación de una mutación somática *de novo* en BRCA (sBRCAm) o mutación somática en otros genes de RRH distintos de BRCA por resultado de NGS. Del total de pacientes incluidos, 44 pacientes presentaron gBRCAm y 18 pacientes tenían mutación no germinal en BRCA o en genes de RRH: 9 sBRCA (5 BRCA1, 4 BRCA2), 4 PALB2, 2 ATM y uno de ATM + CDK12, BARD1 + FANCF + RAD54L y CHEK2. No se identificaron diferencias significativas en la mediana de vrSLP (7.0 vs 5.5 meses) ni en la mediana de vrSG (15.0 vs 11.5 meses) entre la cohorte *No gBRCAm* y la cohorte *gBRCAm*. En los 9 pacientes con sBRCAm, la

mediana de vrSLP fue de 7.1 meses (rango 1.4-12.4); al momento de cierre de datos para análisis, todos los pacientes habían progresado al tratamiento.³⁶

Estos hallazgos son consistentes con los resultados del estudio *TBCRC-048*, un ensayo de fase 2 de un solo brazo y diseño en dos etapas que exploró la eficacia de olaparib en CMM HER2-vo con mutación patogénica en línea germinal o somática en genes RRH o sBRCA1/2m, excluyendo tumores gBRCA1/2m, enfermedad resistente a QTbP o >2 líneas de QT para CMM. En la cohorte mutada en la línea germinal (n: 27) la TRG como objetivo primario fue del 33% (todas RP) y el BC a 18 semanas fue del 67%. En particular, todas las RP se alcanzaron en las pacientes con mutaciones en gPALB2 (TRG: 82%), con BC a 18 semanas del 100% y una mediana de SLP de 13.3 meses (IC90% 12-NA). En la cohorte con mutación somática (n: 26) la TRG fue del 31% y el BC a 18 semanas del 44%. Todas las RP se lograron en portadores de sBRCA1/2m (TRG: 50%) y la mediana de SLP fue de 6.3 meses (IC90% 4.4-NA). No se observaron respuestas en pacientes con mutaciones ATM o CHEK2 aisladas.³⁷

El estudio *TBB (Talazoparib Beyond BRCA)* es un ensayo abierto de fase 2, con intención de evaluar talazoparib en pacientes con CMM HER2-vo pretratado (n: 13) u otros tumores sólidos no mama (n: 7) con mutaciones en los genes RRH distintos de BRCA1/2. En los pacientes con CMM la TRG fue del 31% y el BC a más de 6 meses fue del 54%. Todos los pacientes con gPALB2m tuvieron respuesta clínica asociada al tratamiento.³⁸

En una serie retrospectiva, *Principe y col.* identificaron 221 pacientes con al menos una alteración patogénica o probablemente patogénica en sBRCA1/2, el 65% de ellos se sometieron a pruebas genéticas de línea germinal y solo el 49% de los pacientes evaluados albergaban gBRCA1/2m.³⁹ En estas circunstancias, debe destacarse que las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomiendan pruebas genéticas confirmatorias de la línea germinal para cualquier individuo con hallazgo de sBRCA1/2m, independientemente del subtipo tumoral.⁴⁰

Recientemente el Intergrupo Italiano publicó el trabajo *LATER-BC*, estudio retrospectivo multi-institucional que investigó el beneficio clínico de utilizar un iPARP luego del uso de QTbP o la secuencia inversa (no necesariamente en secuencia) en pacientes con CMM portadores de variantes patogénicas gBRCA1/2m. Este estudio de la vida real dividió al total de pacientes incluidos (67 p) en tres subgrupos que representan

escenarios habituales de la práctica diaria, los objetivos fueron la mediana de SLP y la proporción de control de enfermedad (PCE) con el iPARP y con QTbP, respectivamente (iPARP-mSLP, iPARP-PCE, QTbP-mSLP y QTbP-PCE). Los resultados en los 3 subgrupos fueron los siguientes, *grupo 1*: QTbP (neo)adjuvante → iPARP en CMM (12 p), iPARP-mSLP: 6.1 meses, y iPARP-PCE: 67%; *grupo 2*: QTbP → iPARP, ambos en CMM (36 p) iPARP-mSLP: 3.4 meses, y iPARP-PCE: 64%; y el *grupo 3*: iPARP → QTbP, ambos en CMM (21 p) QTbP-mSLP: 1.8 meses, y QTbP-PCE: 14%. La edad <65 años y el intervalo libre de QTbP >6 meses se asociaron con beneficios en SLP más prolongados; una SLP con QTbP previa superior a 6 meses y el uso de QTbP en 1 a 2 líneas de tratamiento se asociaron con iPARP-PCE más prolongado. De la misma manera la SLP con iPARP ≥9 meses y el intervalo libre de iPARP ≥6 meses se asociaron con una mejor PCE con QTbP. El estudio italiano agrega información complementaria demostrando que el mayor o menor beneficio de ambas estrategias depende no solo de su uso secuencial, sino también de la duración del tratamiento de cada una de ellas.⁴¹ Los datos más relevantes de los estudios descriptos previamente se resumen en la [Tabla 6](#).

En este contexto, *INTERCEPT* fue un estudio prospectivo y observacional multicéntrico que evaluó la incidencia de mutaciones de la línea germinal en una cohorte de 2.984 pacientes, utilizando la plataforma Invitae de 80 genes.⁴² Los autores concluyeron que alrededor de uno de cada ocho pacientes con diagnóstico de CM tenía variantes genéticas patogénicas asociadas con un mal pronóstico, y en casi un tercio de los participantes incluidos, la estrategia de tratamiento propuesta se modificó de acuerdo con los resultados de NGS.

Otros estudios han evaluado las implicancias de la secuenciación de genes somáticos para facilitar la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y definir enfoques de tratamiento dirigidos. En el estudio *SAFIR-01*, *André F. y col.* examinaron la incidencia de mutaciones de genes PIK3CA y AKT1, así como otras amplificaciones farmacológicas en una cohorte de 423 pacientes con CMM mediante hibridación genómica y secuenciación de Sanger. Entre 297 pacientes con resultados evaluables, el 46% presentó alteraciones genómicas, siendo las mutaciones PI3KCA (25%), y la amplificación de genes de CCND1 (19%) y de FGFR1 (13%) los hallazgos más frecuentes. Como resultado de estos hallazgos se ofrecieron tratamientos específicos

al 13% de los participantes del estudio. La TRG solo se observó en cuatro individuos incluidos en la cohorte.⁴³

La evidencia de alteraciones somáticas dianas en diferentes modelos tumorales ha llevado a las sociedades internacionales a evaluar las indicaciones de las tecnologías de secuenciación somática para diferentes escenarios de tratamiento. Las pautas de ESMO (European Society of Medical Oncology) han establecido que la secuenciación multigénica no debe ofrecerse de forma rutinaria a pacientes con CMM.⁴⁴ Proponen la escala ESMO-ESCAT (Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets), que proporciona un marco sistemático para clasificar los blancos moleculares (biomarcadores) en función de la evidencia disponible que respalda su valor como terapias dirigidas. ESMO-ESCAT permite priorizar las alteraciones genómicas del cáncer con una mejor interpretación de los hallazgos de NGS.

Las recomendaciones para el uso de NGS se realizan en tres niveles:

1. las recomendaciones para la práctica diaria (ESCAT nivel I) tienen como objetivo reflejar el impacto del uso de NGS somático multigénicos en la salud pública.
2. las recomendaciones para los centros de investigación clínica tienen como objetivo determinar si la secuenciación multigénica podría aumentar el acceso a la innovación, acelerar el desarrollo de fármacos y, por lo tanto, podría ser un objetivo de los centros de investigación clínica.
3. recomendaciones centradas en el paciente (paciente a paciente).

Los hallazgos se clasifican como "niveles I-C" si los ensayos clínicos en múltiples tipos de tumores, o ensayos clínicos combinados, han demostrado un beneficio clínicamente significativo en el tipo de tumor específico.⁴⁵ Para lograr esta conclusión, los autores clasificaron las alteraciones somáticas comúnmente encontradas en esta población con respecto a la accionabilidad (Escala ESCAT). Las mutaciones somáticas BRCA1/2 se clasifican como ESCAT IIIA (las mutaciones gBRCA1/2 son clasificadas como IA), considerando que el beneficio clínico se observó principalmente en otros modelos tumorales, con escasos datos en CMM.⁴⁵

En el ensayo clínico recientemente presentado *SAFIR-02*, *André F. y col.* presentaron los resultados de 238 pacientes que tuvieron un beneficio clínico con la QT para CMM y fueron aleatorizados para cambiar a una terapia dirigida compatible con la mutación identificada por NGS o continuar con QT de mantenimiento.⁴⁶ En el subgrupo de 115

pacientes que presentaban tumores con mutaciones ESCAT I ó II, asociadas con un beneficio probado o susceptible de predecir, se demostró una SLP significativamente más prolongada en el brazo que recibió terapia dirigida (9.1 versus 2.8 meses, respectivamente). Específicamente, en los casos con tumores con una puntuación DRH ≥ 42 , la SLP fue de 10.2 meses con terapias dirigidas en comparación con una mediana de 2.7 meses observada en pacientes que recibieron QT de mantenimiento.⁴⁶

Los estudios de investigación previamente citados plantean las preguntas de cuándo y a quién se debe considerar solicitar un testeo de NGS para decisión terapéutica. En estas circunstancias, el papel de los comité de tumores moleculares (CTM) es esencial. Para ilustrar esto, Hlevnjak y col. informaron la experiencia de los primeros 200 pacientes con CMM que tenían una secuenciación genómica completa de ADN o ARN, o una secuenciación completa del transcriptoma (*estudio CATCH*). De los 128 participantes que fueron discutidos en el CTM, en el 50% (64 p) de los casos el tratamiento fue indicado basados en las recomendaciones de CTM.⁴⁷ En comparación con el estudio *MOSCATO-01*, los autores informaron que el 30% de esos pacientes lograron una SLP 1.3 veces mayor en comparación con la estrategia terapéutica inmediatamente previa.⁴⁸

1.2 Planteo del problema, significado y originalidad de la propuesta

Cada año, tanto a nivel mundial como regional, se aprueban drogas innovadoras para el tratamiento de pacientes oncológicos. Algunas de estas terapias ofrecen beneficios significativos a largo plazo en pacientes politratados resistentes a las terapias estándar. Sin embargo, muchas de estas drogas, incluidos los iPARP, presentan efectos secundarios severos que afectan la calidad de vida de los pacientes, lo que a menudo resulta en la discontinuación del tratamiento.

Talazoparib fue el primer iPARP aprobado por la ANMAT para su comercialización en Argentina en 2019, seguido por olaparib en el 2020. Hasta la fecha solo la mutación en línea germinal de los genes BRCA1 ó BRCA2 son los únicos marcadores genéticos predictivos de respuesta a iPARP.⁴⁹

Poco se sabe de marcadores genéticos somáticos (de la amplia familia de genes relacionados a reparación del ADN) predictores de respuesta o resistencia originados en muestras de biopsia de metástasis o de ADNtc en biopsia líquida. Ni las

características clínico-patológicas, ni los análisis de mutación germinal o somática de múltiples genes nos permiten identificar y/o estratificar hoy en día a los pacientes refractarios (resistentes primarios que progresan en menos de 3 meses de tratamiento con iPARP), a los pacientes resistentes secundarios o a los respondedores a largo plazo (denominados: largos sobrevivientes o largos respondedores).¹³

Diferentes grupos de investigación se encuentran evaluando el rol de genes y proteínas relacionados con la reparación del ADN y muerte celular, dentro de proyectos de investigación básica como en ensayos de fase 2 ó 3, pero a la fecha no existe ninguna recomendación certera de qué genes o qué proteínas agregan valor predictivo (y/o pronóstico) con intención de personalizar el tratamiento con iPARP o combinación de iPARP con iCPI.

En la actualidad, en CMM HER2-negativo utilizamos iPARP en indicaciones on-label y off-label, extrapolando datos de ensayos clínicos randomizados fase 2 y fase 3 descriptos previamente. Escasos datos se disponen de la efectividad de los iPARP en la práctica diaria, así como también de la incidencia de efectos secundarios y manejo de dosis, secuenciación terapéutica y predictores clínico-patológicos de beneficio.

1.3 Objetivos del estudio

1.3.a Objetivo primario

- *evaluación de efectividad de iPARP aprobados en Latinoamérica para el uso en la práctica diaria (olaparib y talazoparib) en pacientes con CMM o LAI receptor HER2-vo con presencia mutación en línea germinal y/o somática de genes BRCA1 o BRCA2, o mutación somática en otros genes relacionados a RRH.*

1.3.b Objetivos secundarios

- *identificar el perfil de paciente candidato a utilizar un iPARP alcanzando su máximo beneficio clínico o ausencia del mismo, a fin de fortalecer la recomendación de su uso en la práctica diaria,*
- *identificar secuencias de tratamiento sistémico pre y post-iPARP en pacientes con CMM RH+vo/HER2-vo y TRN,*
- *evaluar el pronóstico, los patrones clínico-patológicos de progresión, la expectativa de vida, y las estrategias de tratamiento a la progresión del iPARP,*

- *describir la predisposición del paciente al tratamiento (evaluación de dosis de inicio, reducción, interrupción o discontinuación de tratamiento).*
- *prevalencia de mutaciones germinales y/o somáticas en genes relacionados a reparación del ADN,*
- *identificación patrones de testeo de biomarcadores predictores de indicación de iPARP.*

En paralelo con la generación de evidencia actualmente inexistente en Argentina y otros países de Latinoamérica, el propósito adicional del estudio es mejorar la comprensión y el manejo práctico de los iPARP en el tratamiento del CMM en la práctica clínica cotidiana. Estos datos son fundamentales para adaptar los enfoques terapéuticos a la realidad de los pacientes, considerando sus características clínico-patológicas, el perfil de efectos secundarios que complejiza su manejo, y el acceso, ya que son drogas de alto costo. Además de esto, se busca proporcionar información valiosa para los oncólogos tratantes, con el objetivo último de que esta evidencia sólida respalde las guías de recomendaciones institucionales.

La realización de análisis de subgrupos es una estrategia clave cuando se cuenta con un número significativo de pacientes en un estudio. En nuestro caso, segmentar a los pacientes en subgrupos basados en criterios como los subtipos de cáncer de mama, la exposición previa o no a diferentes tipos de QT, variantes genéticas específicas u otros factores relevantes, puede proporcionar una comprensión más detallada del funcionamiento de los iPARP en diferentes perfiles de pacientes. Explorar estos subgrupos podría revelar variaciones en la efectividad del tratamiento, identificar posibles predictores de respuesta y, además, contribuir a una mejor comprensión del comportamiento de los iPARP en diferentes situaciones clínicas.

2. Material y Métodos

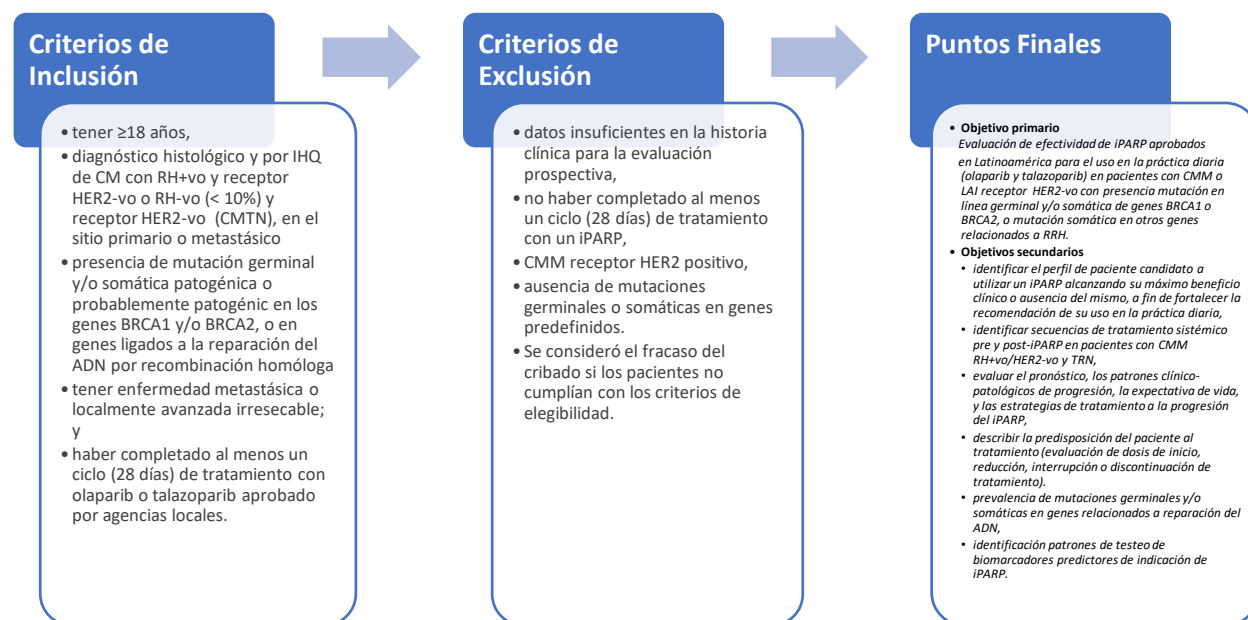
2.1 Diseño

La estructuración de la tesis fue basada en el desarrollo del estudio de vida real LuciA-15, el cual es un estudio observacional, prospectivo, colaborativo, de cohorte única que incluyó pacientes tratados con olaparib o talazoparib con CMM o LAI HER2-vo, que portan mutaciones germinales y/o somáticas patogénicas o probablemente patogénicas en los genes BRCA1 y/o BRCA2, o en otros genes relacionados con el mecanismo de

RRH. Se recolectaron prospectiva y consecutivamente datos clínico-patológicos y epidemiológicos de pacientes tratados volcados en la historia clínica electrónica o en papel. Para la recolección de datos se utilizó una base de datos en Microsoft Excel Version 16.89.1. Considerando que el subgrupo poblacional elegido es altamente específico e infrecuente, se solicitó la colaboración de colegas oncólogos a nivel nacional; por estos mismos es que no se plantea una hipótesis nula a refutar, siendo un estudio de vida real en una población escasa y altamente seleccionada para tratamiento.

Se utilizaron los datos extraídos de testeos genéticos mutacionales germinales y/o somáticos solicitados a criterio del oncólogo de cabecera o a criterio del especialista en asesoramiento genético oncológico.

2.2 Población y muestra



IHQ, inmunohistoquímica. CM, cáncer de mama. CMM, cáncer de mama metastásico. CMTN, CM Triple Negativo. RH, receptores hormonales. iPARP, inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa.

La determinación estándar y básica para indicar olaparib o talazoparib en la práctica diaria, es la presencia de mutación germinal patogénica o probablemente patogénica de los genes BRCA1 y/o BRCA2 mediante técnica de NGS o PCR. El testeo de línea germinal y/o somático se indicó a discreción del equipo de tratamiento y fue cubierto por el paciente, su aseguradora, o los programas sin costo ofrecidos por la industria farmacéutica. La evaluación de respuesta al tratamiento se realizó de acuerdo con la

práctica local (decisión del oncólogo tratante) y el estándar de atención en cada visita del paciente.

2.3 Instrumentos de medición

Al ser un estudio de la vida real, observacional, prospectivo y de corte única, de drogas utilizadas específicamente para un subgrupo específico de pacientes con CMM, nos comprometimos a incluir tantos pacientes como fuera posible en forma consecutiva hasta la fecha de finalización de inclusión. Se confeccionó una planilla de Excel confidencial que permitió la asociación de la codificación asignada al paciente y los datos recolectados de cada variable. Se cumplieron las reglas de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Buenas Prácticas Clínicas y las regulaciones locales aplicables. El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética del Instituto Alexander Fleming (CEIAF), y fue elevado para su aprobación y registro a la plataforma PRISSA del gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Se solicitó al CEIAF la eximición de firma de consentimiento informado dado que se trató de un estudio de no intervención, solo recolección de datos anonimizados de las historias clínicas, y en ningún momento se contactó a los pacientes para solicitar información.

2.3.a Definición de criterios de respuesta y resultados clínicos

La cuantificación de la respuesta al tratamiento en la práctica habitual se rige según los criterios de respuesta por imágenes RECIST versión 1.1 (<https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/>) adaptada según criterio del oncólogo tratante basado en examen físico y estudios de imágenes. Es importante notar que no se recolectaron datos sobre efectos secundarios de los iPARP debido a la limitada información volcada en las historias clínicas, lo cual puede representar una limitación en la comprensión completa de la experiencia del paciente durante el tratamiento. Las definiciones de todas las variables de resultado clínico se presentan en la [Tabla 1](#).

2.3.b Origen de datos y extracción

Se recopiló prospectivamente los datos de pacientes volcados en los registros médicos electrónicos o en papel, informes de estudios de imágenes y datos verbales proporcionados por oncólogos tratantes. Se solicitó la colaboración de colegas nacionales para mejorar el reclutamiento, teniendo en consideración que la indicación

de iPARP en CMM es sumamente infrecuente. Los datos demográficos, epidemiológicos, clínico-patológicos y de predisposición de los pacientes fueron recolectados y detallados en las [Tablas 2a, 2b y 2c](#).

Tabla 1. Definición de criterios de respuesta y resultados clínicos

Categoría de Respuesta en la Vida Real	Definición a criterio del oncólogo
Respuesta completa (vrRC)	No hay evidencia clínica o por imágenes de la enfermedad después de iniciar el tratamiento con iPARP (en cualquier momento, sin un mínimo de 24 semanas). Resolución completa de la enfermedad.
Respuesta parcial (vrRP)	Reducción parcial de la carga tumoral en alguna o en todas las lesiones. vrRP define una disminución en la carga de la enfermedad, aunque todavía está presente.
Enfermedad estable ≥ 24 semanas (vrEE $_{\geq 24s}$)	Los pacientes permanecieron con el iPARP durante un mínimo de 24 semanas sin respuesta completa o parcial, muerte, cambio de tratamiento o progresión. No hay cambios en la carga general de morbilidad. También se usa para capturar la respuesta mixta (algunas lesiones aumentaron, algunas lesiones disminuyeron).
Enfermedad estable < 24 semanas (vrEE $_{< 24s}$)	Enfermedad estable como mejor respuesta con una progresión posterior, cambio de tratamiento por una razón distinta a la progresión, o muerte sin progresión registrada después de 24 semanas.
Tasa de respuesta objetiva (vrTRO)	Proporción de pacientes que logran una respuesta completa o parcial según lo evaluado por el médico e informado en los registros del paciente.
Tasa de beneficio clínico ≥ 24 semanas (vrTBC $_{\geq 24s}$)	Proporción de pacientes que lograron una respuesta completa, parcial y enfermedad estable durante ≥ 24 semanas, según lo evaluado por el médico.
Progresión de Enfermedad < 24 semanas (vrPE $_{< 24s}$)	Enfermedad progresiva (aumento de la enfermedad y/o presencia de nuevas lesiones, radiológica, sintomática o clara progresión de la enfermedad no mensurable) registrada desde el inicio del tratamiento con iPARP hasta < 24 semanas.
Progresión de Enfermedad (vrPE)	Enfermedad progresiva registrada desde el inicio del tratamiento con iPARP hasta la última visita, muerte o pérdida del seguimiento.
Resultados Clínicos en la Vida Real	
Sobrevida Libre de Progresión-1 (vrSLP $_1$)	Tiempo desde el inicio del tratamiento con iPARP hasta la fecha de progresión, muerte, o fecha de inicio del tratamiento siguiente o última visita informada en la historia clínica si el paciente no había progresado o muerto.
Sobrevida Libre de Progresión-2 (vrSLP $_2$)	Tiempo desde el inicio del siguiente tratamiento después de iPARP hasta la muerte, progresión clínica, pérdida de seguimiento o fecha de inicio del siguiente tratamiento, solo para el subgrupo de pacientes con progresión de enfermedad con iPARP.
Sobrevida Global (vrSG)	Tiempo desde el inicio del tratamiento con iPARP hasta la muerte por cualquier causa, o pérdida de seguimiento, o fecha de la última visita estando vivo.
Tasa Libre de Progresión (vrTLP)	Proporción de pacientes sin evidencia de progresión o muerte y en seguimiento a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses.
Tasa de Supervivencia (vrTS)	Proporción de pacientes vivos y en seguimiento a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses.

Los datos genéticos recolectados detallados en la [Tabla 3](#) fueron los siguientes: nombre de los genes vinculados a RRH (BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, ATM, ATR, NBN, BARD1, BRIP1, RAD50, RAD51C, RAD51D, MRE11, PTEN, FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, otros), tipo de mutación patogénica o probablemente patogénica, mutación germinal y/o somática, y tipo pruebas genéticas solicitadas.

Se llevó a cabo una revisión periódica de las historias clínicas por parte de los médicos tratantes para garantizar el control de calidad de los datos. El estudio se cerró en marzo de 2023 a discreción del investigador principal ante la ausencia de nuevos pacientes para incluir.

2.4 Plan de análisis

2.4.a Análisis estadístico

El presente estudio incluyó análisis descriptivos, en los que se utilizaron medias, medianas, percentiles y rangos. Las variables categóricas fueron descritas por proporciones. Cuando fue apropiado, el intervalo de confianza del 95% se presentó en ambos extremos. Los datos fueron censurados en el último seguimiento si el paciente estaba vivo. Para los análisis de supervivencia se utilizaron modelos de regresión logística y modelos de Kaplan-Meier. Los análisis estadísticos se realizaron con el software R y RStudio versión 14.0.

3. Aspectos éticos

El estudio fue desarrollado bajo estricta tutela de los principios éticos reseñados en la Declaración de Helsinki, las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la legislación aplicable. El investigador siguió las regulaciones y guías relacionadas a la práctica médica y se regió bajo estrictos aspectos éticos. El protocolo final del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Alexander Fleming (CEIAF), Buenos Aires, Argentina. Considerando el carácter observacional y de no intervención del estudio, se solicitó al CEIAF la excepción de firma de consentimiento informado, asegurando la completa anonimización de los datos. El presente estudio no implica impacto en la seguridad de los pacientes desde el punto de vista clínico. No se realizó contacto inicial o posterior con los pacientes. Se guardó estricta confidencialidad de los datos obtenidos en consonancia con las disposiciones vigentes respecto a Datos Personales.

4. Cronograma

Como parte del programa de trabajo de tesis y a modo de ejemplo de manejo multidisciplinario de pacientes oncológicos en centros de alta complejidad, uno de los casos clínicos desafiantes modelo de utilidad clínica de medicina de precisión (paneles somáticos multigenéticos) y medicina personalizada basada en biomarcadores y con

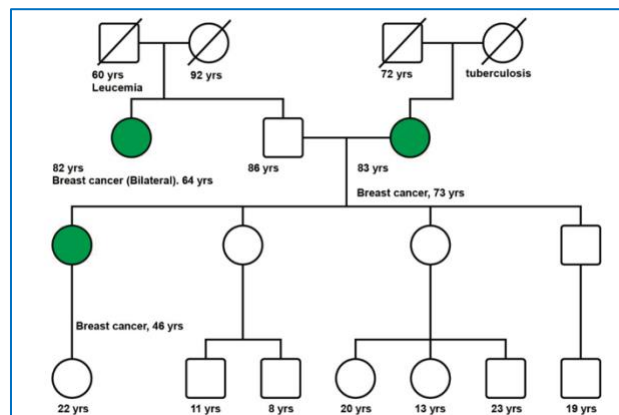
acceso a drogas innovadoras fue discutido por el equipo multidisciplinario y aceptado para publicación en la revista indexada *ecancer* 2022. "Precision medicine in the real-world setting. Clinical activity of talazoparib in a woman with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer with pathogenic mutation in somatic BRCA2. Narváez Dana, Waisberg Federico, Soulé Tomás, Angel Martín, Bruno Luisina, Girotti Maria Romina, Pupareli Carmen, Chacón Matías, Petracci Fernando E. *ecancer* 2022, 16:1448 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1448> .Published: 26/09/2022.

4.1 Resumen de caso clínico y publicación

Mujer posmenopáusica de 47 años con antecedentes familiares de madre con CM a la edad de 73 años, y una tía paterna con CM bilateral sincrónico, reflejado en el pedigrí oncológico de la [Figura 1](#). Fue diagnosticada de CM en mama derecha en noviembre de 2010, fenotipo RH+vo/HER2-vo, estadio clínico 2A (pT2pN1M0). Realizó cirugía conservadora y disección de ganglios

linfáticos axilares, seguido de QT adyuvante basado en ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, luego radioterapia adyuvante en volumen mamario seguido de tamoxifeno durante 3 años el cual suspendió posteriormente por efectos secundarios. En diciembre de 2019,

Figura 1. Pedigrí oncológico heredo-familiar

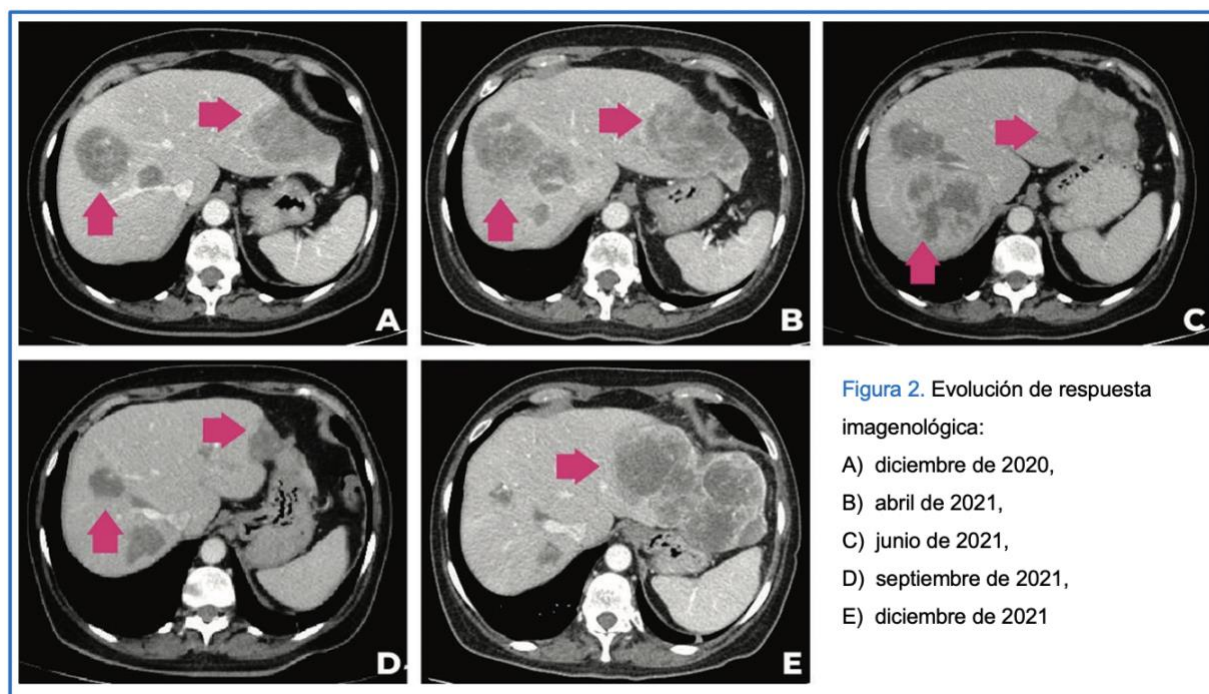


desarrolló un segundo CM homolateral, variante carcinoma ductal in situ (grado 3, RH+vo), requiriendo mastectomía, y rechazando la TE profiláctica postoperatoria. En diciembre de 2020, se constata por tomografía computada recaída de enfermedad ganglionar loco-regional y metástasis hepáticas múltiples. Se realizó biopsia de ganglios linfáticos axilares derechos confirmando recurrencia de CM con mismo fenotipo que el tumor invasor primario RH+vo/HER2-vo. A 7 años de intervalo libre de tratamiento y sin criterios de crisis visceral, la selección de tratamiento en primera línea indicada fue TE con letrozol más un iCDK4/6 abemaciclib, un estándar de tratamiento para esa fecha. En abril de 2021, después de 4 meses de tratamiento, se observó una reducción del diámetro de los ganglios linfáticos axilares con progresión de las

metástasis hepáticas, interpretado como una respuesta heterogénea que según criterios RECIST fue considerada como progresión de enfermedad. Según las Directrices del Consenso 2016 del European School of Oncology - European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) la progresión de enfermedad dentro de los 6 meses de tratamiento con una estrategia combinada de TE es considerada como resistencia endocrina primaria. La resistencia primaria junto a la rápida progresión visceral, son dos variables que posicionan a los pacientes en una situación de muy mal pronóstico con corta expectativa de vida. Por dicho motivo y ante la rápida necesidad de tratamiento es que se indicó QT combinada con esquema docetaxel más capecitabina como segunda línea de tratamiento para enfermedad avanzada.⁵⁰ En esta instancia de la enfermedad, la posibilidad de utilizar una plataforma multi-genética somática por NGS para guiar el tratamiento, se discutió y decidió en el CTM institucional, solicitándose nueva biopsia hepática para disponer de muestra de tumor reciente para análisis de inmunohistoquímica (IHQ) y NGS. La IHQ realizada en la muestra de biopsia hepática (LEICA BOND MAX)[®] reveló la presencia de alta expresión del RE (70%), ausencia de expresión de RPr (0%) y ausencia de expresión del receptor HER2 (HER2-vo). Por experiencia del equipo tratante y acceso según aseguradora, la muestra fue testeada con la plataforma FoundationOne CDx (F1CDx) de Roche, California, US.⁵¹

Paralelamente se realizó testeo local cualitativo de 11 mutaciones del gen PIK3CA (LRG_310t1) kit comercial AmoyDx con equipos Cobas Z 480 (Roche) para evaluar las mutaciones patogénicas más frecuentes, incluyendo H1047R, H1047Y y H1047L, E542K, E545K, E545D, E545A, E545G, Q546R, Q546E en el exón 9 y C420R en el exón 7, sin identificarse alteraciones genéticas en dicho gen (sPIK3CAwt). En junio de 2021, después de dos ciclos de QT, la paciente experimentó una nueva progresión de enfermedad a nivel hepático. El ensayo F1CDx confirmó la presencia de la variante somática patogénica N588fs*26 (rs80359303) en el gen BRCA2. Teniendo en cuenta la evolución clínica del paciente y los resultados de F1CDx, se presentó el caso clínico nuevamente en sesión del CTM recomendándose el asesoramiento genético para definir secuenciación multigenética de la línea germinal (en sangre o saliva) y rotar tratamiento sistémico a un iPARP, optándose por talazoparib según las características generales de la paciente. Luego de la interconsulta con especialista en asesoramiento genético, se realizó un panel de 33 genes germinales de Invitae (San Francisco, CA)

que incluía genes relacionados con el desarrollo de cáncer de colon y cánceres ginecológicos (APC, ATM, AXIN2, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, DICER1, EPCAM, GREM1, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NTHL1, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53). Llamativamente, ninguno de los genes evaluados demostró mutación o variación de significado incierto en línea germinal, permitiendo interpretar que la mutación somática determinada por F1CDx era una mutación *de novo*, situación infrecuente en CM. En septiembre de 2021, después de 3 meses de tratamiento con talazoparib, se observó franca mejoría clínica del dolor abdominal y la respuesta imagenológica parcial hepática. La paciente persistía con beneficio clínico al tratamiento en el momento de la publicación de este caso (diciembre de 2021). Luego de 6,2 meses de tratamiento con talazoparib en tercera línea de tratamiento, presentó progresión hepática con crisis visceral requiriendo cuidados paliativos. Los principales hallazgos imagenológicos de la paciente se representan en la [Figura 2](#).



En la práctica diaria, la identificación de mutaciones somáticas y germinales ha permitido a los médicos recopilar información relevante para tomar decisiones terapéuticas y beneficiar a los pacientes. Es importante destacar que las mutaciones somáticas brindan oportunidades específicas para el tratamiento y revelan mecanismos

de resistencia para comprender la evolución clínica de los pacientes. En este contexto, se observan sBRCA1/2m y otras alteraciones de genes relacionados con la RRH en casi el 10% de las muestras tumorales.

El acceso generalizado a plataformas de NGS implica inmensos volúmenes de información y la interpretación de resultados se convierte en un desafío para el equipo multidisciplinario. El objetivo principal es distinguir entre hallazgos que representan alteraciones probadas o potencialmente relevantes, basadas en evidencia clínica o evidencia preclínica preliminar. Sin duda, se necesita más información sobre la rentabilidad de NGS para desarrollar políticas de reembolso adecuadas para esta tecnología. Los resultados presentados recientemente de estudios aleatorios pueden apoyar la evaluación de mutaciones somáticas con NGS para encontrar terapias dirigidas para pacientes con CMM y aquellos con evolución errática. Tomando en consideración las lecciones aprendidas con este caso, nuestro enfoque es recomendar NGS en pacientes RH+vo/HER2-vo con CMM siempre que se encuentren en un buen estado funcional, luego de haber accedido a las terapias estándar locales de 1^{ra} y/o 2^{da} línea, y evidencia de refractariedad a la TE combinada. Cuando sea apropiado, las evaluaciones de la línea germinal siempre deben recomendarse en primer instancia por sus implicancias heredo-familiares y personales.

Los pacientes latinos e hispanos, específicamente los de países latinoamericanos de bajos ingresos, están subrepresentados en los ensayos clínicos en relación con su incidencia de cáncer en todo el mundo. Los ensayos clínicos que condujeron a la aprobación por la FDA de nuevos tratamientos dirigidos para CMM solo han incluido pacientes latinos e hispanos en un rango de 0% a 9%. Los ensayos que involucraron estudios de medicina de precisión para CMM, como los datos presentados por Andrew y col., y Litton y col., no informaron la raza o el origen étnico de los participantes.⁵²

Por último, cabe destacar que la implementación y planificación de programas de cribado molecular son necesarios en la región para conocer mejor las mutaciones somáticas implicadas en la población hispana y latinoamericana con diagnóstico de CM. Por todo lo mencionado previamente, los estudios del mundo real que abordan estas importantes preguntas son esenciales en nuestra población y en nuestra región.

En primer lugar, se llevó a cabo la publicación en *ecancer* del caso clínico precedente, en segundo lugar, el trabajo final fue aceptado (21/05/2023) y publicado (21/11/2023)

en una sesión especial de estudios en evidencia en la vida real en CM en la revista *ecancer* 2023, 17:1634 <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1634> siendo primer autor de la publicación: *LuciA-15 – a real-world prospective study of PARP inhibitors for the treatment of patients with HER-2 negative metastatic breast cancer with germline and/or somatic mutation of BRCA genes or homologous recombination repair related genes. Fernando E Petracci, Cynthia Villarreal-Garza, Facundo Argañaraz, Gonzalo Gómez Abuin, José Peñaloza, Marcos Ariel Flores, Luciano Piazzoni, Cecilia Riggi, Lucía Fabiano, Lucía González, Belén Cieplinski, Sergio Rivero, Ernesto Korbenfeld and Pablo Mandó.*

5. Factibilidad

5.1 Resultados deseados

Correlación de los beneficios clínicos (eficacia) de iPARP en estudios randomizados fase 3 y estudios de cohorte fase 2 (respuesta clínica, SLP y SG) con la efectividad en la práctica diaria en la población clásica con mutación germinal de genes BRCA 1 y 2, y en población no típica con mutaciones somáticas en genes BRCA 1 y 2, o en otros genes implicados en la RRH.

5.2 Impacto esperado

Generar datos de la vida real que permitan expandir el uso de iPARP en grupos poblacionales no incluidos en estudios de investigación, afianzar la utilidad de los mismos en la práctica diaria, y fortalecer la indicación de iPARP en guías de prescripción institucionales.

6. Características de la población estudiada

Entre septiembre de 2019 y abril de 2023, se incluyeron 51 pacientes para análisis (50 pacientes de Argentina y 1 paciente de México). De ellos, 50 pacientes eran mujeres (52% premenopáusicas) y un hombre; y la edad media fue de 47.0 años (rango 23 a 83 años). La mayoría de los tumores eran variante RE+vo/HER2-vo (62.7%), seguidos por CMTN (35.3%). El 63.8% de los pacientes desarrollaron CMM con un ILE >12 meses y 36,2% debutaron con estadio IV *de novo* o recidiva ≤12 meses desde la cirugía primaria, [Tabla 2a](#). El 75% de los pacientes realizaron QT (neo)adyuvante (50% de ellos con antraciclinas + taxanos y 13,3% QTbP). El 56% de los pacientes no habían recibido QT

por enfermedad metastásica antes del iPARP y el 32% recibió solo una línea de QT. La mediana del número de líneas de TE en enfermedad avanzada fue de 1 (rango 0 a 3) y cerca de la mitad de los pacientes (48%) recibieron TE en combinación con iCDK4/6 en 1ra línea, [Tabla 2b](#). Del global de pacientes con CMM RE+ve/HER2-vo, 82.4% (n: 28) fueron tratados con TE + iCDK4/6 antes o después del tratamiento con iPARP. La QTbP fue indicada en el 37.5% del total de la población (n: 18), en 13 de los 18 pacientes las sales de platino fueron indicadas previo al uso del iPARP en estadio avanzado (25.5% del total de pacientes del estudio). En 9 de los 13 pacientes que recibieron QTbP antes del inicio del iPARP, el intervalo libre de platino fue de ≤ 6 meses, un factor predictivo negativo ampliamente demostrado tanto de respuesta como de beneficio clínico a los iPARP. Comparativamente con los estudios mencionados previamente: 29.3% de pacientes en el estudio OlympiAD, 16% en el estudio EMBRACA, 32.1% en el estudio LUCY y 31 % en el estudio VITAL utilizaron QTbP previamente. Al momento de iniciar el iPARP ([Tabla 2c](#)), la mediana del número de sitios metastásicos fue de 2 (rango 1-4), la mayoría de los pacientes presentaban enfermedad visceral exclusiva (n: 27, 57.0%), seguidos por enfermedad ósea aislada (n: 7, 14.0%) y ≥ 2 sitios metastásicos (n: 8, 17.0%). El ECOG performance status (escala funcional de los pacientes) fue de 0 y 1 en 60.8% (n: 31) y 35.3% (n: 18), respectivamente.

6.1 Testeo genético para decisión terapéutica

En cuanto a las pruebas genéticas realizadas, basadas en la decisión personal del oncólogo tratante y/o la interconsulta de asesoramiento genético, a partir de los datos disponibles de 50 pacientes, el 96% de las alteraciones encontradas fueron mutaciones en línea germinal (un paciente con mutación somática y un paciente con mutación patogénica concurrente germinal y somática). El gen más frecuentemente mutado fue el BRCA2 seguido de mutaciones en el gen BRCA1, 52% y 42%, respectivamente. Un paciente testado con NGS somático evidenció una alteración patogénica concomitante en los genes ATM, RAD51c y MUTYH, situación sumamente infrecuente en la práctica diaria. Los ensayos genéticos más frecuentemente realizados fueron testeos de 2 genes por NGS o PCR con o sin MLPA (línea germinal BRCA1/2) seguido

Tabla 2a. Características basales de los pacientes

Características de los pacientes	n: 51 p	%
Mujeres	50	98.0
Hombres	1	2.0
Media de edad (años)	47.0	
Premenopáusicas	26	52.0
CM bilateral sincrónico o metacrónico *	4	8.0
Subtipo de CM	n: 51 p	%
• RE+vo / HER2-vo	32	62.7
• CMTN	18	35.3
• RE+vo / HER2+vo	1	2.0
Intervalo Libre de Enfermedad**	n: 47 p	%
• Estadio IV <i>de novo</i> o recaída en ≤12 meses	17	36.2
• Recaída >12 meses	30	63.8
Testeo de mutación sPIK3-CA***	n: 26 p	%
• no mutado (<u>wild-type</u>)	19	73.1
• mutado	7	26.9
QT (neo)adyuvante	n: 30 p	%
• Antraciclinas	3	10.0
• Taxanos	2	6.7
• Antraciclinas + taxanos	15	50.0
• QT + sales de platino	4	13.3
• QT + capecitabine	2	6.7
• Otros	4	13.3
TE Adyuvante	n: 19 p	%
• Tamoxifeno	14	73.7
• Inhibidores de aromatasas	5	26.3

CM, cáncer de mama. QT, quimioterapia. TE, terapia endocrina.

Tabla 2b. Tratamiento sistémico de enfermedad metastásica

Líneas de QT en CMM	n: 50 p	%
• 0 líneas	28	56.0
• 1 línea	16	32.0
• 2 líneas	4	8.0
• 3 líneas	2	4.0
• Mediana de líneas de QT para CMM	0	0 - 3
Líneas de TE en CMM	n: 35 p	%
• 0 líneas	6	17.1
• 1 línea	17	48.6
• 2 líneas	11	31.4
• 3 líneas	1	2.9
• Mediana de líneas de ET para CMM	1	0 - 3
TE + inhibidor de mTOR	7	20.6
Alpelisib	2	6.1
Fulvestrant	15	44.1
Inhibidores de puntos de control inmune	1	5.0

Tabla 2c. Características de los pacientes y de los tratamientos previo al inicio de iPARP

Número de líneas de tratamiento sistémico pre-iPARP	n: 51 p	%
• sin tratamiento sistémico	12	23.5
• 1 línea	16	31.4
• 2 líneas	15	29.4
• ≥3 líneas	8	15.7
• Mediana de líneas de tratamiento pre-iPARP	2	0 - 8
iPARP utilizado		
• Talazoparib	32	62.7
• Olaparib	19	37.3
QTbP en (neo)adyuvancia o avanzado	18	37.5
QTbP en CMM pre-iPARP	13	25.5
iPARP pre o post QT en CMM		
• iPARP pre-QT	25	53.2
• iPARP post-QT	22	46.8
Intervalo libre de Sales de Platino		
• ≤6 meses	9	50.0
• >6 a 12 meses	5	27.8
• >12 meses	4	22.2
Sitios metastásicos		
• hueso	7	14.9
• visceral	27	57.4
• 2 ó más sitios combinados	8	17.0
• partes blandas	5	10.6
• SNC y otro sitio	1	6.7
Número de sitios metastásicos		
• 1	17	33.3
• 2	19	37.3
• ≥3	15	29.5
• Mediana de número de sitios metastásicos	2	1 - 4
ECOG performance status		
• 0	31	60.8
• 1	18	35.3
• ≥2	2	4.0
RT concurrente con el iPARP	9	17.6

* 3 p con CM bilateral con fenotipos diferentes. ** en 6 p desconocido. *** en 3 p desconocido.

CM, cáncer de mama. QT, quimioterapia. TE, terapia endocrina. CMA, cáncer de mama avanzado. RT, radioterapia. QTbP, quimioterapia basada en sales de platino. SNC, sistema nervioso central. iPARP, inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa.

por paneles de 26, 30 ó 33 genes. Un escaso número de pacientes (n:3) en esta serie fueron testeados con plataformas somáticas multigenéticas, todos ellos utilizaron F1CDx, [Tabla 3](#).

6.2 Manejo de dosis de iPARP

La dosis inicial de iPARP más frecuentemente utilizada fue la dosis total

recomendada para talazoparib: 1 mg y olaparib: 600 mg (n=48; 94.1%), sólo 3 pacientes (5.9%) comenzaron con la primera reducción de dosis recomendable a criterio de oncólogo tratante. Se observó al menos un ajuste de dosis en 14 pacientes (29.2%), reducción más frecuentemente de 1 a 0,75 mg para talazoparib (n: 9) y de 600 a 450 mg para olaparib (n: 4).

Al menos una interrupción de dosis fue observada en 16 pacientes (33.3%), más frecuentemente con talazoparib (n: 14) que con olaparib (n: 2). El tratamiento se interrumpió debido a eventos adversos hematológicos y no hematológicos en 2 pacientes (4.0 %). Todos estos hallazgos son coincidentes con los datos reportados en los estudios pivotaes.

7. Patrones de tratamiento

Al momento del análisis final (marzo de 2023), el tratamiento con iPARP estaba en curso en 16 pacientes (31.4%). Talazoparib fue el primer iPARP aprobado para su comercialización en Argentina en 2019, seguido por olaparib en 2020. Talazoparib fue indicado en el 62.7% (n: 32) y olaparib en el 37.3% (n: 19) de los pacientes, sólo un paciente con un CMTN tratado con olaparib en 2^{da} línea fue re-expuesto en 6^{ta} línea con talazoparib, práctica no habitual y sin datos de ensayos que lo recomienden. La mediana de número de líneas en enfermedad avanzada antes de la indicación de iPARP fue de 2 (rango 0-8). En la población incluida en el estudio, la indicación más frecuente de iPARP fue en las primeras líneas de CMM, 23.5% en 1ra línea (n: 12), 31.4% en 2da línea (n: 16), 29.4% en 3ra línea (n: 15) y 15.7% en 4ta línea y líneas posteriores (n: 8). Se evidenció una tasa similar de uso de iPARP antes o después de QT para CMM, 53.2% y 46.8%, respectivamente. Talazoparib y olaparib fueron

Tabla 3. Evaluación genética

Tipo de mutación*	n: 50 p	%
• germinal	48	96.0
• somático	1	2.0
• germinal y somático	1	2.0
Gen mutado**	n: 50 p	%
• gBRCA1	21	42.0
• gBRCA2	26	52.0
• gPALB2	1	2.0
• sPALB2	0	0
• sBRCA1	0	0
• sBRCA2	1	2.0
• otros [∞]	1	2.0
Testeo genético solicitado	n: 51 p	%
• germinal 2-genes	24	47.1
• germinal 26-g panel	3	5.9
• germinal 30-g panel	3	5.9
• germinal 33-g panel	1	2.0
• FoundationOne LBx	2	3.9
• FoundationOne CDx	1	2.0
• desconocido	17	33.3

* 1 p desconocido. ** 1 p desconocido. [∞] 1 p with sATMm, sRAD51Cm, sMUTYHm. LBx, biopsia líquida.

indicados en proporciones similares en CMM, 61.3 y 68.4% en el subtipo RH+vo/HER2-vo, y 38.7 y 31.6%, respectivamente en CMTN.

La mediana de líneas de tratamiento con iPARP en CMM RH+vo/HER2-vo fue de 3, y en CMTN fue de 1. Este dato es sumamente relevante para interpretar los beneficios o no de los iPARP en cada subtipo de CMM.

Table 4. Esquemas de Tratamiento Según Línea de Tratamiento

Línea de tratamiento	1 L n: 46 p (%)	2 L n: 44 p (%)	3 L n: 34 p (%)	4 L n: 24 p (%)	5 L n: 14 p (%)	6 L n: 6 p (%)	7 L n: 2 p (%)	8 L n: 1 p (%)
TE + iCDK4/6	22(47.8)	3 (7.0)	0	3 (12.5)	0	0	0	0
iPARP • talazoparib • olaparib	11 (23.9) 8 (72.7) 3 (27.3)	15(34.1) 12 (80.0) 3 (20.0)	15 (44.1) 8 (53.3) 7 (46.7)	1 (4.2) 1 (100.0) 0	7 (50.0) 5 (71.4) 2 (28.6)	0	0	1 p 1 p 0
QT	11 (23.9)	17 (38.6)	12 (35.3)	16 (66.7)	5 (35.7)	5 (83.3)	2 p	0
TE*	2 (4.3)	8 (18.2)	6 (17.6)	2 (8.3)	1 (7.1)	0	0	0
Cuidado Paliativo	0	1 (2.3)	1 (2.9)	2 (8.3)	1 (7.1)	1 (16.7)	0	0

QT, quimioterapia. TE*, terapia endocrina. iCDK4/6, inhibidores de CDK4/6.

La [Tabla 4](#) detalla la distribución de las diferentes estrategias de tratamiento para cada línea de tratamiento en el total de los pacientes.

8. Resultados

En marzo de 2023, después de una mediana de seguimiento (IQR) de: 18,0 meses (IC95% 10.5-30.0), 51 pacientes fueron tratados con iPARP, el 23.5% de ellos todavía se encontraba en tratamiento con iPARP (n: 12), el 76.5% de los pacientes progresaron (n: 39), el 39.2% (n: 20) habían muerto y el 9.8% carecían de datos en las historias clínicas en el seguimiento (n: 5), considerados como pacientes perdidos. La vrTRG calculada en base a las evaluaciones del médico tratante y registradas en la historia clínica, se alcanzaron en 47.0% de los pacientes (n: 24), incluyendo vrRC en 7.8% (n: 4) y vrRP en 39.2% (n: 20), [Tabla 5](#). La vrTBC_{≥24s} fue del 76.4% (n: 39) incluyendo aquellos pacientes con vrEE_{≥24s} del 29.4% (n: 15); llamativamente, uno de cada cuatro pacientes progresó con iPARP durante los primeros 6 meses de tratamiento (n:12, 23.5%), hallazgo probablemente relacionado con uso inmediato de iPARP post QTbP (9 de 13 pacientes). Un paciente con CMTN portador de la mutación somática concurrente en ATM, RAD51c y MUTYH por F1CDx, progresó a los 5,0 meses de tratamiento con olaparib en 5^{ta} línea. Otro de los pacientes con CMM progresó a los 5.7

meses con talazoparib en 2^{da} línea. Solo un paciente con CM RE+vo/HER2-vo portador de sBRCA2m fue tratado con talazoparib en 1^{ra} línea con un beneficio de 6.5 meses. Dos de los objetivos principales del estudio fueron analizar la vrSLP₁ y la vrSG en la población global, [Figura 3](#). Debido al número limitado de pacientes incluidos, el análisis de subgrupos fue insuficiente para obtener conclusiones con relevancia estadística, a pesar de

Table 5. Parámetros de respuesta y evolución

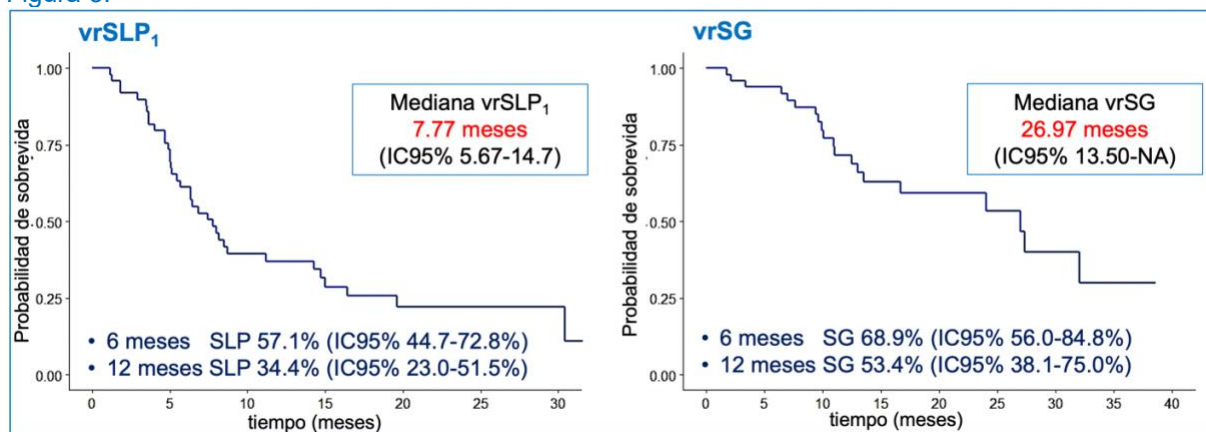
Tasa de Respuesta Clínica	n: 51 p	%
Tasa de respuesta objetiva (vrTRO)	24	47.0
Respuesta completa (vrRC)	4	7.8
Respuesta parcial (vrRP)	20	39.2
Enfermedad estable ≥24 semanas (vrEE _{≥24s})	15	29.4
Progresión de Enfermedad <24 semanas (vrPE _{<24s})	12	23.5
Tasa de beneficio clínico ≥24 semanas (vrTBC _{≥24s})	39	76.4
Resultados Clínicos en la Vida Real	Mediana (meses)	IC95%
Sobrevida Libre de Progresión-1 (vrSLP ₁)	7.7	5.6 - 14.7
6 meses 12 meses		57.1% (44.7-72.8%) 34.4% (23.0-51.5%)
Sobrevida Libre de Progresión-2 (vrSLP ₂)	4.0	3.4 – 7.1
Sobrevida Global (vrSG)	26.6	13.5 – NA
6 meses 12 meses - naïve para QT - previa exposición a QT	32.1 13.0	68.9% (56.0-84.8%) 53.4% (38.1-75.0%) 27.0 - NA 10.1 – NA
Tasa de Respuesta Clínica	n	%
Tasa Libre de Progresión (vrTLP)		
6 meses 12 meses 18 meses 24 meses 30 meses	32 / 51 17 / 45 10 / 43 5 / 40 3 / 38	62.7 37.8 23.3 12.5 7.9
Tasa de Supervivencia (vrTS)		
6 meses 12 meses 18 meses 24 meses 30 meses	46 / 51 27 / 39 17 / 31 10 / 25 6 / 24	90.2 69.2 54.8 40.0 25.0

IC95%, Intervalo de Confianza 95%. NA, no alcanzado.

eso, se generaron las curvas de Kaplan-Meier que comparan los diferentes subgrupos de pacientes basados en las variables que impactan en el beneficio de los iPARP, [Figura 4](#). La mediana de vrSLP₁ fue de 7.7 meses (IC95% 5.6-14.7) y la vrSLP₁ a los 6 y 12 meses fue de 57.1% (IC95% 44.7-72.8%) y 34.4% (IC95% 23.0-51.5%), respectivamente. El análisis estadístico no mostró diferencias entre los subtipos de CM, el estado menopáusico, el tipo de mutaciones genéticas, la exposición previa a QTbP y el tipo de iPARP utilizado. Se identificó una tendencia de mayor vrSLP₁ en pacientes que no recibieron QT previa en el contexto de enfermedad avanzada en comparación con aquellos que fueron expuestos a QT previa al uso del iPARP, la vrSLP₁ fue de 14.3

meses (IC95% 6.4-NA) versus 6.3 meses (IC95% 5.0-8.7), respectivamente, con un valor de p de 0.084, [Tabla 5](#). En cuanto al análisis del objetivo más importante de un estudio de vida real como es la SG en el total de la población estudiada, la mediana de vrSG fue de 26.9 meses (IC95% 13.5-NA), con una proporción de pacientes vivos a los 6 y 12 meses de 68.9% (IC95% 56.0-84.8%) y 53.4% (IC95% 38.1-75.0%), respectivamente, [Figura 3](#).

Figura 3.



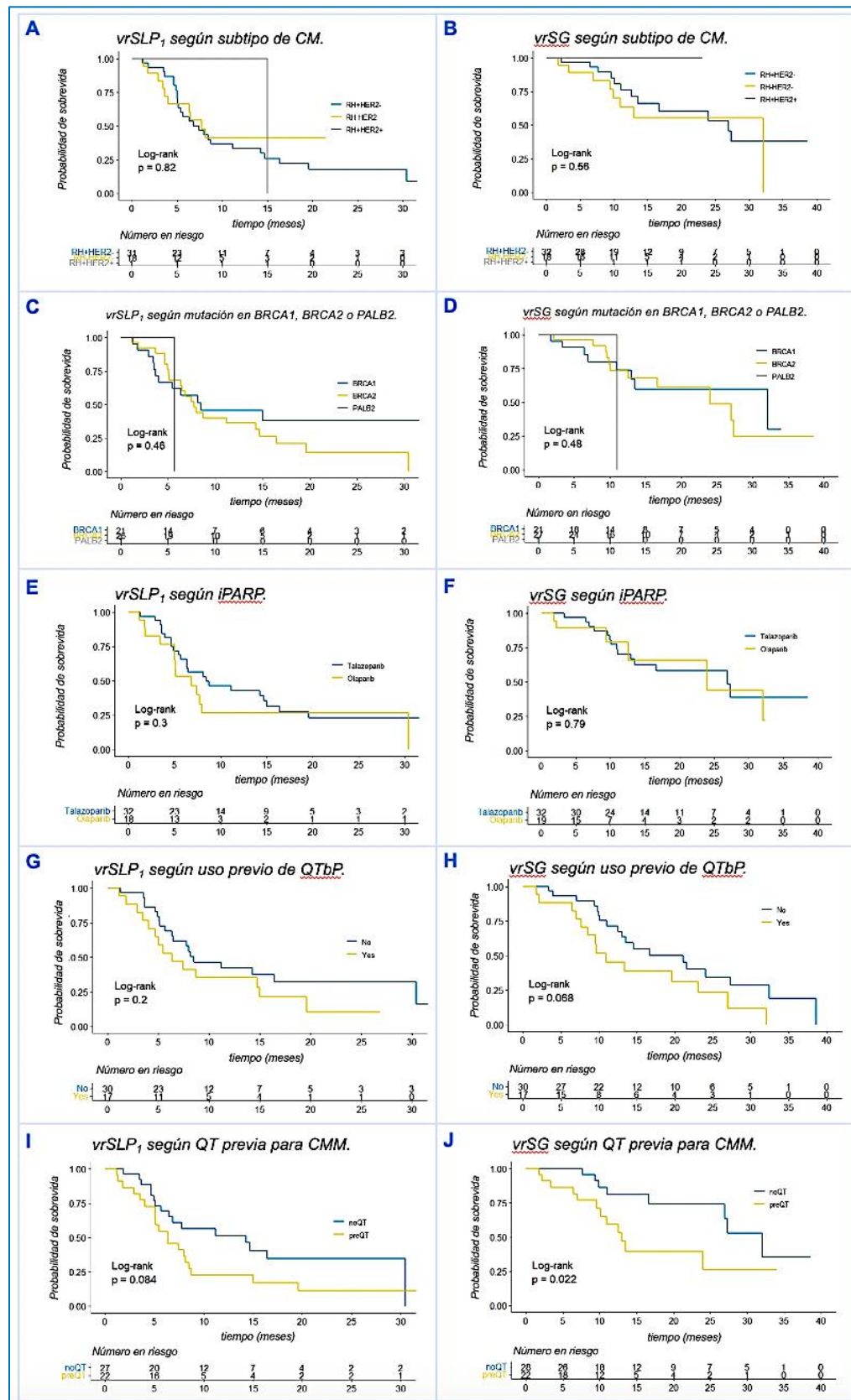
vrSLP, supervivencia libre de progresión en la vida real. vrSG, supervivencia global en la vida real. IC95%, Intervalo de Confianza 95%.

Un hallazgo sumamente relevante fue la evolución dispar en el subgrupo de pacientes *naïve* de QT versus aquellos expuestos previamente a QT en el entorno de enfermedad avanzada, la mediana de vrSG fue de 32.1 meses (IC 95% 27.0-NR) frente a 13.0 meses (IC95% 10.1-NA), respectivamente, con un valor de p de 0.022. El análisis de vrSLP₁ y vrSG en el resto de los subgrupos de relevancia no demostraron diferencias significativas, recalcando nuevamente que el número de pacientes por subgrupo era escaso, [Figura 4](#).

Analizando aisladamente el efecto del uso o no de QTbP antes del inicio de iPARP tuvo una tendencia negativa en vrSG. Al ajustar este efecto en el análisis bivariable que incluye el efecto del uso de QT general en fase avanzada antes del tratamiento con iPARP, mostró que su valor se pierde. El HR para el subgrupo tratado con QTbP fue de 1.5 (IC95% 0.6-3.8) y una p de 0.36, el HR para el subgrupo de pacientes tratados con QT general fue de 2.5 (IC95% 0.9-6.5) y una p de 0.05.

Uno de los objetivos secundarios del estudio fue evaluar la proporción de pacientes vivos sin progresión a los 6, 12, 18, 24 y 30 meses, denominado tasa libre de progresión en la vida real (vrTLP); y para los mismos períodos de tiempo la proporción de pacientes

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de vrSLP y vrSG según subgrupos

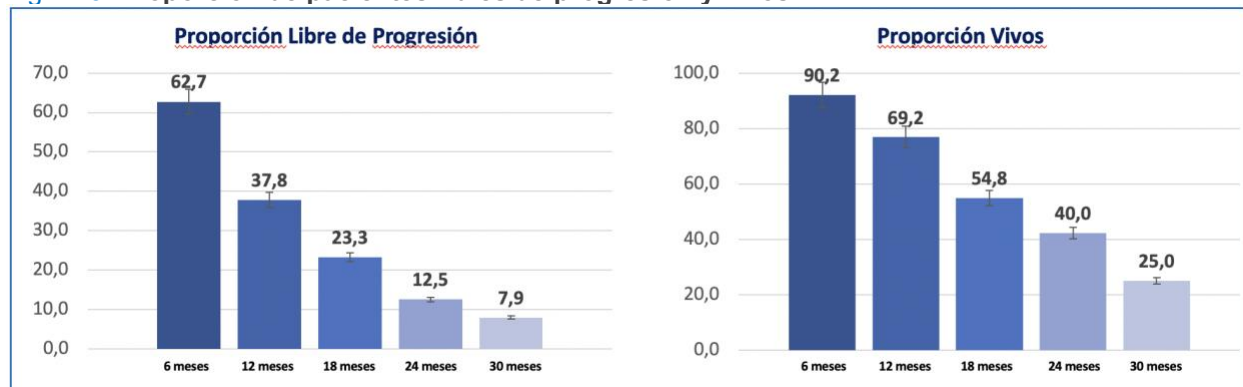


Curvas de Kaplan-Meier. **A)** vrSLP₁ según subtipo de CM, **B)** vrSG según subtipo de CM, **C)** vrSLP₁ según mutación en BRCA1, BRCA2 o PALB2, **D)** vrSG según mutación en BRCA1, BRCA2 o PALB2, **E)** vrSLP₁ según iPARP, **F)** vrSG según iPARP, **G)** vrSLP₁ según uso previo de QTbP, **H)** vrSG según uso previo de QTbP, **I)** vrSLP₁ según QT previa para CMM, **J)** vrSG según QT previa para CMM.

vivos, como tasa de supervivencia en la vida (vrTS) representados en la [Tabla 5](#) y en la [Figura 5](#).

En cuanto a la vrTLP, coincidiendo con la mediana de SLP extraída en las curvas de Kaplan-Meier (57,1% a los 6 meses), 62,7% de los pacientes estaban vivos sin evidencia de progresión de la enfermedad, descendiendo a 23,3% a los 18 meses de seguimiento. Sorprendentemente, cerca del 70% de los pacientes estaban vivos al año, y uno de cada cuatro (25,0%) estaba vivo a los 30 meses de seguimiento.

Figura 5. Proporción de pacientes libres de progresión y vivos



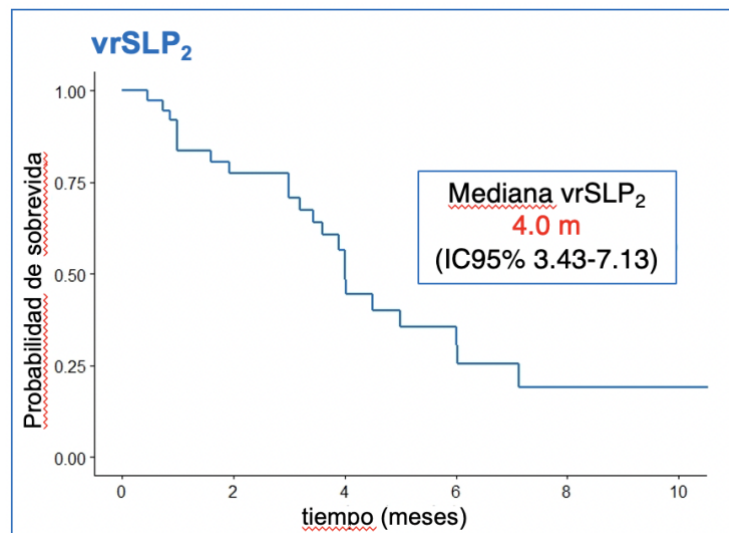
8.1 Primer tratamiento más allá de la progresión del iPARP

En los primeros 6 meses de tratamiento, el 23.5% (n: 12) de los pacientes progresaron bajo tratamiento con talazoparib u olaparib. A la fecha del análisis final de la población global el 76.5% (n: 39) de los pacientes habían progresado al tratamiento. El compromiso de órganos viscerales (n: 11, 32.4%) y la afectación de ≥ 2 sitios metastásicos (n:9, 26.5%) fueron los patrones de progresión más frecuente que condujeron a la indicación de QT (monoterapia o en combinación) como tratamiento de elección a la progresión del iPARP (n:21, 55.3%), más aún, en uno de cada cuatro pacientes los esquemas de QT fueron basados en sales de platino (n: 5). Llamativamente, la progresión de enfermedad con patrón de crisis visceral (definida a criterio del oncólogo tratante) fue un evento muy frecuente, los datos disponibles de 36 pacientes mostraron que este patrón de mal pronóstico se evidenció en 27.8% (n: 10) de los casos.

Dentro de los objetivos secundarios se evaluó la vrSLP con el primer o siguiente tratamiento después del fracaso o suspensión del iPARP, definido como vrSLP₂, cuya

mediana fue de 4.0 meses (IC95% 3.4-7.1), [Figura 6](#). Teniendo en consideración el perfil de pacientes metastásicos, los criterios sistémicos de resistencia al tratamiento, la exposición previa a QT sistémica y a QTbP, la evolución de los pacientes luego de progresar a un iPARP demostró que es un

Figura 6. Sobrevida libre de progresión post-iPARP



vrSLP₂, sobrevida libre de progresión en la vida real. IC95%, Intervalo de Confianza 95%.

escenario de mal pronóstico, excepto para los pacientes que demostraron ser respondedores al iPARP con patrones de progresión de enfermedad no visceral. El estudio LuciA-15 es uno de los pocos estudios de vida real que provee un análisis detallado de este ámbito de enfermedad y tratamiento.

9. Discusión

LuciA-15 es la primera evidencia prospectiva del mundo real a nivel regional latinoamericana en población latina-hispana en un subgrupo específico de pacientes en el cual la toma de decisiones de tratamiento se basa en el uso de biomarcadores específicos. Es la primera evidencia, con un seguimiento adecuado y prolongado, con datos recopilados completos y de alta calidad, con inclusión de pacientes en su mayoría argentinos, descentralizada de centros de atención pública y privada, todas exigencias mínimas para calificar cualitativamente a un estudio en la vida real. La [Tabla 6](#) resume los resultados de ensayos randomizados y de la vida real, donde los datos del estudio LuciA-15 evidencian similares tasas de respuesta y beneficio clínico, sobrevida libre de progresión y prolongada sobrevida global.

Tanto en los ensayos randomizados como en los estudios de la vida real podemos evidenciar que los iPARP son utilizados en diferentes etapas de la enfermedad metastásica, casi la mitad de ellos en fase temprana: 29-39% en 1^{ra} línea (LuciA-15: 23.5%), 37-51% en 2^{da} línea (LuciA-15: 31.4%), y la mitad en fase tardía, en pacientes

politrados: 24-30% en $\geq 3^{\text{ra}}$ línea (LuciA-15: 45.1%). Claramente aquí se encuentra uno de los puntos más importantes de discusión. La mayor eficacia y efectividad de los iPARP ronda en torno a su uso en fase temprana de la enfermedad metastásica (1^{ra} / 2^{da} línea de tratamiento) donde las tasas de respuesta y duración del beneficio clínico son mayores con el potencial beneficio de prolongar la sobrevida. De la misma manera como se evidencia con múltiples otras drogas de mecanismo de acción específico aprobadas en la práctica diaria (inhibidores de mTOR, de PIK3CA, de CDK4/6, iPCI, etc), el mayor beneficio se logra al utilizarlos tempranamente, donde ya está demostrado que es menor la carga clonal de resistencia (menor presión terapéutica), los pacientes se encuentran en mejor estado funcional (ECOG), y habitualmente la carga tumoral es menor (cantidad de metástasis por sitio metastásico). Los mecanismos de resistencia molecular a iPARP son múltiples y casi la totalidad de los pacientes tarde o temprano la desarrollan y presentarán progresión de enfermedad. Seis de los 10 estudios reportaron tasas de respuestas globales, alguno de ellos reportó proporción de control de enfermedad como manifestación de beneficio clínico.

Tabla 6. Resultados comparativos de ECR y EVR

Estudios	n	iPARP	Subgrupos	Línea	TRG (%)	Mediana SLP (meses, IC95%)	Mediana SG (meses, IC95%)
EMBRACA ^{26,27}	431	talazoparib	gBRCA1/2m	39% 1 L 37% 2 L 24% ≥ 3 L	62.6	8.6 (7.2-9.3)	19.3 (16.6-22.5)
OlympiAD ²⁸	302	olaparib	gBRCA1/2m	29% 1 L	59.9	7.4 (NR)	19.3 (NR)
TBCRC 048 ³⁷	20	olaparib	g/sBRCA1/2m g/sRRHm	≥ 3 L	33.0	13.3 (12-NA)	NR
TBB ³⁸	13	talazoparib	g/sRRHm	NR	31.0	NR	NR
LUCY ^{29,30}	252	olaparib	g/sBRCA1/2m	54% 1 L	48.6	8.2 (7.0-9.2)	24.9 (21.1-27.9)
Dawood S. ³⁵	586	olaparib talazoparib otros	g/sBRCA1/2m	31% 1 L 51% 2 L 30% ≥ 3 L	NR	NR	23.0 (NR)
Batalini F. ³⁶	62	NE	No gBRCAm gBRCAm	NR	NR	7.7 (NR) 5.5 (NR)	15.0 (NR) 11.5 (NR)
LATER-BC ³⁷	67	olaparib talazoparib	gBRCA1/2m	75% 1-2 L grupo 1 28% 1-2 L grupo 2 52% 1-2 L grupo 3	NR	6.1 (3.0-10.8) 3.4 (2.2-5.8) 1.8 (1.3-3.0)	NR
VITAL ^{31,32}	191	talazoparib	g/sBRCA1/2m	49% 1 L	NR	9.0-9.1	NR – 25.6
LuciA-15	51	olaparib talazoparib	g/sBRCA1/2m g/sRRHm	23.5% 1 L 31.4% 2 L 45.1% ≥ 3 L	47.0	7.7 (5.6-14.7)	26.6 (13.5-NA)

ECR, ensayos clínicos randomizados. EVR, evidencia en la vida real. NR, no reportado. NE, no especificado. NA, no alcanzado.

En el global de pacientes con g/sBRCA1/2m incluidos, las tasas de respuesta oscilaron entre 48.6 y 62.6%, siendo de 47% en el estudio LuciA-15; los dos estudios que incorporaron pacientes con mutación en genes no BRCA1/2 las tasas de respuesta descendieron a 31-33%, grupo no significativo en el estudio LuciA-15. Todos los estudios coinciden en el beneficio en SLP que varía de 7.4 a 13.3 meses, siendo en el estudio LuciA-15 de 7.7 meses con un IC95% de 5.6 a 14.7 meses.

De los 10 estudios descriptos, 7 publicaron datos finales de SG, la mediana en ensayos randomizados fue de 19.3 meses, y en estudios de la vida real de 11.5 a 24.9 meses.

El dato llamativo del estudio LuciA-15 fue el hallazgo de una mediana de vrSG de 26.6 meses (IC95% 13.5-NA) superior a todo lo publicado a la fecha. Un subgrupo de particular interés son aquellos pacientes que no recibieron QT en el seno de la enfermedad metastásica previo al inicio de iPARP, de los 2 ensayos fase 3 solo el estudio OlympiAD demostró la relación directa entre el uso temprano de olaparib antes de utilizar QT y su beneficio en SG. La mediana de SG en 1^{ra} línea fue de 22.6 meses para olaparib versus 14.7 meses para QT (HR 0.54, IC95% 0.32-0.92), y 18.8 meses versus 17.2 meses en 2^{da} línea (HR 1.00, IC95% 0.72-1.40) para olaparib y QT, respectivamente. El estudio EMBRACA no demostró diferencias en SG (aunque si mejor pronóstico para la 1^{ra} línea) entre la rama de talazoparib versus QT tanto en 1^{ra} línea (27.8 versus 29.1 meses, HR 0.89 [IC95% 0.58-1.36], p 0.59) como en 2^{da}/3^{ra} líneas (15.0 versus 17.4 meses, HR 0.81 [IC95% 0.61-1.08], p 0.16), respectivamente. El estudio LuciA-15 analizó este subgrupo demostrando una excelente evolución en el subgrupo de pacientes *naïve* versus expuestos previamente a QT en el entorno avanzado, la mediana de vrSG fue de 32.1 meses (IC95% 27.0-NA) frente a 13.0 meses (IC95% 10.1-NA), respectivamente, con una p de 0.022. Este hallazgo es uno de los principales puntos a resaltar, reforzando el consejo de no usar quimioterapia sino hasta haber agotado todas las instancias de testeo de los pacientes candidatos a usar iPARP. Dentro de las *fortalezas* del estudio en esta línea de investigación y la revisión sistemática de evidencia generada a la fecha, cabe destacar se trabajó sobre una población sumamente infrecuente en la práctica diaria, se alcanzó un seguimiento a largo plazo (mediana: 18,0 meses) logrando evaluar la expectativa de vida bajo tratamiento con iPARP, se cubrieron múltiples objetivos de efectividad con resultados sólidos, se identificó secuencias de tratamiento poniendo de manifiesto la actitud de los

oncólogos frente a este perfil de pacientes, y finalmente, el análisis único no reportado por ningún otro ensayo clínico o estudio de vida real de sobrevida a la progresión del iPARP que demostró el mal pronóstico que cursan los pacientes en ese escenario. La principal *limitación* de nuestro estudio fue la escasa representación de pacientes (n: 3) con mutaciones somáticas de BRCA1/2 o mutaciones somáticas o germinales de genes no BRCA relacionados con la RRH. Esto pone de manifiesto la escasa indicación por parte del equipo tratante, la falta de credibilidad o evidencia publicada a la fecha, o las dificultades de acceso y costo a plataformas NGS somáticas en contexto de enfermedad metastásica. Nuestro análisis poblacional y el escaso número de testeos de NGS no nos permite emitir conclusiones respecto a la certeza sobre la frecuencia de mutaciones somáticas en este grupo de pacientes. De haberse encontrado estas mutaciones, habría sido necesario discutir su valor pronóstico y/o predictivo dentro de un comité de tumores multidisciplinario. Por lo tanto, el impacto esperado del estudio en este subgrupo de pacientes no se logró alcanzar.

Las guías de recomendaciones terapéuticas internacionales (ASCO, ESMO, NCCN, AGO, St. Gallen) para CMTN y CMM RE+/HER2-vo evolucionan constantemente debido a la innumerable cantidad de fármacos innovadores (y sus combinaciones) que demuestran beneficios en ensayos clínicos fase 2 y 3, logrando aprobación por parte de los entes regulatorios. A pesar de estos avances, los iPARP siguen siendo una de las principales herramientas terapéuticas para estos subgrupos de pacientes.

Hasta la fecha, seguimos enfrentando barreras que limitan su uso:

- a) *Barreras de selección a nivel local y regional*, el acceso al testeo de mutaciones germinales sigue siendo limitado debido a su alto costo.
- b) *Barreras de acceso a los iPARP*, a pesar de estar disponibles en el mercado, continúan siendo medicamentos de alto costo.
- c) *Barreras médicas*, la falta de convencimiento y experiencia de los oncólogos sobre el verdadero beneficio de estos fármacos, posiblemente asociada a su uso tardío en pacientes politratados con escasos beneficios, limita su aplicación.
- d) *Barreras institucionales*, la ausencia equipos multidisciplinarios y principalmente de CTM dentro de las instituciones que limita la posibilidad de discusión de potenciales pacientes.

9.1 Puntos destacados

- A la fecha, el testeo de gBRCA1/2 y gPALB2 a la primera recurrencia de un paciente con CM HER2-vo es mandatorio para definir la estrategia de tratamiento en 1^{ra} línea.
- en CMTN metastásico PD-L1 negativo / gBRCA1/2m o gPALB2m, los iPARP deberían considerarse como primera estrategia de tratamiento, incluso en pacientes con crisis visceral.
- en CM RE+/HER2-vo metastásico, la TE combinada con un iCDK4/6 sigue siendo el estándar de tratamiento en 1^{ra} línea, aún en pacientes con mutación gBRCA1/2 y gPALB2; en estos pacientes los iPARP deberían indicarse en 2^{da} línea.
- Actualmente la recomendación del uso de NGS somático multigenético por parte de las guías internacionales es débil, y limitada al contexto de instituciones que cuenten con CTM y experiencia en el área.
- Las guías de recomendaciones internacionales no describen “el perfil de paciente candidato a beneficiarse con un testeo NGS somático”. Esto es: a quién testear, cuándo testear, y con qué testeo?

10. Conclusiones

La línea de estudio precedente agrega evidencia importante y valiosa del tratamiento con iPARP en la práctica diaria, la identificación del perfil de pacientes que potencialmente se beneficiarán del tratamiento, el manejo de dosis, y pronóstico a la progresión del iPARP. Claramente el estudio refuerza los datos sólidos ya publicados en ensayos clínicos randomizados. Con los datos analizados de los ensayos clínicos y de la vida real publicados a la fecha, junto a los aportes del presente estudio LuciA-15, se puede afirmar que el mayor beneficio clínico de los iPARP en CMM HER2-vo se obtiene cuanto más temprano se utilizan en la secuencia de tratamiento, en pacientes que no recibieron QT para CMM y en lo posible distante de la QTbP previa. Su perfil de toxicidad previamente conocido requiere infrecuentemente la suspensión de tratamiento por efectos adversos, a pesar de la necesidad de ajuste de dosis en un porcentaje no despreciable de pacientes.

Las líneas de investigación futura deberían brindarnos las siguientes respuestas a los ininterrogantes actuales: a) identificar biomarcadores predictivos de respuesta a los

inhibidores de PARP más allá del *estado de los genes BRCA1/2 y PALB2*, b) clarificar cómo integrar estos agentes solos o combinados en el panorama del tratamiento del CMM y CM temprano, y c) identificar los diferentes mecanismos de resistencia por NGS (nuevos biomarcadores dinámicos), y desarrollar nuevas estrategias de tratamiento superadoras.

En el mientras tanto, la discusión caso a caso con un equipo multidisciplinario y en el ámbito de un comité de tumores moleculares es mandatoria.

11. Referencias

1. Sung H, Ferlay J, and Siegel IRL, *et al* (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA Cancer J Clin* 71(3) 209–249 <https://doi.org/10.3322/caac.21660> PMID: 33538338
2. Allemani C, Matsuda T, and DiCarlo V, *et al* (2018) Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries *Lancet* 391(10125) 1023–1075 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3) PMID: 29395269 PMCID: 5879496
3. Gudmundsdottir K and Ashworth A (2006) The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 25(43) 5864–5874 <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209874> PMID: 16998501
4. Hall JM, Lee MK, and Newman B, Mary-Claire King *et al*. Link age of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 *Science* 250, 1990 (4988) 1684–1689 <https://doi.org/10.1126/science.2270482> PMID: 2270482
5. Wooster R, Neuhausen SL, and Mangion J, *et al* (1994) Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2 , to chromosome 13q12-13 *Science* 265(5181) 2088–2090 <https://doi.org/10.1126/science.8091231> PMID: 8091231
6. Chen S and Parmigiani G (2007) Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance *JclinOncol* 25 (11) 1329–1333 <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066> PMID: 17416853 PMCID: 2267287

7. Giaquinto AN, Sung H, and Miller KD, et al (2022) Breast cancer statistics, 2022 CACancerJClin 72 (6) 524–541 <https://doi.org/10.3322/caac.21754> PMID: 36190501
8. Templeton AJ, Gonzalez LD, and Vera-Badillo FE, et al (2016) Interaction between hormonal receptor status ,age and survival in patients with BRCA1/2 germline mutations: a systematic review and meta-regression PLoS One 11(5) e0154789 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154789> PMID: 27149669 PMCID: 4858163
9. Ciccia A, Elledge SJ. The DNA damage response: making it safe to play with knives. Mol Cell 2010;40(2):179e 204.
10. Ceccaldi R, Rondinelli B, and D'Andrea AD (2016) Repair pathway choices and consequences at the double-strand break Trends Cell Biol 26 (1) 52-64 <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.009> PMCID: 4862604
11. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. N Engl J Med 2009;361(15):1475e85.
12. Helleday T (2011) The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings Mol Oncol 5 (4) 387–393 <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2011.07.001> PMID: 21821475 PMCID: 5528309
13. Pearl LH, Schierz AC, Ward SE, Al-Lazikani B, Pearl FMG. Therapeutic opportunities within the DNA damage response. Nat Rev Cancer 2015;15(3):166e80.
14. Truong LN, Li Y, Shi LZ, Hwang PY-H, He J, Wang H, et al. Microhomology-mediated end joining and homologous recombination share the initial end resection step to repair DNA double-strand breaks in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(19):7720e5.
15. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. Oncogene 2006;25(43):5864e74.
16. Yang H, Jeffrey PD, Miller J, Kinnucan E, Sun Y, Thoma NH, et al. BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2-DSS1-ssDNA structure. Science 2002;297(5588): 1837e48.
17. Lips, E.H.; Mulder, L.; Oonk, A.; E Van Der Kolk, L.; Hogervorst, F.B.L.; Imholz, A.L.T.; Wesseling, J.; Rodenhuis, S.; Nederlof, P.M. Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. Br. J. Cancer 2013, 108, 2172–2177.

18. Turner, N.; Tutt, A.; Ashworth, A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat. Rev. Cancer* 2004, 4, 814–819
19. Krishnakumar R and Kraus WL (2010) The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets *Mol Cell* 39 (1) 8–24
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.017> PMID: 20603072 PMCID: 2923840
20. Krijnenburg TA, Wang L, Zimmermann MT, et al. Genomic and Molecular Landscape of DNA Damage Repair Deficiency across The Cancer Genome Atlas. *Cell reports*. 2018;23(1):239-254.e236.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 365, 1687–1717. *Educ. Book* 2020, 40, 30–43.
22. Henry LN, Somerfield MR, and Dayao Z, et al (2022) Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update *J Clin Oncol* 27 JCO2201063
23. NCCN (2022) Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast Cancer Version 2.2022 [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf] Data accessed: 05/12/21
24. André, F.; Ciruelos, E.; Rubovszky, G.; Campone, M.; Loibl, S.; Rugo, H.S.; Iwata, H.; Conte, P.; Mayer, I.A.; Kaufman, B.; et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 1929–1940.
25. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Perez-Garcia J, Iwata H, Masuda N, Torregroza Otero M, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhou X, Karantza V, Pan W, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):217-226.
26. Litton, J.K.; Rugo, H.S.; Ettl, J.; Hurvitz, S.A.; Gonçalves, A.; Lee, K.-H.; Fehrenbacher, L.; Yerushalmi, R.; Mina, L.A.; Martin, M.; et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 753–763.
27. Sara A. Hurvitz, Anthony Gonçalves, Hope S. Rugo, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Lida A. Mina, Sami Diab, Joanne L. Blum, Jayeta Chakrabarti, Mohamed Elmeliegy, Liza Deannuntis, Eric Gauthier, Akos Czibere, Iulia Cristina

- Tudor, Ruben G.W. Quek, Jennifer K. Litton, Johannes Ettl. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *The Oncologist* 2019;24:1–12.
28. ME Robson, SA Im, E Senkus, B Xu, SM Domchek, N Masuda, S Delaloge, N Tung, A Armstrong, M Dymond, A Fielding, A Allen, P Conte. OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2023 May 01;184(xx)39-47
 29. Gelmon, Karen A. Timcheva, Constanta et al. Clinical effectiveness of olaparib monotherapy in germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: phase IIIb LUCY interim analysis. *European Journal of Cancer*, Volume 152, 68 - 77
 30. Gelmon KA, Fasching PA, and Couch FJ, et al (2021) Clinical effectiveness of olaparib monotherapy in germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: phase IIIb LUCY interim analysis *Eur J Cancer* 152 68–77 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.029> PMID: 34087573
 31. Loirat D, Dubois de la barre M, Thery JC, et al (2022) Phase IV study evaluating talazoparib in patients with locally advanced or metastatic negative HER2 breast cancer and a somatic or germline BRCA1/2 mutation (ViTAL) – Analysis of cohort 1 according to hormonal receptor status. Abstracts from the 45th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2022, Dec 6-10, 2022. Poster Session 4 [Internet] Available:
<https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/2022%20SABCS/SABCS%202022%20Abstract%20Report.pdf?ver=2022-12-08-111637-860>
 32. Loirat D, Dubois de la barre M, Villanueva C, et al (2022) Phase IV multicenter study evaluating RWE and the safety of talazoparib in patients with locally advanced or metastatic negative HER2 breast cancer and a BRCA1/2 mutation (ViTAL) - Cohort 2: patients treated according to the EMA. Abstracts from the 45th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2022, Dec 6-10, 2022. Poster Session 4 [Internet] Available:
<https://www.sabcs.org/Portals/SABCS2016/2022%20SABCS/SABCS%202022%20Abstract%20Report.pdf?ver=2022-12-08-111637-860>

33. Schwartzberg LS and Kiedrowski LA (2021) Olaparib in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer with a somatic BRCA2 mutation *Ther Adv Med Oncol* 13 175883592110069 <https://doi.org/10.1177/17588359211006962>
34. Wang X, Hu N, and Cui L, et al (2022) Durable disease-free survival in a patient with metastatic triple-negative breast cancer treated with olaparib monotherapy. *Curr Cancer Drug Targets* 22(6) 530–536 <https://doi.org/10.2174/1568009622666220214092207> PMID: 35156571 PMCID: 9906627
35. Mohammed Bin Rashid, Shaheenah Dawood et al. Use of PARPi among patients with advanced breast cancer: Results from a real-world Database. ESMO 2021 eposter display 313P.
36. Felipe Batalini, Russell Madison, Dean C. Pavlick, Ethan Sokol, Tamara Snow, Arjun Sondhi, Garrett M. Frampton, Colby Jenkins, Judy Ellen Garber, Gerburg M. Wulf, Jeffrey Michael Venstrom, Nadine M. Tung, Emily Castellanos, Alexa Betzig Schrock, and Kimberly McGregor. Analysis of real-world (RW) data for metastatic breast cancer (mBC) patients (pts) with somatic BRCA1/2 (sBRCA) or other homologous recombination (HR)-pathway gene mutations (muts) treated with PARP inhibitors (PARPi). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 10512-10512.
37. Tung NM, Robson ME, Ventz S, Santa-Maria CA, Nanda R, Marcom PK, Shah PD, Ballinger TJ, Yang ES, Vinayak S, Melisko M, Brufsky A, DeMeo M, Jenkins C, Domchek S, D'Andrea A, Lin NU, Hughes ME, Carey LA, Wagle N, Wulf GM, Krop IE, Wolff AC, Winer EP, Garber JE. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 20;38(36):4274-4282.
38. Gruber JJ, Afghahi A, Timms K, DeWees A, Gross W, Aushev VN, Wu HT, Balcioglu M, Sethi H, Scott D, Foran J, McMillan A, Ford JM, Telli ML. A phase II study of talazoparib monotherapy in patients with wild-type BRCA1 and BRCA2 with a mutation in other homologous recombination genes. *Nat Cancer*. 2022 Oct;3(10):1181-1191.
39. Principe K, Nichols T, and Patel G, et al (2021) Germline testing in community oncology patients with somatic BRCA1/2 mutations *J Clin Oncol* 39(15_suppl) 1523

40. NCCN (2022) Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast Cancer Version 2.2022 [https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf] Data accessed: 05/12/21
41. Valenza C, Trapani D, Gandini S, Sposetti C, Boscolo Bielo L, Marra A, Giarratano T, Favero D, Cortesi L, Moscetti L, Pistelli M, Berardi R, Zambelli A, Lambertini M, Del Mastro L, Guarneri V, Vernieri C, Curigliano G. Platinum-based chemotherapy and PARP inhibitors for patients with a germline BRCA pathogenic variant and advanced breast cancer (LATER-BC): retrospective multicentric analysis of post-progression treatments. *Eur J Cancer*. 2023 Jun 20;190:112944. doi: 10.1016/j.ejca.2023.112944. Epub ahead of print. PMID: 37437366.
42. Henry LN, Somerfield MR, and Dayao Z, et al (2022) Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update *J Clin Oncol* 27 JCO2201063
43. André F, Bachelot T, and Commo F, et al (2014) Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER) *Lancet Oncol* 15(3) 267–274
44. Condorelli R, Mosele F, and Verret B, et al (2019) Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT) *Ann Oncol* 30(3) 365–373
45. Henry LN, Somerfield MR, and Dayao Z, et al (2022) Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update *J Clin Oncol* 27 JCO2201063
46. Andre F, Goncalves A, and Filleron T, et al (2021) Clinical utility of genomic profiling in patients with metastatic breast cancer: results of a randomized trial The 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium (San Antonio)
47. Hlevnjak M, Schulze M, and Elgaafary S, et al (2021) CATCH: a prospective precision oncology trial in metastatic breast cancer *JCO Precis Oncol* 5 676–686
48. Massard C, Michiels S, and Féré C, et al (2017) High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial *Cancer Discov* 7(6) 586–595
49. Henry LN, Somerfield MR, and Dayao Z, et al (2022) Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update *J Clin Oncol* 27 JCO2201063

50. Cardoso F, Costa A, and Norton L, et al (2014) ESO-ESMO2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC2) Ann Oncol 25(10) 1871–1888
51. US Food and Drug Administration (2020) FoundationOne® CDx [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019S017A.pdf]
52. Litton JK, Hurvitz SA, and Mina LA, et al (2020) Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2- negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial Ann Oncol 31(11) 1526–1535