



ELSEVIER

Farmacia  
**HOSPITALARIA**

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

[www.elsevier.es/farmaciahospitalaria](http://www.elsevier.es/farmaciahospitalaria)



Original

## [Artículo traducido] Uso fuera de indicación de olaparib en localizaciones tumorales poco frecuentes en pacientes con genes alterados de la recombinación homóloga

Héctor Carlos García-Díaz<sup>a,\*</sup>, María Larrosa-García<sup>a</sup>, Javier Gómez-Alonso<sup>a</sup>, Mara Cruellas<sup>b</sup>, Enriqueta Felip<sup>b</sup>, Teresa Macarulla<sup>b</sup>, Anna Farriols<sup>a</sup> y María J. Carreras<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Pharmacy, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Medical Oncology Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, Spain

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de diciembre de 2024

Aceptado el 18 de febrero de 2025

On-line el xxxx

Palabras clave:

Olaparib

Uso off-label

Deficiencia en recombinación homóloga

Mutaciones BRCA

Tumores neuroendocrinos

Neoplasias del tracto gastrointestinal

### R E S U M E N

**Objetivo:** describir la efectividad y seguridad de las indicaciones *off-label* de olaparib en pacientes con genes de recombinación homóloga alterados y tumores sólidos diferentes a los autorizados.

**Método:** se trata de un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo que incluye a pacientes tratados con olaparib para uso *off-label*. Las principales variables fueron las características de los pacientes, las terapias previas, la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y los efectos adversos.

**Resultados:** se incluyeron un total de 6 pacientes. Todos los pacientes tenían metástasis y recibieron 3 o más líneas de tratamiento previo. Las localizaciones tumorales primarias y las mutaciones fueron colangiocarcinoma intrahepático mutado en *partner and localizer of BRCA2 (PALB2)*, adenocarcinoma pulmonar de células no pequeñas mutado en ataxia telangiectasia (*ATM*), cáncer colorrectal con mutación somática en el *breast cancer protein 2 (sBRCA2)*, tumor neuroendocrino de mama con mutación germinal en *BRCA2 (gBRCA2)*, ampuloma con mutación *gBRCA2* y tumor neuroendocrino pancreático *gBRCA2*. Al final del estudio, un paciente seguía recibiendo olaparib y presentaba más de 25 meses de respuesta estable sostenida a la enfermedad. No se observaron nuevas toxicidades además de las incluidas en la información del producto.

**Conclusiones:** existen pocos estudios publicados sobre el uso de olaparib en pacientes que albergan variantes patogénicas distintas del *breast cancer gene*, como *PALB2* y *ATM*, y afecciones distintas de las autorizadas, como tracto digestivo, neuroendocrino y pulmón. Se necesitan más investigaciones para evaluar la eficacia de olaparib en estos pacientes.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Off-label use of olaparib in uncommon tumor locations in patients with impaired homologous recombination genes

#### A B S T R A C T

**Objective:** To describe the effectiveness and safety of olaparib off-label indications in patients with impaired homologous recombination genes and solid tumors different than those authorized.

**Methods:** A single-center, observational and retrospective study including patients treated with olaparib for off-label use. The main variables were patient characteristics, prior therapies, response to therapy, progression-free survival, overall survival and adverse events.

**Results:** A total of 6 patients were included. All patients had metastases and received 3 or more lines of prior treatment. The primary tumor locations and mutations were partner and localizer of *BRCA2 (PALB2)* intrahepatic cholangiocarcinoma, ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) non-small cell lung adenocarcinoma, somatic breast cancer gene (*sBRCA2*) colorectal cancer, germinal breast cancer gene 2 (*gBRCA2*) breast neuroendocrine tumor, *gBRCA2* ampullary cancer and *gBRCA2* pancreatic neuroendocrine tumor. At the end of the study, one patient

Keywords:

Olaparib

Off-label use

Homologous recombination deficiency

BRCA mutations

Neuroendocrine tumors

Digestive system neoplasms

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.02.010>.

\* Autor para correspondencia: Department of Pharmacy, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Passeig Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain.

Correo electrónico: [hectorvhebron@gmail.com](mailto:hectorvhebron@gmail.com) (H. C. García-Díaz).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.04.005>

1130-6343/© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: García-Díaz HC, et al. [Artículo traducido] Uso fuera de indicación de olaparib en localizaciones tumorales poco frecuentes en pacientes con genes alterados de la recombinación homóloga. Farmacia Hospitalaria. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.04.005>

was still receiving olaparib showing more than 25 months of sustained stable disease response. No novel toxicities were observed besides those included in the product information.

**Conclusions:** There is limited published evidence on the use of olaparib in patients harboring pathogenic variants other than breast cancer genes, like *PALB2* and *ATM* and conditions different than those authorized such as digestive tract, neuroendocrine and lung tumors. Further research is to assess the efficacy of olaparib in these patients. © 2025 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La recombinación homóloga (HR, por sus siglas en inglés) es uno de los mecanismos de reparación de daños en el ácido desoxirribonucleico (ADN), responsable específicamente de reparar roturas en la doble hélice. Dicho proceso está regulado por una serie de genes, siendo los más conocidos el gen del cáncer de mama 1 (*BRCA1*) y el gen del cáncer de mama 2 (*BRCA2*). No obstante, existen otros genes implicados en la HR, tales como el gen mutado en la ataxia telangiectasia (*ATM*); el gen productor de la proteína asociada a *BRCA2* (*PALB2*); el gen de anemia de Fanconi del grupo de complementación A (*FANCA*); la histona desacetilasa 2 (*HDAC2*), y la cinasa de punto de control 2 (*CHEK2*). Cuando estos genes relacionados con la HR (HRRg, por sus siglas en inglés) están dañados, se pueden detectar y emplear como predictores de respuesta a algunos tipos de terapias, como aquellas basadas en agentes de reticulación del ADN, como el cisplatino o el carboplatino, que pueden eliminar las células tumorales dañando su ADN e impidiendo su división. Además, cuando la HR está dañada, la enzima poliadenosín difosfato (ADP)-ribosa-polimerasa (PARP) actúa como mecanismo de reparación alternativo. De este modo, cuando la PARP es inhibida *in vitro*, se induce la apoptosis celular de manera condicionada a la presencia de alguna deficiencia en los HRRg<sup>1</sup>. Olaparib es el primer inhibidor de PARP (PARPi) aprobado, y actualmente está indicado para el cáncer de ovario con mutación somática (s) o germinal (g) en *BRCA1/2*, así como para el cáncer de mama con mutación *gBRCA1/2*; el cáncer de páncreas con mutación *gBRCA1/2*; el cáncer de próstata con mutación somática o germinal en *BRCA1/2*; y el cáncer de endometrio con reparación de desajustes (*mismatch repair*) competente<sup>2</sup>. Cabe mencionar que se han investigado otras indicaciones no autorizadas en diferentes localizaciones, en un ensayo clínico tipo *basket*<sup>3</sup>. Otro estudio analizó el uso innovador de olaparib en mutaciones en genes relacionados con la HR diferentes al *BRCA*, como el gen *PALB2* o *ATM*<sup>4</sup>. El objetivo del presente estudio es describir la eficacia y seguridad del uso de olaparib fuera de indicación.

## Métodos

Se realizó un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo. Los criterios de inclusión fueron haber recibido olaparib fuera de indicación para tumores que no fueran de ovario, mama, próstata o páncreas. Se excluyó a los pacientes evaluados para recibir tratamiento para el cáncer de ovario, mama, próstata o páncreas que hubieran recibido terapia previa con PARPi en el contexto de un ensayo clínico. Asimismo, se excluyó a los pacientes pediátricos. En nuestro centro, el proceso de toma de decisiones sobre la administración de tratamientos fuera de indicación se inicia previa solicitud por parte del facultativo al servicio de farmacia. Así, el farmacéutico oncológico elabora un informe en el que se detalla la evidencia disponible en la literatura científica respaldando el uso de olaparib, indicando su coste económico según la duración prevista del tratamiento en cada paciente. Posteriormente, el informe es evaluado por una comisión para el uso especial de fármacos, compuesta por farmacólogos clínicos, oncólogos médicos, internistas y farmacéuticos, en representación de la dirección del hospital. El tratamiento se aprueba en función de la idoneidad de administrar olaparib fuera de indicación, teniendo en cuenta factores clínicos como

el tipo de tumor, el perfil molecular y los tratamientos previos. Aun cuando el uso del fármaco esté autorizado, la comisión para el uso especial de fármacos considerará que su uso está fuera de indicación cuando este aún no ha sido aprobado por las autoridades sanitarias de Cataluña, lo cual explica el elevado número de pacientes que no cumplía los criterios de inclusión, según la base de datos del servicio de farmacia (fig. 1).

En el periodo de análisis, se incluyó a aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con olaparib entre junio de 2019 y abril de 2022. Se recogieron datos de seguimiento hasta octubre de 2024. Se revisaron las siguientes variables: edad, sexo, localización del tumor primario, presencia de metástasis, carga mutacional del tumor (TMB), estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), historial de tratamientos, tiempo transcurrido entre la última terapia con platino y olaparib, mejor respuesta a terapia con platino, efectos secundarios y alteraciones analíticas. La TMB se calculó como el número de variantes no sinónimas detectadas y validadas por megabase, en la muestra analizada mediante secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) dirigida al panel de genes relacionados con el cáncer. Tras realizar la validación interna de nuestra prueba Illumina<sup>®</sup>, se estableció un valor de corte de  $\geq 13$  Muts/Mb para indicar una TMB alta (equivalente a 10 Muts/Mb en la prueba FoundationOne CDx<sup>®</sup>). La respuesta, evaluada mediante pruebas de imagen, se determinó siguiendo los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v.1.1)<sup>5</sup>. La supervivencia libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia con olaparib y la evidencia clínica y radiológica documentada de progresión de la enfermedad. La supervivencia global (SG) se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio de la terapia con olaparib y la fecha de fallecimiento. Los eventos adversos (EA) se evaluaron conforme a los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) v5.0<sup>6</sup>. Se extrajeron datos de la historia clínica electrónica (SAP<sup>®</sup>) de los pacientes, así como del programa de dispensación para pacientes ambulatorios (Silicon<sup>®</sup>). Las variables cualitativas se presentan como proporciones. El análisis estadístico se realizó empleando métodos descriptivos, debido al pequeño tamaño de la muestra y la naturaleza exploratoria del estudio.

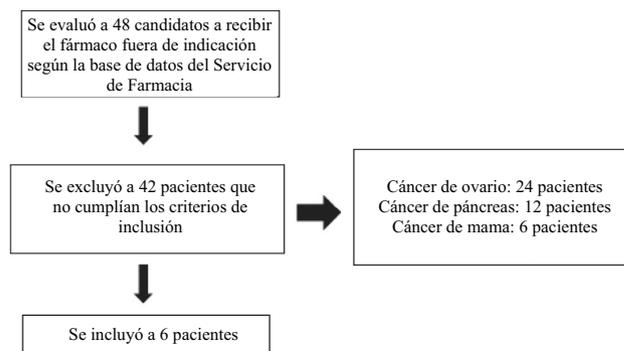


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

**Resultados**

Tras revisar las peticiones para el uso fuera de indicación de olaparib en nuestro centro, se incluyó a 5 mujeres y a un hombre. Se excluyeron 42 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión, por presentar tumores dentro de la indicación terapéutica, como tumores de ovario, mama o páncreas, que no estaban sujetos a análisis. No se excluyó posteriormente a ninguno de los pacientes. Se administró olaparib a aquellos pacientes con evidencia de la presencia de al menos un HRRg mutado o ante la ausencia de tratamientos estándar alternativos, y tras haber recibido 3 o más líneas previas de tratamiento.

Las localizaciones y mutaciones del tumor primario fueron: colangiocarcinoma intrahepático con la variante patogénica (VP) *gPALB2* (paciente 1); adenocarcinoma pulmonar no microcítico con VP *ATM* (paciente 2); cáncer colorrectal *wild-type* con el gen homólogo B1 del oncogén vírico del sarcoma murino v-Raf (BRAF) *wild-type* (paciente 3); tumor neuroendocrino de mama con VP *gBRCA2* (paciente 4); carcinoma ampular con VP *BRCA2* (paciente 5); y tumor neuroendocrino de páncreas con VP *gBRCA2* (paciente 6). La mayoría de los genes HRR presentaban una mutación germinal, a excepción de un paciente, que tenía una mutación somática, y otro en el que no se determinó el tipo de mutación. Se realizó la prueba FoundationOne CDx® a 2 de los 6 pacientes, mientras que los 3 restantes fueron analizados con la prueba Illumina®. Se observó una TMB alta en 2 de los pacientes y baja en los otros 3. No se detectó deficiencia de recombinación homóloga (HRD, por sus siglas en inglés), excepto en el paciente 3, en el que la prueba de detección de focos nucleares de la proteína RAD51 fue negativa.

La totalidad de los pacientes presentaban metástasis y habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento. Anteriormente a la terapia con olaparib, 3 pacientes habían recibido tratamiento en el contexto de un ensayo clínico. En la mayoría de los pacientes, la dosis inicial de tratamiento fue un comprimido de 300 mg cada 12 h (5/6), frente a uno de los pacientes, que inició tratamiento con una cápsula de 400 mg cada 12 horas. Los pacientes mostraron la siguiente respuesta a la última línea de quimioterapia con platino: respuesta parcial (RP) 2/6; enfermedad estable (ES) 2/6; y progresión de enfermedad (PE) 2/6. Con respecto a la terapia con olaparib, la mejor respuesta global en 3 pacientes fue ES, mientras que los otros 3 desarrollaron PE. Entre los pacientes que no respondieron al tratamiento con olaparib, 2/3 (pacientes 3 y 5) habían presentado anteriormente PE tras la terapia con platino, mientras que 1/3 (paciente 4) había mostrado RP al tratamiento anterior con platino. Al corte de datos, un paciente seguía recibiendo olaparib, habiendo mantenido ES durante más de 25 meses (tabla 1).

Se comunicaron EA de cualquier grado en 4/6 pacientes, sin que ninguno alcanzara el G3 o superior. Los EA comunicados fueron: astenia G1 (2/6) y G2 (1/6); anemia G1 (1/6) y G2 (1/6), náuseas y vómitos G1 (1/6) y G2 (1/6) y mucositis G2 (1/6). Se requirió una interrupción de la dosis debido a efectos adversos y una reducción temporal de la dosis a 300 mg/12 h durante 6 días y un día de descanso por semana.

**Discusión**

En el presente estudio, analizamos los resultados clínicos de pacientes que recibieron terapia con olaparib para localizaciones y mutaciones tumorales poco comunes. La falta de respuesta a terapia previa con platino se asoció a peores resultados (pacientes 3 y 5).

Los tumores con deficiencias en HR, como mutaciones en *BRCA*, suelen mostrar sensibilidad tanto a terapias con platino como a PARPi, aunque las mutaciones secundarias que reparan la mutación *BRCA1/2* pueden inducir resistencia a tratamiento<sup>7,8</sup>. Aun así, algunos pacientes resistentes a terapia con platino siguen respondiendo a los PARPi, lo que evidencia la complejidad de la relación entre la sensibilidad al platino y la eficacia de los PARPi<sup>9,10</sup>.

**Tabla 1**  
 Características de los pacientes.

Identificación de los pacientes	Sexo y fecha de nacimiento/edad	Localización del tumor primario	Mutación en HR	Estado mutacional	Otras mutaciones mutacionales	Carga mutacional del tumor	ECOG al inicio del tratamiento	Terapias previas (número total de líneas de tratamiento)	Tiempo desde la última terapia con platino y olaparib (meses)	Mejor respuesta a la última terapia con platino	Mejor respuesta a olaparib	SLP (meses)	SG (meses)	Tras terapia
1	F/60s	IHC	<i>PALB2 R753<sup>b</sup></i>	g-m	<i>SE3B1 K700E</i> <i>PIK3CA L452_C460del</i>	N/A	1	GC, Cape and GC (3)	3	ES	ES	3,4	4,1	N/A
2	F/70s	CPNM	<i>ATM Q2210fs</i>	N/A	Amplificación deMYC <i>TP53 R213<sup>b</sup></i> <i>(somatic)</i> <i>POLE V411L</i>	Baja (4 mut/mb)	1	Cis/Pem, Nivo, Doce/Nint y Pembro <sup>a</sup> (4)	31	SD	SD	5,6	10,2	CP
3	M/20s	CRC	<i>BRCA2 E2981*</i>	s-m		Alta (442,6 mut/mb)	1	FOLFOX + Pani, and FA (3)	4	PD	PD	1,4	1,8	Pembro
4	F/40s	NEBC	<i>BRCA2 S1982fs</i>	g-m	N/A	Baja (4,5 mut/mb)	1	CE, Trip/Letr/Ribo, CE y CP (4)	2	RP	EP	1,3	5,4	CP
5	F/60s	Carcinoma ampular	<i>BRCA2 S1968<sup>b</sup></i>	N/A	<i>HER2 p.S310F</i> <i>SMAD4a</i>	Alta (13 mut/mb)	1	GC, FOLFOX y T-DXd <sup>a</sup> (3)	6	EP	EP	1,1	3,7	N/A
6	M/60s	PNET	<i>BRCA2 IVS17-1G &gt; C</i>	g-m	N/A	Baja (2,2 mut/mb)	1	STZ/5-FU, ECubectedin <sup>a</sup> , y CE (3)	1	RP	ES	N/A <sup>b</sup>	N/A <sup>b</sup>	N/A

ATM: ataxia telangiectasia mutada; BRCA2: proteína 2 del cáncer de mama; Cape: capecitabina; CRC: cáncer colorrectal; CE: cisplatino/pemetrexed; Cis/Pem: cisplatino/pemetrexed; CMNE: cáncer neuroendocrino de mama; CP: carboplatino/paclitaxel; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; Doce/nint: docetaxel/nintedanib; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ES: enfermedad estable; EP: enfermedad progresiva; F: femenino; FA: FOLFIRI/afibbercept; FOLFOX: fluorouracilo/folinato cálcico/oxaliplatino; GC: gemcitabina/gsplatino; g-m: con mutación en la línea germinal; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR: recombinación homóloga; IHC: colangiocarcinoma intrahepático; M: masculino; MYC: oncogén de mielocitomatosis; N/A: no aplicable; NET: tumor neuroendocrino pancreático; Nivo: nivolumab; PALB2: proteína asociada a BRCA2; Pani: panitumumab; pembro: pembrolizumab; PNET: subunidad libre de progresión; catalítica p110α de la fosfatidilinositol-3-quinasa; POLE: Subunidad catalítica épsilon de la ADN polimerasa; RP: respuesta parcial; SF3B1: subunidad 1 del factor de empalme 3b; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; s-m: con mutación somática; SMAD4a: dominio de motivo alfa estéril que contiene 4A; STZ/5-FU: estreptozocina/5-fluorouracilo; TP53: proteína tumoral p53; T-DXd: trastuzumab-deruxtecan; Trip/Letr/Ribo: triptorelina/letrozol/ribociclib.

<sup>a</sup> En el contexto de los ensayos clínicos.  
<sup>b</sup> El paciente continúa en tratamiento, por lo que no se puede calcular la SLP ni la SG.

En 2015, Kauffman et al. realizaron un estudio tipo *basket* para evaluar el uso de olaparib en pacientes con la mutación germinal *BRCA1/2* en diferentes localizaciones. Aunque la mayoría de los pacientes habían recibido un diagnóstico de cáncer de ovario, mama, páncreas o próstata, también existía un grupo de 12 pacientes con tumores del conducto biliar (4), pulmón (3), vejiga (2), colorrectal (1), esófago (1) y útero (1). El 58,3% de pacientes de este último grupo mantuvo ES durante más de 8 meses<sup>3</sup>. El mismo año, Mateo et al. evaluaron el uso de olaparib en el cáncer de próstata metastásico con defectos en DDR, con mutaciones en otros genes distintos a *BRCA*. De los 49 pacientes evaluados, 16 mostraron respuesta, presentando el 88% de ellos mutaciones en HRRg, concretamente, en *BRCA*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA* y *HDAC2*<sup>4</sup>.

La inhibición de PARP podría ser efectiva en tumores con mutaciones en otros HRRg, en localizaciones tumorales para los que este tratamiento aún no ha sido aprobado o documentado. Nuestro programa de ensayos clínicos a gran escala nos permitió realizar el cribado de un panel de genes en pacientes para los que no existían alternativas terapéuticas, con el objeto de detectar VP en genes relacionados con la HR que se puedan tratar con terapia dirigida, en el contexto de un ensayo clínico o de uso fuera de indicación. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el uso de olaparib en el cáncer de ovario, mama, próstata, páncreas y endometrio<sup>2</sup>. No se observaron señales de seguridad diferentes a las incluidas en la ficha técnica del producto.

En un estudio en 13.599 pacientes, el colangiocarcinoma fue el tipo de tumor más común con alteraciones en *PALB2*<sup>11</sup>, y varios casos con mutaciones en *BRCA* mostraron respuesta a la terapia PARPi. Dicha respuesta incluye respuestas parciales y remisiones a largo plazo, lo que sugiere que los pacientes con mutaciones en *BRCA2* podrían beneficiarse de la terapia con PARPi, especialmente cuando se administra en combinación con tratamientos como pembrolizumab<sup>12-16</sup>. Este es el primer estudio realizado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con olaparib en pacientes con colangiocarcinoma intrahepático con mutación en *PALB2*.

Se han obtenido resultados clínicos contradictorios relacionados con el uso de PARPi en tumores con mutaciones en *ATM*<sup>17</sup>. Así, mientras que en el estudio PROfound<sup>18</sup> se observaron beneficios de olaparib en el cáncer de próstata con mutaciones en *ATM*, *BRCA1* o *BRCA2*, en otros estudios como JAVELIN *BRCA/ATM*<sup>19</sup>, se obtuvieron resultados clínicos deficientes en los tumores con mutaciones en *ATM*, lo que derivó en la interrupción anticipada del estudio debido a las bajas tasas de respuesta<sup>20,21</sup>.

La mala respuesta del paciente 3 al tratamiento podría deberse a una mutación en el gen que produce la proteína tumoral somática p53 (*TP53*), que está relacionado con la resistencia a los PARPi, así como a una alteración en la subunidad catalítica épsilon de la ADN polimerasa (*POLE*), que provoca una elevada carga tumoral<sup>22</sup>. Las mutaciones en el gen *TP53* resultan en una sobreexpresión de *RAD51*, reduciendo con ello la sensibilidad a los PARPi, al permitir vías alternativas de reparación del ADN<sup>23</sup>. Aunque las alteraciones en el gen *POLE* suelen aumentar la sensibilidad a inmunoterapia<sup>24</sup>, el paciente no respondió a terapia con pembrolizumab, probablemente debido al avanzado estado de su enfermedad.

Con respecto a la cohorte de carcinoma ampular, el 18% de los pacientes albergaba mutaciones patogénicas en *BRCA2*, *ATM*, *RAD50*, así como en la MutY ADN glicosilasa<sup>25</sup>. Sin embargo, no existe evidencia sobre los resultados clínicos de la terapia PARPi en pacientes con este tipo de tumores. Un ensayo clínico en el que se evaluó el uso de rucaparib en tumores con deficiencias en HR, entre los que se incluía el carcinoma ampular, fue interrumpido debido a un cambio en las prioridades en el desarrollo de fármacos<sup>26</sup>.

En línea con la magnífica respuesta mostrada por el paciente 6, en un estudio de caso reciente se observó una respuesta de 17 meses a terapia de mantenimiento con olaparib, en un paciente con NET con *gBRCA2* (Ki67 62%), tras recibir inmunoterapia combinada con quimioterapia

con platino<sup>27</sup>. Otro paciente con un tumor neuroendocrino pulmonar metastásico con mutación en la cinasa 12 dependiente de ciclina mostró una respuesta parcial durante 5 meses al tratamiento con olaparib en combinación con paclitaxel, como tercera línea de tratamiento.

Las limitaciones del estudio son las inherentes a cualquier estudio retrospectivo individual observacional. Otra limitación es el pequeño tamaño de la muestra: 6 pacientes con características heterogéneas, tanto en términos de ubicación del tumor como de mutaciones. Todos los pacientes presentaban enfermedad metastásica y habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento, lo que podría influir en la respuesta al tratamiento con olaparib, ya que los pacientes que han recibido muchas líneas previas de tratamiento suelen presentar enfermedades más resistentes. Además, solo 2 de los 6 pacientes mostraron respuesta parcial a terapia previa con platino. Aunque existen casos en la literatura en los que la respuesta a tratamiento con PARPi era independiente de la respuesta previa a la terapia con platino, esta no es la tónica general.

Únicamente existe evidencia sobre los efectos del olaparib y de PARPi en tumores con mutaciones en el gen *BRCA*, por lo que se desconocen sus efectos en tumores con mutaciones en otros genes, como *PALB2* y *ATM*, y en otras localizaciones, como el tubo digestivo, el sistema neuroendocrino y el pulmón. En el presente estudio, describimos el uso de olaparib fuera de indicación en 6 pacientes con mutaciones en genes relacionados con la HR, en localizaciones tumorales poco frecuentes. Los resultados obtenidos muestran una seguridad adecuada, similar a la observada en estudios anteriores, lo que abre la vía a futuras investigaciones sobre la eficacia y seguridad de olaparib en pacientes con HRRg mutado en nuevos sitios tumorales.

## Aportación a la literatura científica

Este estudio analiza el uso de olaparib en tumores con mutaciones en HRRg diferentes a las variantes *BRCA* y a las localizaciones tumorales para las que esta terapia ha sido autorizada.

Los resultados obtenidos pueden facilitar la evaluación de los efectos del olaparib en estos pacientes por parte de los farmacéuticos clínicos y los oncólogos médicos, teniendo en cuenta la respuesta a terapia con platino, las mutaciones o las líneas de tratamiento recibidas.

## Responsabilidades éticas

El estudio se realizó con ajuste a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital Universitari Vall d'Hebron, con el código EOM (AG) 057/2024 (6338), con exención de la obligación de obtener consentimiento informado, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio.

## Financiación

Los autores declaran que el presente proyecto no recibió financiación. El tratamiento y las pruebas realizadas a los pacientes fueron financiadas por el Servicio Catalán de Salud.

## Conflicto de intereses

Héctor Carlos García-Díaz es consultor de Daiichi Sankyo. Mara Cruellas ha sido ponente invitada en Roche, Novartis; tasas de congreso, desplazamiento y alojamiento financiadas por Lilly, Palex Medical. Enriqueta Felip es miembro del consejo consultor de Abbvie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Beigene, BMS, Eli Lilly, F. Hoffmann-La Roche, Gilead, GSK, Janssen, Merck Serono, MSD, Novartis, Peptomyc, Pfizer, Regeneron, Sanofi, Takeda, Daiichi Sankyo; Junta Directiva: Grifols; asistencia a reuniones y viajes patrocinados por AstraZeneca, Janssen, Roche. Teresa Macarulla es consultor o asesor en: Amgen, Servier, Incyte, Sanofi, AstraZeneca, Taiho, Celgene, Eisai. Financiación del estudio: Celgene, AstraZeneca, BeiGene, Incyte.

Ponencias patrocinadas: AstraZeneca, Incyte, Servier, Roche, Eisai. Maria J Carreas ha actuado como ponente invitado y participado en consejos consultivos o recibido financiación para desplazamiento de Boehringer Ingelheim, Ipsen Pharma, Lilly, and Roche. El resto de autores no tiene nada que declarar.

### Presentaciones anteriores

Este trabajo fue presentado parcialmente en una comunicación oral en el Simposio Internacional de Especialistas en Farmacia Oncológica en marzo de 2023 en Sevilla (España).

### Declaración de contribución de autoría CRediT

**Héctor Carlos García-Díaz:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Formal analysis, Conceptualization. **María Larrosa-García:** Validation, Investigation, Conceptualization. **Javier Gómez-Alonso:** Validation, Investigation. **Mara Cruellas:** Validation, Supervision. **Enriqueta Felip:** Validation, Supervision. **Teresa Macarulla:** Validation, Supervision. **Anna Farriols:** Validation, Supervision. **Maria J. Carreras:** Validation, Supervision, Investigation, Conceptualization.

### Bibliografía

- O'Sullivan Coyne G, Karlovich C, Wilsker D, Voth AR, Parchment RE, Chen AP, et al. PARP inhibitor applicability: detailed assays for homologous recombination repair pathway components. *Onco Targets Ther.* 2022;15:165–80.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Lynparza-epar-product-information\_en. [Internet]. Amsterdam (Netherlands): European Medicines Agency; 2024 [consultado 23 Ene 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_en.pdf).
- Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244–50.
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697–708.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228–47.
- U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Cancer Institute; 2017. [consultado 12 Mar 2024]. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
- Fong PC, Yap TA, Boss DS, Carden CP, Mergui-Roelvink M, Gourley C, et al. Poly (ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2512–9.
- Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet.* 2010;376(9737):235–44.
- Wu Y, Xu S, Cheng S, Yang J, Wang Y. Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):6.
- Coleman RL, Sill MW, Bell-McGuinn K, Aghajanian C, Gray HJ, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of the potent, highly selective PARP inhibitor veliparib in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer in patients who carry a germline BRCA1 or BRCA2 mutation – an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):386–91.
- Gheeya JS, Goswamy R, Garmezay B, Piliie PG, Wang W, Lee S, et al. 77P clinical characteristics and therapeutic implications of PALB2 variants in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2020;31(S4):S270.
- Cheng Y, Zhang J, Qin SK, Hua HQ. Treatment with olaparib monotherapy for BRCA2-mutated refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. *Onco Targets Ther.* 2018;11:5957–62.
- Zhou T, Mahn R, Möhring C, Sadeghfar F, Meyer C, Toma M, et al. Case report: Sustained complete remission on combination therapy with olaparib and pembrolizumab in BRCA2-mutated and PD-L1-positive metastatic cholangiocarcinoma after platinum derivate. *Front Oncol.* 2022;12:933–43.
- Li W, Ma Z, Fu X, Hao Z, Shang H, Shi J, et al. Olaparib effectively treats local recurrence of extrahepatic cholangiocarcinoma in a patient harboring a BRCA2-inactivating mutation: a case report. *Ann Transl Med.* 2021;9(18):1487.
- Su YL, Ng CT, Jan YH, Hsieh YL, Wu CL, Tan KT. Remarkable response to olaparib in a patient with combined hepatocellular-cholangiocarcinoma harboring a biallelic BRCA2 mutation. *Onco Targets Ther.* 2021;14:3895–901.
- Serra-Camprubí Q, Verdguer H, Oliveros W, Lupión-García N, Llop-Guevara A, Molina C, et al. Human metastatic cholangiocarcinoma patient-derived xenografts and tumoroids for preclinical drug evaluation. *Clin Cancer Res.* 2023;29(2):432–45.
- Parvin S, Akter J, Takenobu H, Katai Y, Satoh S, Okada R, et al. ATM depletion induces proteasomal degradation of FANCD2 and sensitizes neuroblastoma cells to PARP inhibitors. *BMC Cancer.* 2023;23(1):313.
- de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091–102.
- Schram AM, Colombo N, Arrowsmith E, Narayan V, Yonemori K, Scambia G, et al. Avelumab plus talazoparib in patients with BRCA1/2- or ATM-altered advanced solid tumors: results from JAVELIN BRCA/ATM, an open-label, multicenter, phase 2b, tumor-agnostic trial. *JAMA Oncol.* 2023;9:29–39.
- Fennell DA, Porter C, Lester J, Danson S, Blackhall F, Nicolson M, et al. Olaparib maintenance versus placebo monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (PIN): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *EClinicalMedicine.* 2022;52:101595.
- Joris S, Denys H, Collignon J, Rasschaert M, T'Kint de Roodenbeke D, Duhoux FP, et al. Efficacy of olaparib in advanced cancers with germline or somatic mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and ATM, a Belgian Precision tumor-agnostic phase II study. *ESMO Open.* 2023;8(6):102041.
- Arias-Lopez C, Lazaro-Trueba I, Kerr P, Lord CJ, Dexter T, Iravani M, et al. p53 modulates homologous recombination by transcriptional regulation of the RAD51 gene. *EMBO Rep.* 2006;7(2):219–24.
- Martin RW, Orelli BJ, Yamazoe M, Minn AJ, Takeda S, Bishop DK. RAD51 up-regulation bypasses BRCA1 function and is a common feature of BRCA1-deficient breast tumors. *Cancer Res.* 2007;67(20):9658–65.
- Bikhchandani M, Amersi F, Hendifar A, Gangi A, Osipov A, Zaghiyan K, et al. POLE-mutant colon cancer treated with PD-1 blockade showing clearance of circulating tumor DNA and prolonged disease-free interval. *Genes (Basel).* 2023;14(5):1054.
- Wong W, Lowery MA, Berger MF, Kemel Y, Taylor B, Zehir A, et al. Ampullary cancer: evaluation of somatic and germline genetic alterations and association with clinical outcomes. *Cancer.* 2019;125(9):1441–8.
- ClinicalTrials.gov. A study to evaluate rucaparib in participants with solid tumors and with deleterious mutations in HRR genes (LODESTAR). [Internet]. Bethesda (MD): U. S. National Library of Medicine; 2023. [consultado 12 Mar 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04171700>.
- Keane F, Bajwa R, Selenica P, Park W, Roehrl MH, Reis-Filho JS, et al. Dramatic, durable response to therapy in gBRCA2-mutated pancreas neuroendocrine carcinoma: opportunity and challenge. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7(1):40.