

# **Optimale detectie van homologe recombinatie deficiëntie of HRD *Ovariumcarcinoom***

**Erik Jan Dubbink**

**Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie (KMBP)**

**Laboratorium voor Moleculaire Diagnostiek**

**Afdeling Pathologie**

**Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam**

**[h.dubbink@erasmusmc.nl](mailto:h.dubbink@erasmusmc.nl)**

# Disclosures

**Translational research funding and support:** AstraZeneca, MSD, Illumina, OncoDNA, HederadX

**Advisory boards:** Astellas, Abbvie, AstraZeneca, Bayer, Janssen, Lilly, MSD, Pfizer

**Honorarium:** AstraZeneca, GSK, Illumina, Lilly, Novartis, Pfizer, Johnson&Johnson

**Consultant:** Bayer

# Inhoud presentatie

**Wat is HRD?**

**Klinische relevantie van HRD bij ovariumcarcinoom**

**HRD testen op de markt**

**SOP1 studie**

# Wat is homologe recombinatie deficiëntie (HRD)?

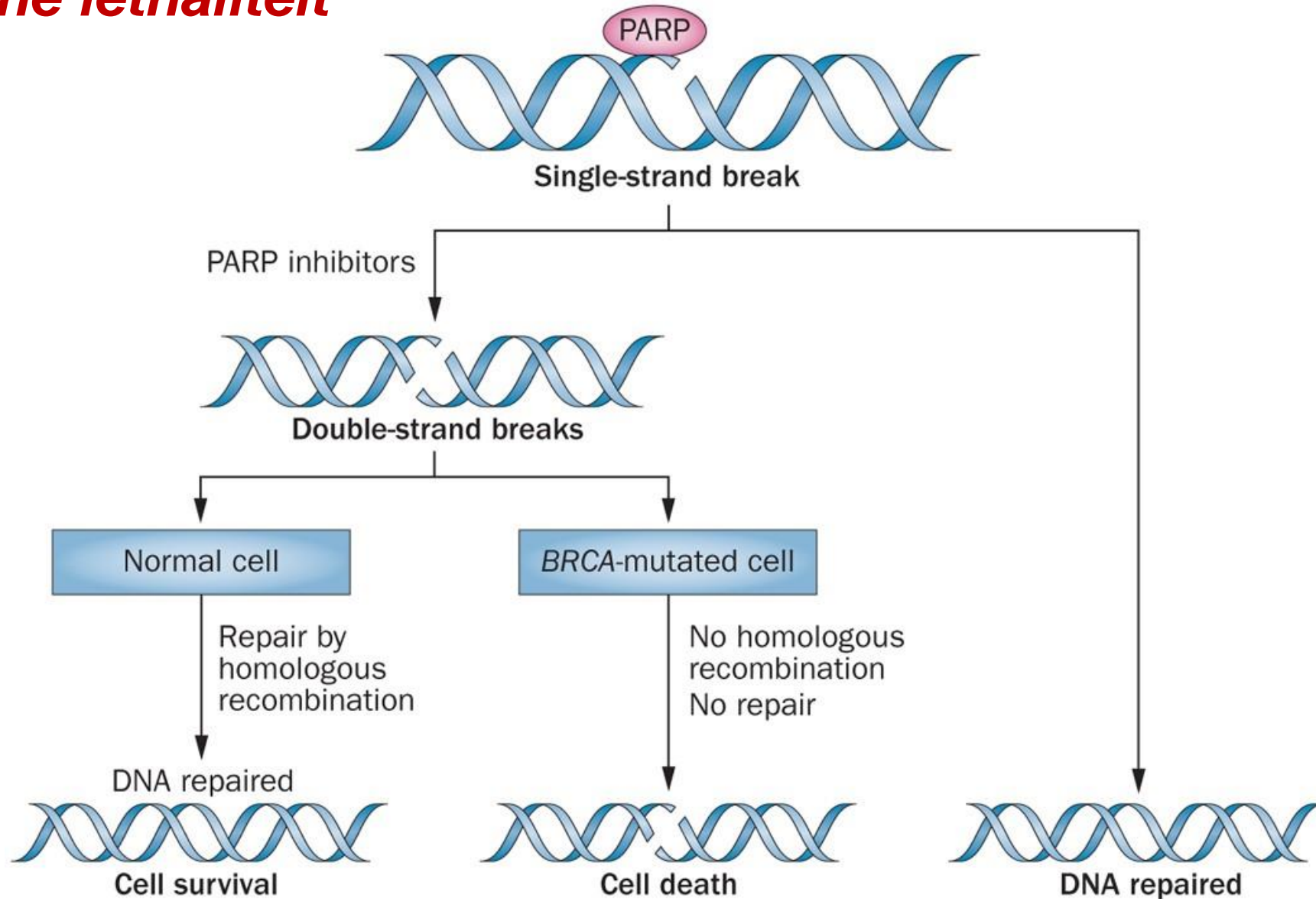


**Oorzaak HRD:** mutaties in- of promoter methylering van genen betrokken bij homologe recombinatie, incl. BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, RAD51C en RAD51D

**Gevolg HRD:** genomische instabiliteit – kan resulteren in groeivoordeel voor pre-maligne cellen

# PARP remmers en BRCA1/2 mutaties leiden gezamenlijk tot celdood

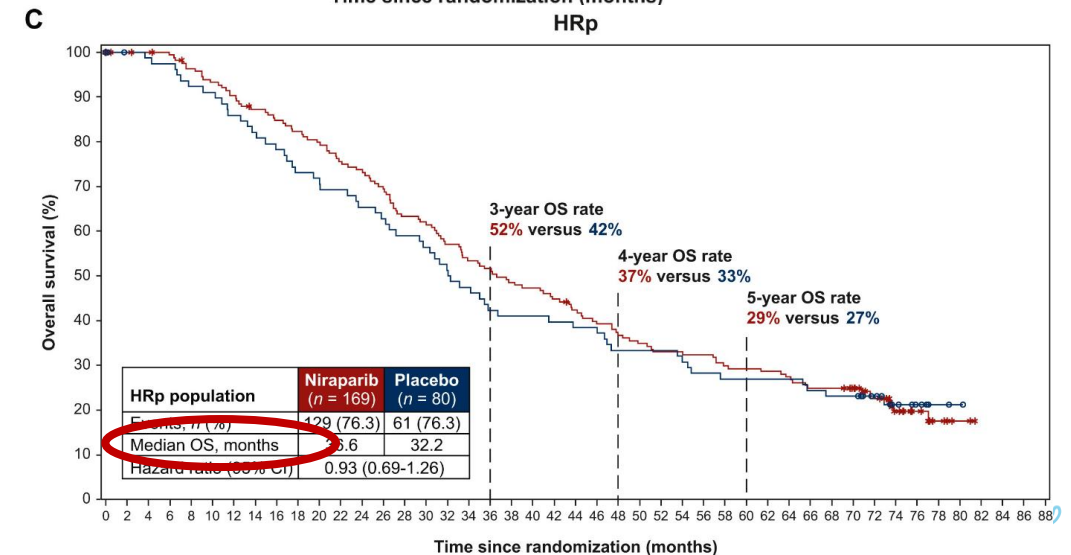
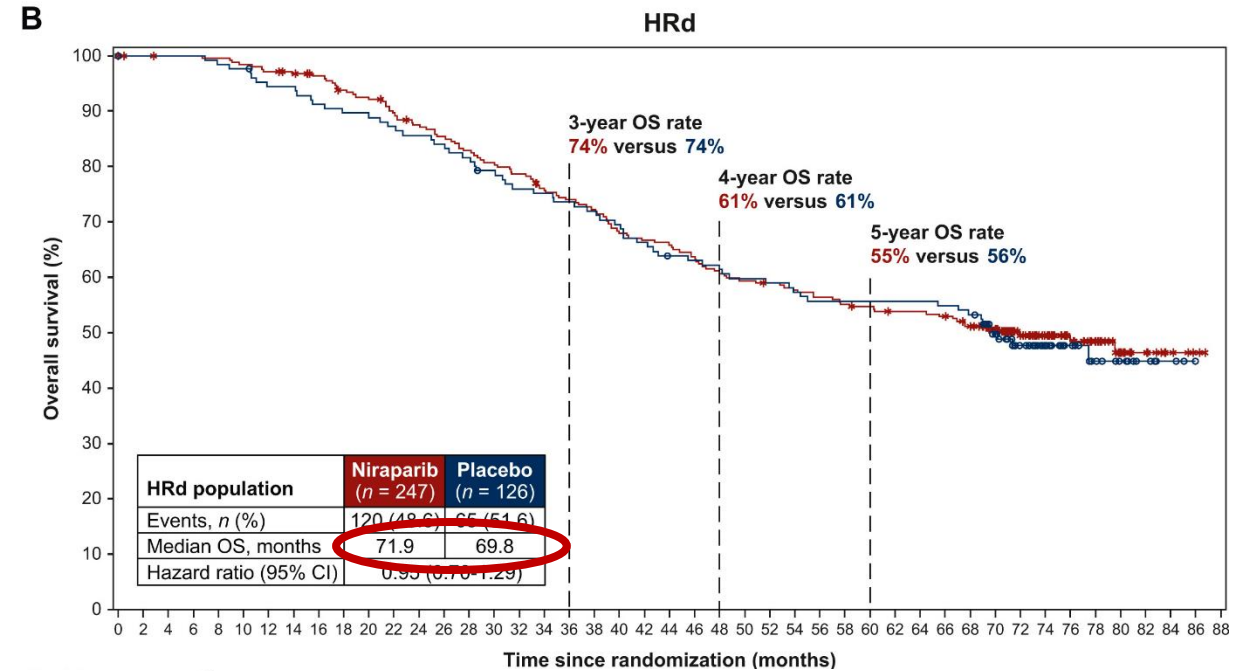
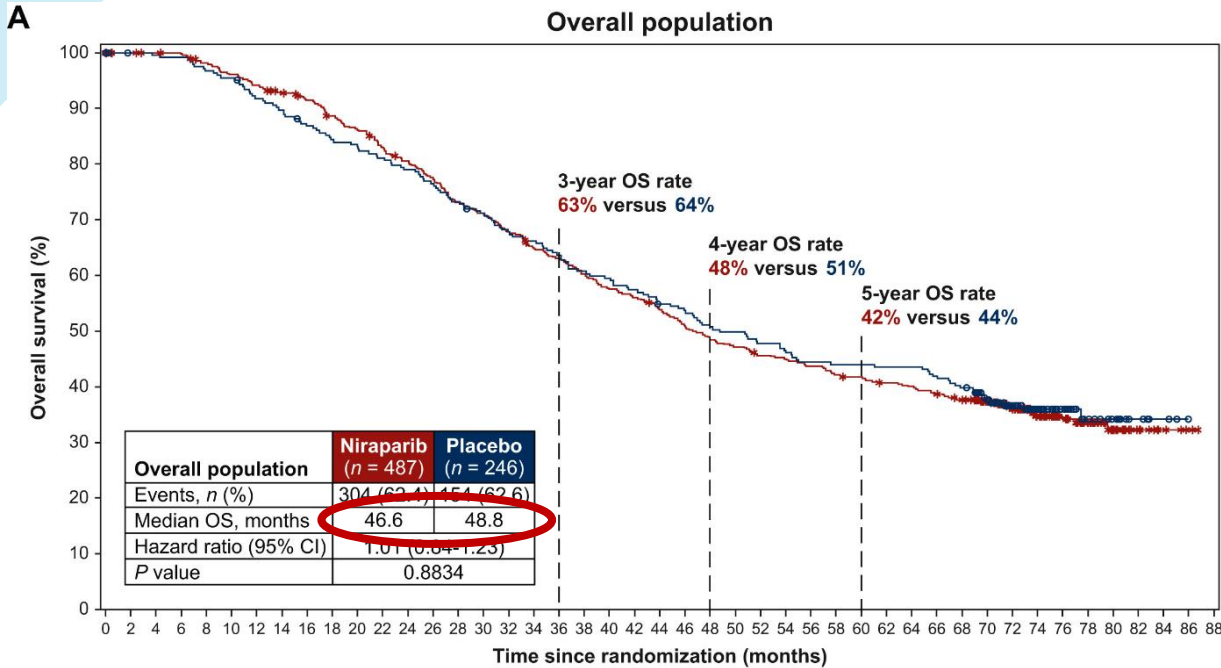
## *Synthetische lethaliteit*



# Synthetische lethaliteit en PARP remmers

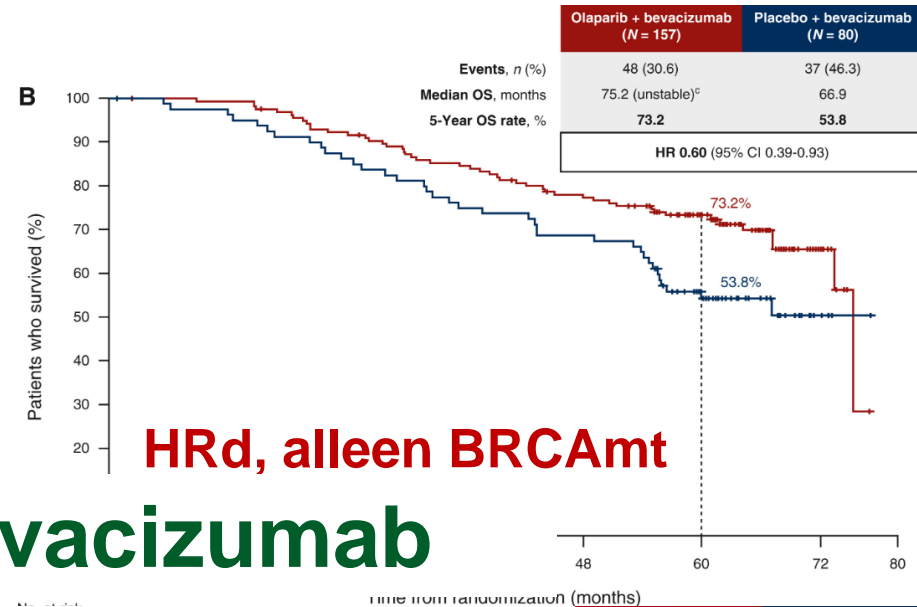
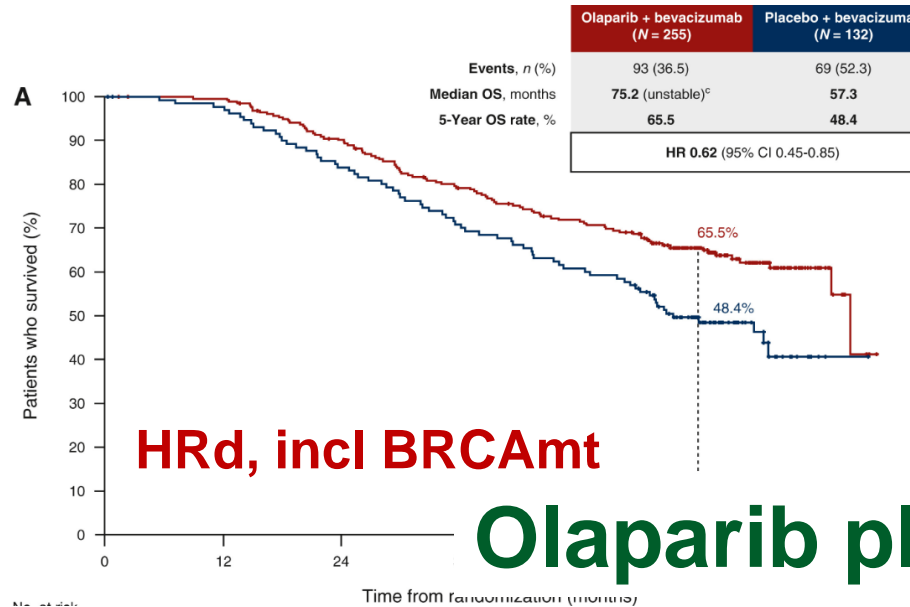
- Principe: celdood treedt alleen op bij een combinatie van twee deficienties
- Cellen met defect in BRCA1/2 of ander gen betrokken bij HR herstelmechanisme die behandeld worden met PARP remmers ondergaan synthetische lethaliteit
- Herstel schade van enkelstrengs (PARPi) - en dubbelstrengsbreuken (HR gen defect) niet meer mogelijk
- Stapeling genetische defecten (mutaties) → celdood

# Klinische relevantie van HRD detectie (PRIMA)

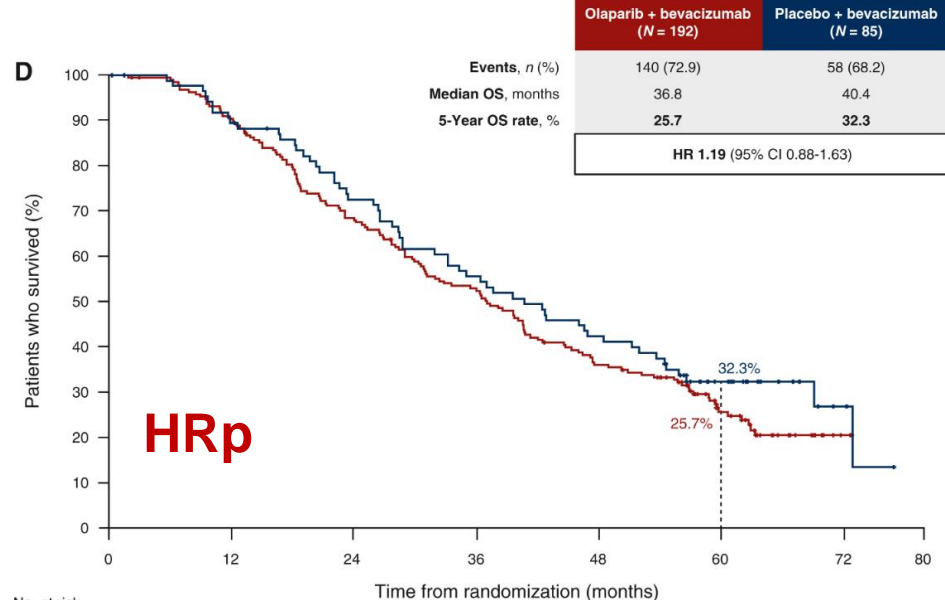
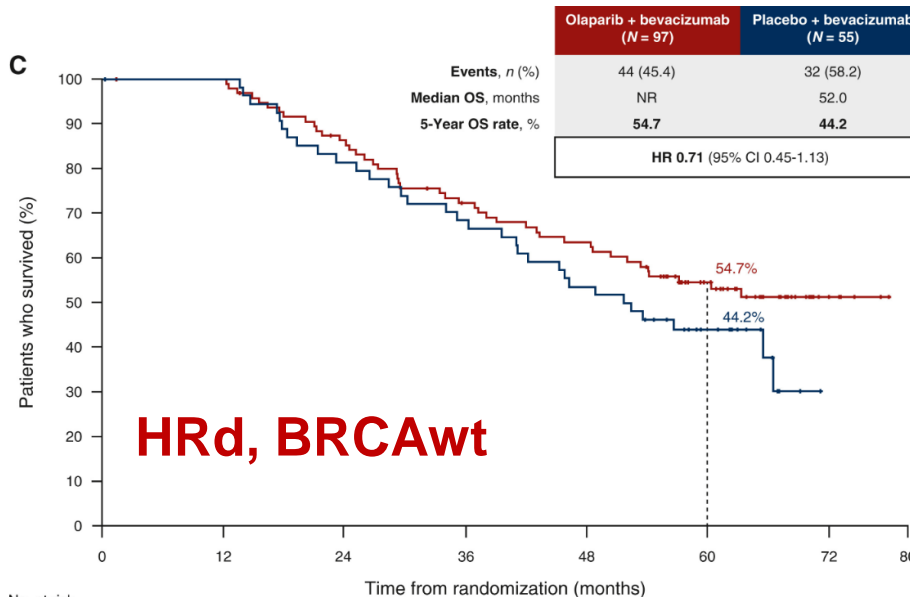


- PFS erg positief voor HRd/BRCA groep, maar geen OS winst
- Geen OS verschil in BRCAm
- Erg hoge OS HRd groep: 55% 5yOS
- 57% (BRCA) en 48% (HRd) post studie PARPi behandeling

# Klinische relevantie van HRD detectie (PAOLO)



## Olaparib plus bevacizumab





# Prevalentie HRD bij het ovariumcarcinoom

## Half HRD +

## Half HRD -

15% 10% 25%



25% Tumor  
*BRCA1/2*  
mutation

■ Germline  
*BRCA1/2*  
mutations

■ Somatic  
*BRCA1/2*  
mutations

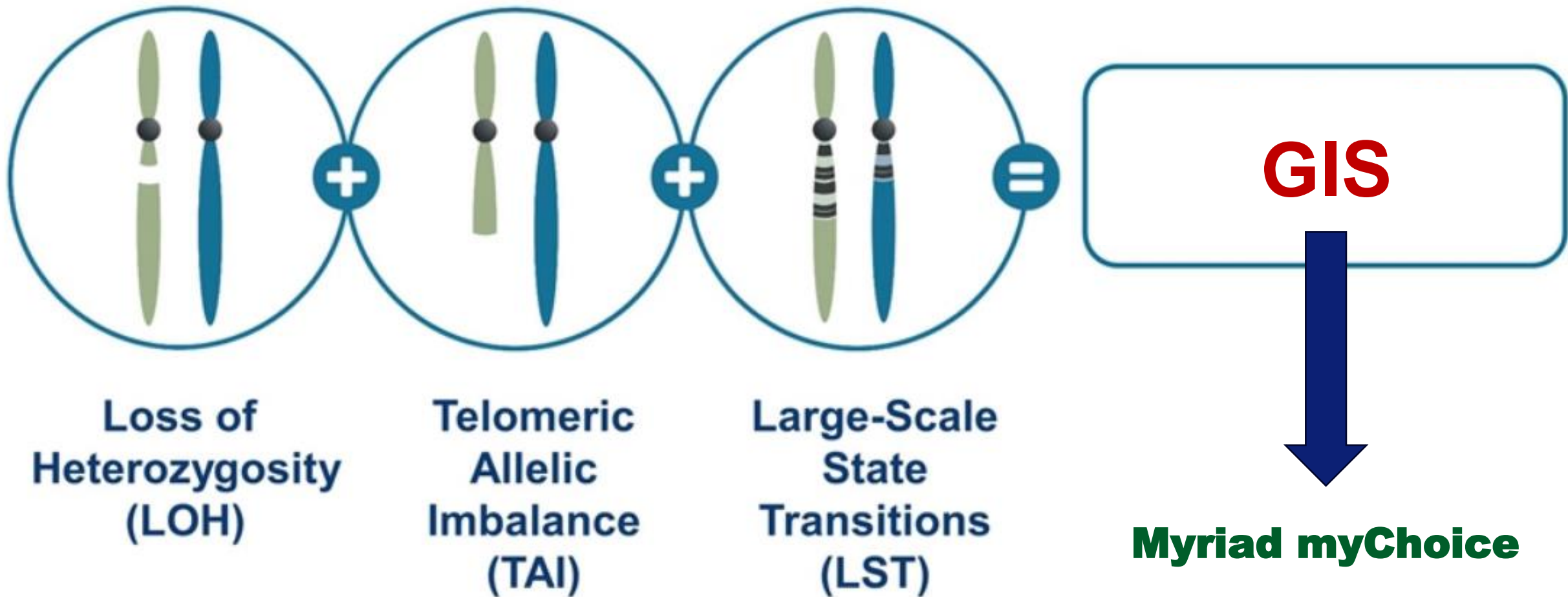
■ Other  
Causes  
of HRD

# Methoden om HRD te bepalen

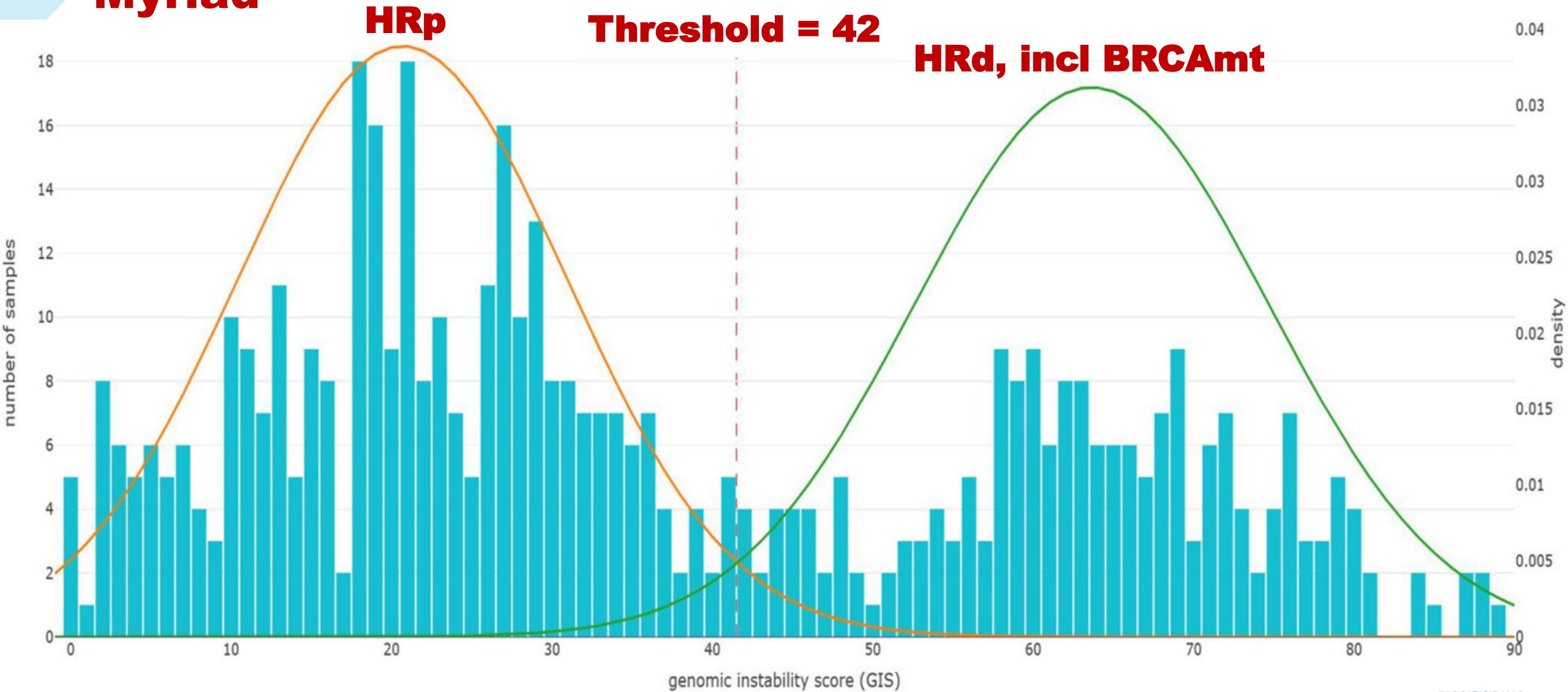
- Myriad myChoice HRD test is momenteel vrijwel enige die in klinische setting is gebruikt
- Meest gebruikte scorings-systeem

# Genomische instabiliteit (HRd) kan je meten - GIS

*HRD geeft specifieke genomische lidtekens*



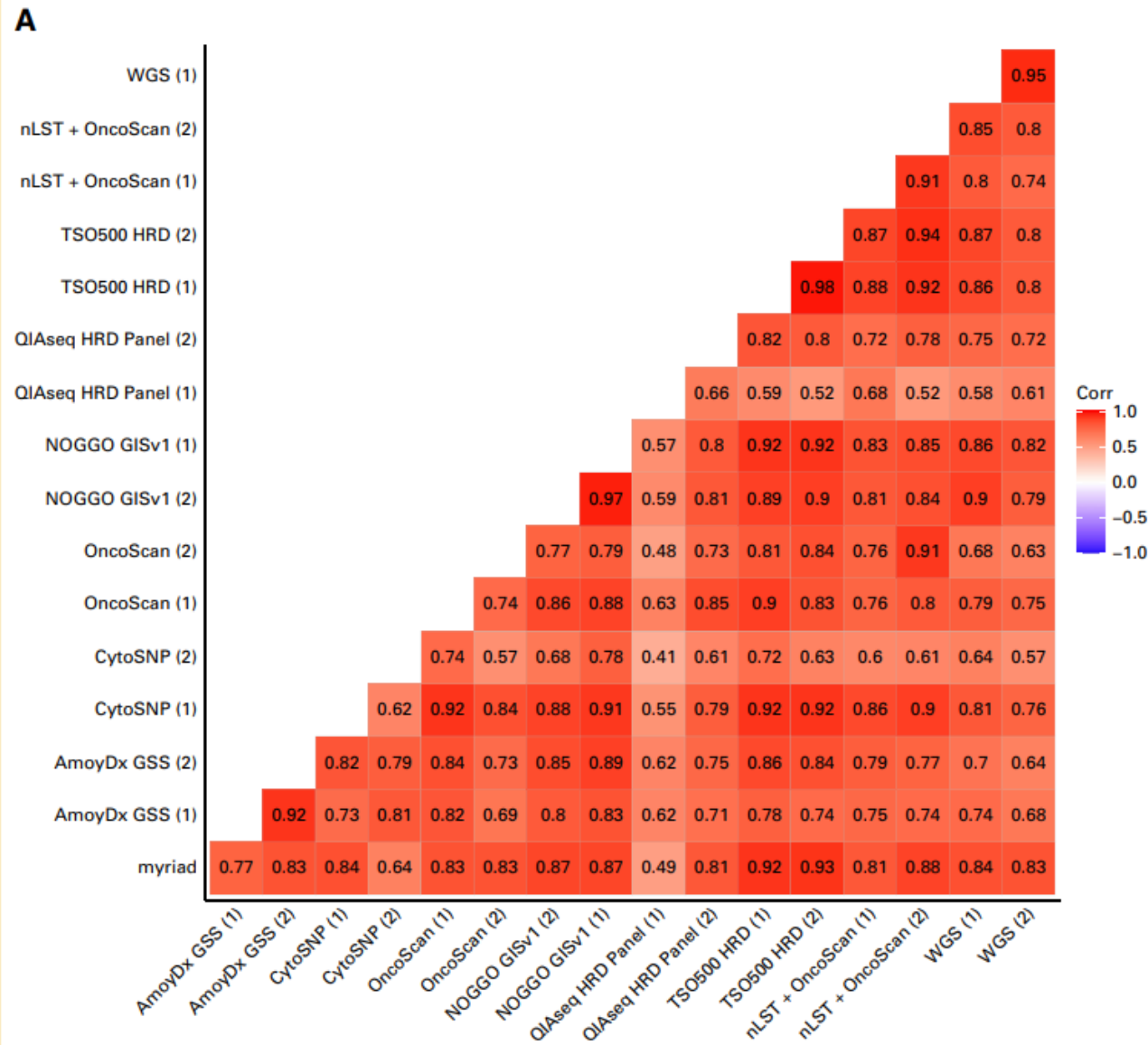
# Bimodale distributie genomische-instabiliteit-score – Myriad



# Methoden om HRD te bepalen bij het ovarium carcinoom – Duitse studie – 9 verschillende testen

Assay	HRD-Score Cut-off	Detection of
Myriad myChoice	≥42	LSTs + TAI + LOH + BRCA
OncoScan	≥42	LSTs + TAI + LOH
nLST + OncoScan	≥15	nLST
Infinium CytoSNP 850K assay	≥42	LSTs + TAI + LOH
AmoyDx	≥50	Proprietary algorithm (version 3) + BRCA
NOGGO GISv1 (Agilent)	≥83	Custom developed workflow
TSO500 HRD	≥42	LSTs + TAI + LOH + BRCA <sup>+</sup>
QIAseq HRD	≥56	Proprietary algorithm + BRCA
(Lowpass) WGS	≥18 (borderline: 15-18)	LGAs

# Methoden om HRD te bepalen bij het ovarium carcinoom – Duitse studie – 9 verschillende testen

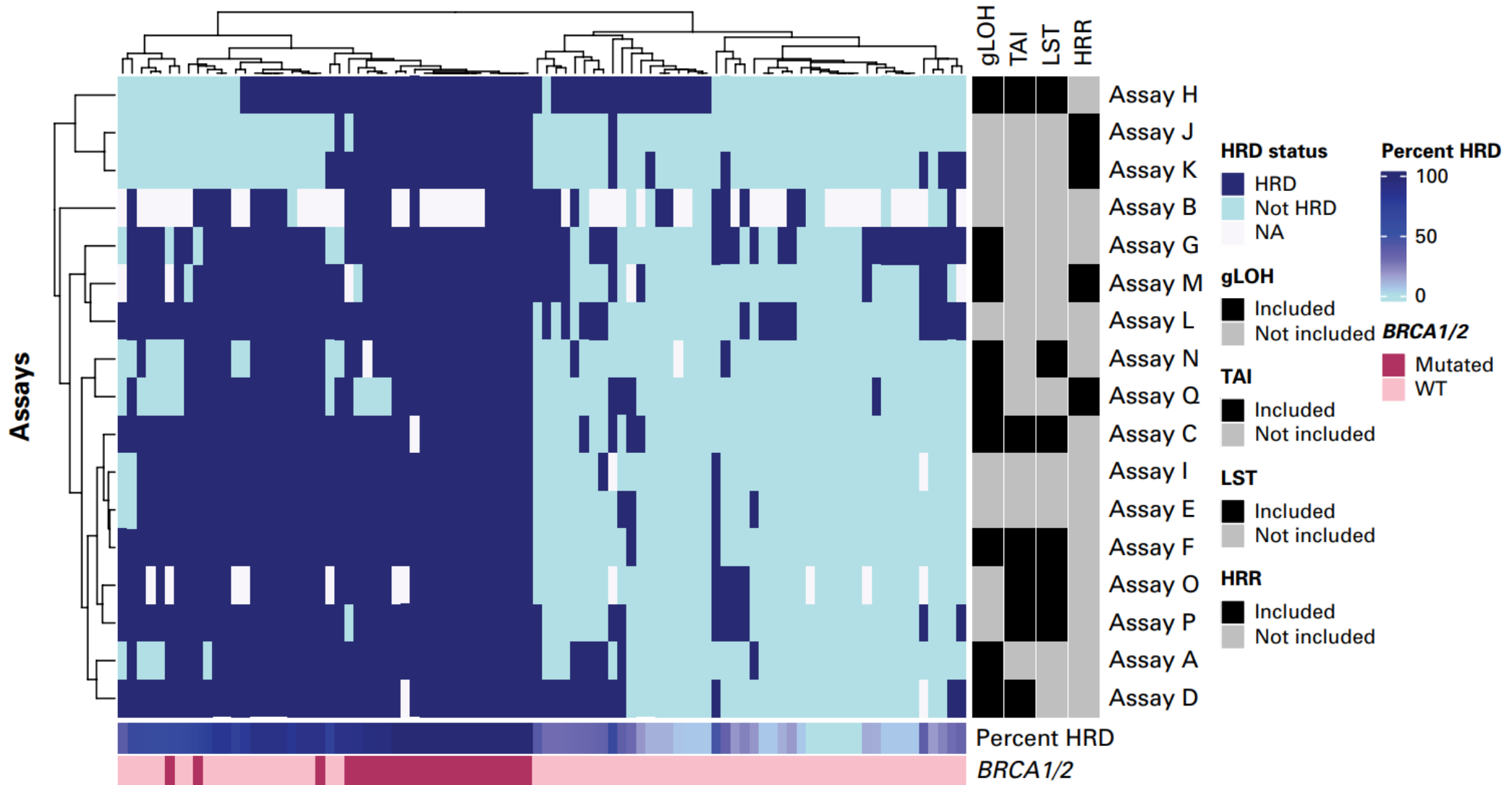


**Conclusie auteurs:  
Hoge concordantie tussen  
verschillende testen onderling  
en van de testen met Myriad  
myChoice**

# Methoden om HRD te bepalen bij het ovarium carcinoom – Amerikaanse studie - 20 verschillende testen

B

Clinical Samples



# Methoden om HRD te bepalen bij het ovarium carcinoom – Amerikaanse studie - 20 verschillende testen

Conclusie: “This study has significant implications for clinical care, particularly in the management of high grade serous ovarian cancer. **The observed variability across different HRD assays underscores the need for standardization**, as inconsistencies in assay results can influence treatment decisions for both patients and providers”



# CieBOD advies

- CieBod: “Onvoldoende data beschikbaar om uitspraken te doen over individuele testen”
- cieBOD advise – HRD signature (oktober 2024): “Gebruik voor het bepalen van de HRD-status bij ovariumkanker alleen testen waarbij voldoende bewijs is dat zij een hoge concordantie hebben met de Myriad Genetics HRD-test. De cieBOD ontraadt de inzet van HRD-testen waarvoor geen wetenschappelijk bewijs gepubliceerd is. Voor implementatie van deze testen is een uitgebreide vergelijking met de Myriad Genetics HRD-test of met testen die wel met de Myriad Genetics HRD-test zijn vergeleken, zoals de in Nederland veel gebruikte TSO500 HRD-test, aangewezen”

# Methoden om HRD te bepalen

- Myriad myChoice test is momenteel vrijwel enige die in klinische setting is gebruikt.
- Maar: scala aan andere testen, scala aan bio-informatica algoritmen
- Companion diagnostics: Foundation One en Rucaparip (fase III studie)
- Toekomst: “scala” aan trials met verschillende testen?

# Selecting Ovarian Cancer patients for PARP Inhibitor (SOPI) study – 3 testen

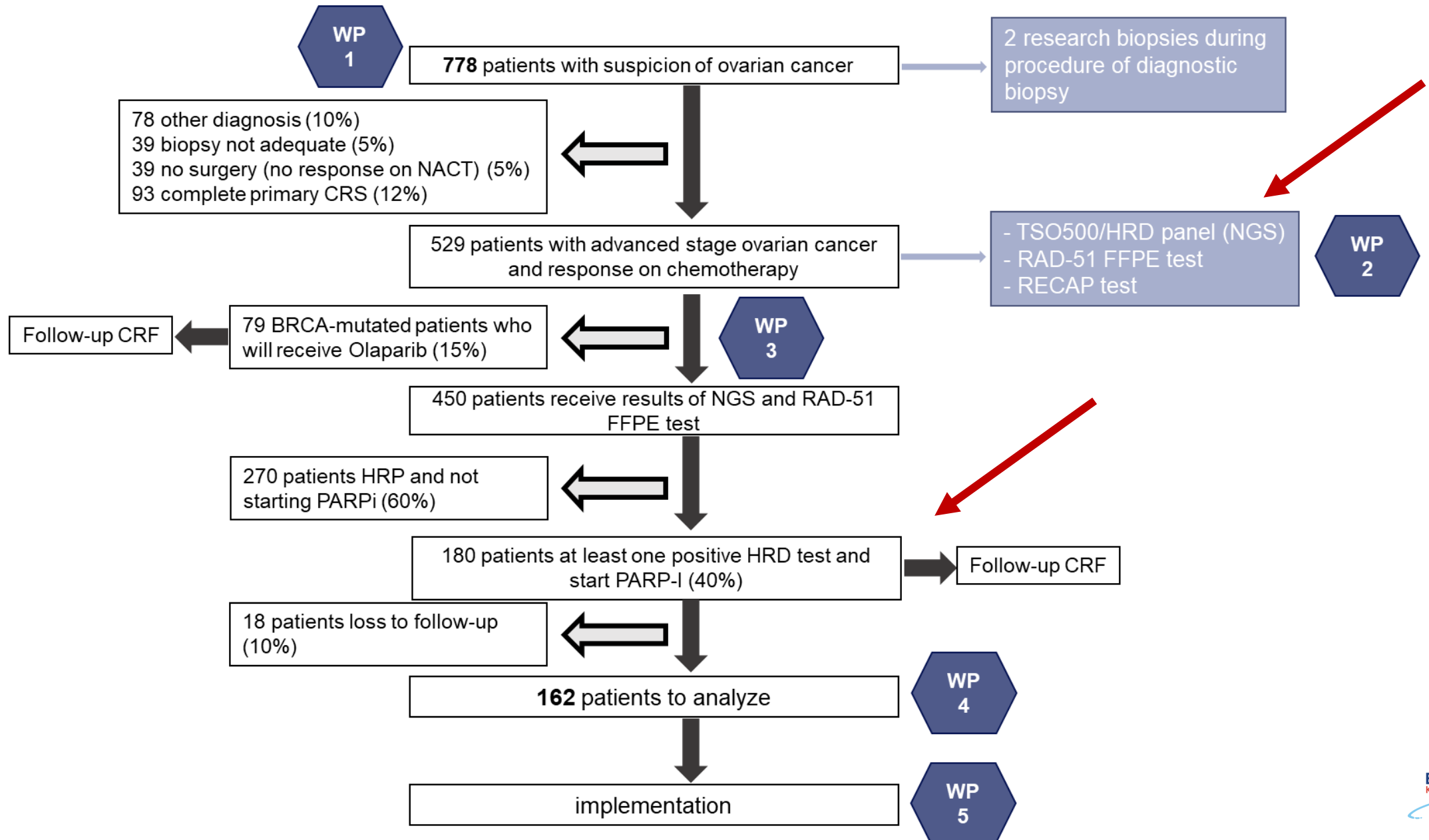
## Primary Objective:

To determine which HRD test correlates best with (prolonged) PFS in patients with advanced non-BRCA epithelial OC treated with maintenance therapy PARP-i.

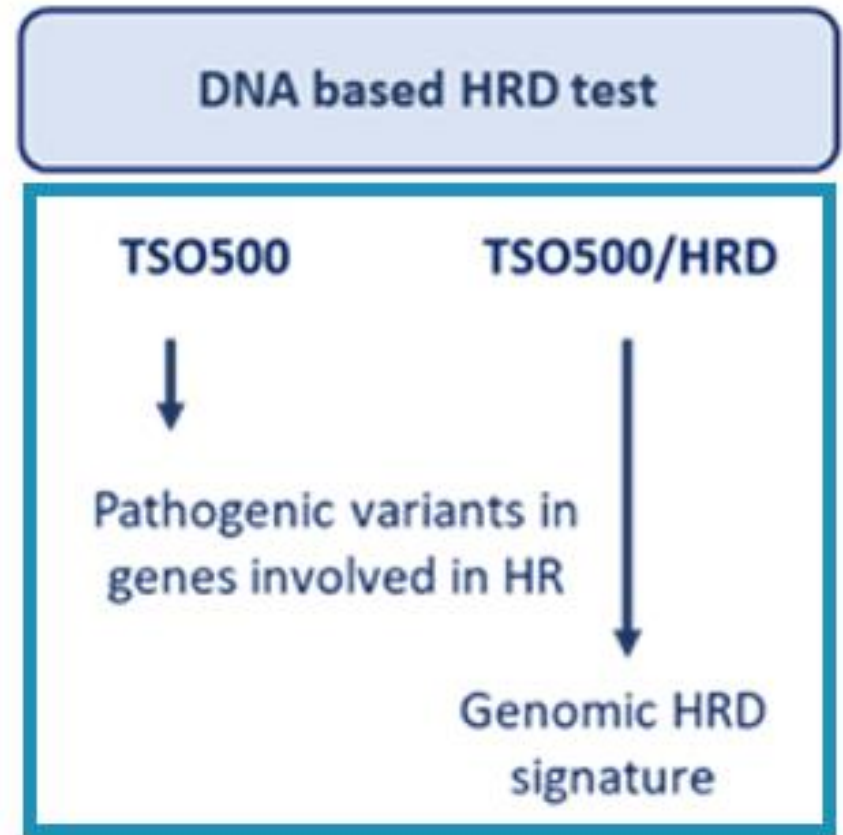
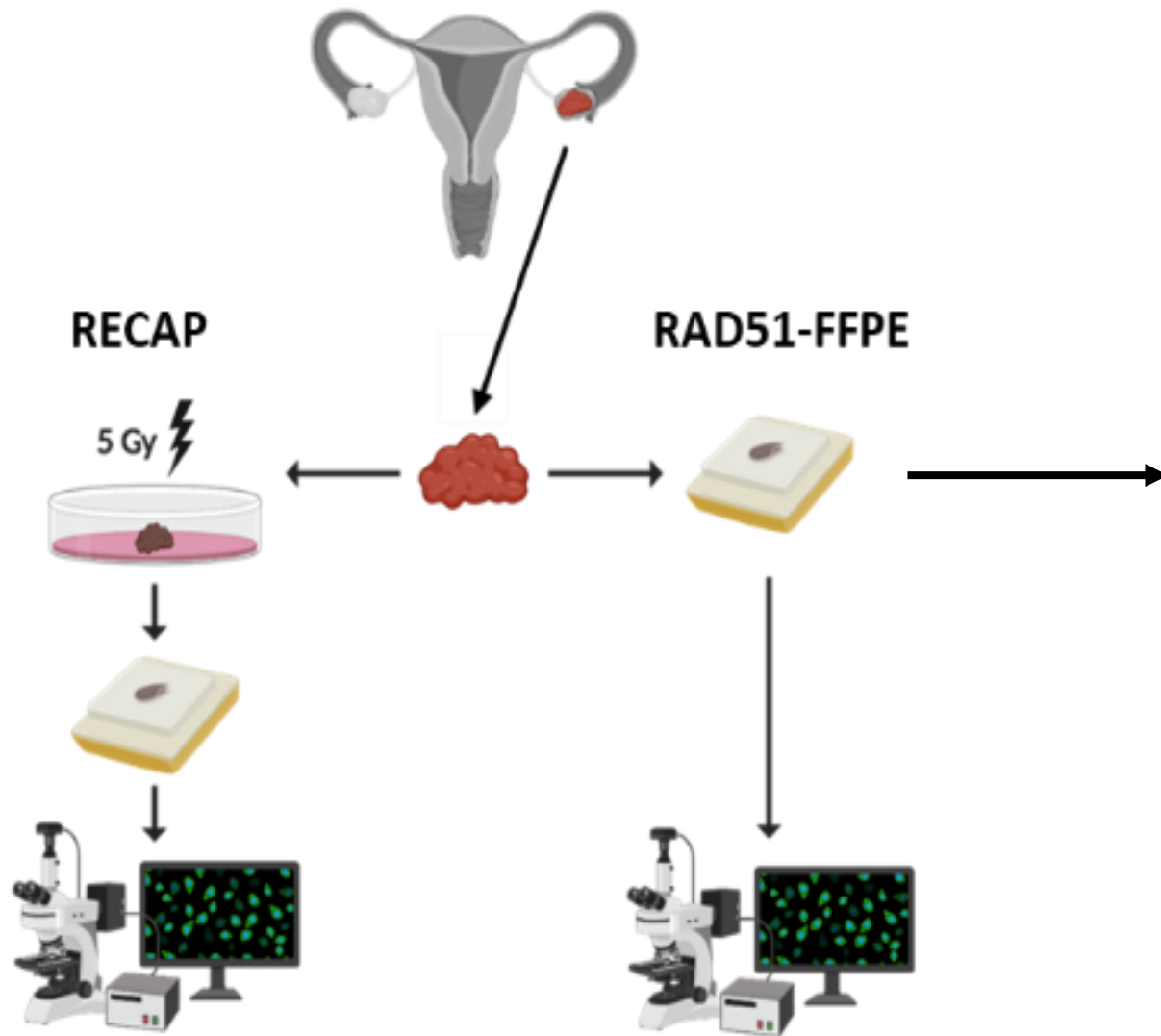
## Exploratory objectives

Compare 3 primary HRD tests (RAD 51 FFPE, RECAP and TSO500/HRD – Myriad myChoice) to HRD test by Oncomine Comprehensive Assay Plus, WGS, and WES.

# Flow diagram of SOPI study



# HRD testen in SOPI studie – functioneel versus sequencing



# Toekomst HRD testen bij het ovariumcarcinoom

- CieBOM advies wordt waarschijnlijk negatief voor gebruik Niraparib bij HRD positieve/BRCAt tumoren, vanwege niet aangetoonde OS winst
- Verwacht wordt een positief advies voor gebruik van Rucaparib bij HRD positieve/BRCAt obv PFS data
- Voortgang SOPI studie mogelijk afhankelijk van dit advies
- Discussie over HRD testen zal komende jaren voortduren
- Kritische harmonisatie is belangrijk





***Bedankt voor uw aandacht***