

# Анализ дефицита гомологичной рекомбинации HRD при раке яичника

Кекеева Т.В.

ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова

Trial name/ Study number	PARP used	Treatment setting	Study population	HRD testing method	Results
ARIEL1 (NCT01968213)			Recurrent platinum-sensitive OC	Foundation Medicine TS NGS assay (genomic LOH high $\geq 16\%$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for rucaparib versus placebo: 10.8 versus 5.4 months (HR 0.36, 95% CI 0.30-0.45) <b>BRCAness:</b> Median PFS for rucaparib versus placebo: 16.6 versus 5.4 months (HR 0.23, 95% CI 0.16-0.34) <b>LOH high:</b> Median PFS for rucaparib versus placebo: 13.6 versus 5.4 months (HR 0.32, 95% CI 0.24-0.42) <b>BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 21.0 versus 5.5 months (HR 0.27, 95% CI 0.21-0.41) <b>HRD + BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 12.9 versus 3.8 months (HR 0.38, 95% CI 0.24-0.59) <b>BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 9.3 versus 3.9 months (HR 0.45, 95% CI 0.34-0.61)
NOVA (NCT01847274)	Niraparib		Recurrent platinum-sensitive OC	Myriad myChoice CDx (HRD+ GIS $\geq 42$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 13.8 versus 8.2 months (HR 0.62, 95% CI 0.50-0.76) <b>BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 22.9 versus 10.9 months (HR 0.40, 95% CI 0.27-0.62) <b>HRD + BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 19.6 versus 8.2 months (HR 0.50, 95% CI 0.31-0.83) <b>HRp:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 8.1 versus 5.4 months (HR 0.68, 95% CI 0.49-0.94) <b>HRd:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: not reported (HR 0.85, 95% CI 0.51-1.43)
PRIMA1 (NCT02855016)	Niraparib	chemotherapy	Advanced newly diagnosed OC patients at high risk for recurrence	Myriad myChoice CDx (HRD+ GIS $\geq 42$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 22.1 versus 16.6 months (HR 0.59, 95% CI 0.49-0.72) <b>BRCAness:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 37.2 versus 21.7 months (HR 0.31, 95% CI 0.28-0.64) <b>HRD + BRCAness:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 28.1 versus 16.6 months (HR 0.43, 95% CI 0.28-0.66) <b>HRp + HRd:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 16.9 versus 16.0 months (HR 0.92, 95% CI 0.72-1.17)
PAOLA1 (NCT02477644)	Olaparib + bevacizumab		Advanced newly diagnosed patients with OC	Myriad myChoice CDx (HRD+ GIS $\geq 42$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 23.5 versus 17.3 months (HR 0.68, 95% CI 0.56-0.83) <b>BRCAness:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 34.7 versus 22 months (HR 0.44, 95% CI 0.28-0.68) <b>HRD + BRCAness:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 22.9 versus 19.8 months (HR 0.74, 95% CI 0.52-1.06) <b>HRp:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 15.0 versus 11.5 months (HR 0.81, 95% CI 0.60-1.09)
VELIA (NCT02470588)	Veliparib		Advanced newly diagnosed patients with OC	Myriad myChoice CDx (HRD+ GIS $\geq 33$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 10.8 versus 5.4 months (HR 0.36, 95% CI 0.30-0.45) <b>BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 16.6 versus 5.4 months (HR 0.23, 95% CI 0.16-0.34) <b>LOH high:</b> Median PFS for rucaparib versus placebo: 13.6 versus 5.4 months (HR 0.32, 95% CI 0.24-0.42) <b>BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 21.0 versus 5.5 months (HR 0.27, 95% CI 0.21-0.41) <b>HRD + BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 12.9 versus 3.8 months (HR 0.38, 95% CI 0.24-0.59) <b>BRCAness:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 9.3 versus 3.9 months (HR 0.45, 95% CI 0.34-0.61)
ARIEL2 Part 1 (NCT01891344)	Rucaparib	Maintenance therapy after CR/PR to platinum-based chemotherapy for relapsed disease	Recurrent platinum-sensitive OC	Foundation Medicine TS NGS assay (genomic LOH high $\geq 14\%$ )	<b>BRCAness:</b> Median PFS 12.8 months (95% CI 9.0-14.7) <b>LOH high:</b> Median PFS: 5.7 months (95% CI 5.3-7.6) <b>LOH low:</b> Median PFS: 5.2 months (95% CI 3.6-5.5)
QUAORA (NCT02354586)	Niraparib	Treatment of relapsed disease after three or more prior chemotherapy regimens	Relapsed OC that has received three or more prior chemotherapy regimens, irrespective of platinum-sensitivity status	Myriad myChoice CDx ( $\geq 42$ ) and germline BRCA status testing	<b>Platinum-sensitive, BRCAness:</b> ORR 39% <b>Platinum-sensitive, HRD +:</b> ORR 26% <b>Platinum-sensitive, HRDp or HRDnd:</b> ORR 4% <b>Platinum-resistant/refractory, BRCAness:</b> ORR 27% <b>Platinum-resistant/refractory, HRD +:</b> ORR 10% <b>Platinum-resistant/refractory, HRDp or HRDnd:</b> ORR 5%

## Предикторы ингибиторов PARP.

- Чувствительность к платине
- HRD статус:
  1. Герминальные мутации BRCA
  2. Соматические мутации BRCA
  3. геномная нестабильность

## Механизмы гомологичной рекомбинации ДНК – основные аббревиатуры

### **HRR (homologous recombination repair)**

механизм репарации двунитевых разрывов ДНК или гомологичная рекомбинация

### **HRR гены**

гены, участвующие в механизме гомологичной рекомбинации HRR (*BRCA1/2, ATM, PALB2*)

### **HRD (Homologous recombination deficiency)**

недостаточная функция восстановления ДНК вследствие дефицита системы гомологичной рекомбинации, проявления геномной нестабильности

## Нарушения в системе репарации на примере явления цунами.



Кекеева Т. В., ФГБУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», мнение лектора, 2021

5

## Два подхода к определению дефицита гомологичной рекомбинации

### HRRm тест<sup>1</sup>

Мутации в генах HRR

ATM  
 BARD1  
 BRIP1, CDK12, CHEK1  
 CHEK2, FANCL, PALB2,  
 PPP2R2A, RAD51B,  
 RAD51C, RAD51D, RAD54L

BRCA1  
 BRCA2

### GIS тест (геномная нестабильность)<sup>2,3</sup>

Генетические биомаркеры/суммарная оценка по специальной шкале

Потеря гетерозиготности (LoH)

Аллельный дисбаланс

Крупные геномные перестановки (LST)

Исследование Profound

мкрППЖ

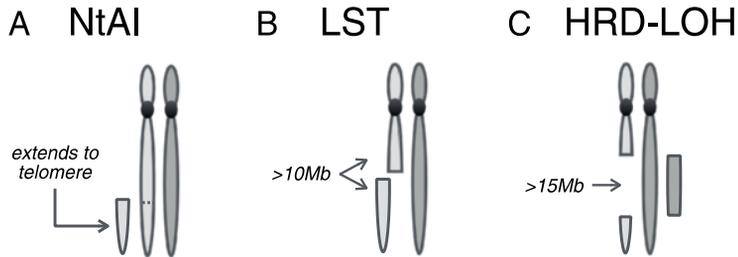
Исследование Paola-1, PRIMA, VELIA, ARIEL, Quadra

Рак яичников

6

## Признаки генетической нестабильности («рубцы»), на основании которых оценивают HRD статус.

- количество рубцов в геноме пропорционально количеству ошибок системы репарации.



A – число субтеломерных регионов с AI более 11 Mb, расположенных от центромеры и до теломеры.

B - число точек разрывов между регионами с AI (CNV, LOH) длиной не менее 10 Mb.

C – число регионов с ПГ не менее 15 Mb.

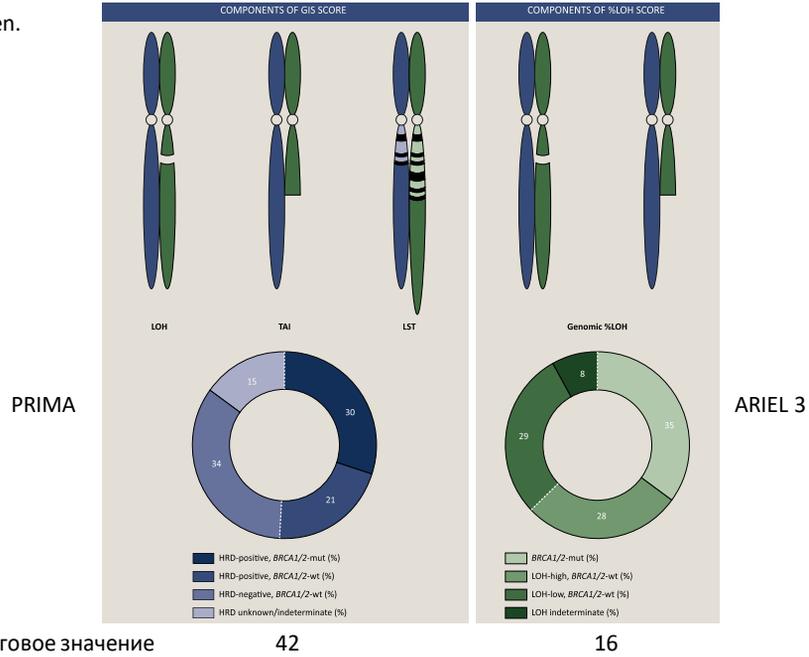
## Существующие технологии для диагностики геномной нестабильности.

Компания	AmoyDx	Myriad	Foundation
Тип опухоли	Рак яичника	Рак яичника	Рак яичника
Детектируемые мутации	BRCA1/2 (SNV, Indel) + Genomic Scar Score (GSS)	BRCA1/2 (SNV, Indel, LR) + Genomic Instability Score (GIS)	BRCA1/2 + LOH
Алгоритм	GSS	GIS (LOH+LST+TAI)	LOH
Количество однонуклетидных замен (SNP)	24,000	54,091	3,500
Тип образца	Парафиновый блок с опухолью	Парафиновый блок с опухолью	Парафиновый блок с опухолью
Технология	HANDLE	Capture	Capture
Количество ДНК	100ng (≥50ng)	30-200ng	50-1000ng
Время подготовки библиотек	5 ч	2 д	2 д
Срок выполнения	3 дня	4 недели	4 недели
Лаборатория	Местная лаборатория	Только лаборатория Myriad	Только лаборатория FMI
Цена	~ 1500 \$	~ 5000\$	~3000\$

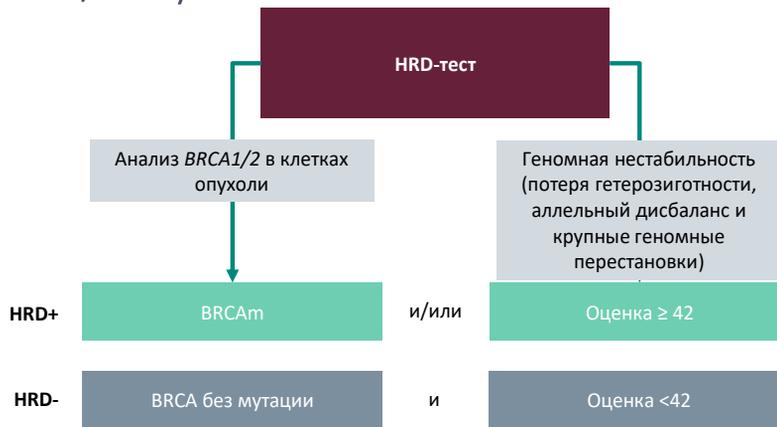
А также CytoSNP, Oncoscan, Oncomine...

# Характеристики HRD тестов My choice и Foundation One.

Ngoi et al., 2021, ESMO Open.



HRD-тест в исследовании PAOLA-1 основан на результатах оценки геномной нестабильности и наличия/отсутствия BRCAm



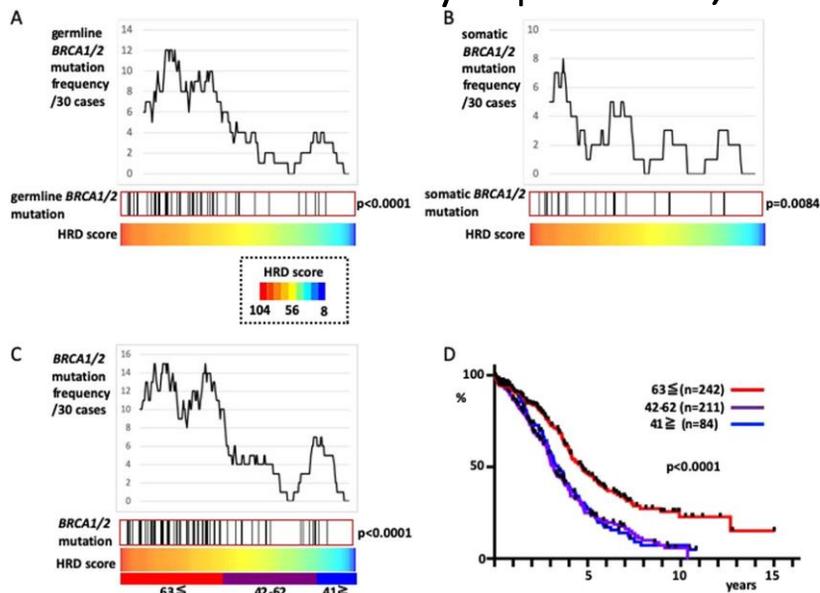
BRCAm = мутация BRCA; HRD= дефицит гомологичной рекомбинации;

1. Техническая спецификация Myriad myChoice HRD. Доступно по ссылке: <https://myriad-web.s3.amazonaws.com/myChoice/downloads/myChoiceHRDTechSpecs.pdf> (дата обращения 13.02.2021). 2. Mills GB, et al. Стендовый доклад представлен на ежегодном конгрессе Общества гинекологической онкологии (SGO), Март 19-22, 2016 г. Сан-Диего, Калифорния, США

## Причины HRD

- Мутации *BRCA*
- Мутации в других генах HRR (*RAD51B/C/D*, *BRIP1*, *PALB2*, *NBN*, *ATM*, *CHEK1/2*, *CDK12*) – данные противоречивы
- Метилирование генов *BRCA*

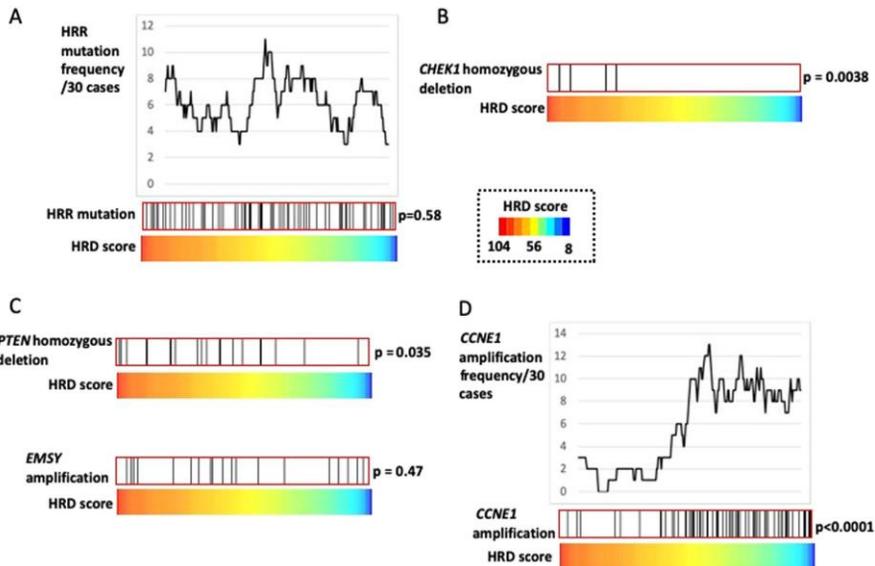
## Зависимость HRD статуса от наличия герминальных и соматических мутаций *BRCA 1/2*.



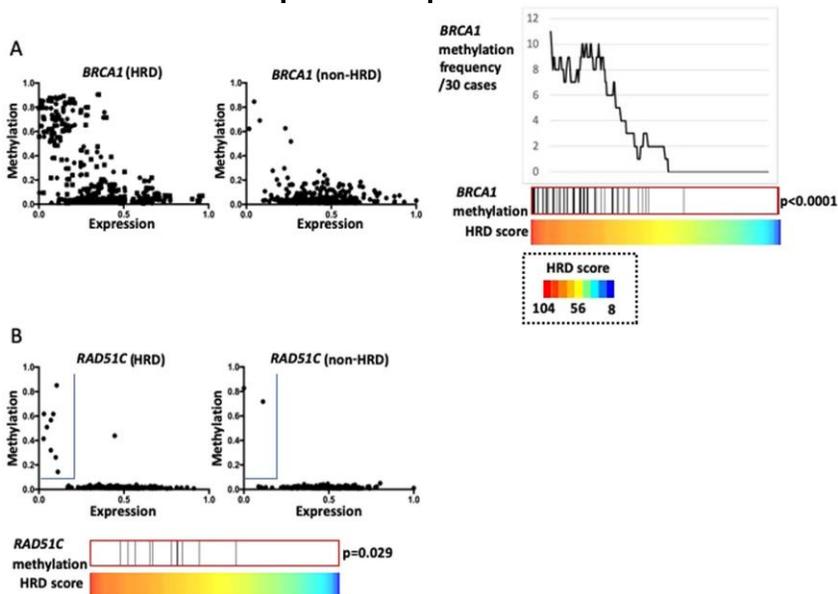
Takaya, 2020

## Зависимость HRD статуса от наличия мутаций в других генах HRR.

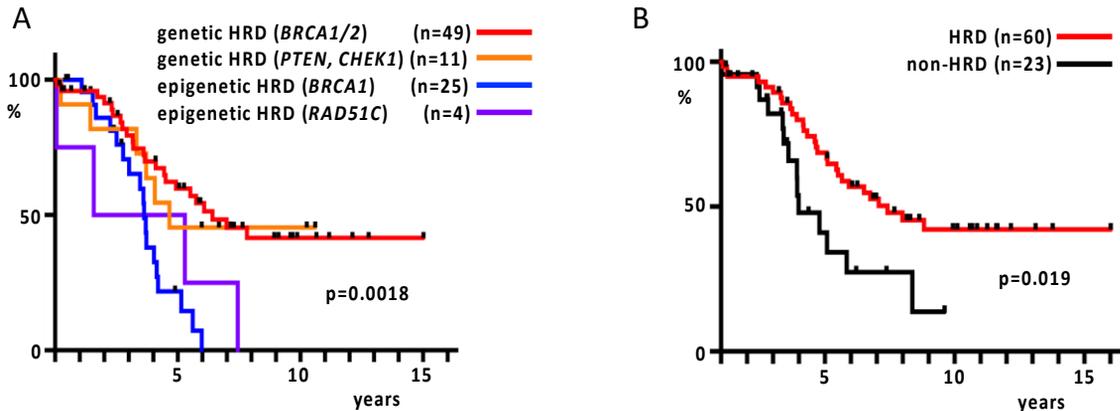
Не обнаружена для генов ATM, ATR, FANCA, FANCD2, FANCM и PALB2.



## Зависимость HRD статуса от гиперметилирования промоторов HRR генов.



## Общая выживаемость пациентов с генетическим и эпигенетическим HRD статусом.



## Ограничения предиктивного маркера HRD

- Нет стандартного метода определения
- Нет популяционных данных
- Не отражает состояния HR в режиме реального времени, функция HR динамичная и меняется в процессе эволюции опухоли и лечения
- Не определяет вторичных мутаций резистентности в генах HR (*BRCA1/2, RAD51C/D, PALB2*)
- Не определяет других вариантов вторичной резистентности

Trial name/ study number	FAPR used	Treatment setting	Study population	HRD testing method	Results
ARIEL1 (NCT01968213)			Recurrent platinum-sensitive OC	Foundation Medicine T5 MGS assay (genomic LOH high $\geq 16\%$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 10.6 versus 5.4 months (HR 0.36, 95% CI 0.30-0.45) <b>BRCAm:</b> Median PFS for rucaparib versus placebo: 16.6 versus 5.4 months (HR 0.23, 95% CI 0.16-0.34) <b>LOH high:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 13.6 versus 5.4 months (HR 0.32, 95% CI 0.24-0.42)
NOVA (NCT01847274)	Niraparib		Recurrent platinum-sensitive OC	Myriad myChoice Cdx (HRD+ GS $\geq 43$ )	<b>BRCAm:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 21.0 versus 5.5 months (HR 0.27, 95% CI 0.17-0.41) <b>HRD+ /BRCAm:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 12.9 versus 3.8 months (HR 0.38, 95% CI 0.24-0.59) <b>BRCAm:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 9.3 versus 3.9 months (HR 0.45, 95% CI 0.34-0.61)
PRIMA (NCT02650516)	Niraparib	chemotherapy	Advanced newly diagnosed OC patients at high risk for recurrence	Myriad myChoice Cdx (HRD+ GS $\geq 42$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 13.8 versus 8.2 months (HR 0.62, 95% CI 0.50-0.78) <b>BRCAm:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 22.9 versus 10.9 months (HR 0.46, 95% CI 0.27-0.82) <b>HRD+ /BRCAm:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 19.6 versus 8.2 months (HR 0.50, 95% CI 0.31-0.83) <b>HRd:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: 8.1 versus 5.4 months (HR 0.68, 95% CI 0.48-0.94) <b>HRd:</b> Median PFS for niraparib versus placebo: not reported (HR 0.85, 95% CI 0.51-1.43)
PAOLA1 (NCT02477644)	Olaparib + bevacizumab		Advanced newly diagnosed patients with OC	Myriad myChoice Cdx (HRD+ GS $\geq 42$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 22.1 versus 16.6 months (HR 0.59, 95% CI 0.49-0.72) <b>BRCAm:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 37.2 versus 21.7 months (HR 0.31, 95% CI 0.28-0.66) <b>HRD+ /BRCAm:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 28.1 versus 16.6 months (HR 0.43, 95% CI 0.28-0.66) <b>HRd + HRd:</b> Median PFS for olaparib versus placebo: 16.9 versus 16.0 months (HR 0.92, 95% CI 0.72-1.17)
VELIA (NCT02470585)	Veliparib		Advanced newly diagnosed patients with OC	Myriad myChoice Cdx (HRD+ GS $\geq 33$ )	<b>Intention-to-treat:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 23.5 versus 17.3 months (HR 0.68, 95% CI 0.55-0.83) <b>BRCAm:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 34.7 versus 22 months (HR 0.44, 95% CI 0.28-0.68) <b>HRD+ /BRCAm:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 22.9 versus 19.8 months (HR 0.74, 95% CI 0.52-1.06) <b>HRd:</b> Median PFS for veliparib versus placebo: 15.0 versus 11.5 months (HR 0.81, 95% CI 0.60-1.09)
ARIEL2 Part 1 (NCT01893344)	Rucaparib	Maintenance therapy after CNPR to platinum-based chemotherapy for relapsed disease	Recurrent platinum-sensitive OC	Foundation Medicine T5 MGS assay (genomic LOH high $\geq 14\%$ )	<b>BRCAm:</b> Median PFS 12.8 months (95% CI 9.0-14.7) <b>LOH high:</b> Median PFS: 5.7 months (95% CI 5.3-7.6) <b>LOH low:</b> Median PFS: 5.2 months (95% CI 3.6-5.5)
QUADRA (NCT02354586)	Niraparib	Treatment of relapsed disease after three or more prior chemotherapy regimens	Relapsed OC that has received three or more prior chemotherapy regimens, irrespective of platinum-sensitivity status	Myriad myChoice Cdx ( $\geq 42$ ) and germline BRCA status testing	<b>Platinum-sensitive, BRCAm:</b> ORR: 39% <b>Platinum-sensitive, HRD +:</b> ORR: 26% <b>Platinum-sensitive, HRDp or HRDnd:</b> ORR: 4% <b>Platinum-resistant/refractory, BRCAm:</b> ORR: 27% <b>Platinum-resistant/refractory, HRD +:</b> ORR: 10% <b>Platinum-resistant/refractory, HRDp or HRDnd:</b> ORR: 8%

## Выбор гистологического материала

- Биопсийный или операционный материал. Лучше операционный!
- Опухоль или метастаз. Лучше метастаз!

Материал должен быть рассмотрен патоморфологом

- Не менее 30% опухолевых клеток
- Вместе с блоками должны быть стекла
- Не должно быть лечебного патоморфоза!

## Исследование HALO

- Пациентки с первично выявленным РЯ
- Метод тестирования - АМОУ HRD тест

Спасибо за внимание!