

Addendum bij Leidraad Tumor-First bij ovariumcarcinoom - homologe recombinatie deficiëntie testen

Versie 1, november 2024.

Inleiding

Dit document is opgesteld vanuit het Tumor-First implementatieproject en vormt een aanvulling op de leidraad Tumor-First bij ovariumcarcinoom. Sinds augustus 2024 focust het Tumor-First implementatieproject op het stroomlijnen van de implementatie van homologe recombinatie deficiëntie (HRD) testen bij ovariumcarcinoom in Nederland. Dit document is bedoeld om de laboratoria in Nederland handvatten te bieden met betrekking tot de kwaliteit, terminologie en verslaglegging van HRD-testen bij ovariumcarcinoom.

Kwaliteit en implementatie

De gemaakte afspraken met betrekking tot kwaliteit van de Tumor-First test zoals omschreven in de leidraad blijven van kracht. De HRD-test vormt een aanvulling op de Tumor-First test en het is van belang dat deze analyse bestaande afspraken niet belemmert. De validatie van de HRD-testen en de implementatie binnen de Tumor-First werkwijze valt onder de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de KMBP en LSKG in samenspraak met de patholoog, gynaecoloog en klinisch geneticus binnen een centrum. De meeste centra kiezen ervoor om de HRD-test standaard tegelijkertijd met de Tumor-First analyse in te zetten op alle nieuw gediagnosticeerde ovariumcarcinomen. Neem bij de keuze en validatie van de HRD-test het advies van de commissie beoordeling diagnostiek (cieBOD) ter harte ([CieBOD-advies-HRD-signature-versie-1-25102024-verstuurd-voor-publicatie.pdf \(pathologie.nl\)](#)).

Terminologie

In tekstbox 1 wordt een omschrijving en uitleg gegeven van de termen die betrekking hebben op HRD-testen.

Verslaglegging

De HRD-test resultaten worden gerapporteerd in Palga.

In de **microscopietekst** dient ten minste vermeld te worden: de naam van de score, de score, en de interpretatie hiervan, bijvoorbeeld:

- Genomische instabiliteitsscore (GIS): 70, passend bij homologe recombinatie deficiëntie
- Genomische instabiliteitsscore (GIS): 20, niet passend bij homologe recombinatie deficiëntie

Bij een score net onder de grenswaarde kan ervoor gekozen worden om te benoemen dat een zekere classificatie niet mogelijk is omdat bij herhaling van de test op een andere subslectie van de tumor de waarde net boven de grenswaarde kan liggen.

In de **conclusietekst** dient vermeld te worden of er wel/geen aanwijzing gevonden is voor homologe recombinatie deficiëntie. Er dient ook duidelijk vermeld te staan wanneer er een reden is voor verwijzing naar de klinisch geneticus. Een pathogene variant in één van de ovariumcarcinoom risicogenen is een reden voor verwijzing. HRD zonder pathogene variant is geen reden voor verwijzing. Er dient bij voorkeur bij de testomschrijving in het verslag duidelijk te zijn welke afkapwaarde er wordt gehanteerd voor het interpreteren van een tumor als homologe recombinatie deficiënt.

Tekstbox 1: Terminologie HRD-testen

Homologe recombinatie (HR) speelt een belangrijke rol bij het foutloos repareren van dubbelstrengs DNA breuken. Het **homologe recombinatie repair (HRR)** systeem is belangrijk voor het behoud van genetische stabiliteit

Homologe recombinatie proficiëntie (HRP) betekent dat het HRR systeem functioneert. **Homologe recombinatie deficiëntie (HRD)**, daarentegen, is een fenotype waarbij het HRR systeem niet goed functioneert.

HRD kan veroorzaakt worden door

- biallelische inactivatie van *BRCA1/2* door een kiembaan PV met verlies of verandering van het andere allel of somatische inactivatie van beide allelen
- biallelische inactivatie van een van de andere homologe recombinatie repair genen zoals *RAD51C* en *PALB2*.
- *BRCA1* of *RAD51C* promoter hypermethylering
- Redenen die nog niet bekend zijn

De Tumor-First werkwijze test op de aanwezigheid van *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB2* **pathogene varianten (PV)** in de tumor. Inactivatie van het andere allel van het aangedane gen, hetgeen bij vrijwel alle ovariumcarcinomen gebeurt, leidt tot HRD. De mate van genomische instabiliteit is met name bij inactivatie van *BRIP1* en *RAD51D* nog onduidelijk.

Met een “**HRD-test**” wordt het effect van HRD gemeten op basis van de genomische instabiliteit in het tumor DNA. Ook de Myriad genetics test die in klinische studies is gebruikt meet genomische instabiliteit. Nederlandse centra maken gebruik van verschillende testen om deze instabiliteit te meten: TSO500 HRD-test, OCAplus HRD-test, whole exome sequencing (WES), whole genome sequencing (WGS).

Genomische instabiliteitscore (GIS) = een score die gebruikt wordt bij de TSO500 HRD-test en de WES. Deze score bestaat uit een combinatie van metingen van loss of heterozygosity (LOH), telomeric-allelic imbalance (TAI), en large-scale state transitions (LST). Gecombineerd geven deze een score die gebruikt kan worden als indicator voor HRD. De score wordt hoger naarmate de genomische instabiliteit groter wordt. Het betreft een continue variabele. Tumoren met een GIS ≥ 42 worden beschouwd als HRD.

Genomische instabiliteits metrics (GIM) = een score die gebruikt wordt bij de OCAplus. Deze score omvat ongebalanceerde copy number veranderingen in autosomen bepaald via genomische segmentatie. De score wordt hoger naarmate de genomische instabiliteit groter wordt. Het betreft een continue variabele. Tumoren met een GIM ≥ 16 worden beschouwd als HRD.

De **classifier van homologe recombinatie deficiëntie (CHORD)** score wordt gebruikt bij whole genome sequencing (WGS)-gebaseerde testen. Deze score is gebaseerd op een random forest model dat relatieve aantallen van somatische mutaties en hun contexten gebruikt. De score wordt hoger naarmate de genomische instabiliteit groter wordt. Het betreft een continue variabele. Tumoren met een CHORD ≥ 0.5 worden beschouwd als HRD.

In studieverband wordt er ook getest op de activiteit van het homologe recombinatie repaarsysteem door de aanwezigheid van RAD51 foci te meten. Deze zijn afwezig in geval HRD.