

# Le déficit de la recombinaison homologue dans le cancer de l'ovaire Méthodes & applications

CONGRES BIOINFODIAG 2024

Dr Simon Cabello-Aguilar  
Bioinformaticien – Laboratoire de Biologie des Tumeurs Solides  
CHU Montpellier



13 mai 2024



# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

- Le cancer de l'ovaire.
- Les voies de réparation.
- Les inhibiteurs de PARP (PARPi)

## LES METHODES

- Myriad MyChoice CDx
- Groupe de travail GGC GFCO
- Les commerciales: Thermo Fisher / Illumina / Sophia Genetics / SeqOne
- Les académiques: GIScar / shallowHRD

## SCORE HRD EN ROUTINE HOSPITALIERE

- Panel capture / HRD
- Retour d'expérience

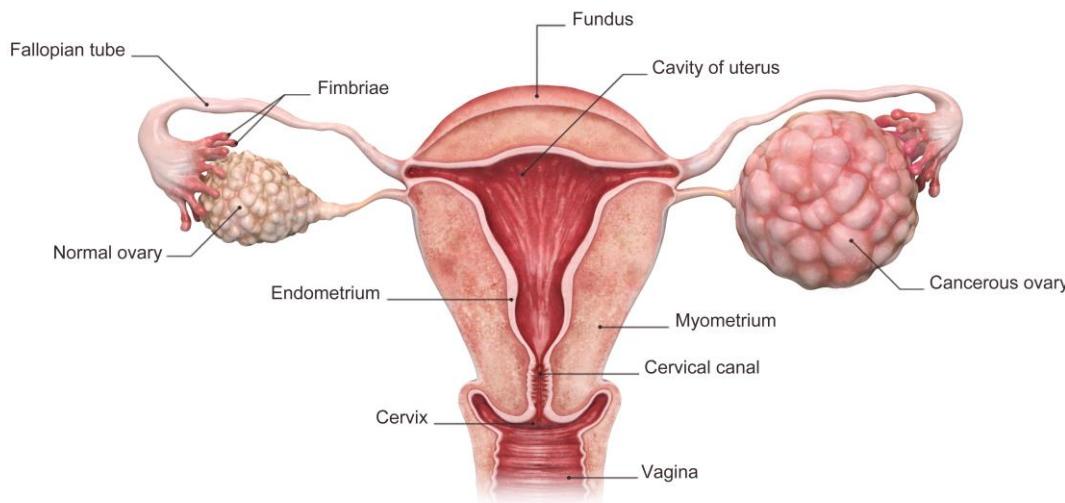
## CONCLUSION & PERSPECTIVES

- Autres patho

# INTRODUCTION

## Le cancer de l'ovaire

Ovarian cancer



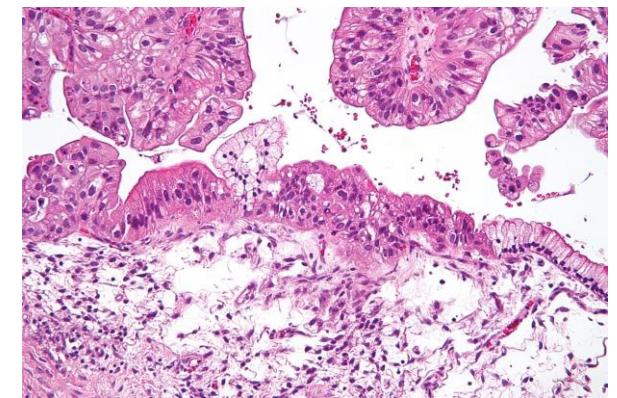
Incidence: 8/100000

Mortalité: 4,6/100000

3% des nouveaux cas de cancers féminins

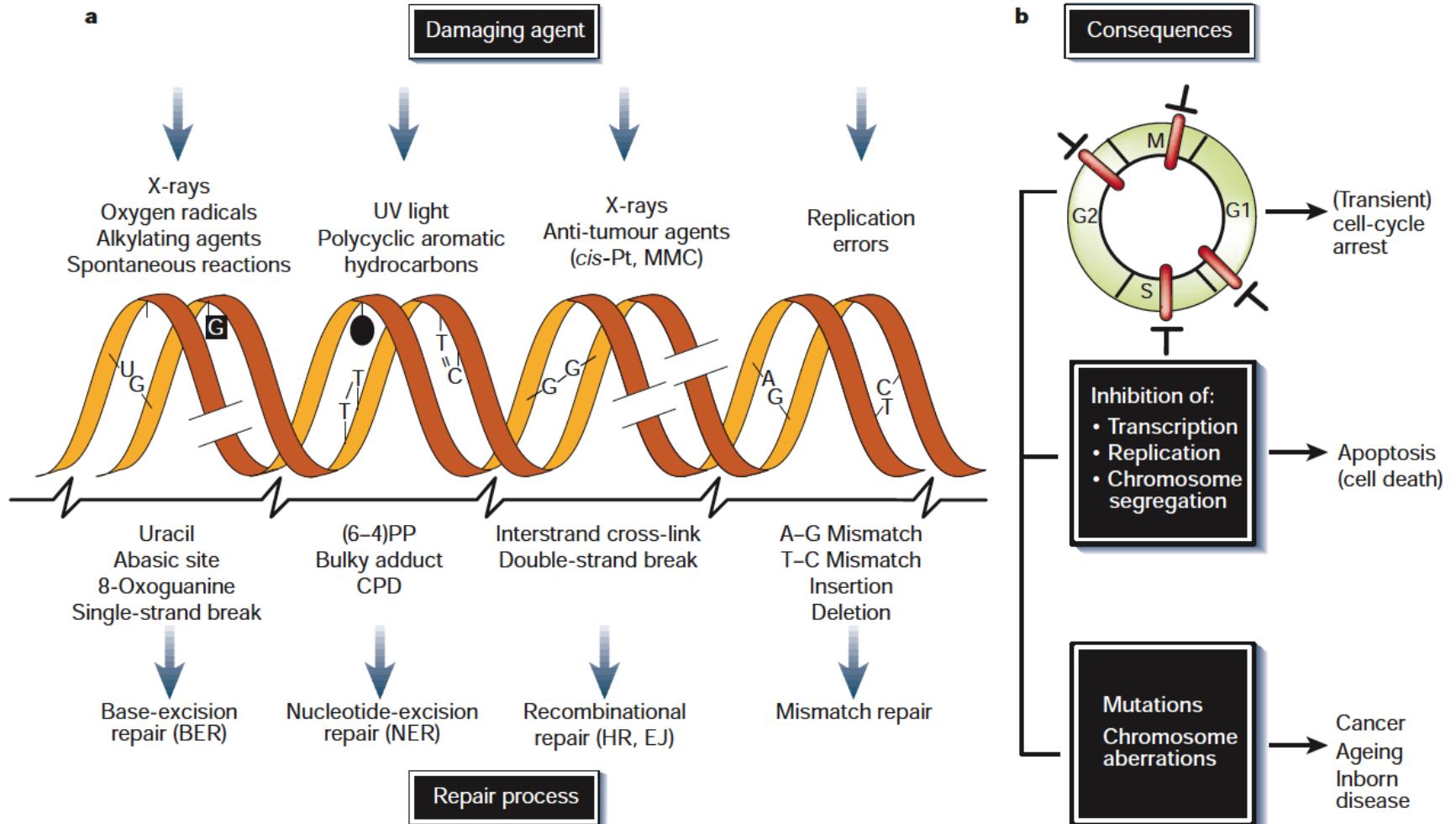
4e rang des décès par cancer chez la femme.

Cancer séreux de haut grade (HGSOC)



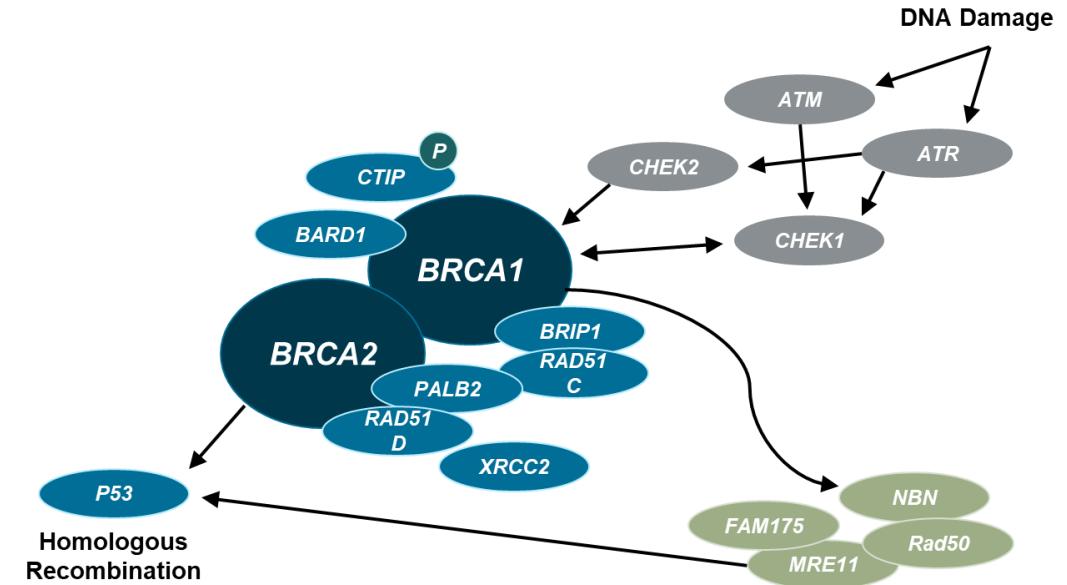
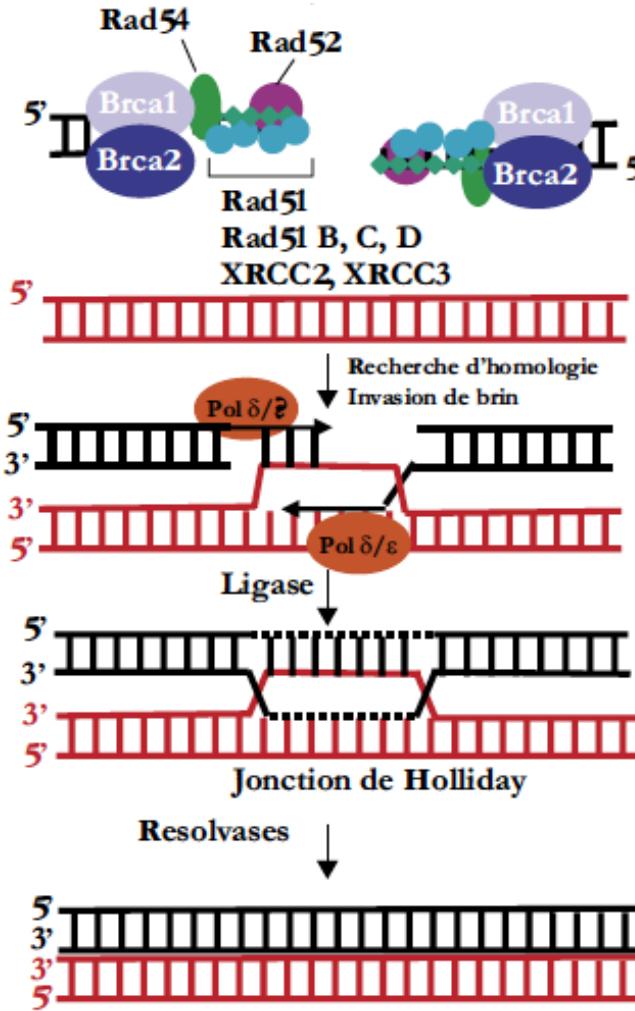
# INTRODUCTION

## Les voies de réparation



# INTRODUCTION

## Les voies de réparation



# INTRODUCTION

## Les voies de réparation

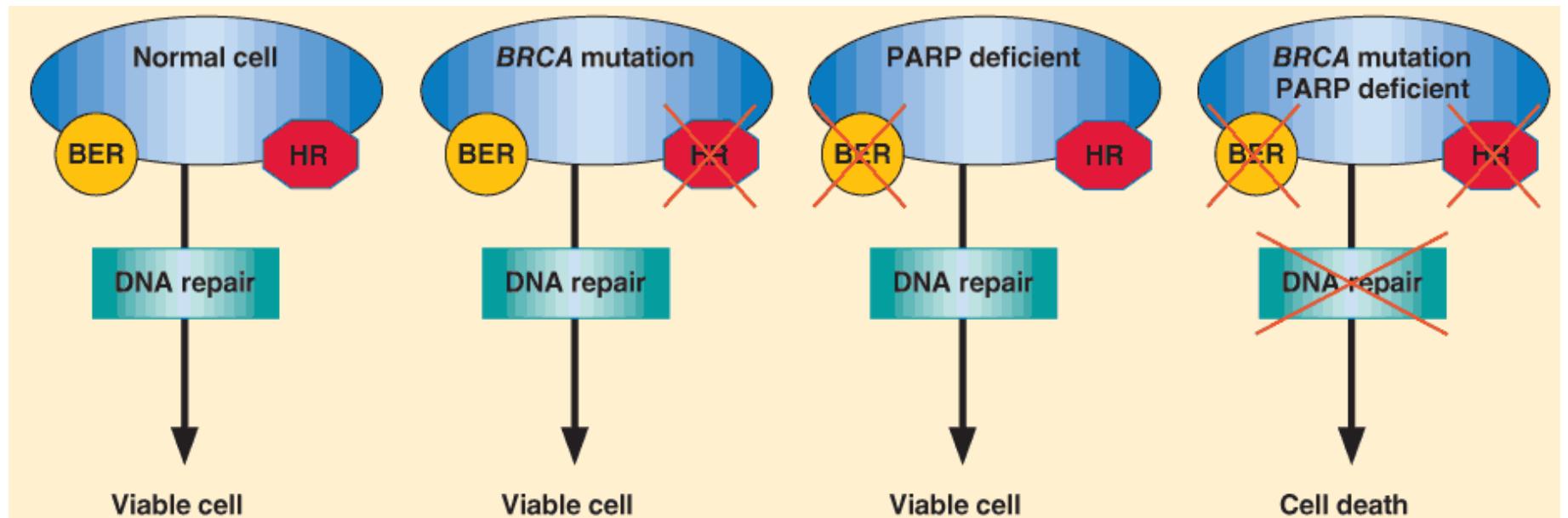
ÂGE	Population générale	Altération BRCA1	Altération BRCA2	Altération PALB2
21-30	0,1%	4%	4%	0,7%
31-40	0,5%	20%	9%	4,3%
41-50	1,7%	19%	22%	12%
51-60	2,6%	13%	18%	14%
61-70	3,3%	10%	8%	13%
71-80	3,3%	6%	8%	9%
total	11,5%	72%	69%	53%

# INTRODUCTION

## Les inhibiteurs de PARP (PARPi)

**PARP = Poly (ADP-Ribose) Polymérase : recrutement des systèmes de réparation par excision de base (BER)**

### Concept de la létalité synthétique

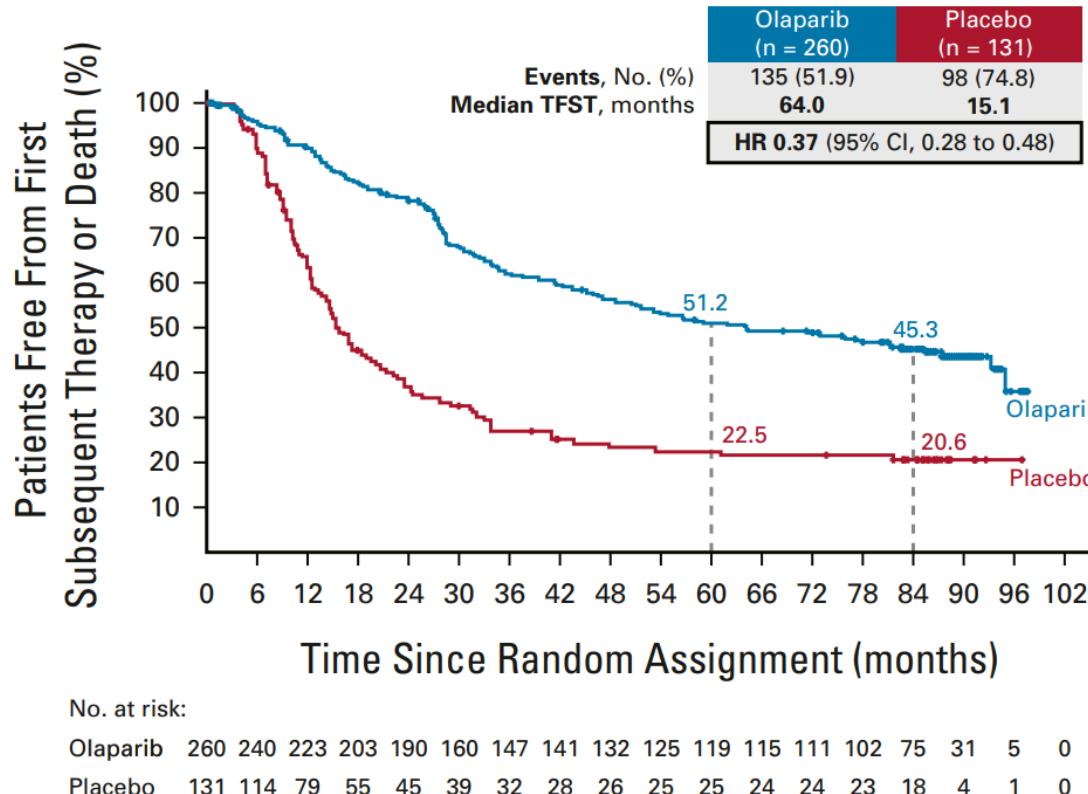


⇒ Ciblage des cellules tumorales HRD

# INTRODUCTION

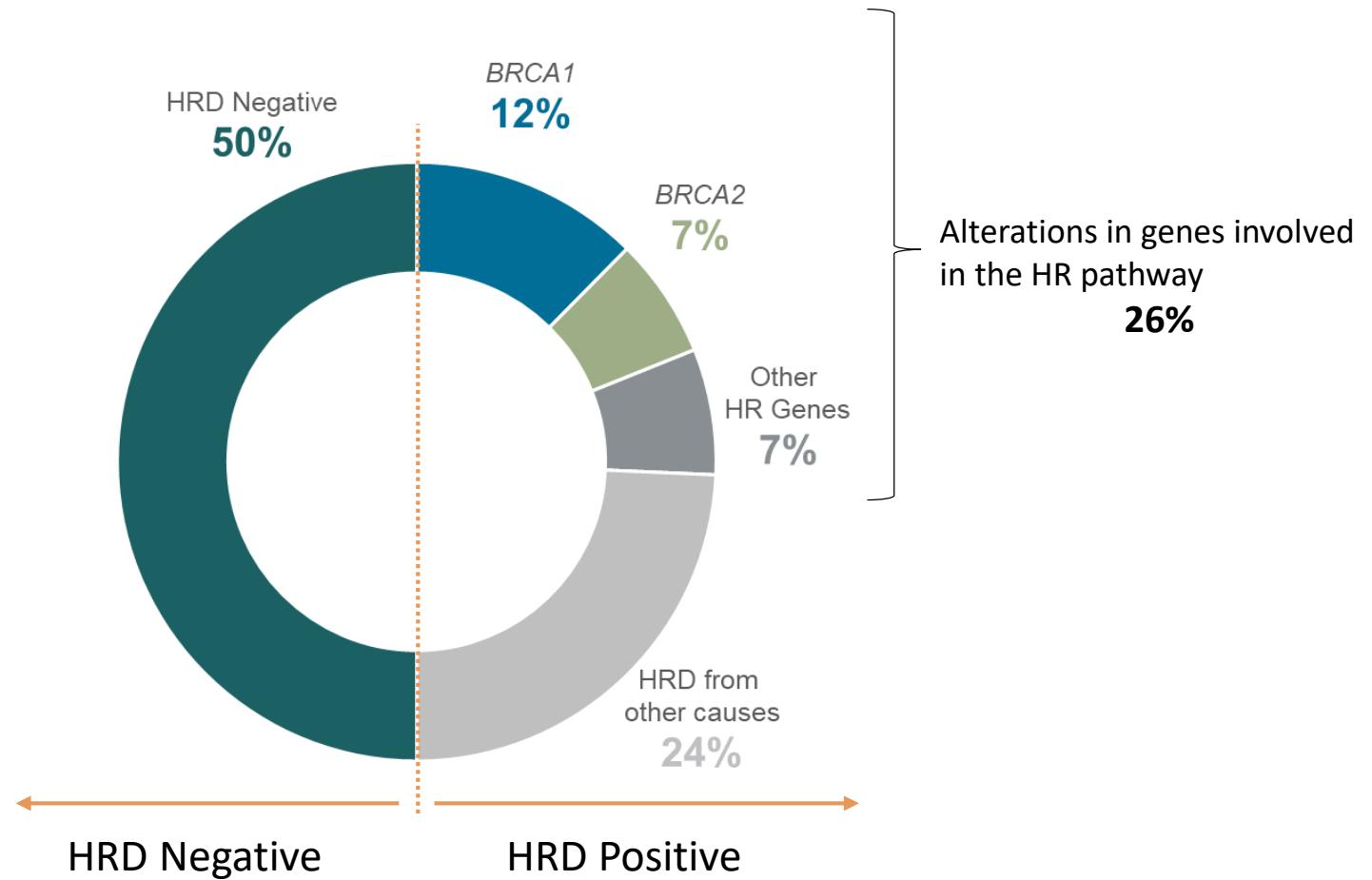
## Les inhibiteurs de PARP (PARPi)

Olaparib : AMM 2018 pour les HGSOC



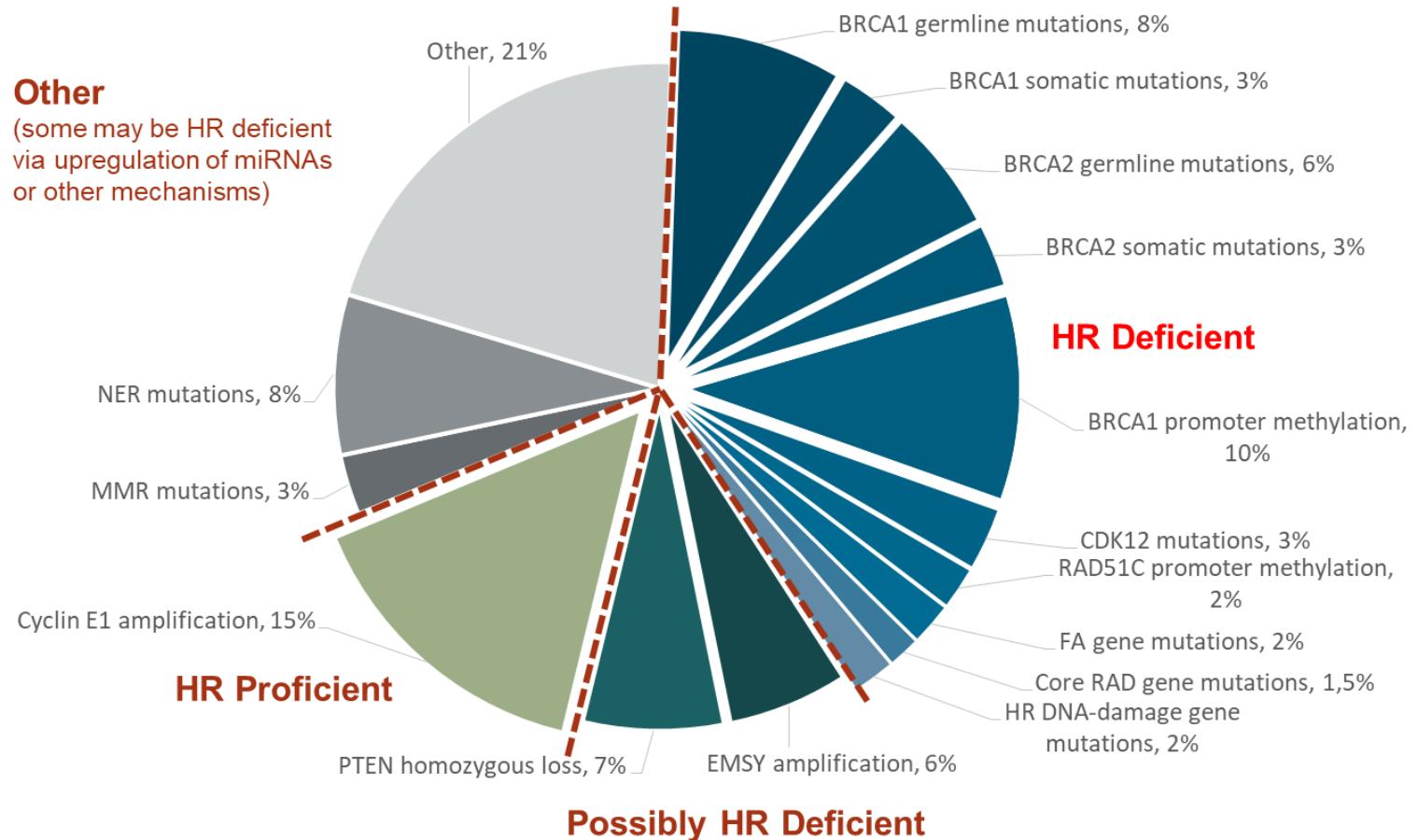
# INTRODUCTION

## Les inhibiteurs de PARP (PARPi)



# INTRODUCTION

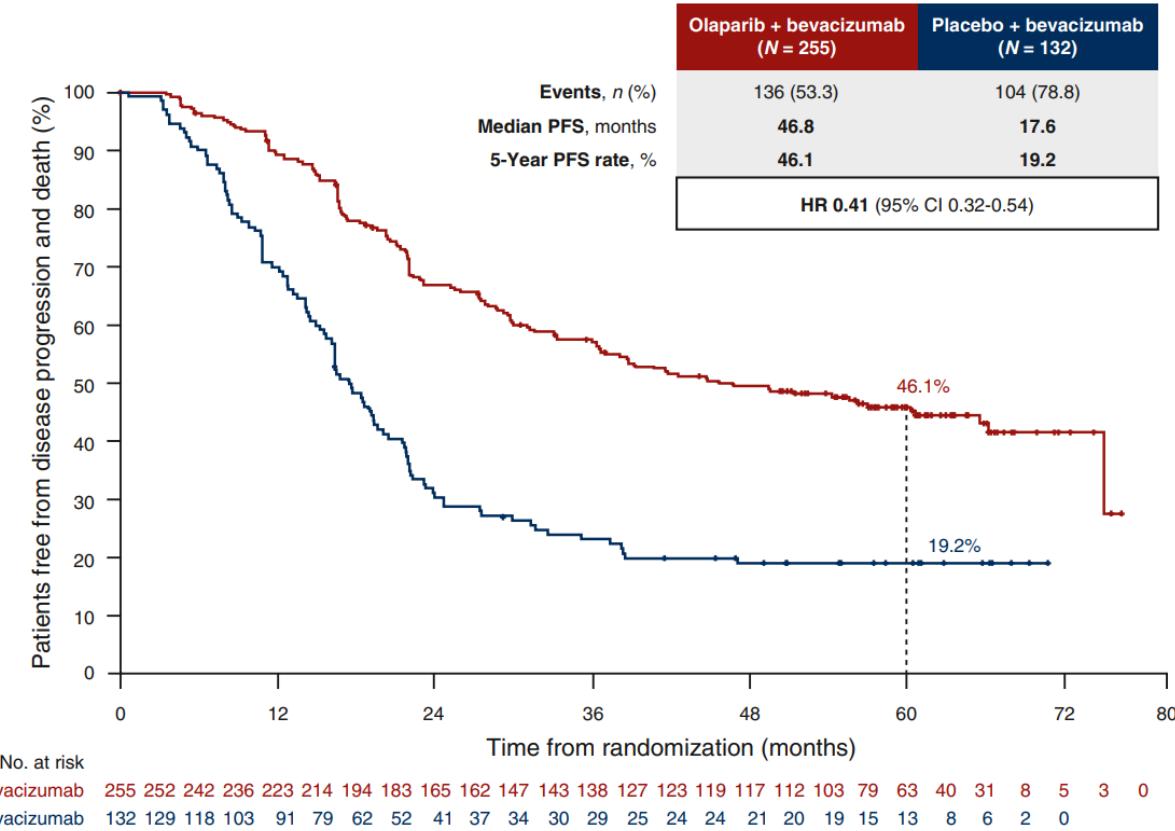
## Les inhibiteurs de PARP (PARPi)



# INTRODUCTION

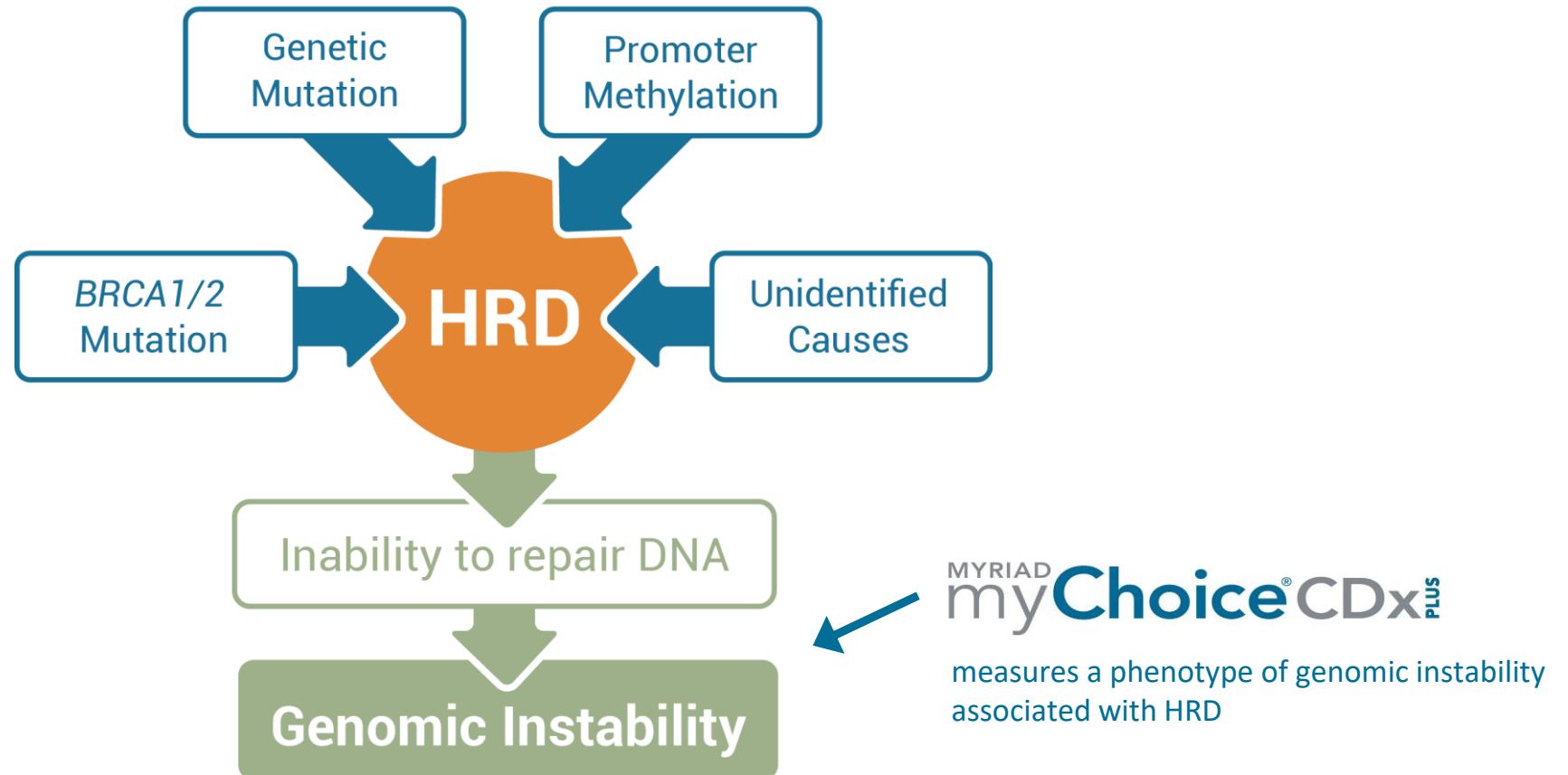
## Les inhibiteurs de PARP (PARPi)

### Essai PAOLA-1/ENGOT-ov25 Essai de phase III randomisée en double aveugle



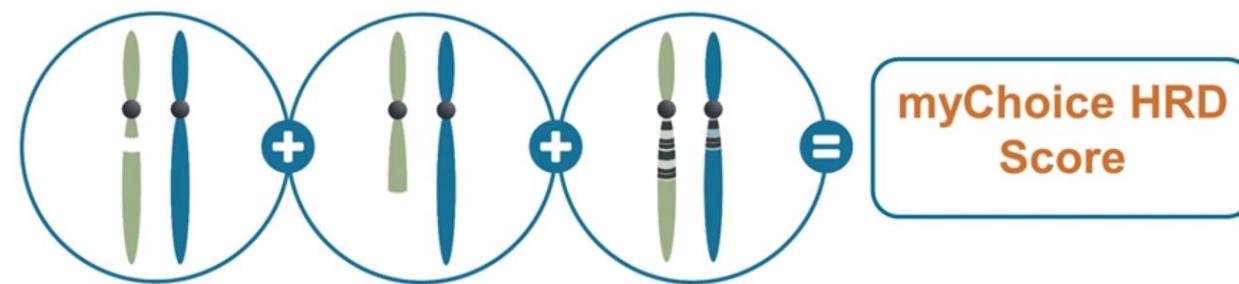
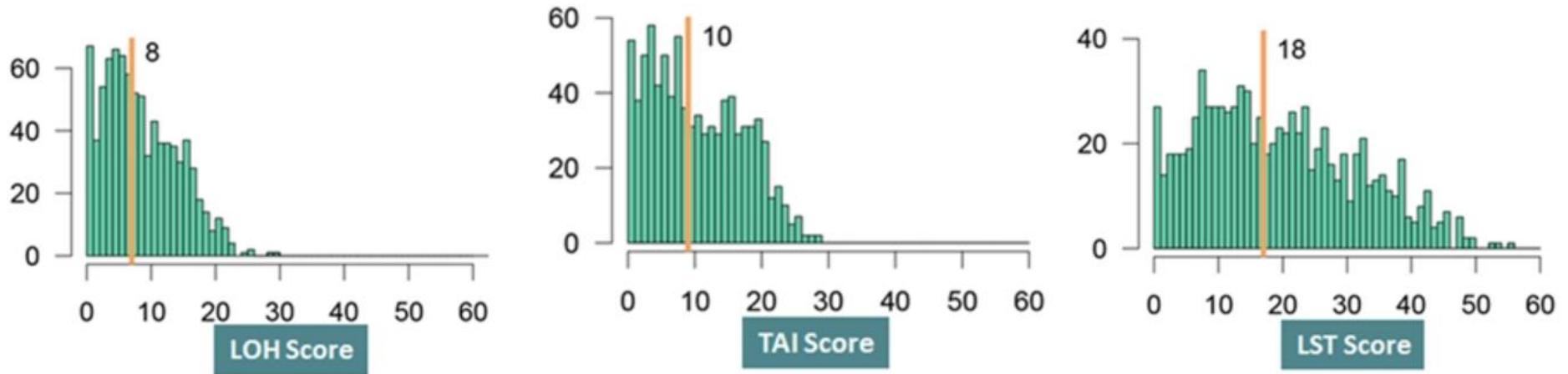
# LES METHODES

Myriad: MyChoice CDx



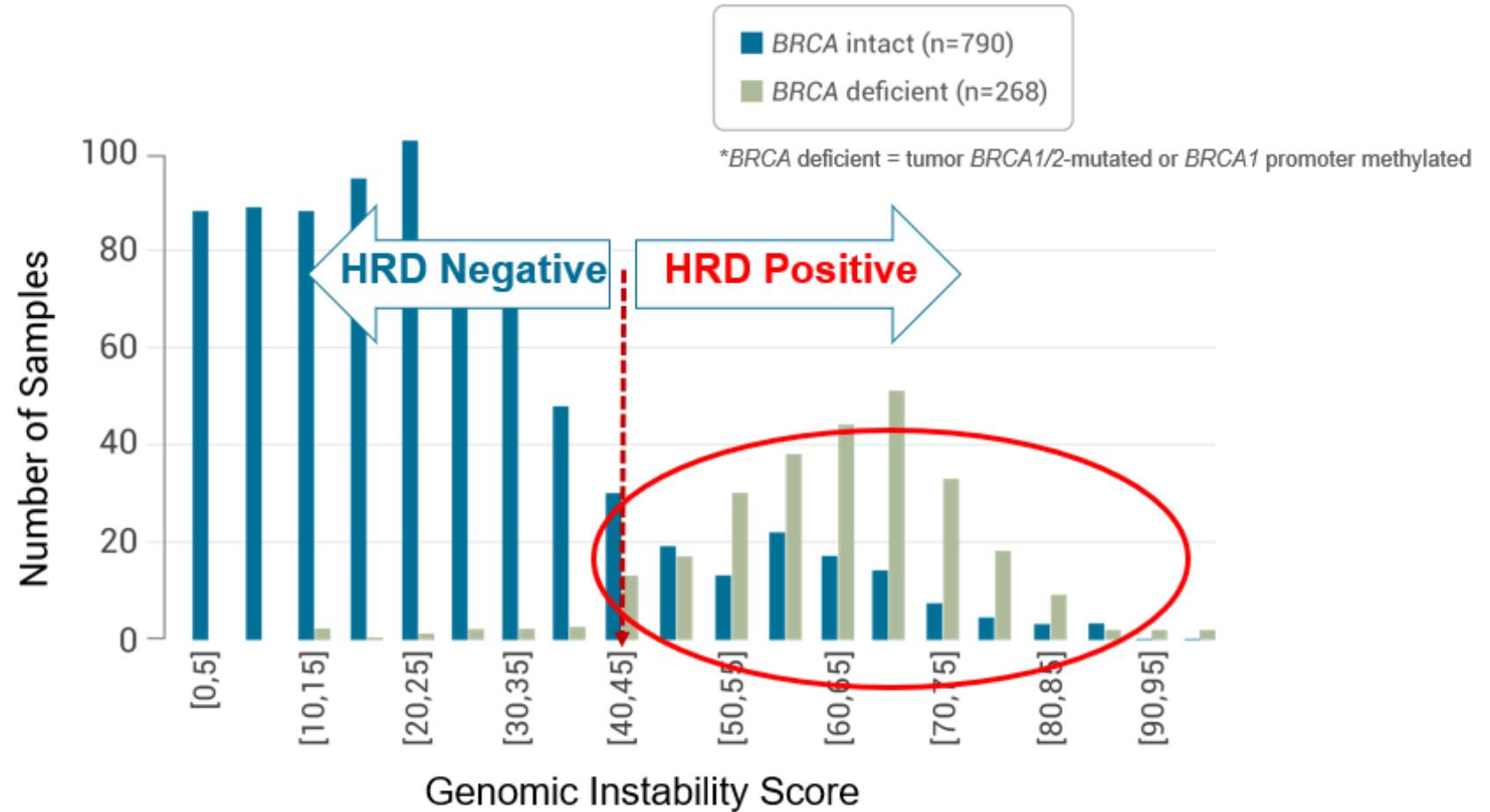
# LES METHODES

## Myriad: MyChoice CDx



# LES METHODES

Myriad: MyChoice CDx



# LES METHODES

## Groupe de travail GGC GFCO

### Approches pour la recherche d'instabilité génomique.

Approche	Approche	Disponibilité	Commercial/ Académique	Comparaison clinique	Utilisation
sWGS V2	sWGS Algorithme	France <i>via</i> Curie	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA-1	Favorable
GIScar	Panel de gènes Algorithme	France <i>via</i> centre Baclesse	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [10]
SOPHiA DDM HRD Solution	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [11]
Thermo Fisher OncoScan	SNP-array Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [12]
Myriad MyChoice	Panel de gènes Algorithme	États-Unis Dijon	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
SeqOne	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
Illumina TS0500 + HRD	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours
AmoyDx HRD Focus	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours

# LES METHODES

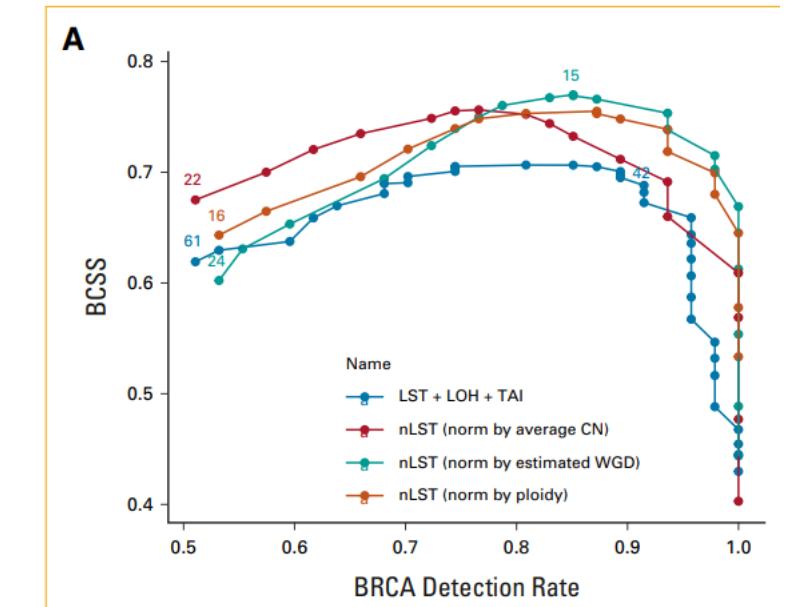
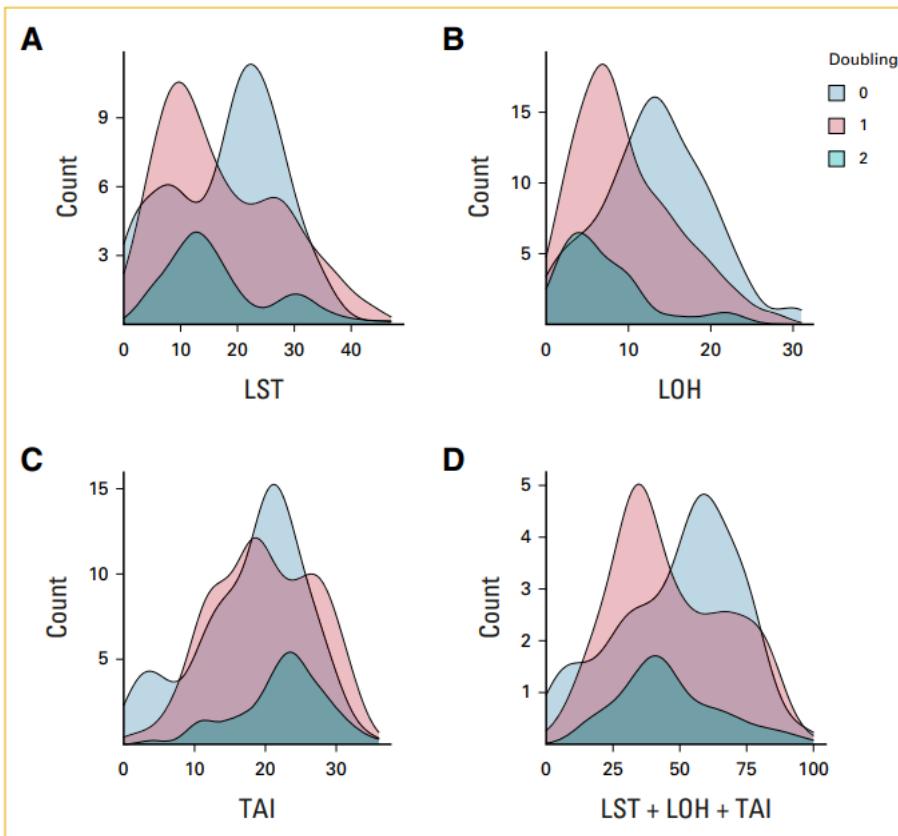
## Les commerciales

### Approches pour la recherche d'instabilité génomique.

Approche	Approche	Disponibilité	Commercial/ Académique	Comparaison clinique	Utilisation
sWGS V2	sWGS Algorithme	France <i>via</i> Curie	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA-1	Favorable
GIScar	Panel de gènes Algorithme	France <i>via</i> centre Baclesse	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [10]
SOPHiA DDM HRD Solution	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [11]
Thermo Fisher OncoScan	SNP-array Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [12]
Myriad MyChoice	Panel de gènes Algorithme	États-Unis Dijon	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
SeqOne	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
Illumina TS0500 + HRD	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours
AmoyDx HRD Focus	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours

# LES METHODES

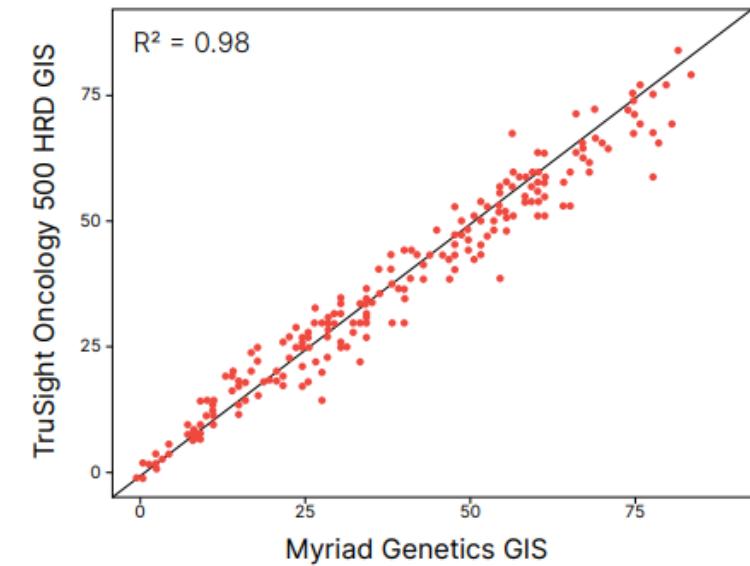
## ThermoFisher Oncoscan



# LES METHODES

## Illumina TSO500 - HRD

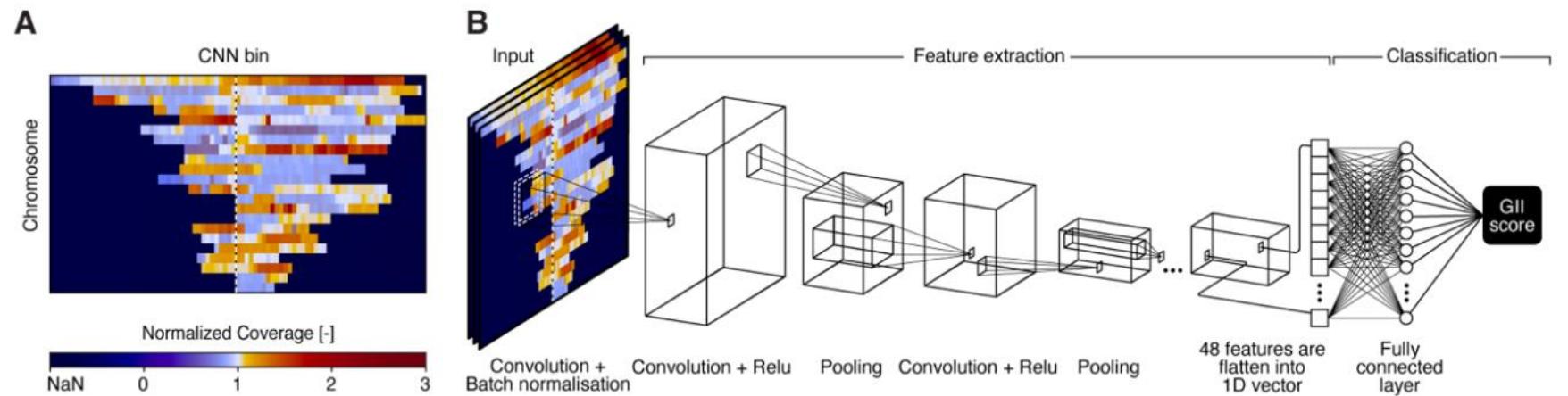
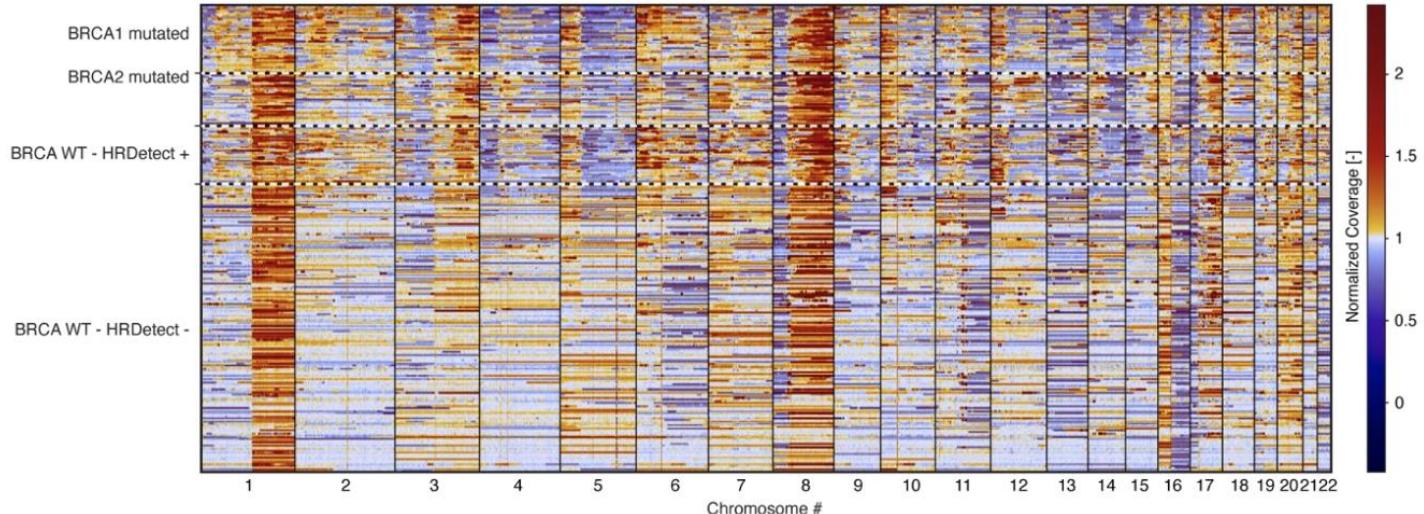
Genomic scar	Description	
Loss of heterozygosity (LOH)	One of the two alleles for a gene is lost, creating a homozygous cell. This may result in malignant cell growth if the remaining allele does not function properly.	
Telomeric-allelic imbalance (TAI)	The allele ratios at the end of the chromosomes (telomere) in a pair do not match. That is, one chromosome has a greater number of alleles than the other.	
Large-scale state transitions (LST)	Breakpoints between regions of the chromosome resulting in discrepancies within the chromosome pair.	



Grand panel de gènes – calcul d'un GIScore basé sur les 3 marqueurs d'instabilité génomique (LOH, TAI, LST)

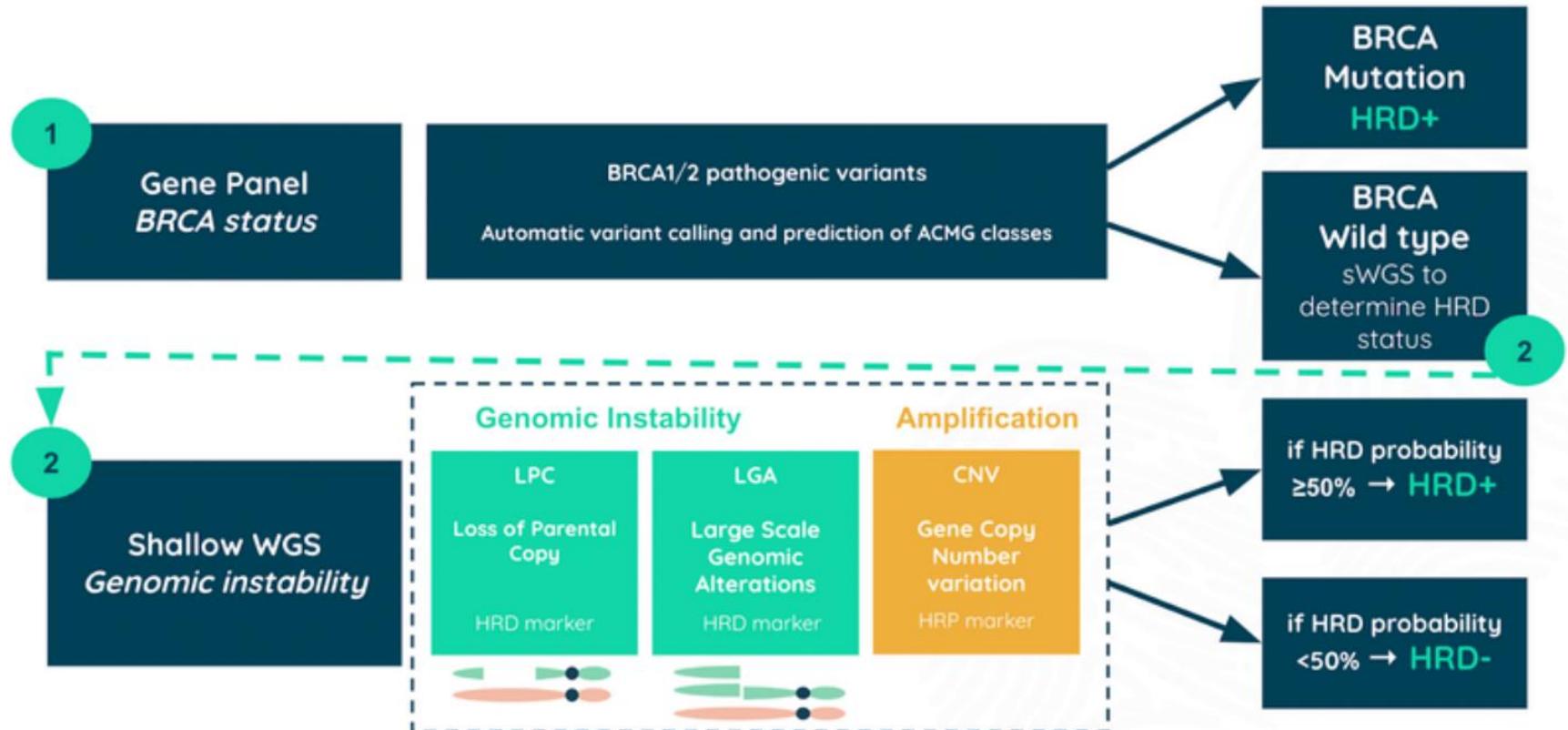
# LES METHODES

## SOPHiA DDM HRD solution



# LES METHODES

SeqOne



# LES METHODES

## Les académiques

### Approches pour la recherche d'instabilité génomique.

Approche	Approche	Disponibilité	Commercial/ Académique	Comparaison clinique	Utilisation
sWGS V2	sWGS Algorithme	France <i>via</i> Curie	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA-1	Favorable
GIScar	Panel de gènes Algorithme	France <i>via</i> centre Baclesse	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [10]
SOPHiA DDM HRD Solution	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [11]
Thermo Fisher OncoScan	SNP-array Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [12]
Myriad MyChoice	Panel de gènes Algorithme	États-Unis Dijon	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
SeqOne	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
Illumina TS0500 + HRD	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours
AmoyDx HRD Focus	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours

# LES METHODES

## GIScar

Utilisation d'un grand panel de 127 gènes impliqués dans la recombinaison homologue.

3 scores sont calculés à partir de l'output de CNVkit:

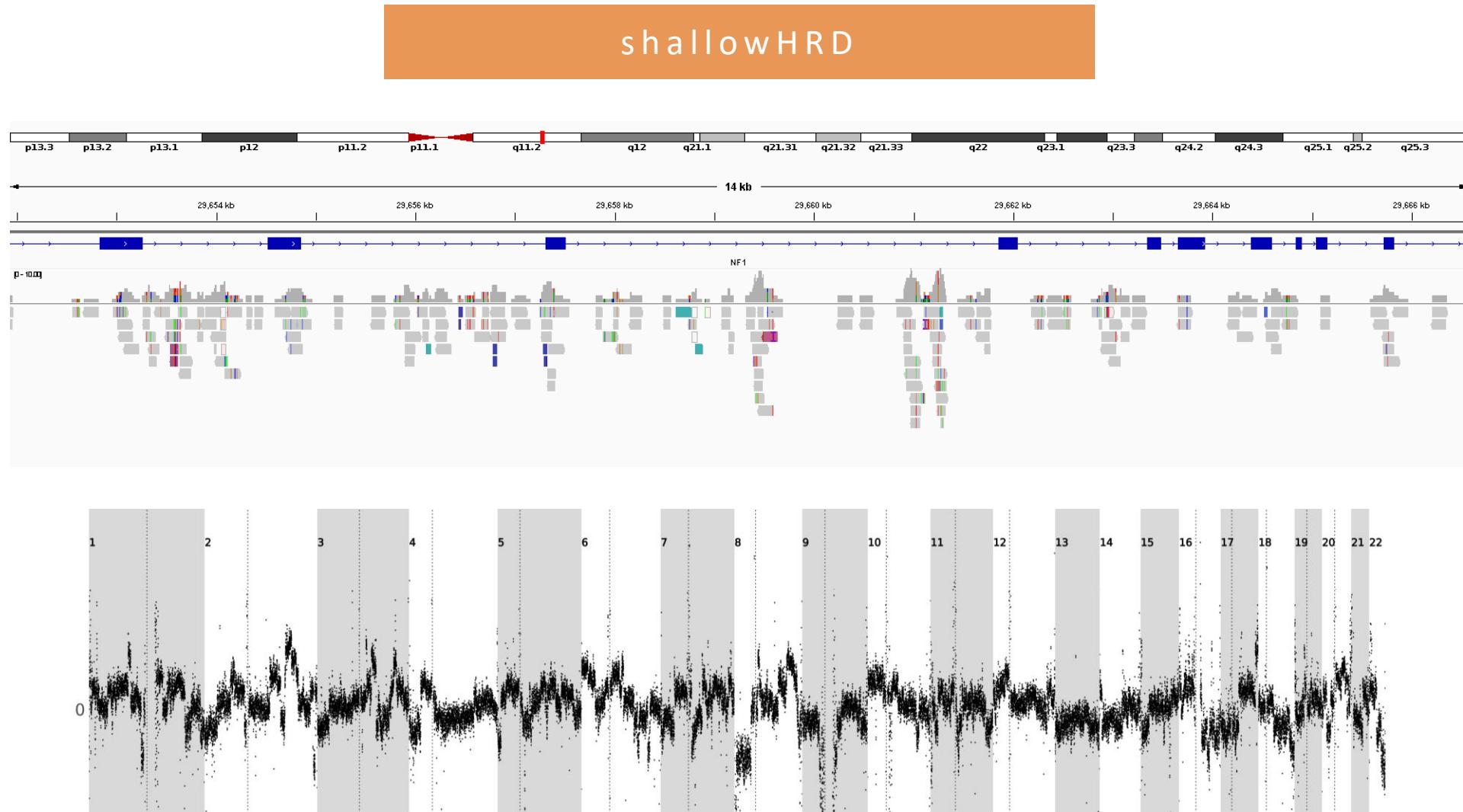
$$nLGE = n \left( \bigvee_{i=2}^n Segment \in \{l_i > 8 \text{ Mb} \cap |s_i - e_{i-1}| < 70 \text{ Mb} \cap CN_i \neq CN_{i-1}\} \right)$$

$$SIS = \sum_{i \in \{CN_i \neq 2\}}^n |\log_2 R_i| \times \frac{l_i}{\text{Chromosome size}}$$

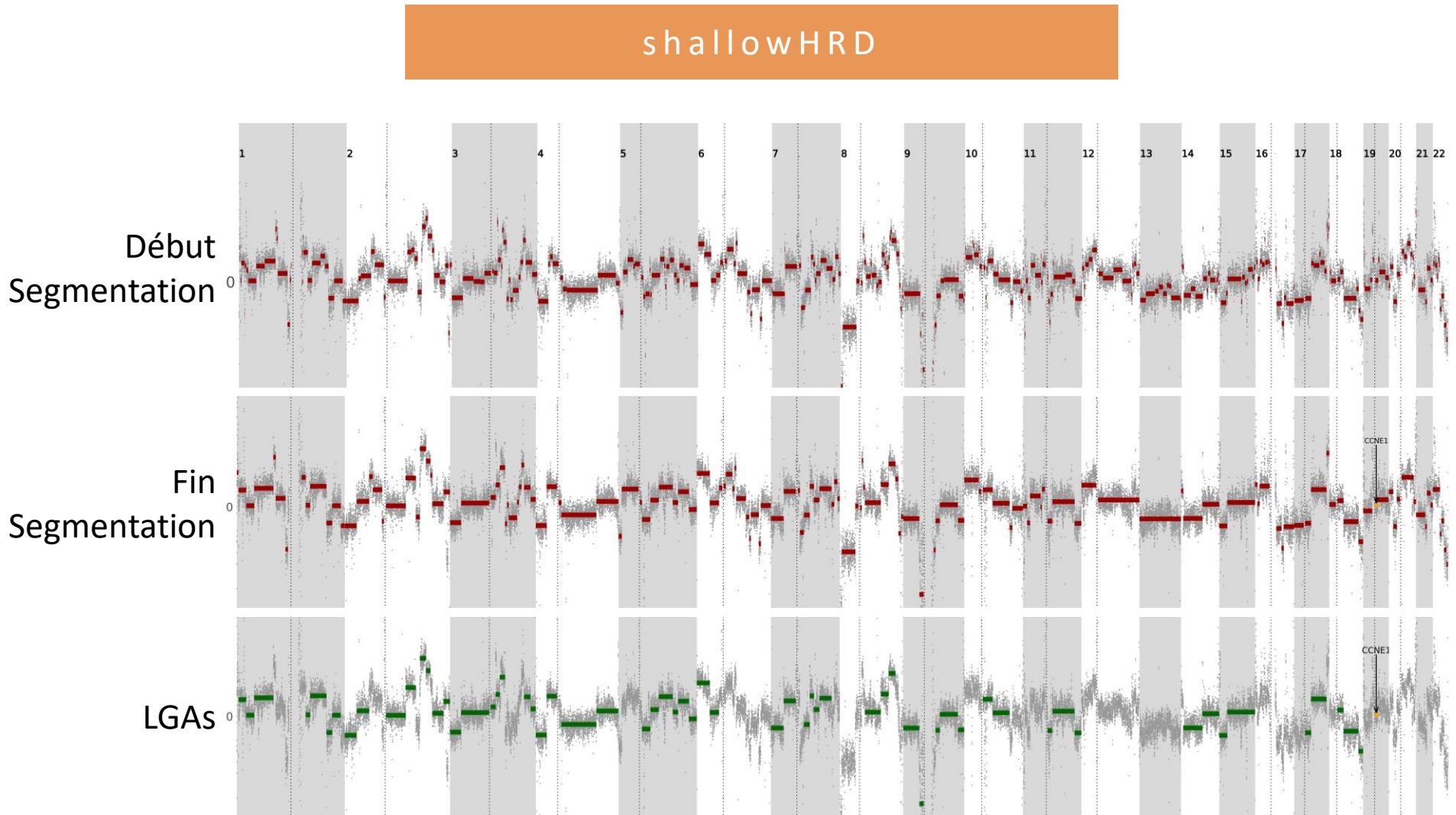
$$AI = \sum_i^n |0.5 - BAF_i| \times \frac{l_i}{\text{Chromosome size}}$$

$$GIScar = GLM(\beta_0 + \beta_{nLST} \times nLST + \beta_{SIS} \times SIS + \beta_{AI} \times AI)$$

# LES METHODES



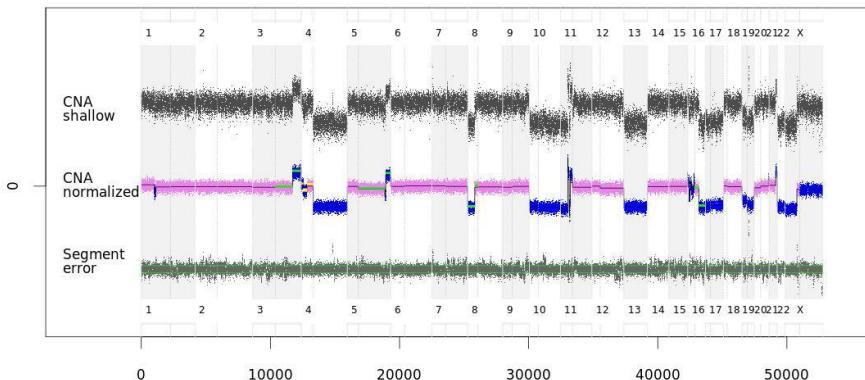
# LES METHODES



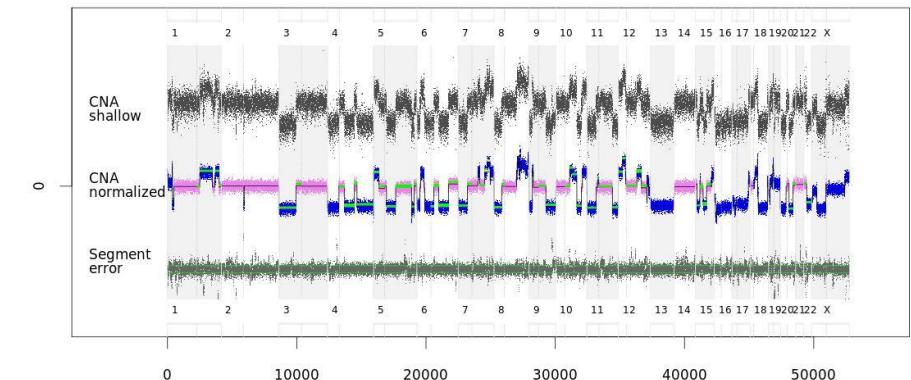
# LES METHODES

## shallowHRD

O22D01062-Run11



O22D01933



Summary Homologous Recombination Deficiency

HRD status =	nonHRD	Error rate <5% in 1000 samples
SCORE =	10	SCORE>20 -> HRD / SCORE<20 -> nonHRD
CCNE1/HER2	Not altered	+++ amplified; +/++ gain. If +++ nonHRD
shallowWGS coverage	0.695	< 0.5 Low coverage / > 1 Optimal coverage
Tumor content	High	High / Average / Low / No tumor
Noise level	Moderate	Low / Moderate / High / Extreme high

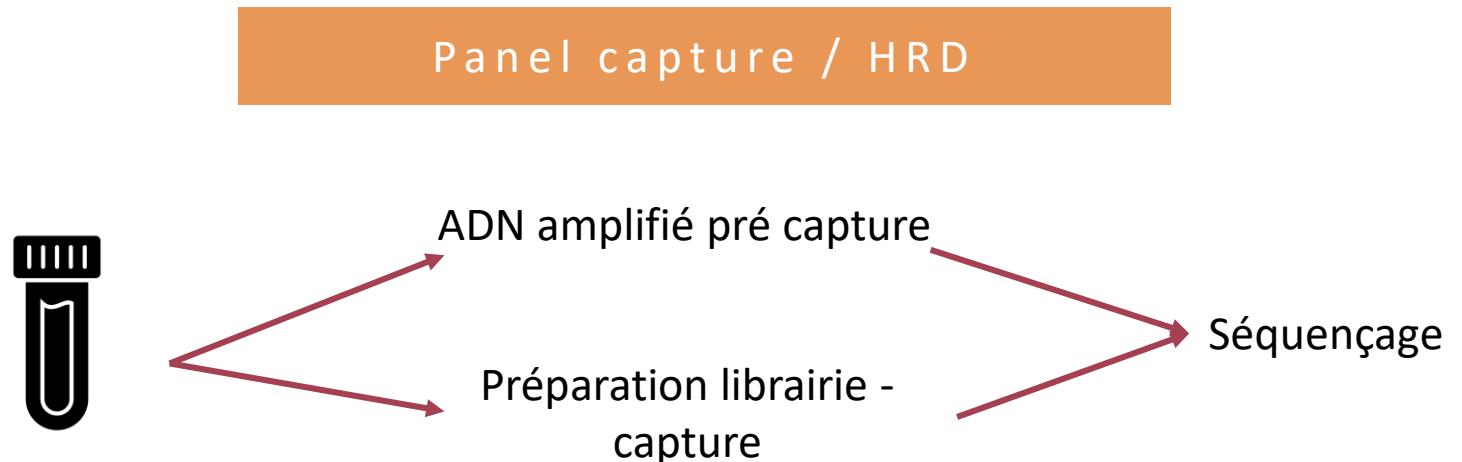
WARNING: COVERAGE IS LESS THAN OPTIMAL

Summary Homologous Recombination Deficiency

HRD status =	HRD	Error rate <5% in 1000 samples
SCORE =	30	SCORE>20 -> HRD / SCORE<20 -> nonHRD
CCNE1/HER2	Not altered	+++ amplified; +/++ gain. If +++ nonHRD
shallowWGS coverage	0.928	< 0.5 Low coverage / > 1 Optimal coverage
Tumor content	High	High / Average / Low / No tumor
Noise level	Moderate	Low / Moderate / High / Extreme high

WARNING: COVERAGE IS LESS THAN OPTIMAL

# SCORE HRD EN ROUTINE HOSPITALIERE



8 shallowHRD sur une cassette mid output NS500/550  
64 capture

3 types d' échantillons:  
Sans suffixe pipeline capture seul  
« -all » pipeline capture + HRD  
« -HRD » pipeline alignement + HRD

# SCORE HRD EN ROUTINE HOSPITALIERE

Retour d'XP

	HRD neg	HRD pos
~150 patientes HGSO	51%	49%

	BRCAmut	BRCAwt
~75 patientes HRDpos	19%	81%

# CONCLUSION & PERSPECTIVES

## CONCLUSION

Approches pour la recherche d'instabilité génomique.

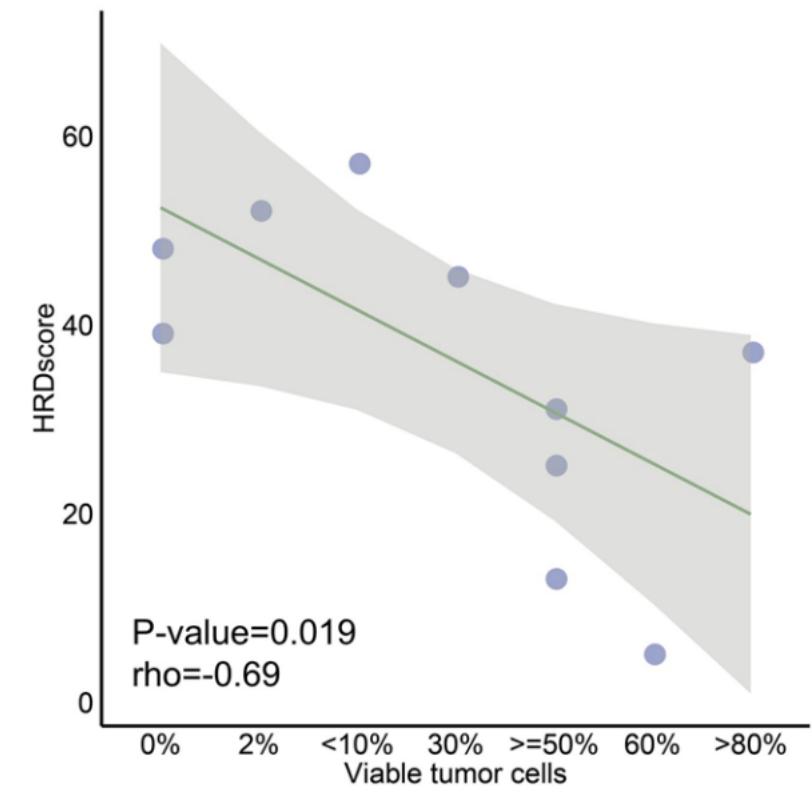
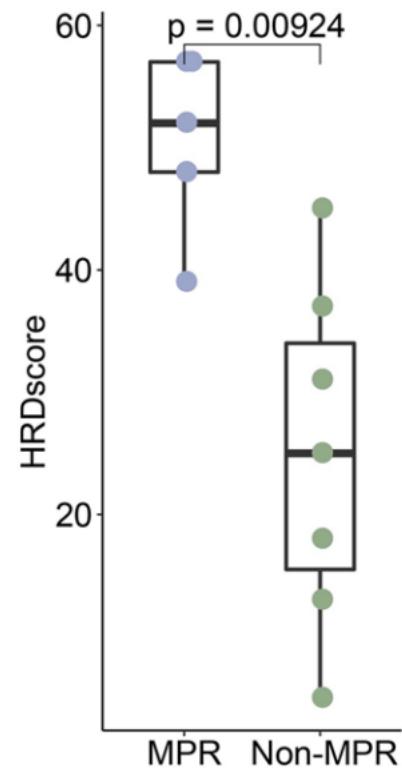
Approche	Approche	Disponibilité	Commercial/ Académique	Comparaison clinique	Utilisation
sWGS V2	sWGS Algorithme	France <i>via</i> Curie	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA-1	Favorable
GIScar	Panel de gènes Algorithme	France <i>via</i> centre Baclesse	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [10]
SOPHiA DDM HRD Solution	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [11]
Thermo Fisher OncoScan	SNP-array Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [12]
Myriad MyChoice	Panel de gènes Algorithme	États-Unis Dijon	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
SeqOne	sWGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
Illumina TS0500 + HRD	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours
AmoyDx HRD Focus	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours

# CONCLUSION & PERSPECTIVES

## PERSPECTIVES

Autres tissus:

- Sein
- Pancréas
- Endomètre
- Poumon

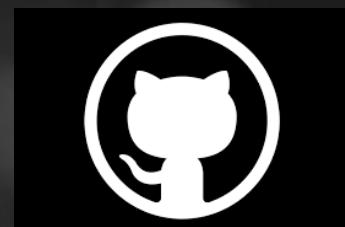


# REMERCIEMENTS

- ❖ The BioTS Lab
- ❖ MOBIDIC
- ❖ BiolInfoDiag
- ❖ Institut Curie
- ❖ ...



Simon Cabello-Aguilar



<https://github.com/SimCab-CHU/>



Questions?