



Medicina personalitzada: un nou repte en el tractament del càncer pediàtric

Dra Raquel Hladun Alvaro

Servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtriques

Hospital Vall d'Hebron

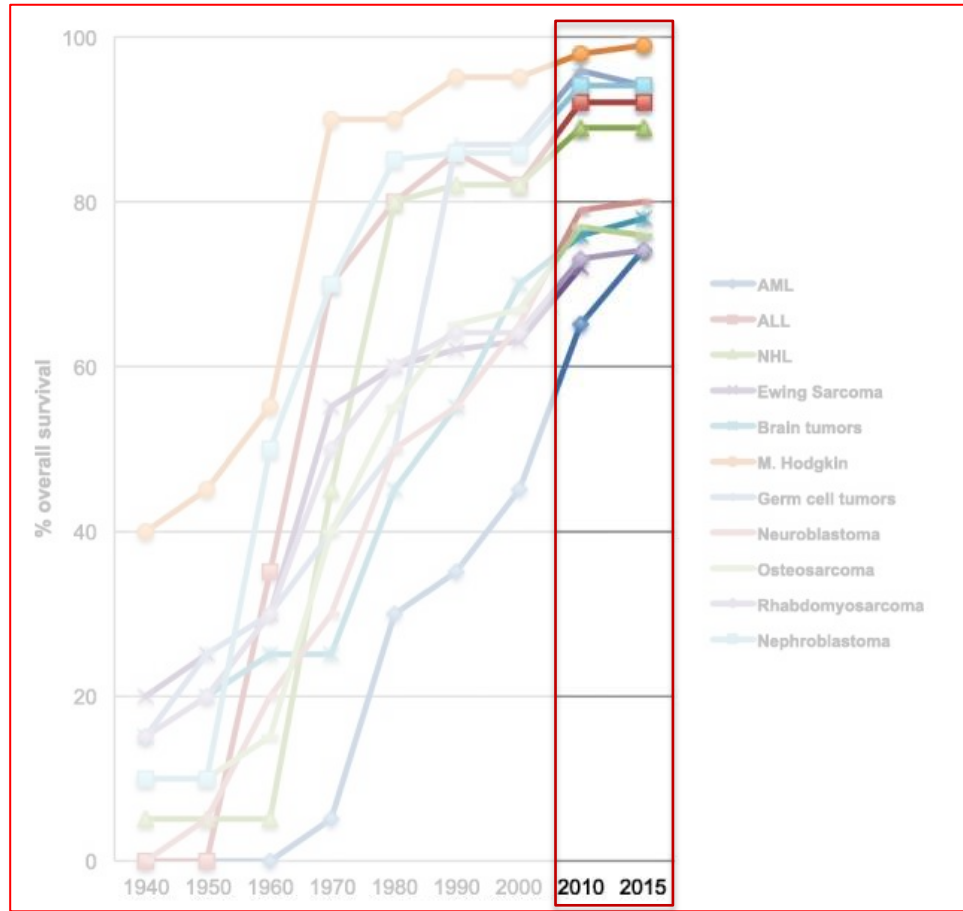


23 de maig de 2019 // // de 8.30 a 14.30 h

Centre Tarraconense "El Seminari"
Carrer de Sant Pau, 4
43003 Tarragona

Supervivència del càncer pediàtric

Supervivència als 5 anys del càncer pediàtric és aproximadament del **80%**

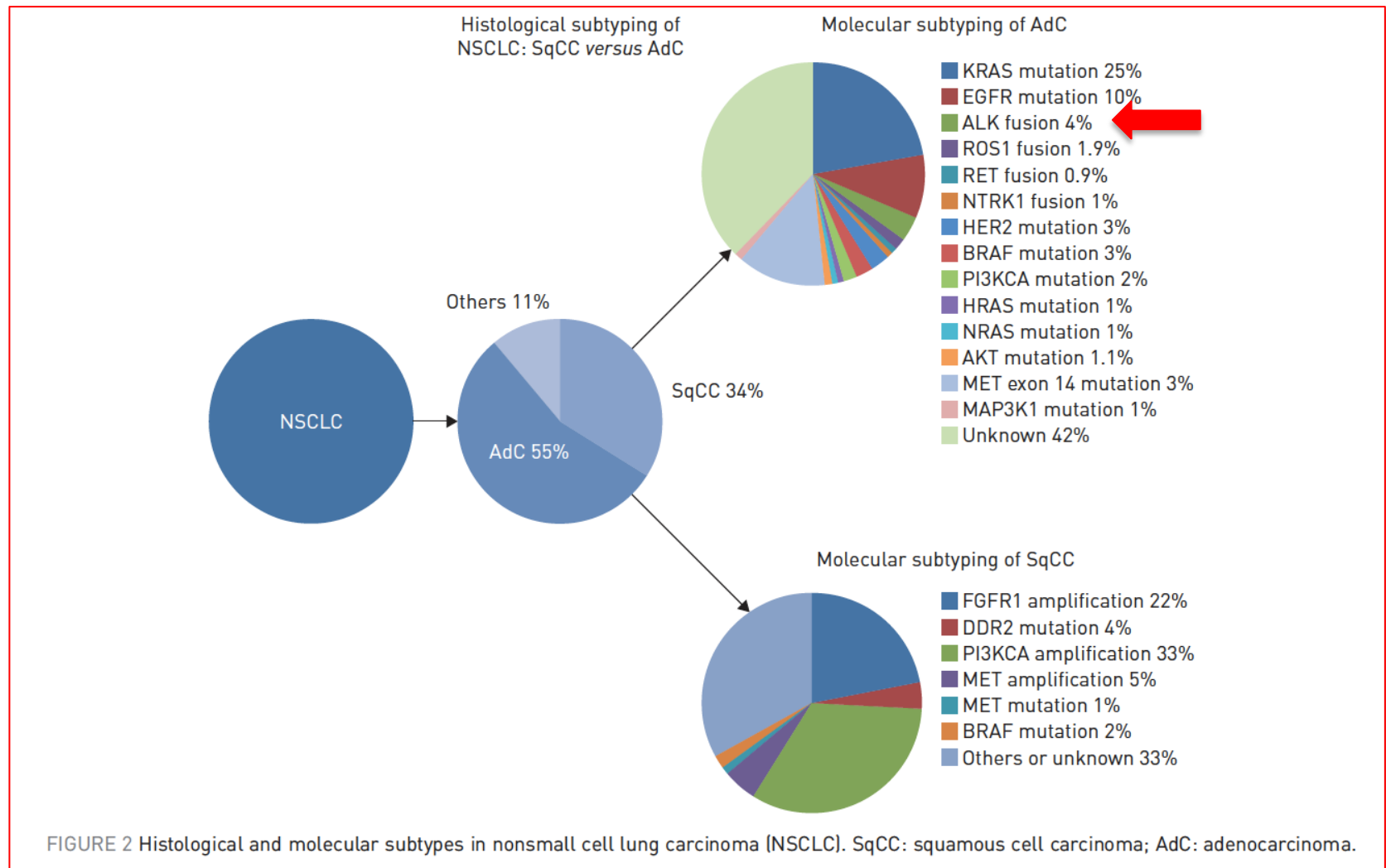


Urgent necessitat de desenvolupar noves teràpies que permetin millorar la supervivència global i disminuir les seqüeles

**Definició de subtipus mol·leculars
+
l'ús de teràpies dirigides**

Burdach SEG. Mol Cell Pediatr 2018

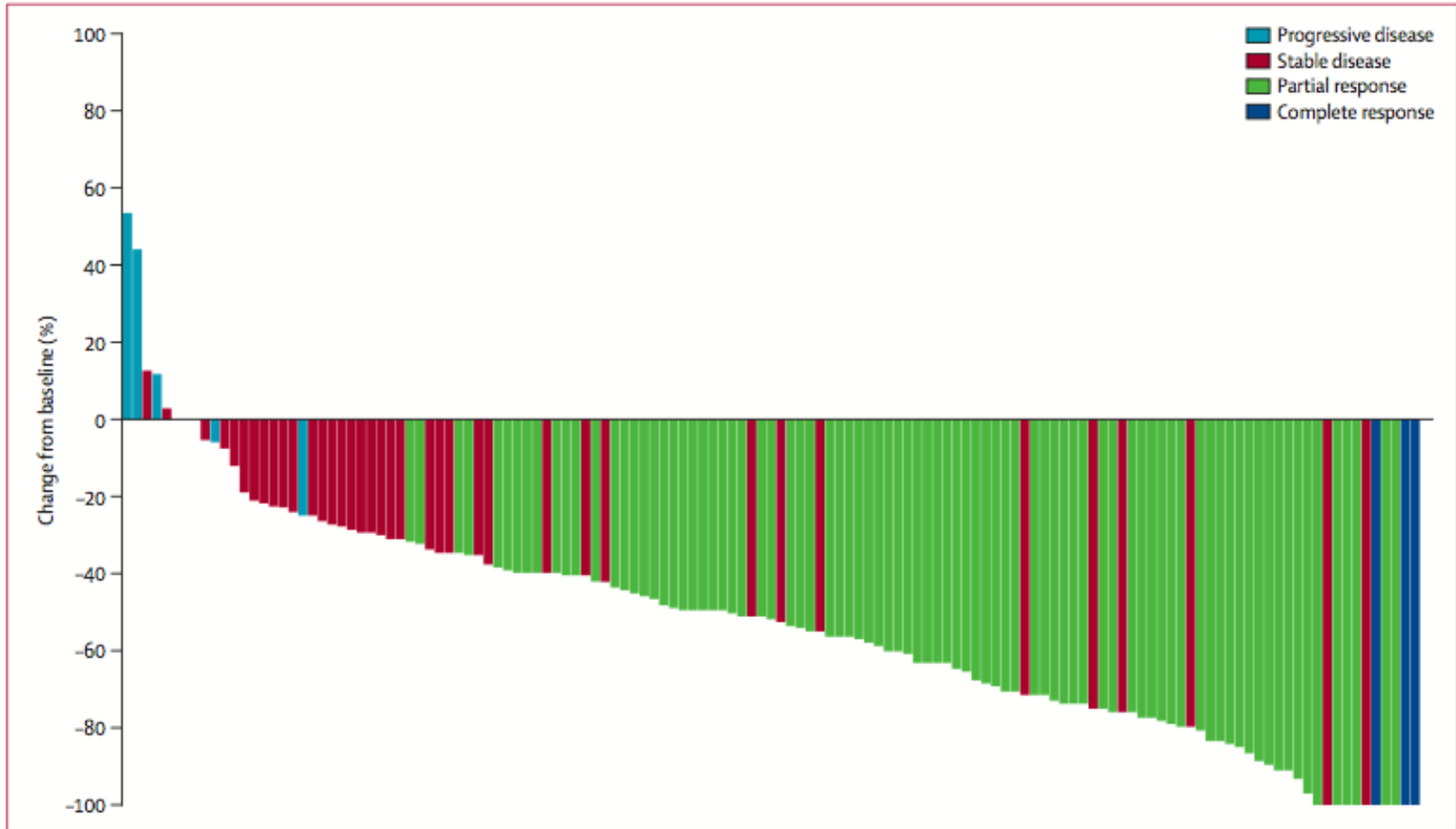
Carcinoma de pulmó de cèl·lula no petita



Bubendorf L. Eur Respir Rev 2017

Crizotinib i CPCNP: paradigma de l'ús de teràpies dirigides en el càncer

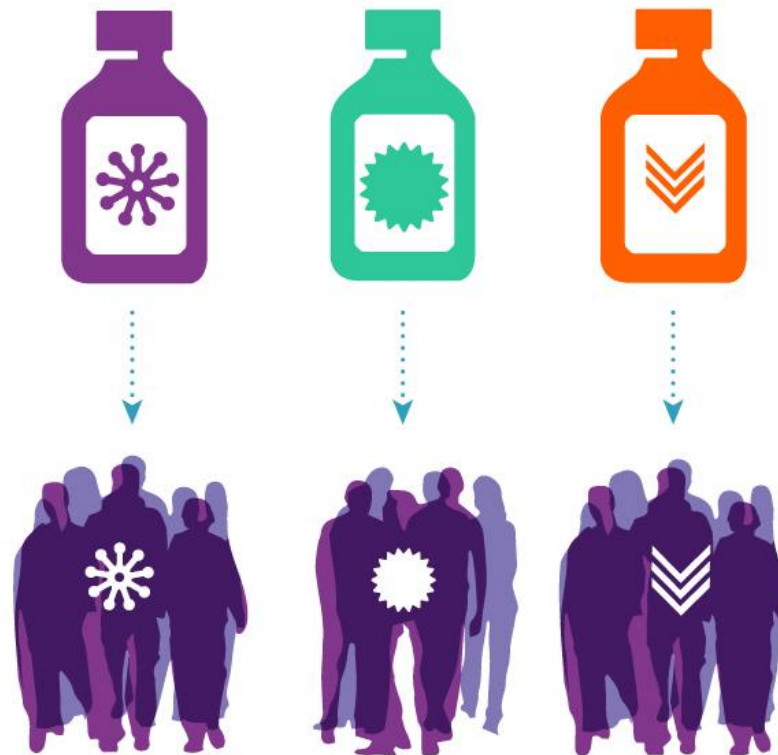
Supervivència als 12 mesos del **87%**



Kwak EL. N Engl J Med 2010

UNDERSTANDING PRECISION MEDICINE

In precision medicine, patients with tumors that share the same genetic change receive the drug that targets that change, no matter the type of cancer.



Assaig clínic MOSCATO (NCT01566019):

Massard C, et al. Cancer Discov 2017

Desembre 2011 – Març 2016 → **1000 pacients adults**

“L’estratègia de realitzar un screening mol·lecular a pacients amb un càncer avançat és factible”

*“El **19%** dels pacients inclosos reben una teràpia dirigida, i el **33%** d’ells (7% del total de pacients) experimenten un augment significatiu de la SLM esperada”*

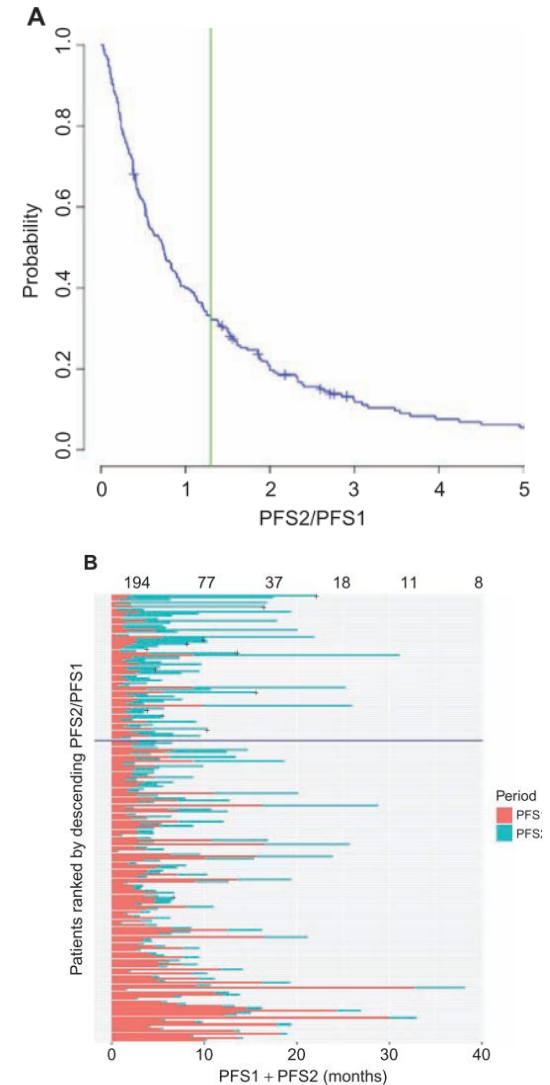


Figure 3. Efficacy on primary endpoint. **A**, Kaplan-Meier curve of PFS2/PFS1. Crosses denote censored data. Green line denotes PFS2/PFS1 > 1.3. **B**, Individual PFS1 and PFS2 times, ordered by descending PFS2/PFS1 (n = 194). Crosses denote censored data. Patients above the blue horizontal line have PFS2/PFS1 > 1.3.

Podem extrapolar aquests resultats al càncer pediàtric?

NO

Diferències en:

- Cèl·lules / teixits d'origen → Tipus de càncer
- Incidència i pronòstic
- Rol de l'estil de vida i factors ambientals
- Rol de les mutacions somàtiques
- Rol de les mutacions germinals
- Rol d'altres alteracions genòmiques

Prevalència de mutacions somàtiques

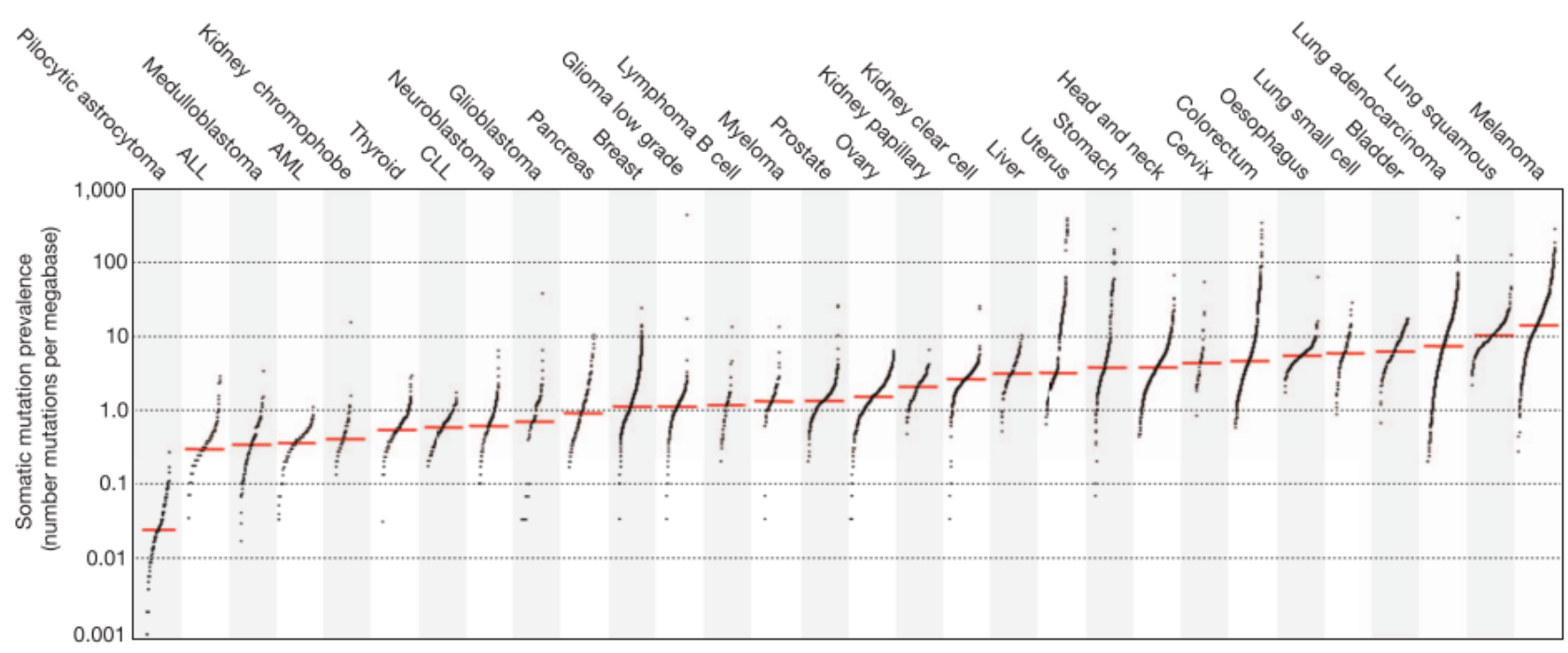


Figure 1 | The prevalence of somatic mutations across human cancer types. Every dot represents a sample whereas the red horizontal lines are the median numbers of mutations in the respective cancer types. The vertical axis (log scaled) shows the number of mutations per megabase whereas the different

cancer types are ordered on the horizontal axis based on their median numbers of somatic mutations. We thank G. Getz and colleagues for the design of this figure²⁶. ALL, acute lymphoblastic leukaemia; AML, acute myeloid leukaemia; CLL, chronic lymphocytic leukaemia.

Alexandrov et al. Nature 2013

Prevalència d'altres anomalies genòmiques

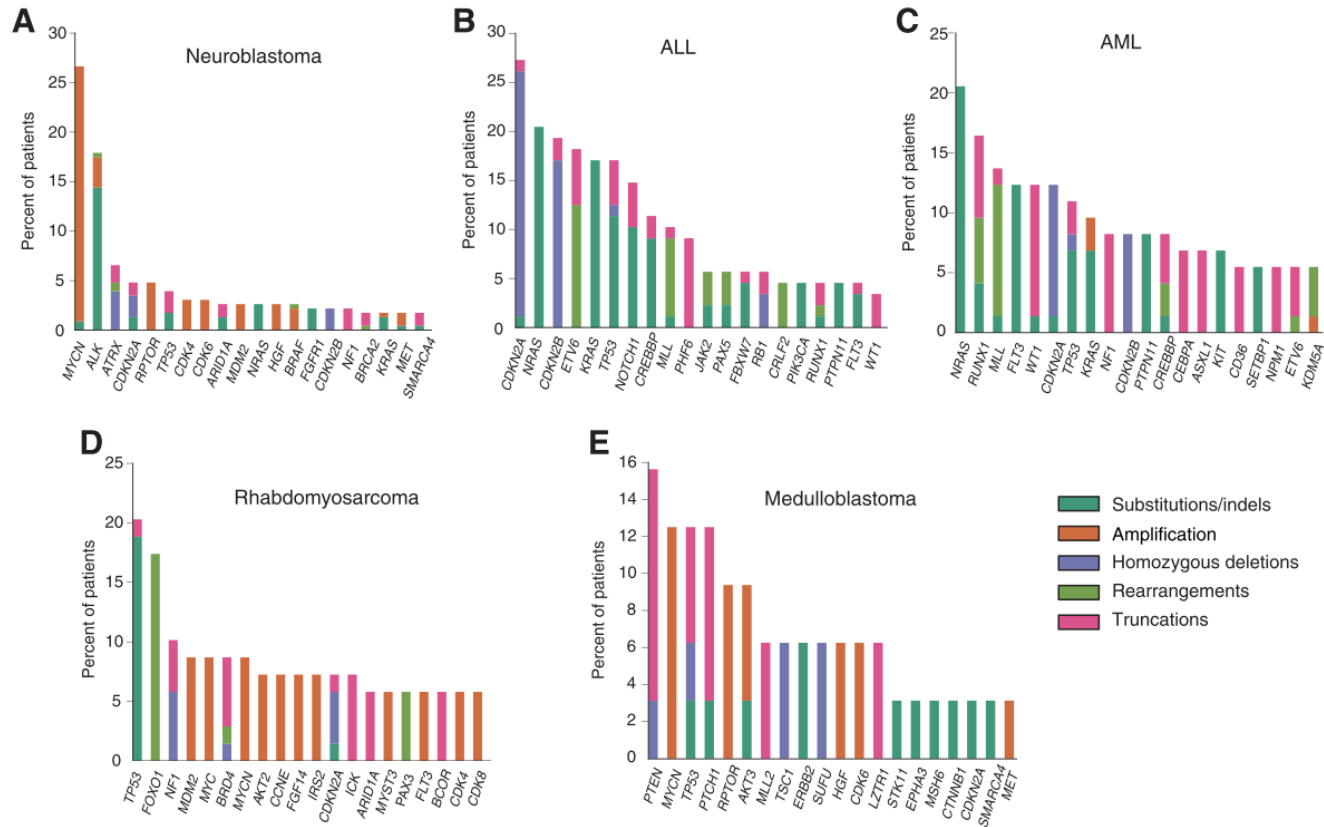


Figure 3.

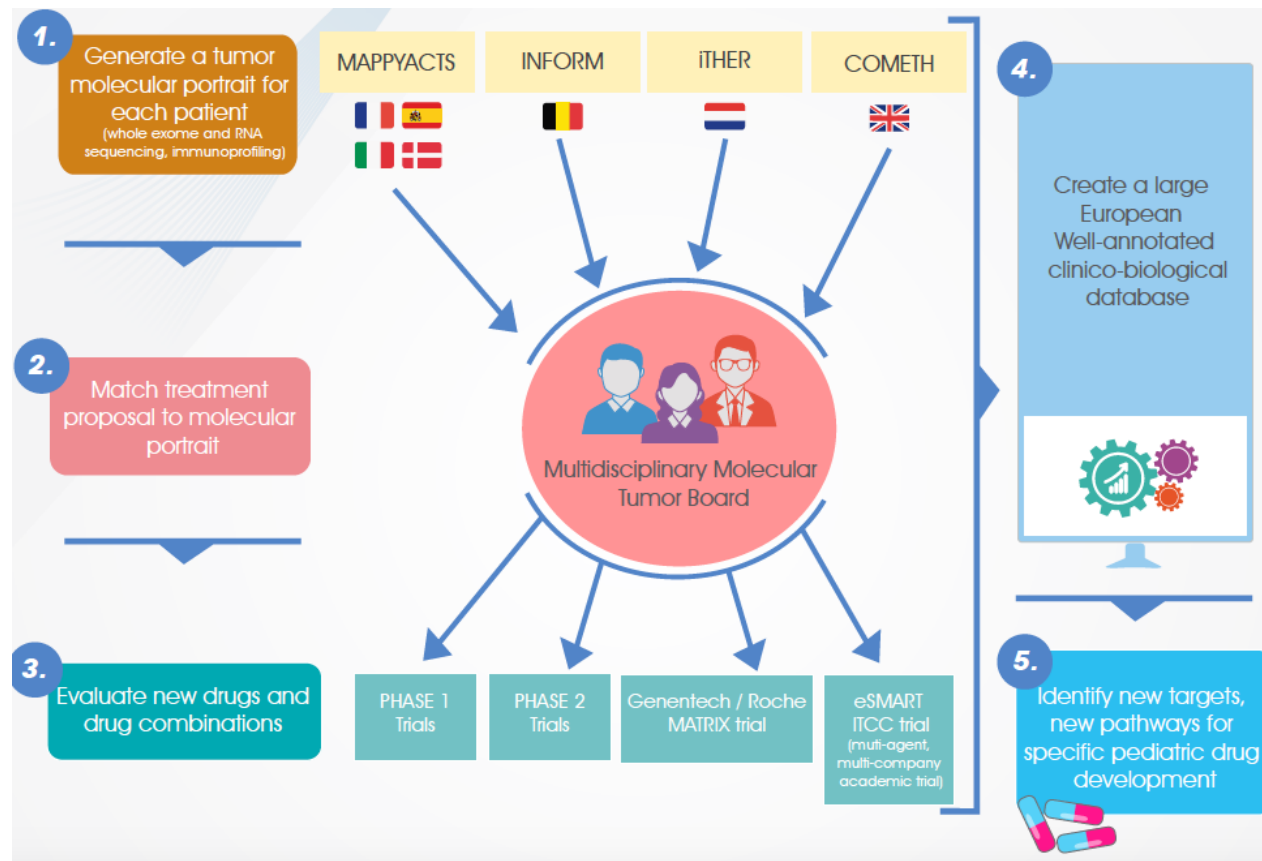
Long tail distributions across the five most common diseases. The top 20 altered genes in neuroblastoma (A), ALL (B), AML (C), rhabdomyosarcoma (D), and medulloblastoma (E). Types of alterations are color coded using the key to the right.

Estratègia medicina personalitzada en Oncologia Pediàtrica a Europa

Pla estratègic ITCC:

En el 2020, **1 de cada 2** nens amb un tumor en recaiguda o refractari tindrà accés a, com a mínim, 1 teràpia innovadora

Innovative Therapies
for Children with Cancer



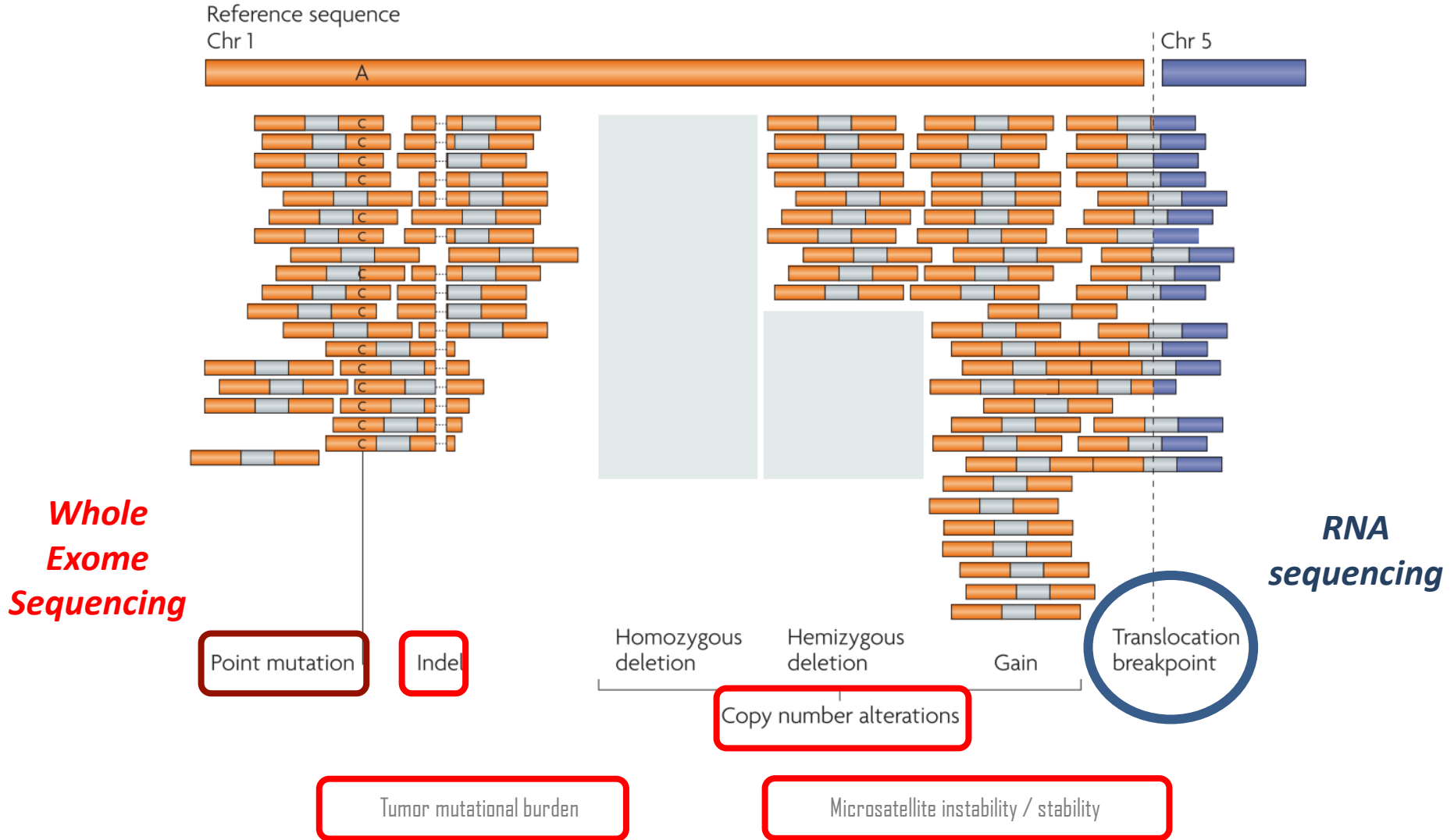
www.itcc-consortium.org

(Cancer OMIcs for Kids):

Projecte de medicina personalitzada basat en l'anàlisi genòmic de tumors d'alt risc al diagnòstic, refractaris o en recaiguda de nens i adolescents amb càncer



Tècniques *Next generation sequencing* (NGS)



Etapes del programa COMIK

SELECCIÓ PACIENT

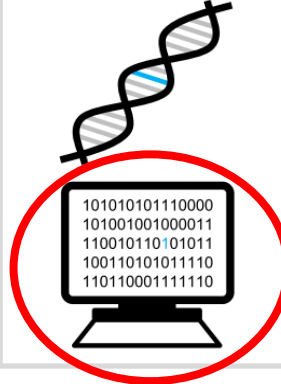
Tumors sòlids pediàtrics d'alt risc al diagnòstic, en recaiguda, refractaris o en progressió



BIÒPSIA TUMOR
MOSTRA SANG
QUALITAT
> 30% contingut tumoral



NGS
Whole Exome Seq
ANÀLISIS
Interpretació dades
Priorització dianes
Identificació teràpies dirigides



TUMOR BOARD
Oncòleg
Investigador
Bioinformàtic
Genetista
INFORME



Pacients inclosos
desembre 2015 – març 2019
42 pacients



1

PIPELINE BIOINFORMÁTICO

Alineador de secuencia: BWA

Versión del genoma: hg19

Somatic variant callers: vardict, mutect2, strelka2, varscan →

Sólo se considerarán las variantes identificadas por ≥ 2 callers

2

FRECUENCIA ALÉLICA

≥ 0.1 en la muestra tumoral

FRECUENCIA POBLACIONAL

≤ 0.01

3

ClinVar y **Cancer Genome Interpreter**

missense, frameshift, splicing o stop y predichas como patogénicas

4

BASES DE DATOS

RefSeq, Exac, ESP6500SI, - dbSNP, 1K-WGS-Phase3, **St Jude Cloud PeCan**,
Cosmic, GWAS, Fitcons, Encode

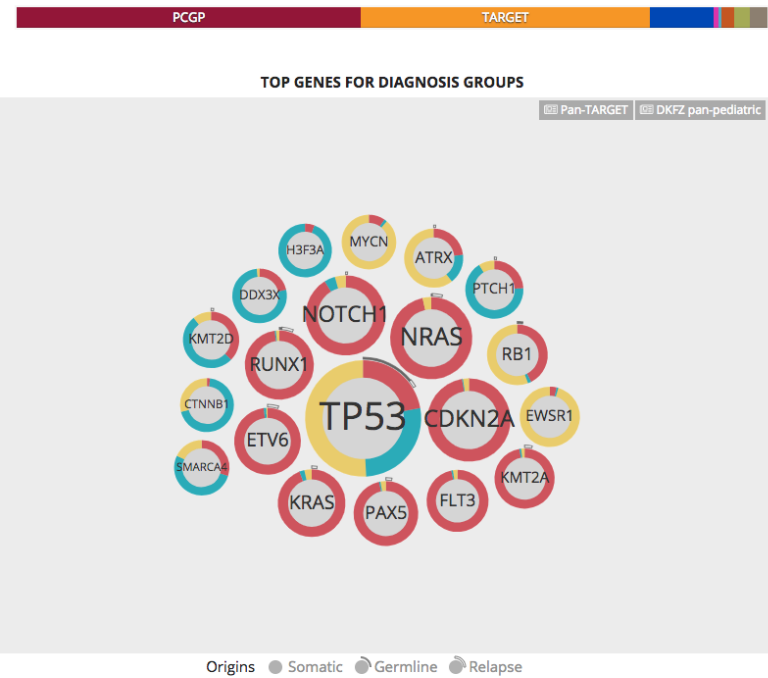
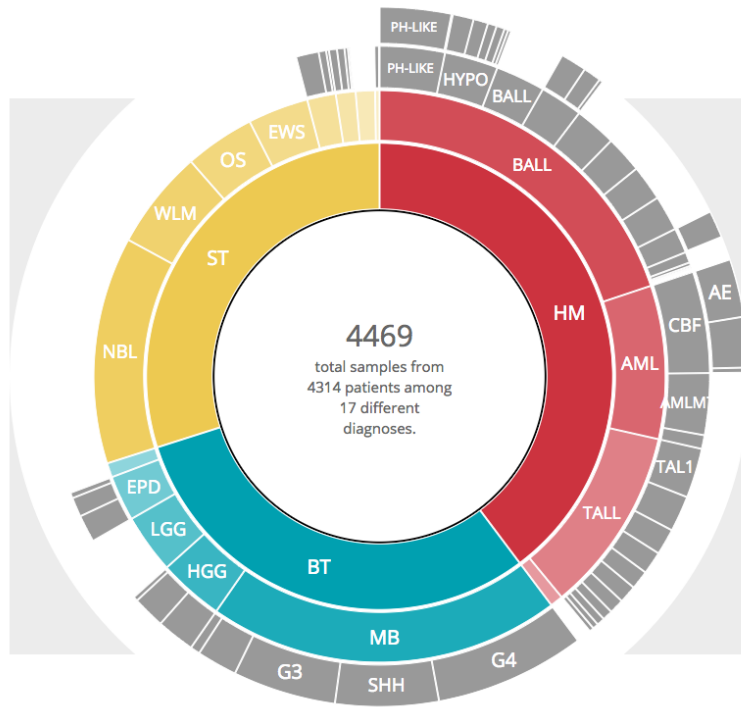
Interpretació dades

St. Jude Cloud PeCan

DATA TOOLS VISUALIZATIONS HELP

Home ProteinPaint Studies Pie About

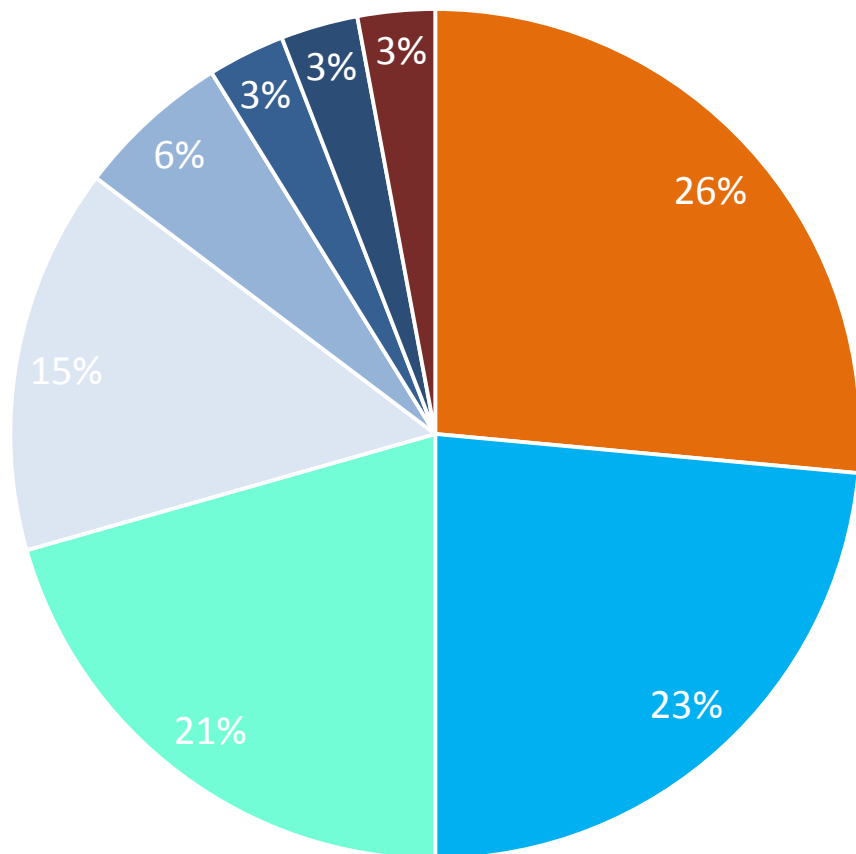
Search diseases, genes, variants



2015 - 2018 © St. Jude Children's Research Hospital — Pediatric Cancer Data Portal

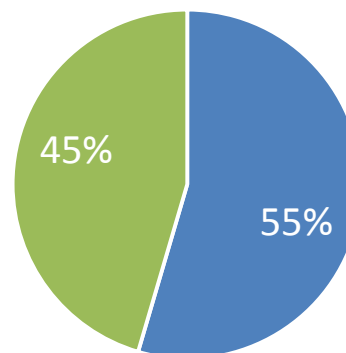
<https://www.stjude.cloud>

42 pacients inclosos



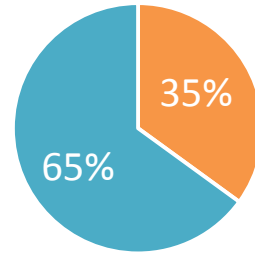
- Sarcomes parts toves
- Neuroblastomes
- Sarcomes ossis
- Tumors hepàtics
- Tumors rabdoïdes
- Tumor Wilms
- Carcinoma de tiroides
- Glioblastoma multiforme

Situació pacients

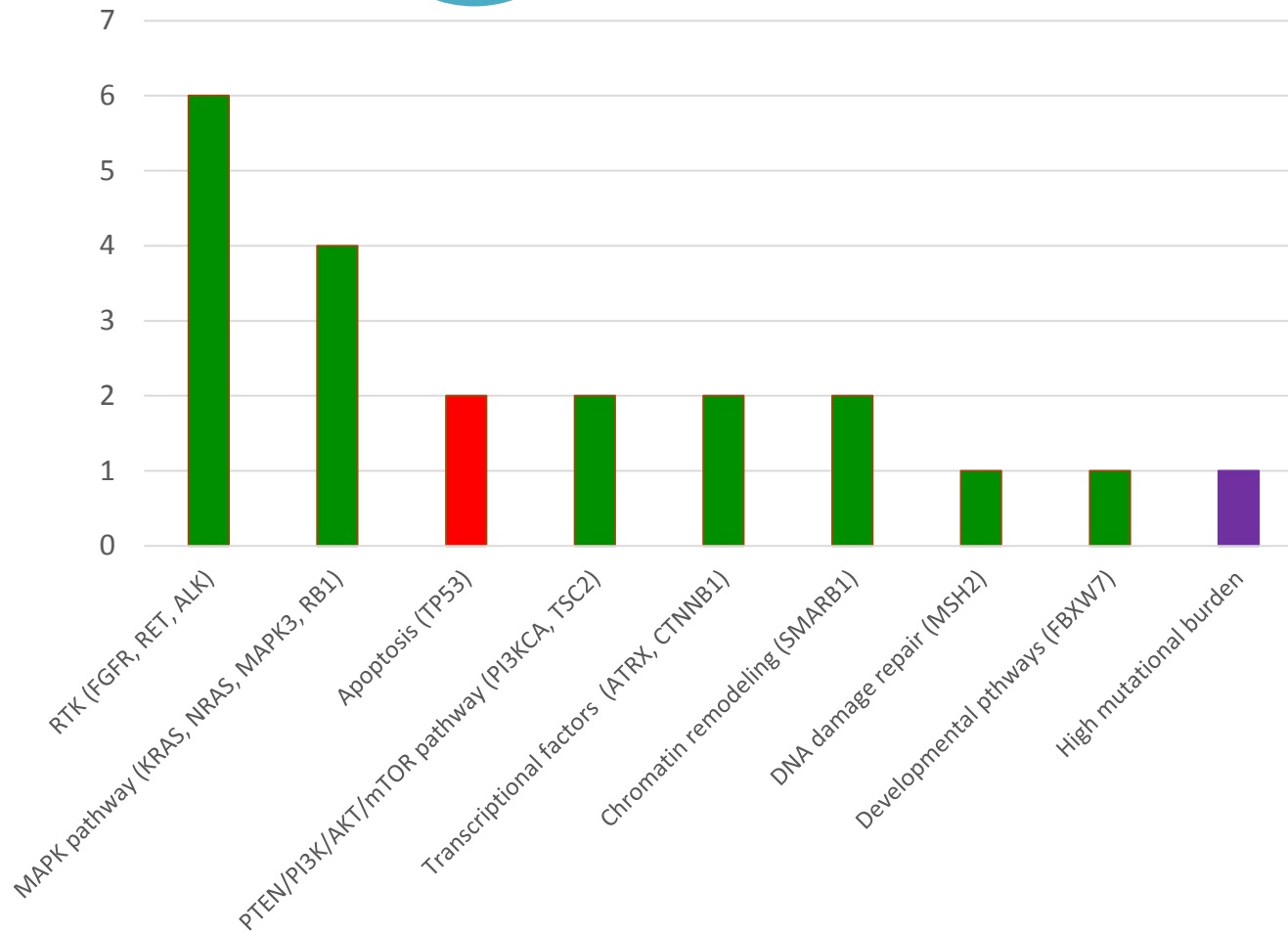


- Alt risc al diagnòstic
- En recaiguda o progressió

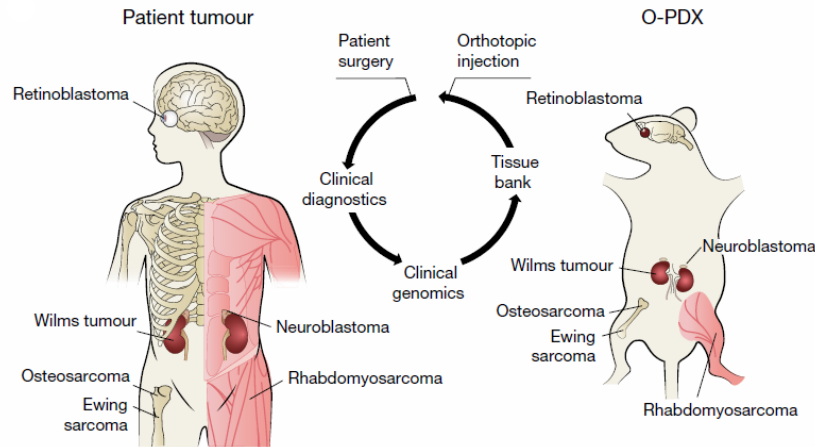
Resultats programa COMIK



- ≥ 1 anomalia mol·lecular rellevant
- Sense anomalies mol·leculars rellevants



PDX (Patient derived xenograft)



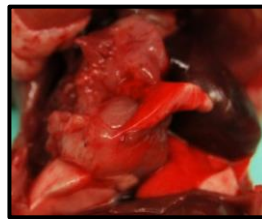
✓ Augment de la tasa d'èxit implantació del **14%** en 2015 al **33.7%** en 2016-2018

- ✓ Neuroblastoma
- ✓ Rabdomiosarcoma
- ✓ Tumor de Wilms
- ✓ Tumor Rabdoide Maligne
- ✓ Osteosarcoma
- ✓ Hepatoblastoma
- ✓ Hepatocarcinoma
- ✓ Sarcoma d'Ewing
- ✓ Sarcoma Indiferenciat
- ✓ Tumor desmoplàsic de cèl·lula petita i redonda

Rabdomiosarcoma



Metàstasis pulmonar d'un osteosarcoma



ics.gencat.cat



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Institut Català
de la Salut



IISPV
INSTITUT
D'INVESTIGACIÓ
SANITÀRIA
PERE VIRGILI