

PRECIZNÍ ONKOLOGIE V TERAPII PEDIATRICKÝCH SOLIDNÍCH NÁDORŮ

David Sumerauer, Lenka Krsková,
Aleš Vícha, Josef Zámečník, Martin Kynčl,
Lucie Šrámková, Michal Zápotocký

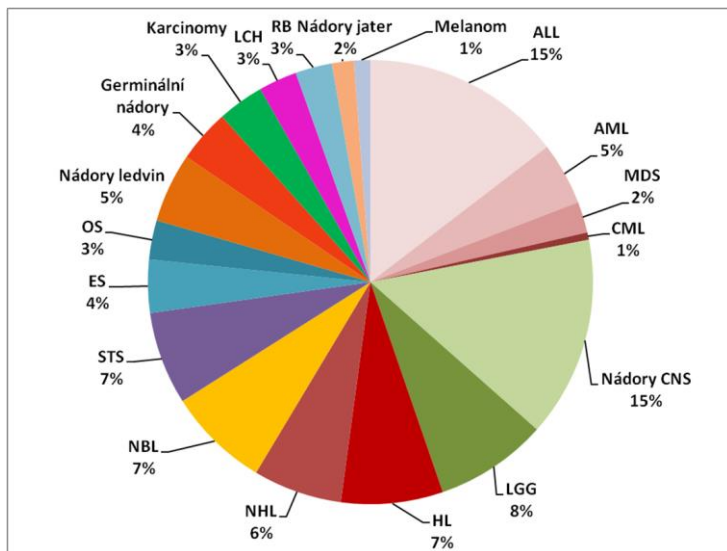
Klinika dětské hematologie a onkologie, Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Prague Brain Tumor Research Group, Fakultní nemocnice v Motole v Praze

Ústav patologie a molekulární medicíny, Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

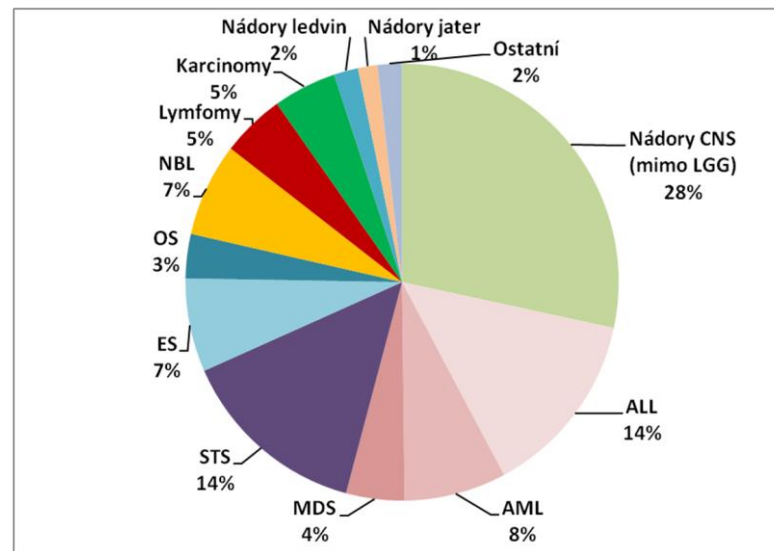
Klinika zobrazovacích metod, Fakultní nemocnice v Motole a 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

Nádorová onemocnění dětí a dospívajících na KDHO 2000-2020

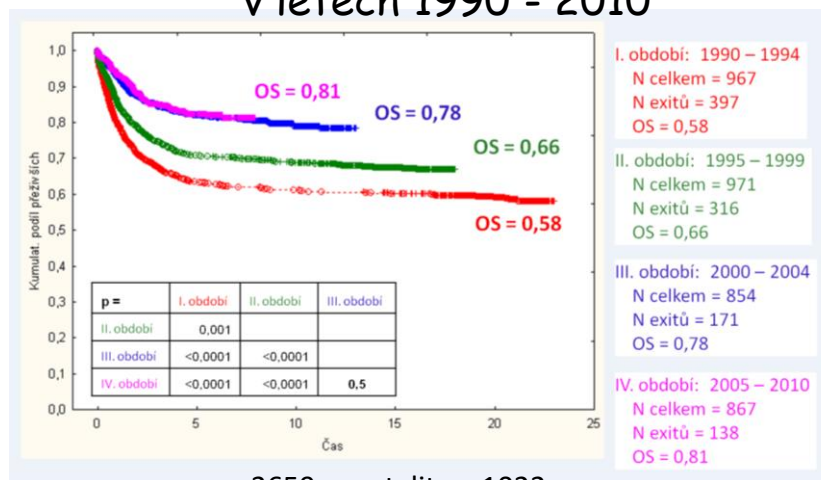
Zastoupení diagnóz



Mortalita



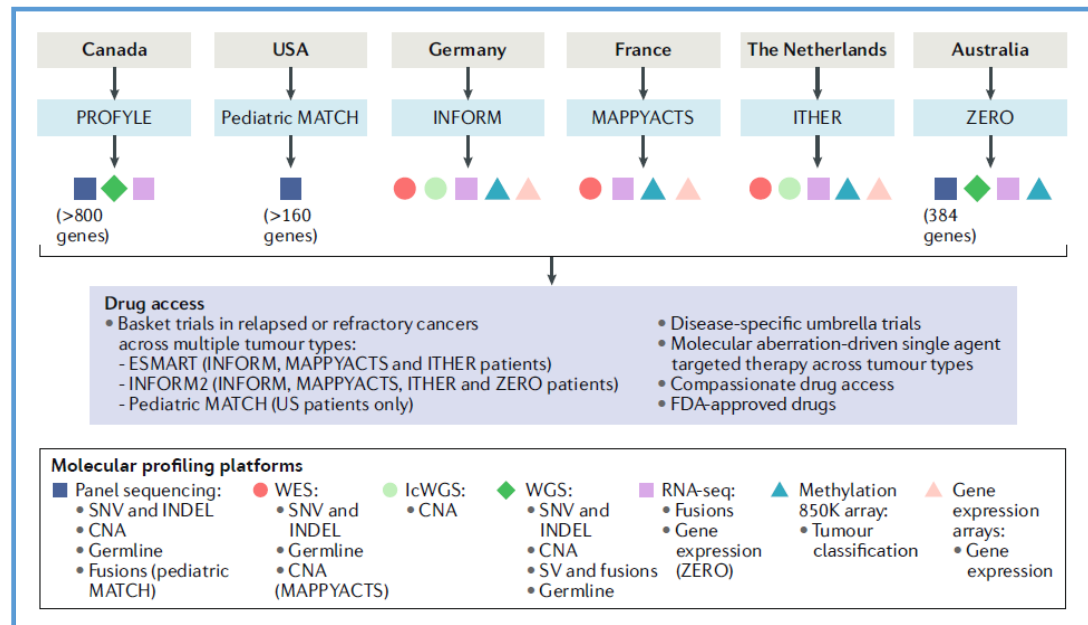
Pacienti se solidními nádory diagnostikovaní v letech 1990 - 2010



n = 3659, mortalita = 1022

Precizní onkologie v léčbě solidních nádorů dětského věku

- standardní léčebné postupy dosáhly svého maxima, další intenzifikace léčby chemoterapií není možná, nelze dále očekávat zlepšení léčebných výsledků
- nutná personalizovaná péče „precizní medicína v onkologii“
- léčba šitá na míru jedinečným molekulárně genetickým alteracím pacientova nádoru



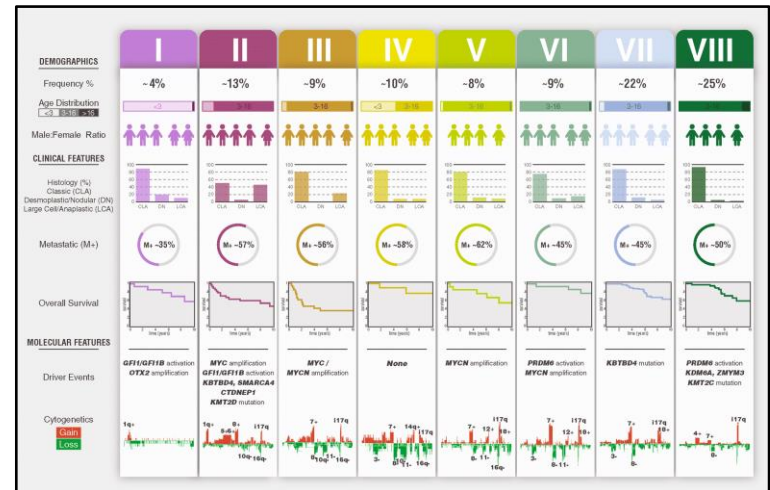
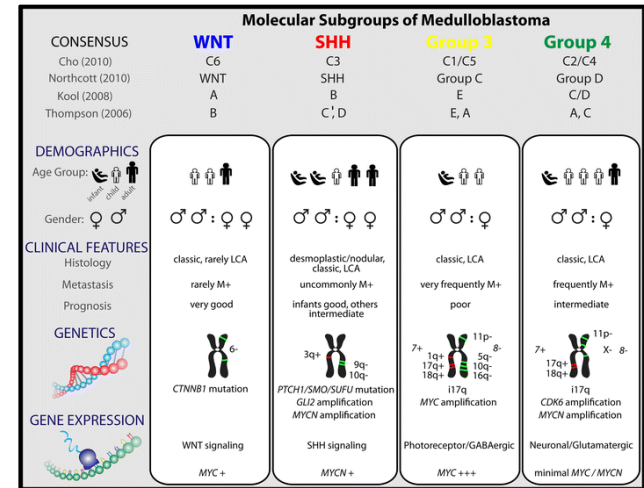
Precizní onkologie v léčbě solidních nádorů dětského věku

Použití v terapii pokročilých,
recidivujících, refrakterních
nádorů

Použití v terapii 1. volby

- rychlost léčebné odpovědi, snaha zabránit funkčnímu poškození, např. LGG (OPG) BRAF V600E
- snaha vyhnout se mutilujícímu výkonu (např. infantilní fibrosarkom (ETV6 -NTRK3))

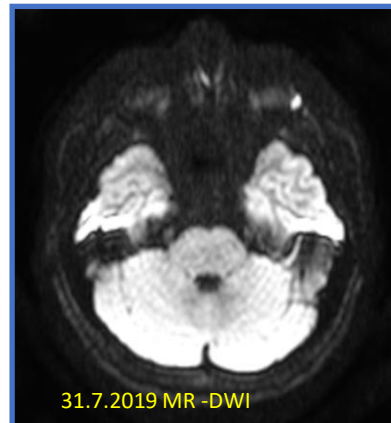
klasifikace nádorů / potřeba integrované morfologické / molekulárně genetické dg.



Precizní onkologie v léčbě solidních nádorů dětského věku na KDHO

Vývoj

- 1, využití nabídky komerčních subjektů - FoundationOne (FoundationMedicine/Roche)
- 2, začlenění KDHO do mezinárodní studie - INFORM
- 3, vlastní program precizní onkologie (Target- KDHO)
- 4, začlenění KDHO do konsorcia ITCC (F I. / II.)



Genomic Signatures

Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (9 Muts/Mb)
Microsatellite status - MS-Stable

Gene Alterations

For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.

BRAF V600E
PTEN loss exons 3-9
CDKN2A/B loss
MTAP loss
TERT promoter -146C>T

2 Disease relevant genes with no reportable alterations: **KIT, NRAS**

10 Therapies approved in the EU
0 Therapies with Lack of Response

28 Clinical Trials

GENOMIC SIGNATURES

Tumor Mutational Burden - TMB-Intermediate (9 Muts/Mb)

10 Trials see p. 16

Microsatellite status - MS-Stable

GENE ALTERATIONS

BRAF - V600E

10 Trials see p. 18

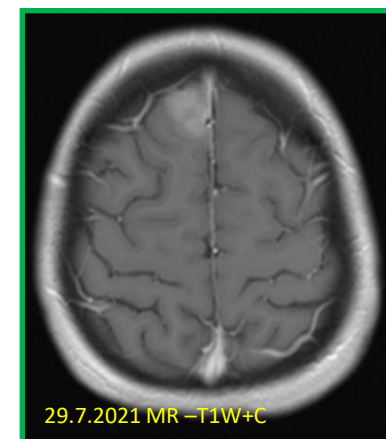
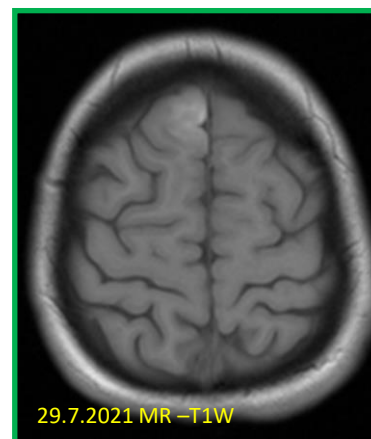
PTEN - loss exons 3-9

10 Trials see p. 20

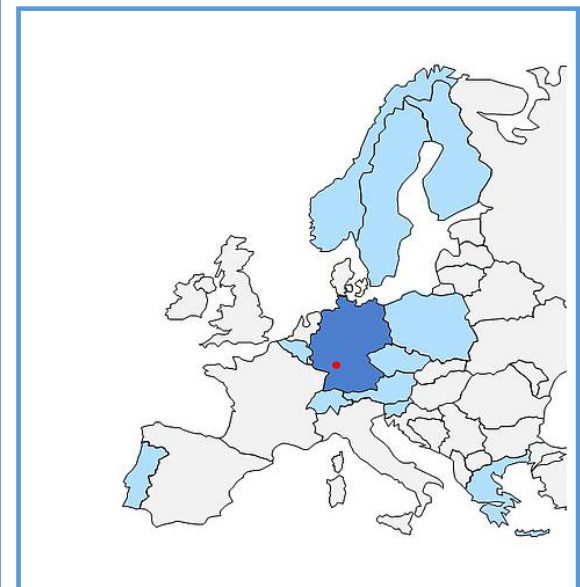
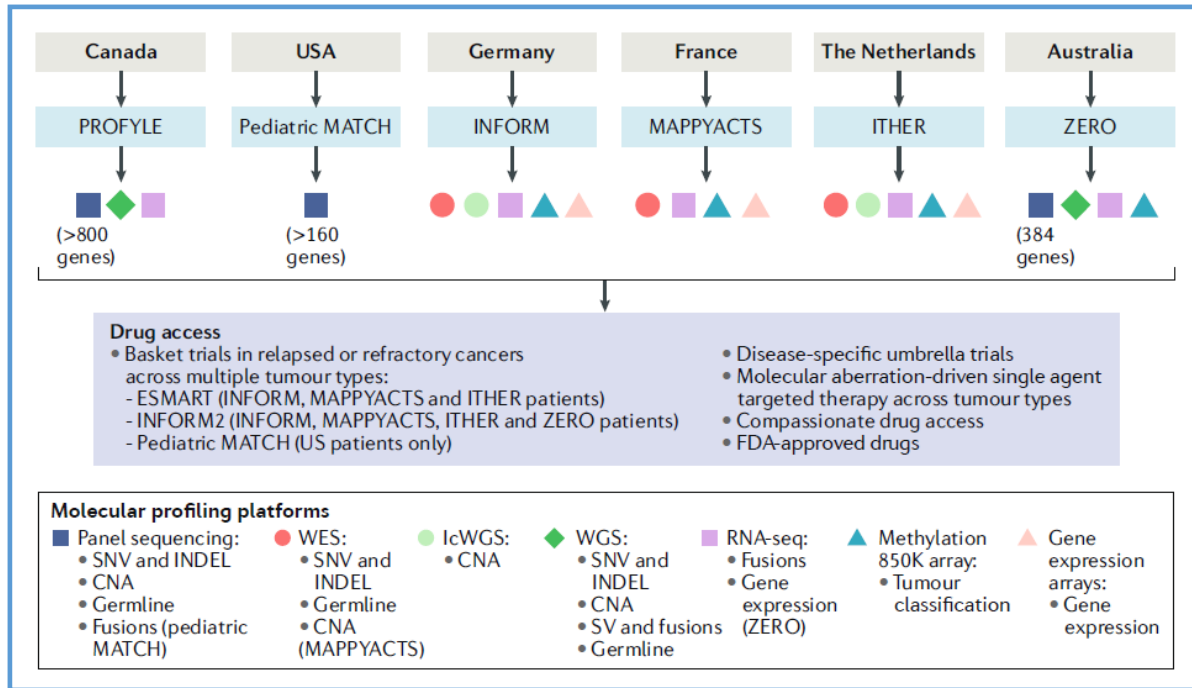
THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN OTHER TUMOR TYPE)
Ipilimumab	none

No therapies or clinical trials. see Genomic Signatures section

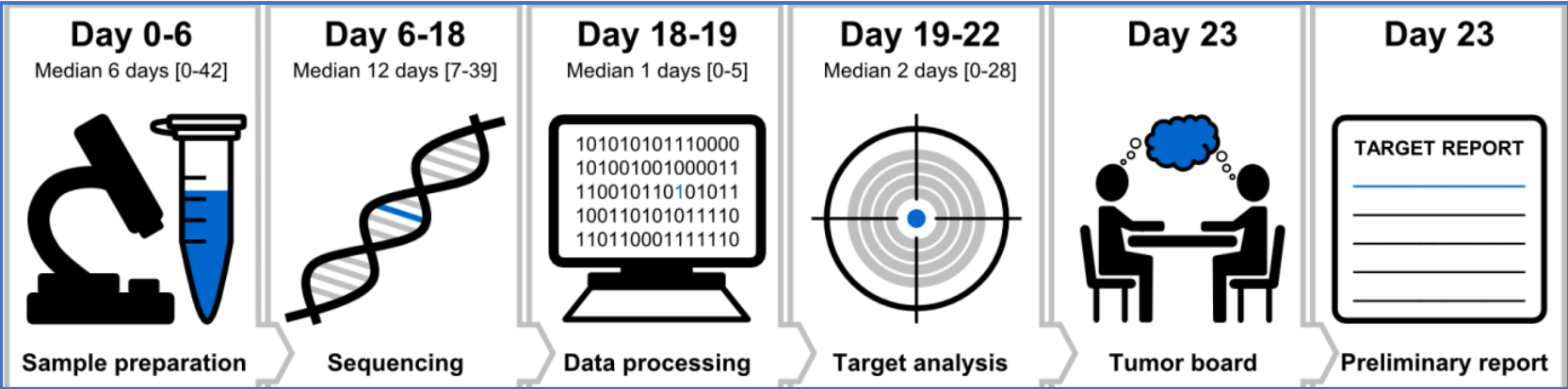
THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES APPROVED IN THE EU (IN OTHER TUMOR TYPE)
Binimetinib	Regorafenib
Cobimetinib	
Dabrafenib	
Encorafenib	
Trametinib	
Vemurafenib	
none	Everolimus
	Temsirolimus



Začlenění KDHO do mezinárodní Studie INFORM



Studie INFORM - pipeline



Technical success rate

Low-cov. WGS	Copy number alterations	100 %
Exome Seq	SNVs/Indels Somatic and germline	100 %
RNA Seq	Fusionsgenes Expression of variants & gene expression	~ 85 %
Gene expression	Gene expression Comparison with large reference cohort	~ 80 %
850k methylation		99 %

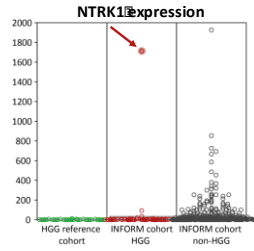
Studie INFORM - mezinárodní tumor board

Molecular characterization

KIRREL:NTRK1 fusion in high-grade glioma patient

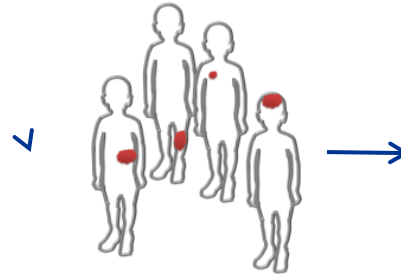
INFORM analysis:

KIRREL:NTRK1 fusion with retained NTRK1 kinase domain and **NTRK1 overexpression**



Priority	Score	Alteration type	Entity	Target type	Action of drug
1	Very high	Genetic	Specific	Confirmed driver	Direct

→ Consider **NTRK-inhibitor**
Potential matching drugs: e.g. **Larotrectinib**, **Entrectinib**

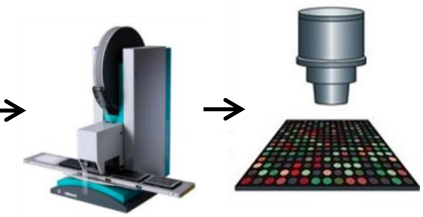


High-content functional Drug Testing

short-term tumor cell culture



in vitro drug treatment

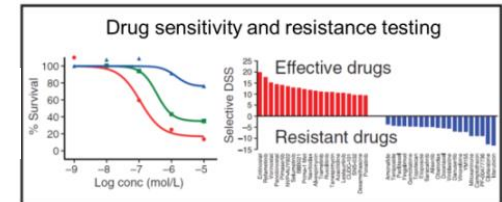


REPORT
(within 21-28d)

weekly TUMOR BOARD



Consider NTRKi,
Larotrectinib



Pedonc (INFORM, GPOH, local),
molecular biology, human genetics,
pharmacology, bioinformatics

Decision on treatment options

Registry patient I090_

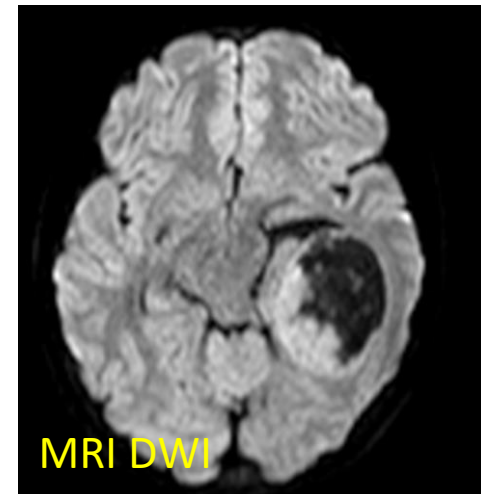
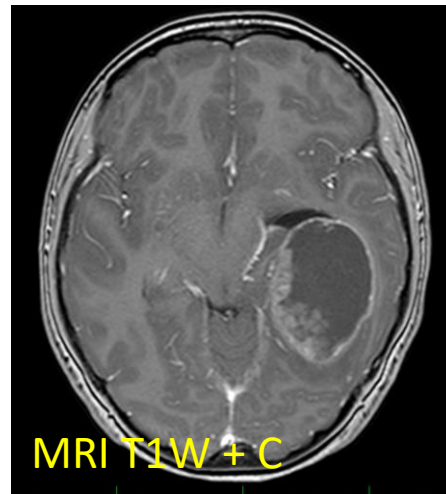
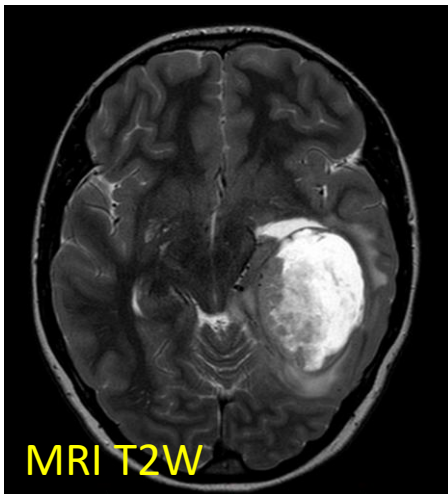
MARVIN documentation

- Baseline
- Medication & Therapies

- Female patient, *2008 from CZ-Prague
- 11/2020: Diagnosed with **HGG**
- 11/2020: Subtotal resection of **tumor tissue (supratentorial)** used for INFORM analysis
- Since 12/2020: **RT**

Comment:

- Previous non-INFORM analysis revealed no obvious target.
- **GBM, pedRTK1** by methylation profiling
- **Somatic TP53 mutation (p.R248W, VAF=0.62) & LOH**: Known tumor suppressor, frequently altered in various entities, not druggable.



Registry patient I090

NF1 mutation (p.R461X, VAF=0.4 and p.R1947X, VAF=0.37); PTPN11 mutation (p.G1493T, VAF=0.31)

NF1 is a negative regulator of the MAPK pathway. Deletions or loss-of-function mutations are described for several tumor entities, also described in HGG (PMID:18772890, 18772396), and a subsequent activation of the MAPK pathway is likely.

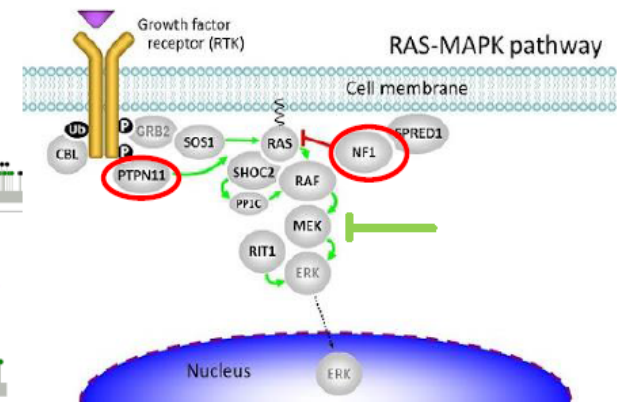
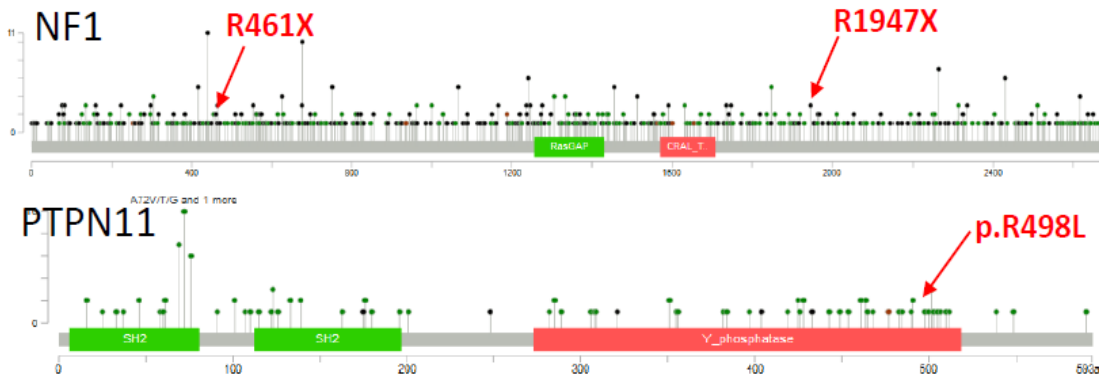
Additional mutation in PTPN11 (SHP2) which belongs to the group of non-receptor protein tyrosine phosphatases (PTPs) and positively regulates MAPK signal transduction pathway. The mutation found here is located in the phosphatase domain and thus may induce downstream MAPK/ERK signaling activation.

→ consider **MEKi (RASI)**

potential matching drugs: approved: MEKi: **Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib, Selumetinib**
 in dev.: MEKi: **PD0325901** RASI: **Tipifarnib, Lonafarnib**

open clinical trials: -

Priority	Alteration type	Entity	Target Type	Action of drug
2. high	Genetic	Specific	Confirmed pathway activation	Pathway



Registry patient I090_

Immunogenicity (SNV count = 386)

High count of somatic mutations (n=386) in the exome, which is higher than the average count in the INFORM cohort (mostly <50 SNVs) as evidence of an elevated mutational burden. High mutational load was described to be immunogenic (PMID:25838375) and occurs quite frequently in HGG (also in the INFORM cohort). A somatic mutation in MSH6 (p.R1334W, MAF=0.32) and POLE (p.T457M, MAF=0.25) was found. Both proteins play a role in DNA repair but the mutations don't fall into a functional protein domain and therefore their link to the elevated mutational burden is not clear.

→ consider **PD1i/PDL1i**

potential matching drugs: approved:

PD1i: Pembrolizumab, Nivolumab

PDL1i: Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab

in development: **PD1i: REGN2810, MEDI0680, PDR001, Camrelizumab,..**

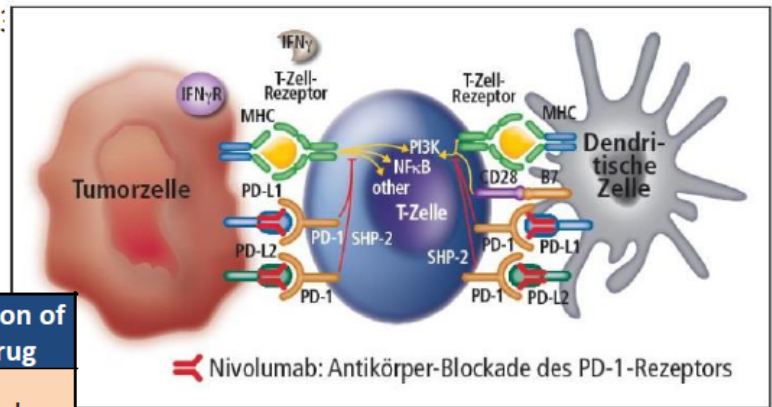
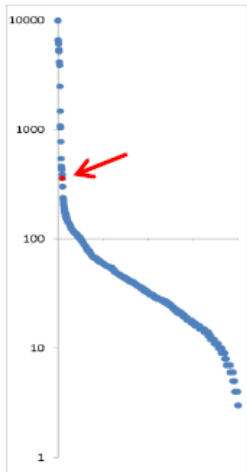
PDL1: FS118 (LAG-3/PDL1), CA-170 (PDL/VISTA)

open clinical trials: p/II Nivolumab, Entinostat in HR ref malign. (INFORM2 NivEnt) (NCT03838042) (GER,..) 6-21y

p/II Pembrolizumab (NCT02332668) KEYNOTE-051 (D,F,I)

p/II Lirilumab (anti-KIR) +Nivol. (NCT0281:)

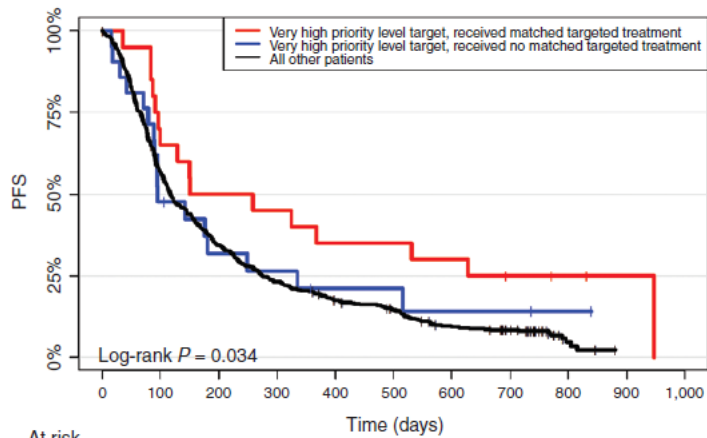
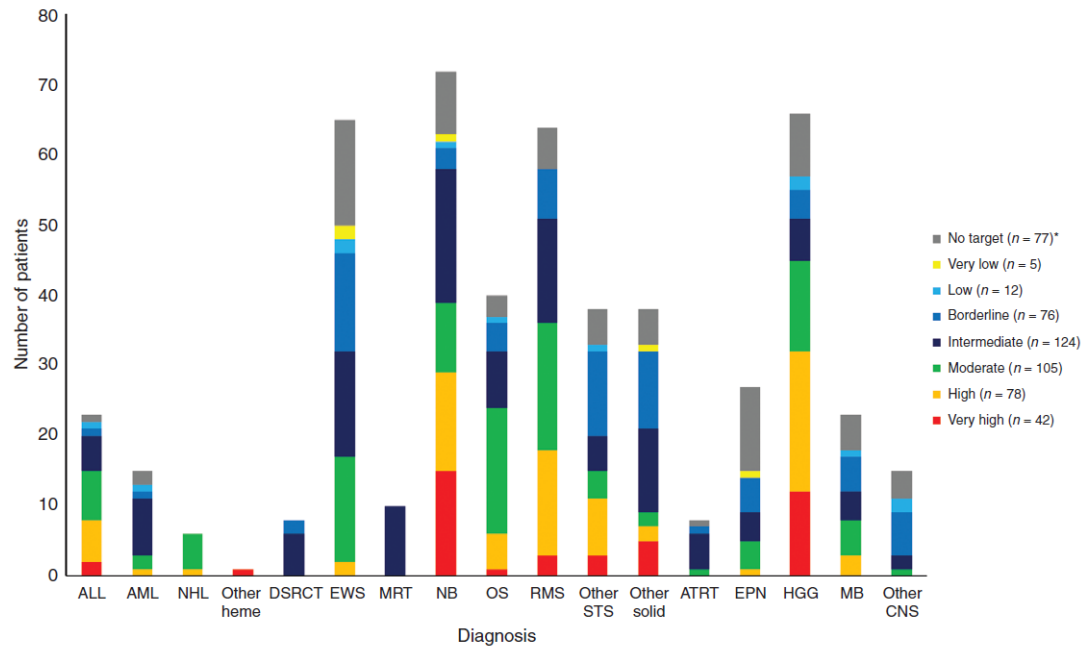
p/II Avelumab (NCT03451825) (B,DK)



Priority	Alteration type	Entity	Target Type	Action of drug
4. Intermediate	Genetic	Any	Predictive marker	Elsewhere

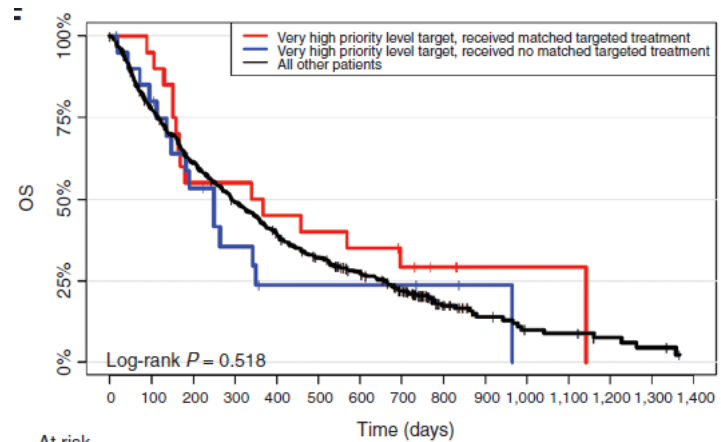
Checkpoint-Blockade: Wirkprinzip der PD-1-Inhibition. [1]

Studie INFORM - výsledky



At risk

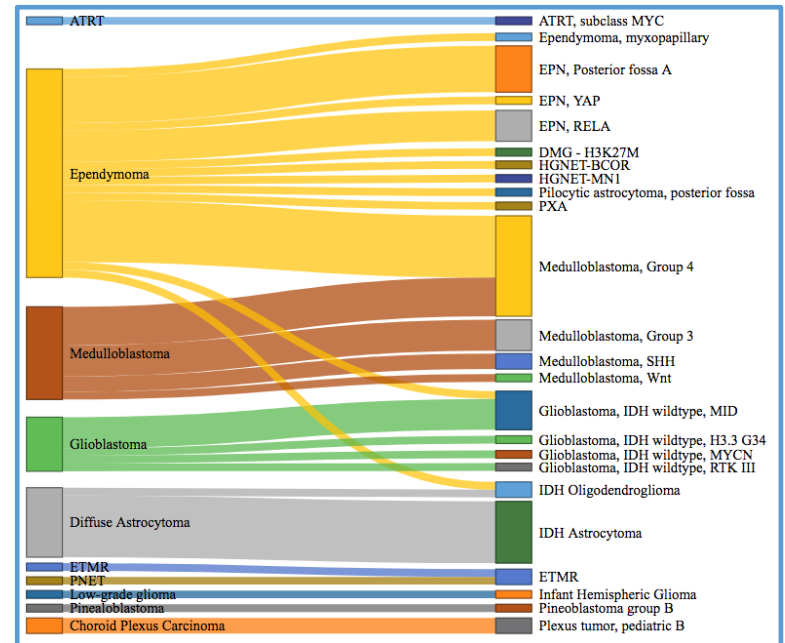
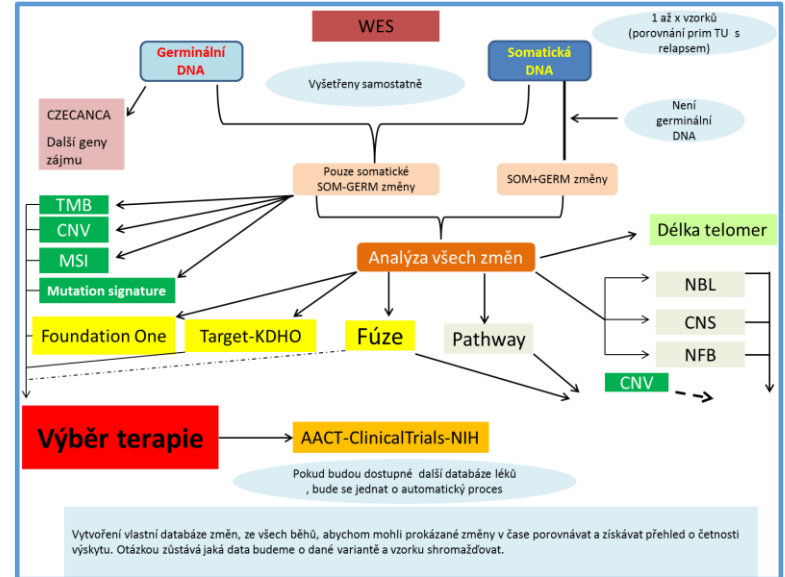
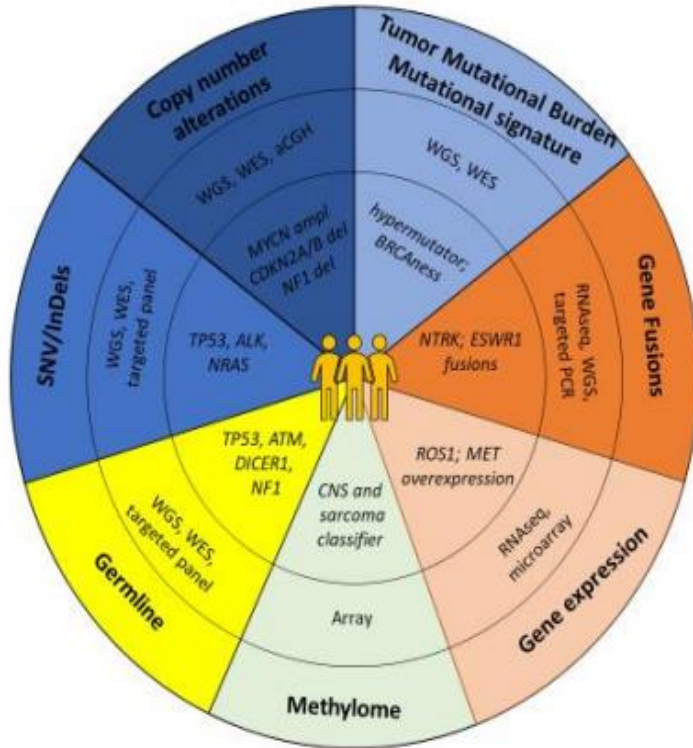
20	13	10	9	7	7	6	4	3	1	0
21	10	6	5	3	3	2	2	1	0	0
467	262	159	107	77	61	38	27	4	0	0



At risk

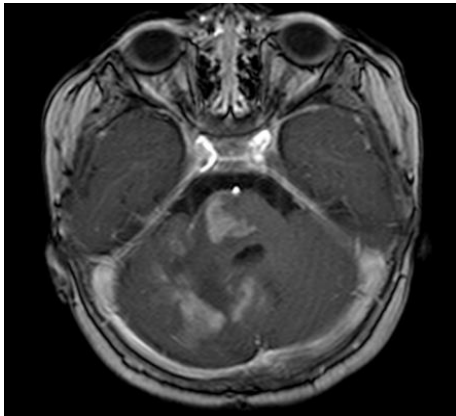
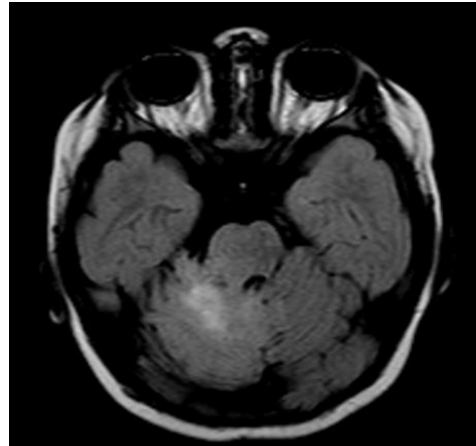
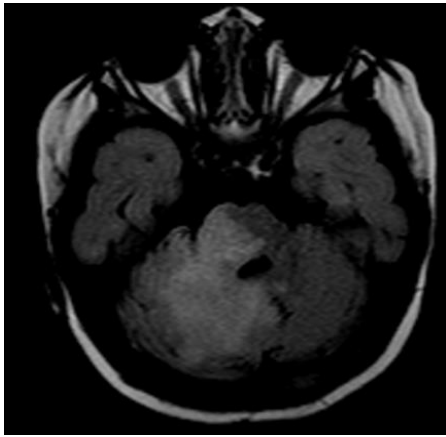
20	19	11	11	9	8	7	5	3	1	1	1	0	0	0
21	16	10	6	3	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
472	360	283	226	180	141	111	78	28	15	9	8	5	3	0

Target - KDHO

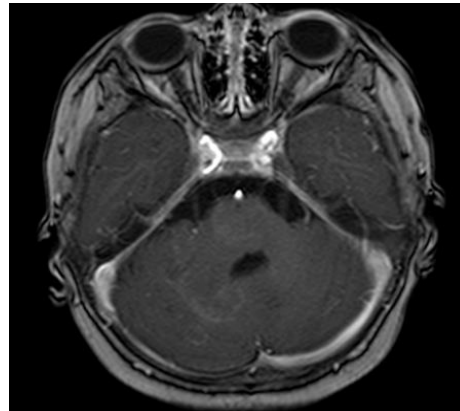


Precizní onkologie v terapii 1. volby

- Gangliogliom gr. 1 v obl. ZJL u 18 měsíční dívky s významným neurologickým deficitem , Na terapii dabrafenibem téměř 5 let



2/2017



4/2017



Zkušenost s 27 pacienty léčenými inhibitory MAPK dráhy

Lokalizace onemocnění:

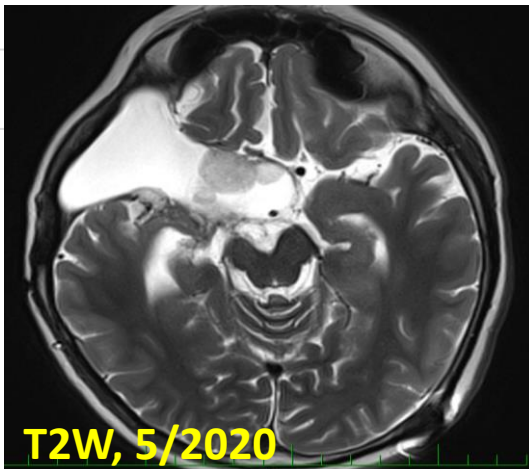
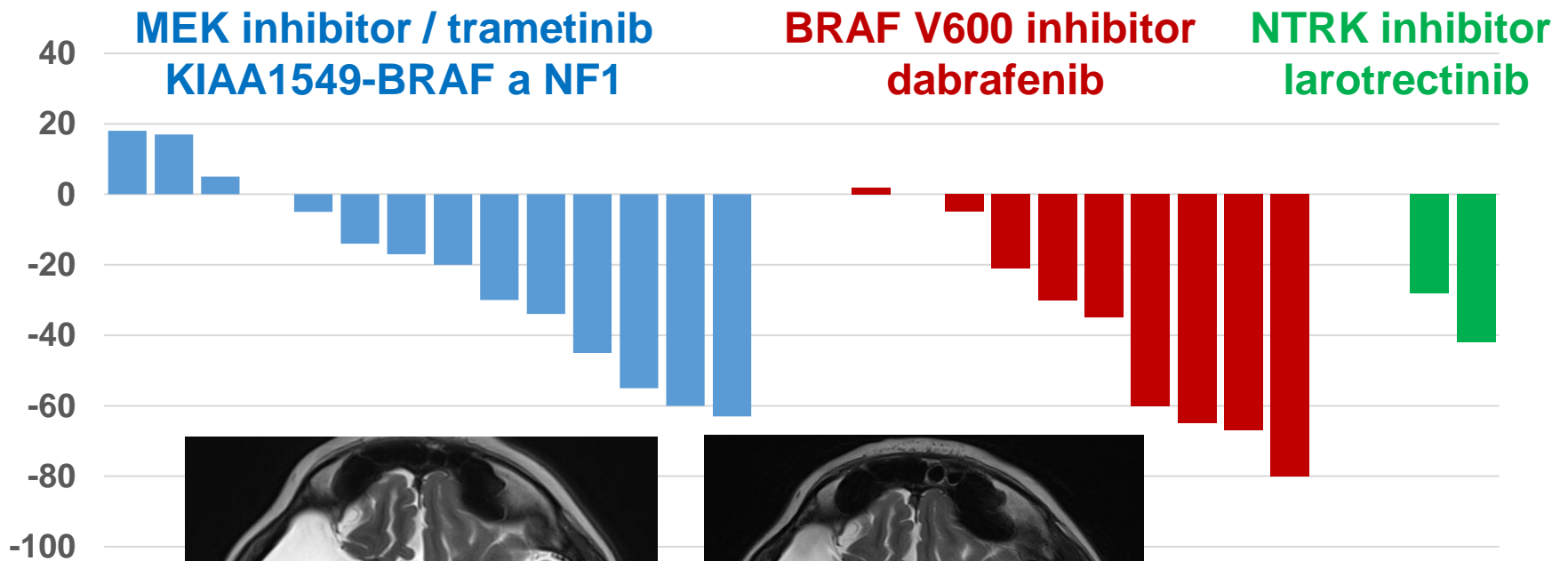
16 x OPG

3 x mícha

7 x mozkový kmen (3 + infiltrace mozečku)

1x thalamus

Věk pacientů 0,9 roku až 18 let



INNOVATIVE THERAPIES FOR CHILDREN WITH CANCER

The Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) Consortium was created in 2003. It is a non profit organisation under the French Law.

<https://www.itcc-consortium.org/>

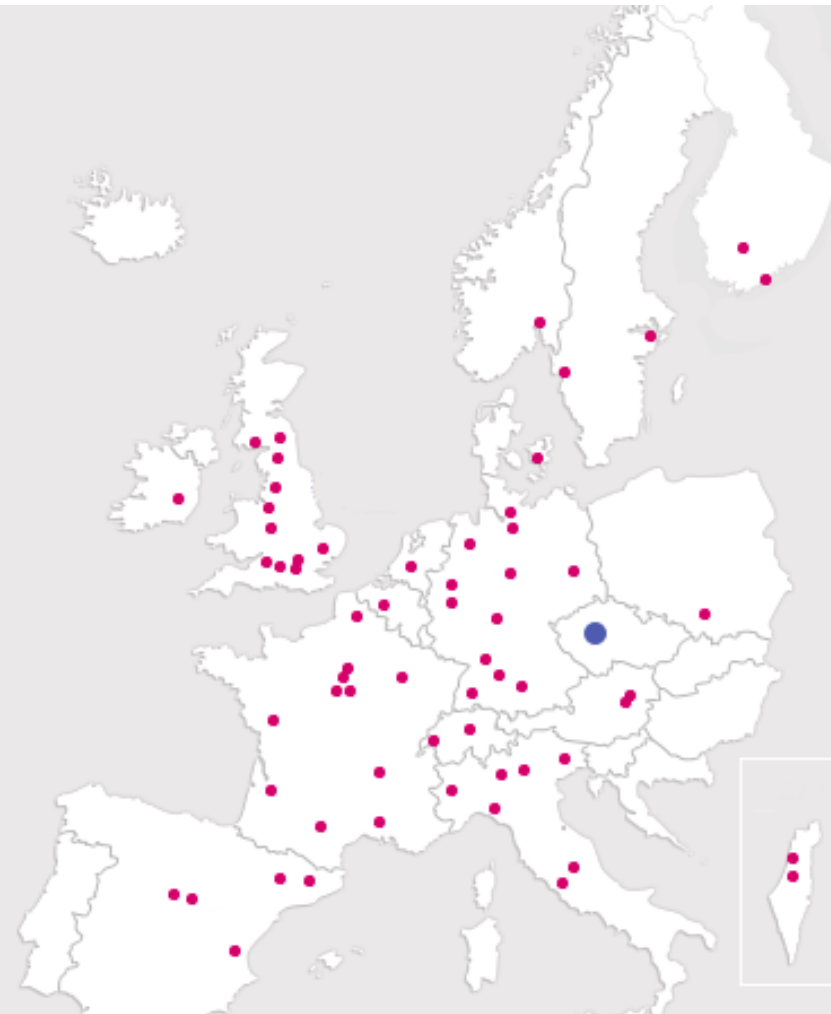
FIND A CENTER

University Hospital Motol
Prague
Czech Republic

Learn More

×

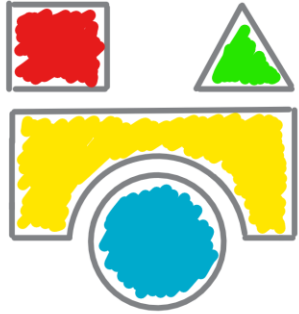
63 center



Shrnutí

- Precizní onkologie je příslibem zlepšení výsledků léčby dětských solidních nádorů, její použití se přesouvá od skupiny recidivujících, refrakterních nádorů do primární diagnostiky a léčby
- V dětské onkologii je pro raritní výskyt nádorů a jejich významnou heterogenitu nutná spolupráce (mezinárodní)
- Prokazatelný benefit mají zatím pouze pacienti s průkazem cílů vysoké a velmi vysoké priority
- Významný záchyt germinálních změn (TPS)
- V přípravě jsou navazující klinické studie s cílenou léčbou

Poděkování



PRAGUE
BRAIN
TUMOUR
RESEARCH
GROUP



1000 STATEČNÝCH



UNIVERZITA KARLOVA
Grant Primus



Nadační fond
KAROLÍNY
PLÍŠKOVÉ



avast
nadační fond