

# La médecine de précision en oncologie pédiatrique

---

**Daniel Sinnett**

**CHU Sainte-Justine**

**Université de Montréal**

Programme Québécois de Cancérologie

Congrès Virtuel 2020

Ensemble, en réseau, pour vaincre le cancer

12 novembre 2020

# L'Équipe – un écosystème 50 personnes+!

- Hémato-oncologues des 4 centres d'oncologie pédiatriques du Québec
  - Québec
  - McGill
  - Sherbrooke
  - CHU Sainte-Justine
- Coordonnateurs cliniques
  - 4 sites
- Étudiants et stagiaires
  - Résidents
  - Étudiants gradués
- Experts « volet clinique »
  - Pharmacie
  - Pathologie
  - Génétique médicale
  - Pharmacogénétique
  - Qualité de vie
  - Chirurgie
- Experts « volet Profilage moléculaire »
  - Génomique
  - Bioinformatique
  - Biobanque
  - Base de données
  - Plateforme de séquençage

# Le cancer pédiatrique



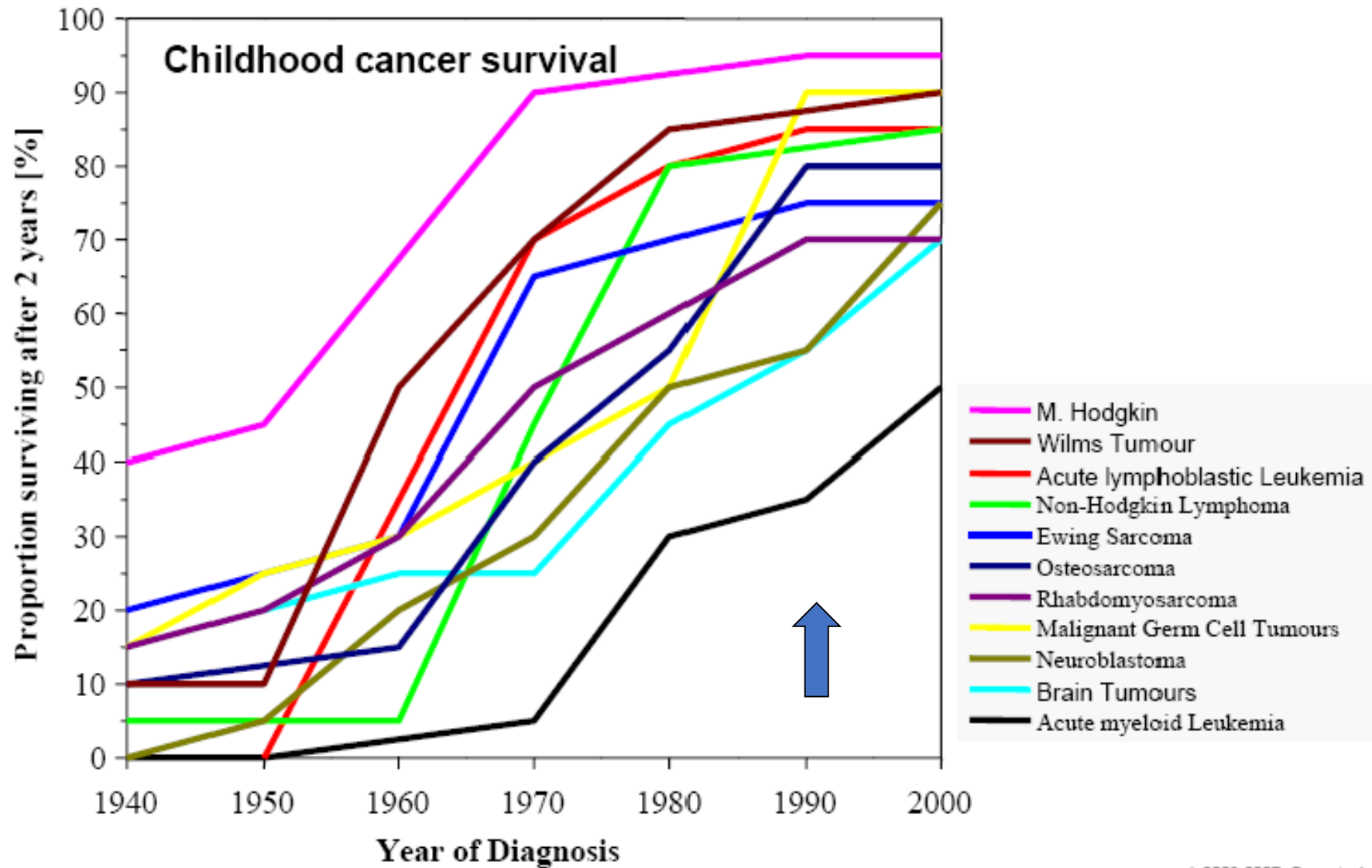
**Représente ~1% of l'ensemble des cas de cancer, mais:**

- 1 enfant sur 400 est diagnostiqué avec un cancer avant l'âge de 14 ans

**Un succès de la médecine moderne, mais:**

- ~20% des enfants atteints d'un cancer sont réfractaires ou rechuteurs

## Peu d'amélioration depuis les années 90s



# Les cas réfractaires/rechuteurs

## Principale cause de décès par maladie chez les enfants

- ~300 enfants/an au Canada
- ~15 000 années de vies perdues/année
- Aucune alternative thérapeutique

### Urgent besoin de

- Nouvelles connaissances sur les déterminants de la rechute
- **Nouvelles stratégies pour prévenir et traiter les cas réfractaires/rechuteurs**

# Le projet TRICEPS

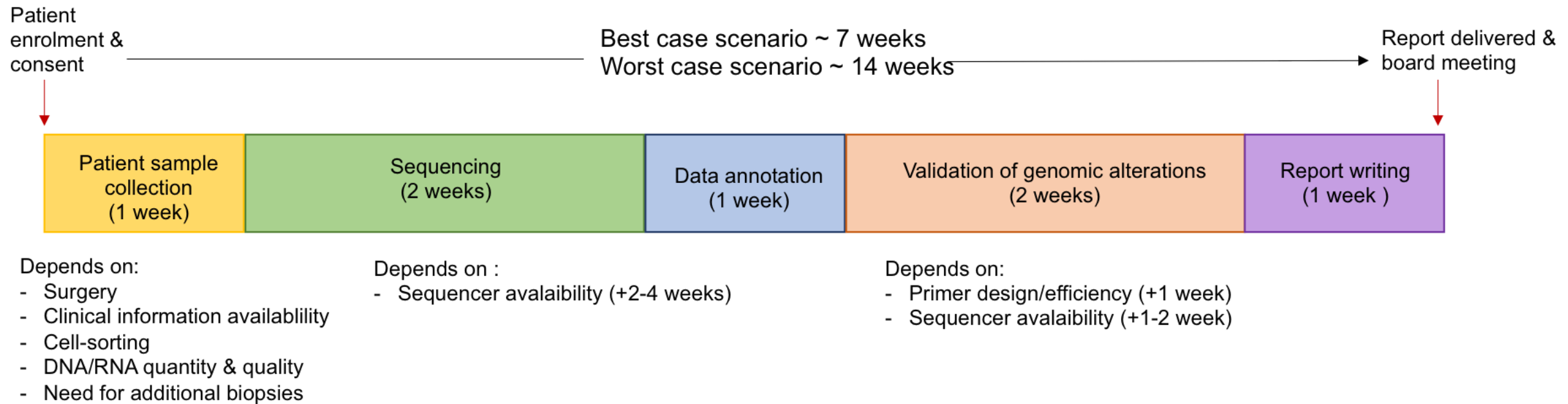
**Est-ce possible d'offrir une alternative thérapeutique aux patients réfractaires ou rechuteurs à l'aide d'une approche personnalisée?**

## Objectifs

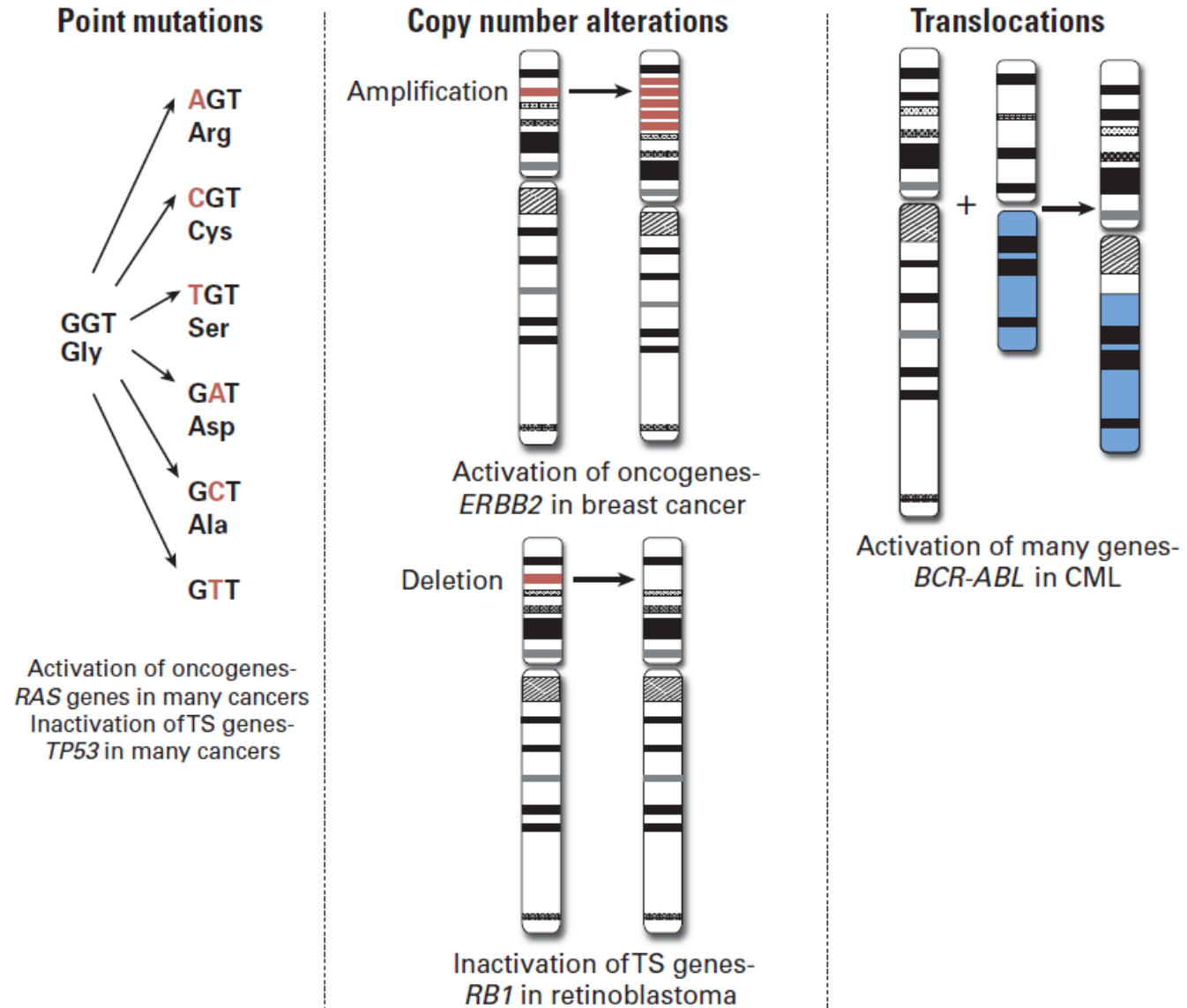
1. Identifier les altérations génomiques spécifiques aux patients réfractaires ou rechuteurs
2. Évaluer le nombre de patients qui portent une mutation dite « actionnable »
3. Proposer une thérapie alternative en « temps réel »

# Le principal défi

## Investigation en temps réel



# Altérations génomiques vs Cancer





# Profilage moléculaire: identification d'anomalies génétiques spécifiques au patient

## **Exome entier**

- Génome normal: couverture 100X+
- Génome tumoral: couverture 250X+

## **Anomalies détectées**

- SNVs & indels
- Variants structuraux (CNAs):  
Amplifications, délétions

## **Transcriptome entier**

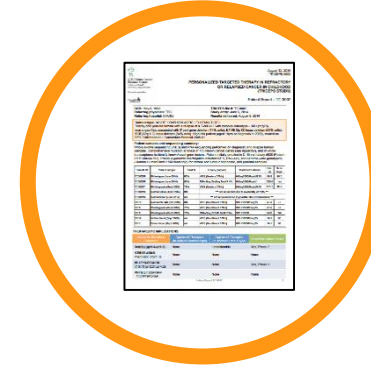
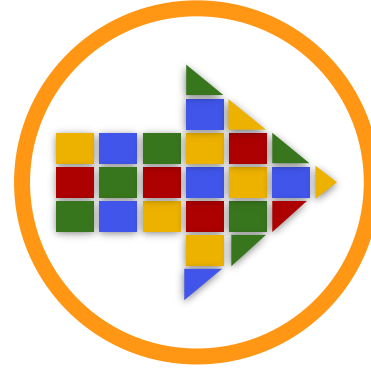
- Couverture: 150M + reads (ARN total)

## **Anomalies détectées**

- Différence d'expression
- Expression de gènes de fusion
- Détection de mutations (SNVs & indels)



# Intégration de pipelines de séquençage et d'analyses



## Sample preparation and sequencing

- DNA/RNA extraction
- QC
- Library preparation
- WES (matched normal-tumor)
- RNA seq (tumor)

## Data processing

- SNV/Indel calling (germline/somatic)
- CNV calling
- Gene fusion prediction
- Quantification of gene expression
- Gene expression classifier
- Mutational burden

## Data integration and validation

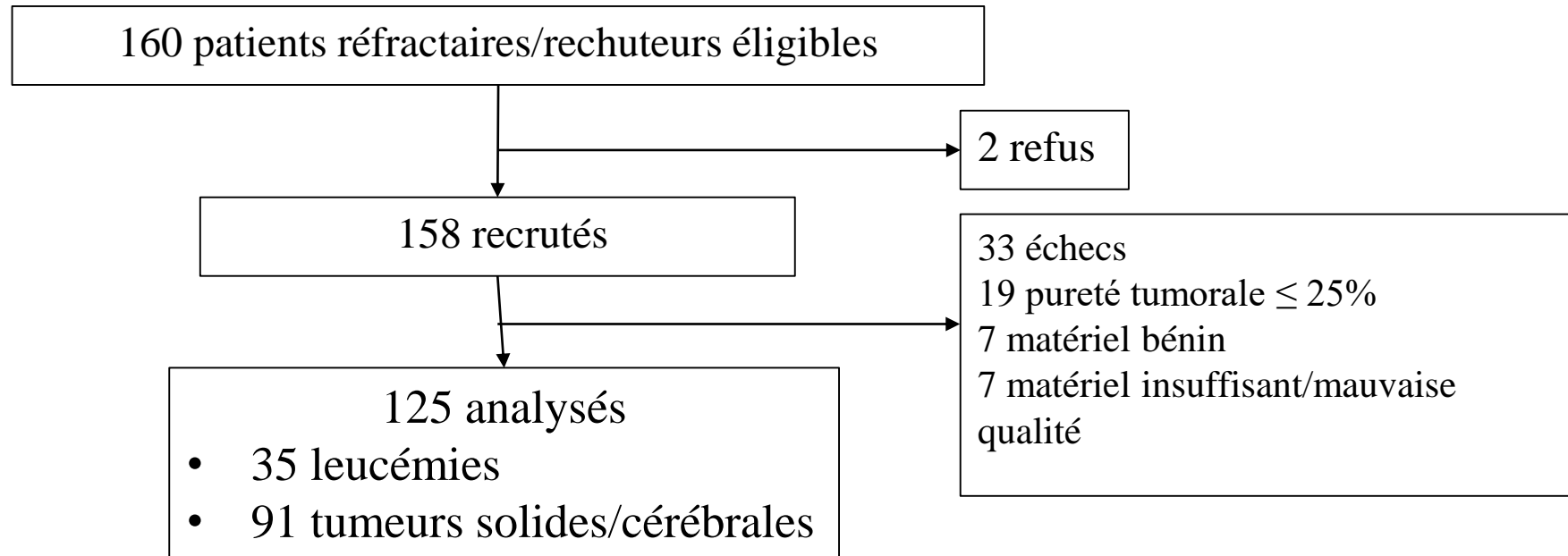
- Variant prioritization
- Identification of actionable target
- Gene fusion validation
- Data Interpretation

## Reporting

- Information on detected alterations
- Treatment recommendation
- final report
- Presentation to the Tumor Board

# À ce jour ...

Khater F, Vairy S et al. JAMA Netw Open. 2019 Apr 5;2(4):e192906.



- 7,7 semaines (moyenne)
- 27 jours entre l'isolement DNA/RNA et les données préliminaires

# Information dite « Actionnable »

## Thérapie ciblée

- Genes or pathways that could be targeted by a drug (drug repositioning)

## Diagnostic

- Molecular information that change initial diagnostic
- Cancer predisposition (germline variants)

## Prognostic (stratification du risque)

- Anomalies that change the patient's risk classification

## Biomarqueur

- Alterations (e.g. expressed fusion) that could be used for MRD detection and monitoring

# Sommaire des découvertes

- **Altérations actionnables chez 84% des patients (n=105/125)**
  - 48 Fusions pour monitoring (MRD)
  - 81 cibles/essais cliniques
  - 25 modifications de la stratification/diagnostic



**PERSONALIZED TARGETED THERAPY IN REFRACTORY  
OR RELAPSED CANCER IN CHILDHOOD  
(TRICEPS STUDY)**

Patient Report – TC.0019

**DOB:** December 29, 2010  
**Referring physician:** Dr H. Bittencourt  
**Referring hospital:** CHUSJ

**TRICEPS file #:** TC.0019  
**Study entry:** May first, 2015  
**Results delivered:** June 11, 2015

**Tumor type:** Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)  
4 years old male with ALL relapse at CNS (April 2015). Initial tumor diagnosed at bone marrow (February 2013).  
Karyotype: 46,XY (February 2013)  
FISH: CDKN2A (9q21.3) heterozygous deletion (87% cells) ( February 2013)  
CDKN2A (9q21.3) heterozygous deletion (76% cells)( April 2015)

\* Not enough DNA/RNA material from the relapse sample to be sequenced. The initial diagnosis tumor sample (February 2013) was used for sequencing. Validations were done on initial diagnosis tumor sample and relapse sample.

Copy Number Anomalies (CNAs)

CNA	Gene	Fold		FDA Approved	Active Clinical Trial
		Diagnosis	Relapse		
Del(9)(p21.3;p13.3)	CDKN2A	1 copy	1 copy	Palbociclib	Yes

Sequence mutations

Gene	Amino acid	Mutation fraction		FDA Approved	Active Clinical Trial
		Diagnosis	Relapse		
IKZF1	p.S47fs	4,9%	0%	No	No
PAX5	p.A322T	87,9% (LOH)	91,6%	No	No

Rearrangements

Genes	Type	Positions	Expressed		FDA Approved	Active Clinical Trial
			Diagnosis	Relapse		
PAX5-JAK2	Intra-chromosomal	(9)(p13.2-p24.1)	Yes	Yes	Ruxolitinib, Tofacitinib	Yes

# Rapport de synthèse (page couverture)

→ Information clinique

- 
- Information génétique
  - Médicaments approuvés (FDA)
  - Information essais cliniques

# Réunion oncogénomique clinique

## Discussion et recommandations

### **Actions prises (n=35)**

- 9 suivis MRD
- 21 thérapies ciblées/repositionnement de médicaments
- 14 Reclassifications de patients/conseil génétique

### **Sous surveillance/actions possibles (n=42)**

### **Aucune action (n=28)**

# Success story (années lumières aout 2017)

11 years-old patient with Hepatoblastoma.

- SIOF protocol with liver transplant
- Lung metastasis relapse 11 months later.
- 6 cycles of Vincristine/Irinotecan

## **TRICEPS results**

- DNA extraction from small regions of 6 FFPE slides
  - 1q amplification (ABL2 et DDR2) (**Dasatinib**)
  - 17p amplification (PRKCA) (Tamoxifen)
  - 6p amplification (TMTP) (associated with toxicity for 6-mercaptopurine and Cisplatin)
  - Mutation in NOTCH1 (NOTCH inhibitors or Gamma-Secretase Inhibitors)
- 
- **Action: Dasatinib** started for 6 months
    - ➔ **stabilisation of the metastases**
    - ➔ **metastases disappeared**
    - ➔ **remission**



# La médecine de précision en oncologie pédiatrique

## C'est possible!

- Analyse spécifique à chaque patient en temps réel (<8 semaines)
    - Profilage moléculaire ~3 semaines
  - Développement de bonnes pratiques en génomique et bioinformatique
  - Information cliniquement pertinente pour la plupart des patients.
  - Changement au niveau de la pratique clinique (e.g. Biopsies)
- Implémentation en Clinique afin de guider le traitement des patients réfractaires/rechuteurs.

Merci