

PHO's utbildningsdag i pediatrik hematologi och onkologi 2 februari 2011

Barnläkarföreningen: Sektionen för Pediatrik Onkologi och Hematologi

Lokal: Sv. Läkaresällskapet, Klara Östra Kyrkogata 10

"Barnonkologiska genvägar till bättre överlevnad".

| | | |
|---------------|---|--------------------------|
| 09.30 – 10.00 | Samling med kaffe/te | |
| 10.00 – 11.00 | Genetik och analyser för klinisk stratifiering och förståelse inom barnonkologin - Neuroblastom som modell. | Tommy Martinsson G.U. |
| 11.00 – 12.00 | Från riskbaserad behandling till biomarkörer och individualiserad medicin. | Per Kogner, K.S |
| 12.00 – 13.00 | Lunch | |
| 13.00 – 13.40 | Sektionens årsmöte | |
| 13.40 – 14.40 | "Doften av en leukemisk blastcell" | Erik Forestier, NUS |
| 14.40 – 15.00 | Fika | |
| 14.50 – 16.00 | Nyheter om behandling av osteosarkom och ewingsarkom | Åke Jakobson, K.S. |

Mötet är kostnadsfritt. Kaffe ingår, men lunch bekostas på egen hand.

Anmälan senast 110122 till ulf.hjalmars@vll.se

TOMMY MARTINSSON

HSR - massor av N-myc kopior

DM – double minute chromosomes, FISH för N-myc används fortfarande för terapival

Copy number detection in NB using Affymetrix platform (3-4 Kkr)

aCGH (comparative genomic hybridization): patient DNA blandas med kontroll

DNA och man jämför hybridiseringen

SNP-array / CNA är varianter av samma metod men man får även genotyp

Man kan även se kopieneutrala LOH med allel-specifik information

1. N-myc+1p: få andra rearr, ofta 17q-gain, dålig prognos, debut i 1-2 årsåldern
2. 11qdel: annan typ med många rearrangemang (Carén et al PNAS 2010) Denna grupp har signifikant flest kromosombrott jämfört med de andra, senare debut i 3-4 årsåldern
3. 17q-gaingruppen: ”ren 17q”
4. andra segmentella avvikelser
5. triploida-tetraploida tumörer: utan andra kromosomrearr , bättre prognos och tidig debut
6. 20% saknar kromosomavvikelse: normalvävnad i materialet? utmognade celler?

I Sverige har man analyserat ~250 tumörer. Enstaka tumörer har både NMA och 11q, men i allmänhet mutuallt exklusive

Kandidatgener i 11q: H2AX, a key player in double-strand repair. Vid bortfall → väldigt mycket mer strängbrott. Terapeutiskt target?

H2AX-expression följer genotypen och är lägre vid 11qdel tumörer

Användning av NMA för MRD? Tandemkopior i NMA-regionen → unika DNArearr som kan detekteras och är unikt tumorspecifikt (novel joint)

ALK-mutationer i sporadiska och hereditära NB: Missense-mutationer i TK-domänen → proteinet startar fosforyleringskaskad mera aktivt

(Martinsson Cancer res 2011) Mycket hastig progress av NB med påvisad CN-LOH chr 2 →

ALK-mutation hade tillkommit under sjukdomen. Dominant aktiverande mutation. Behöv med ALK-inhib (crizotinib)??

DNA-sequencing: ny generation av teknik (15 Kkr/genom)

PER KOGNER

Från riskbaserad beh → individualiserad medicin

Informationen väller över oss och det skapar svårigheter (etik, ekonomi, risk för biverkningar) förutom möjligheter ”Enda vägen fortsatt framåt”

Aktuell överlevnad i HR-NB i Sverige är 62% (Träger 2009)

”17q-gain är entréport till NB → därefter finns 2 vägar ner i helvetet: hissen med NMA går direkt ner och inget mer behövs, alt långsam spiraltrappa med 11q23 som ändå går ända ner via trappstege”

Grupperna svarar olika på beh:

Pojkarna har sämre prognos, mer aggressiv sjukdom men under senare tid har pojkarnas prognos lyfts upp till flickornas

HN-tumors med 11q- och H2AX-insuff svarar sämre på RT. Dessa pat svarar alltså sämre på RT och man kan fråga sig om NMA svarar bättre på RT än 11q-. 11q- är också betydligt mer okänsliga för carboplatin (vars effekt liknar RT).

Combined therapy med radiosensitizers? PARP-inhib?

(Taylor JCO 2010) MB comprises four distinct genetic variants: 103 olika tumörer har analyserats

1. Wnt-pathway: ngt äldre
2. SHH: yngsta och äldsta
3. group c
4. group d

Patol kan identifiera dessa 4 grupper med 4 olika antikroppar! I nuläget har vi inte olika behandlingar, men i framtiden kan man behöva 103 olika behandlingar

Delvis samma gener som är aktiva vid NB

Dock är antalet genmutationer förhållandevis litet jämfört med vuxencancer (som har 4-5× fler genetiska förändringar)

LINES (European low and intermediate NB study)

10 olika behandlingsgrupper:

Rx mellan observation och CT i L2<18 mo w/o life-threatening symptoms and NCA-genomic profile (Num chr abb only) SCA (struct chr abb)

Neonatal adrenal masses: lämnas att gå i spontan regress

Medfödda ALK-mut får såvitt känt endast NB.

Hereditära NB: 1% av alla NB

1. ALK-mut
2. PHOX2B-mut: NB eller Undine's curse
3. kan också vara "nya" fall beroende på gonadal mut hos någon av föräldrarna

Spädbarn med ALK-mut fick irinotecan+tmz+celebra

Fas1/2-studie för barn med ALK+NB och andra tumörer som får beh med crizitinib

ERIK FORESTIER – Doften av en leukemisk blastcell

Boveri beskrev sarkom som en sannolikt förvärvad genetisk sjukdom

Down är "naturens eget leukemiexperiment"

Cancer är en förvärvad genetisk sjukdom på cellulär nivå med

1. geninaktivering
2. genaktivering

(Mitelman, Mertens, Johansson Nat Rev Cancer 2007)

ic (9;20) har sämre prognos i NOPHO, men inte i BFM! Stratifierande förändring i NOPHO

2008. Gär bra i CR2 = tidigare underbehandlad (Zachariadis 2011)

I multivariat överlevnadsanalys slår karyotypen ut alla andra faktorer *utom* MRD.

Vissa leukemier är mycket tydligare ålderskorrelat än andra (t ex dic (9;20))

Ålderspeaken syns inte i u-länderna, t ex Indien och Kina. I östeuropa såg man peaken komma fram efter Berlinmurens fall.

CRLF-2: t(X:14) (CRLF2/IGH), vanligare hos Down och HR-ALL. CRLF-2 deregulering

Epigenetik – gene expression

- ger pathway information (dic(9;20), t(9;22), t(12;21))
- ger information om risk
- (Milani et al Blood)
- Telomerlängdsskillnad
- (Karman Tcellsleukemi)

Cancer cytogenetics – Heim och Mitelman 3rd edition

ÅKE JAKOBSON

ES: slätrtg kan vara mycket svårtolkat, maskstunget diffust avgränsad förändring, lökskallikn utseende. MR visar tumören mycket tydligare i bäckenet

FISH t(11;22) mkt bra sätt att diagnostisera ES

OS: Mifamurtid (Mepact®) Godkänd av EMEA för beh av OS-pat 2-30 år