

# Application du DSP dans le cas de l'oncologie

LA RÉVOLUTION NUMÉRIQUE ATTEINT L'ONCOLOGIE



**institut  
national du  
cancer**

**Dr Guy Berchem MD, PhD  
Centre Hospitalier de Luxembourg  
Président, Institut National du Cancer**

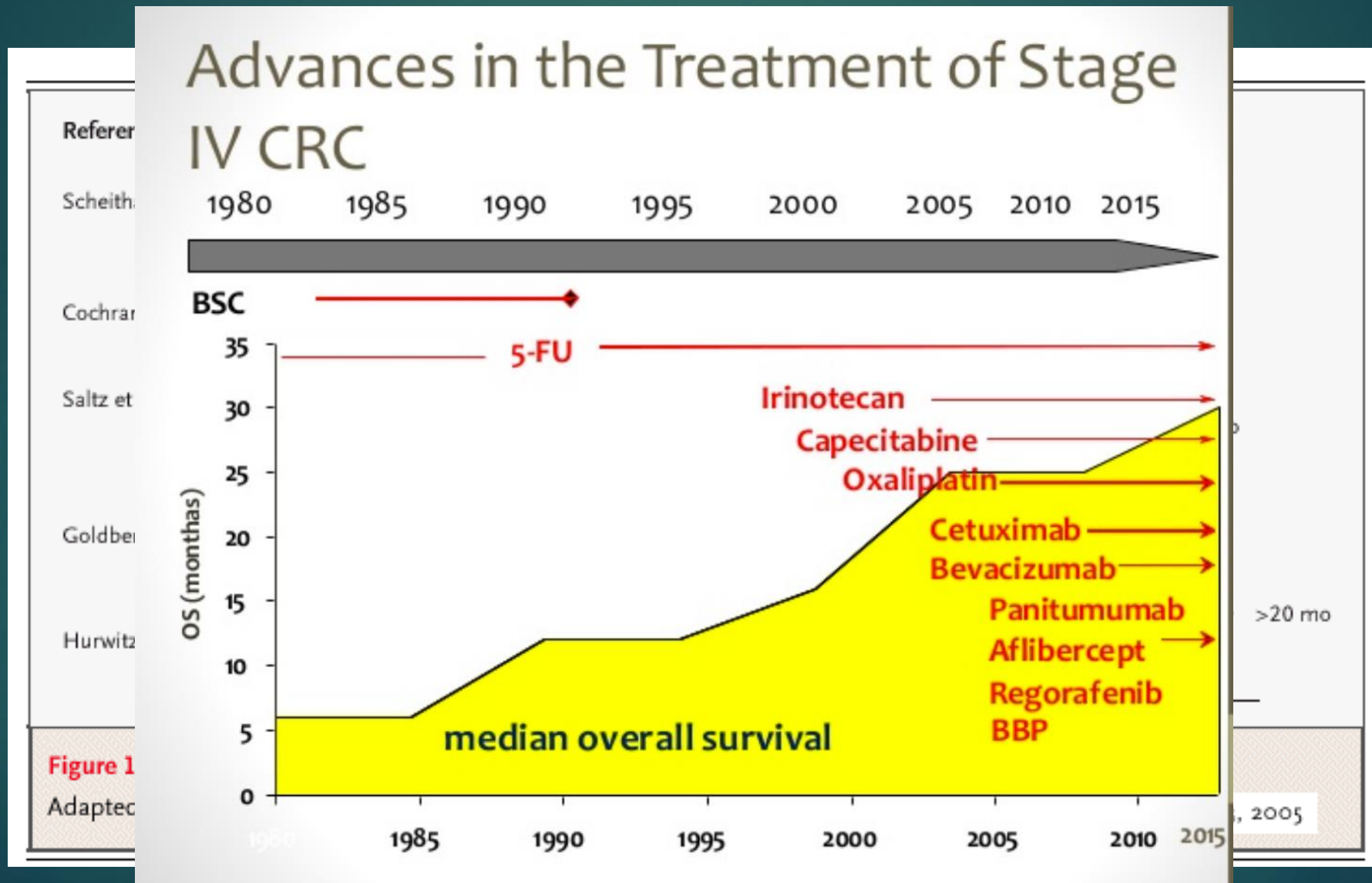
# Comment notre façon de voir le patient et la maladie a évolué en 25 ans.

- ▶ du concept de “mouroir” à une possibilité de “guérison” dans un nombre significatif de cas....
- ▶ Leucémie chez l'enfant
- ▶ Tumeurs du testicule
- ▶ Lymphomes de Hodgkin
- ▶ Sein, colon...

# Comment on en est on arrivé là?

- ▶ Recherche sur les mécanismes du cancer...
- ▶ Développement de nouveaux médicaments et méthodes
  - ▶ Meilleure chirurgie
  - ▶ Meilleure radiothérapie
  - ▶ Chimiothérapies

# Le cancer du colon métastatique



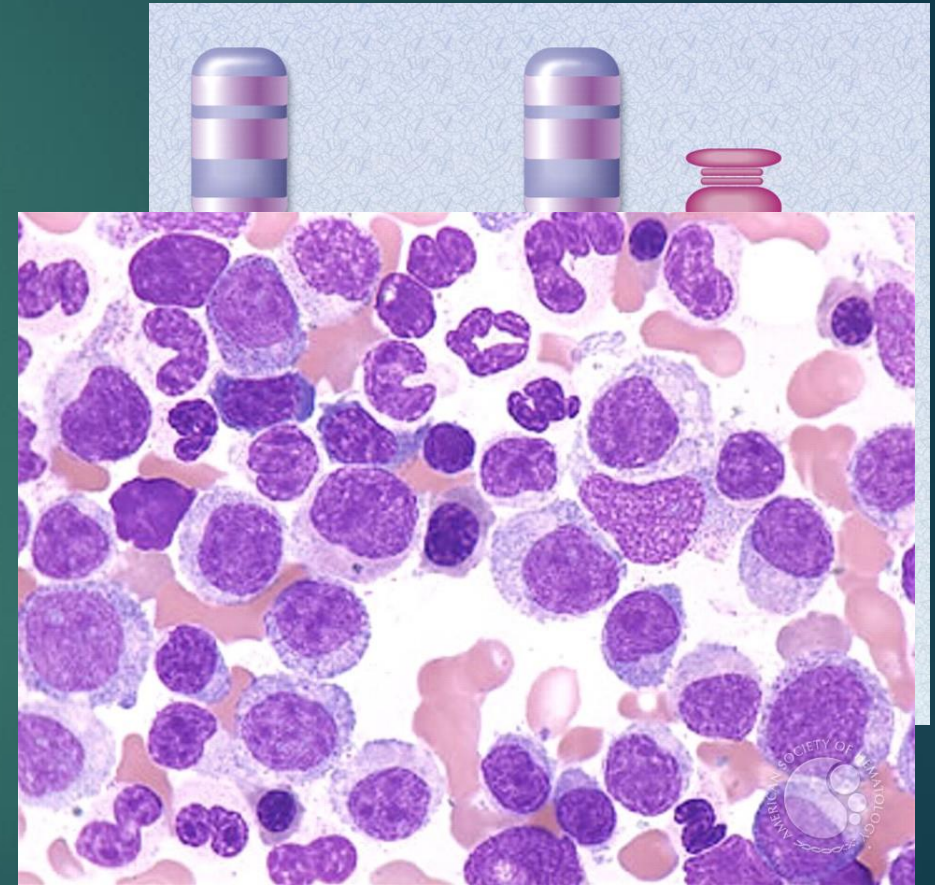
# Comment on en est on arrivé là?

- ▶ Recherche sur les mécanismes du cancer...
- ▶ Développement de nouveaux médicaments et méthodes
  - ▶ Meilleure chirurgie
  - ▶ Meilleure radiothérapie
  - ▶ Chimiothérapies
  - ▶ Médicaments ciblés

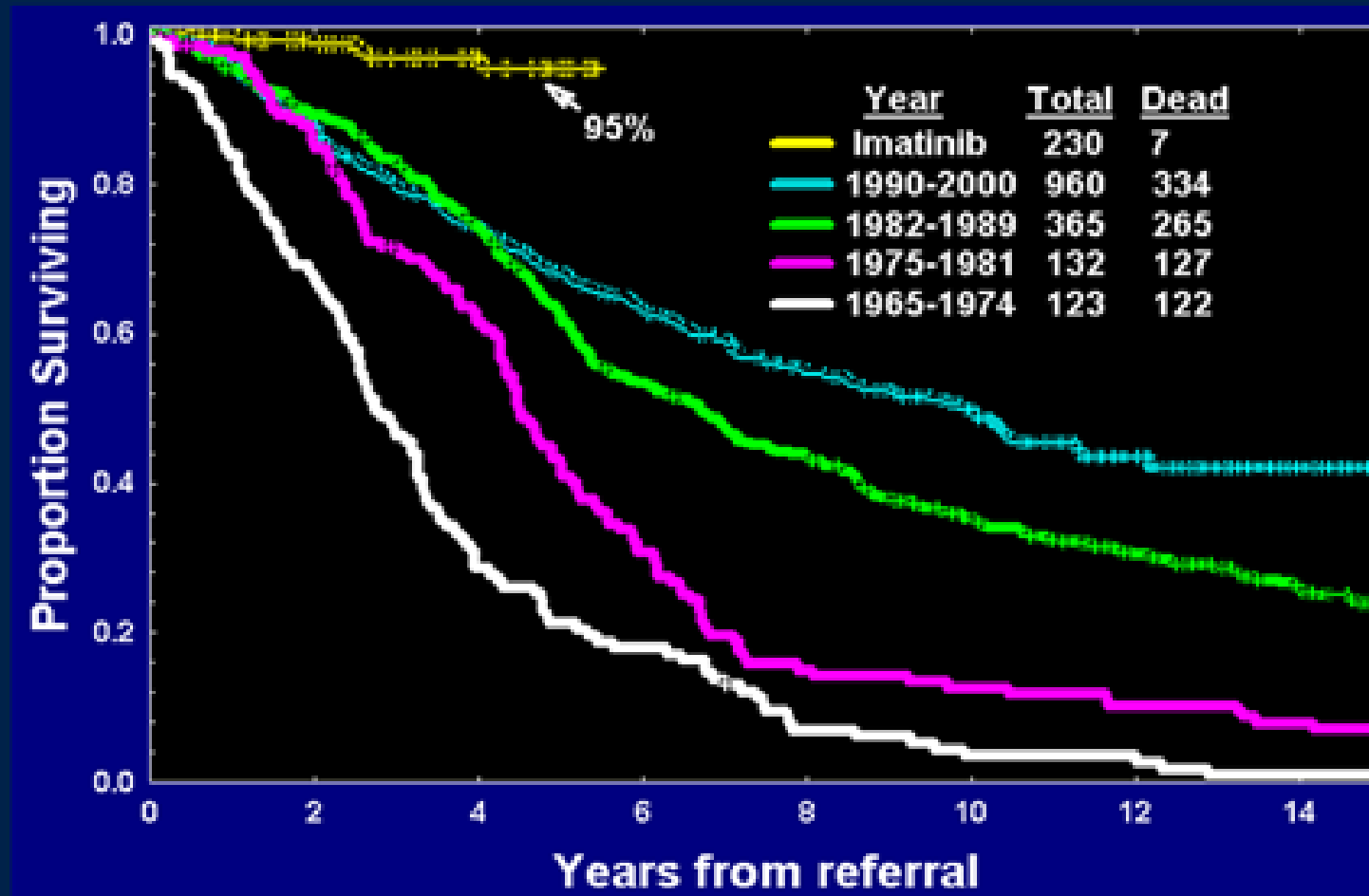
# Médicaments ciblés

## Leucémie Myéloïde chronique

- ▶ La cible => altération moléculaire spécifique (translocation chromosomique 9;22 (BCR-ABL))
- ▶ Oncogène puissant faisant se multiplier les cellules de la moëlle



# Survival in Early Chronic Phase CML



# Comment on en est on arrivé là?

- ▶ Recherche sur les mécanismes du cancer...
- ▶ Développement de nouveaux médicaments et méthodes
  - ▶ Meilleure chirurgie
  - ▶ Meilleure radiothérapie
  - ▶ Chimiothérapies
  - ▶ Médicaments ciblés
- ▶ Réunions multidisciplinaires
  
- ▶ => Toutes ces avancées n'auraient pas été possibles sans le développement d'outils informatiques de plus en plus performants



# Quel rôle là dedans pour un outil tel que le DSP?

- ▶ Avec la médecine devenant de plus en plus moléculaire et sophistiquée nous devons connaître de plus en plus d'éléments pour choisir le bon traitement.
- ▶ Définissons d'abord les manques qui doivent être comblés avant de pouvoir progresser
  - ▶ Informations cliniques les plus exactes et disponibles à tout le monde
  - ▶ Gestion des résultats de laboratoire
  - ▶ Gestion des images radio, scanner, scintigraphies (radiomique)
  - ▶ Gestion des interactions médicamenteuses
  - ▶ Gestion données moléculaires de la tumeur
  - ▶ ...

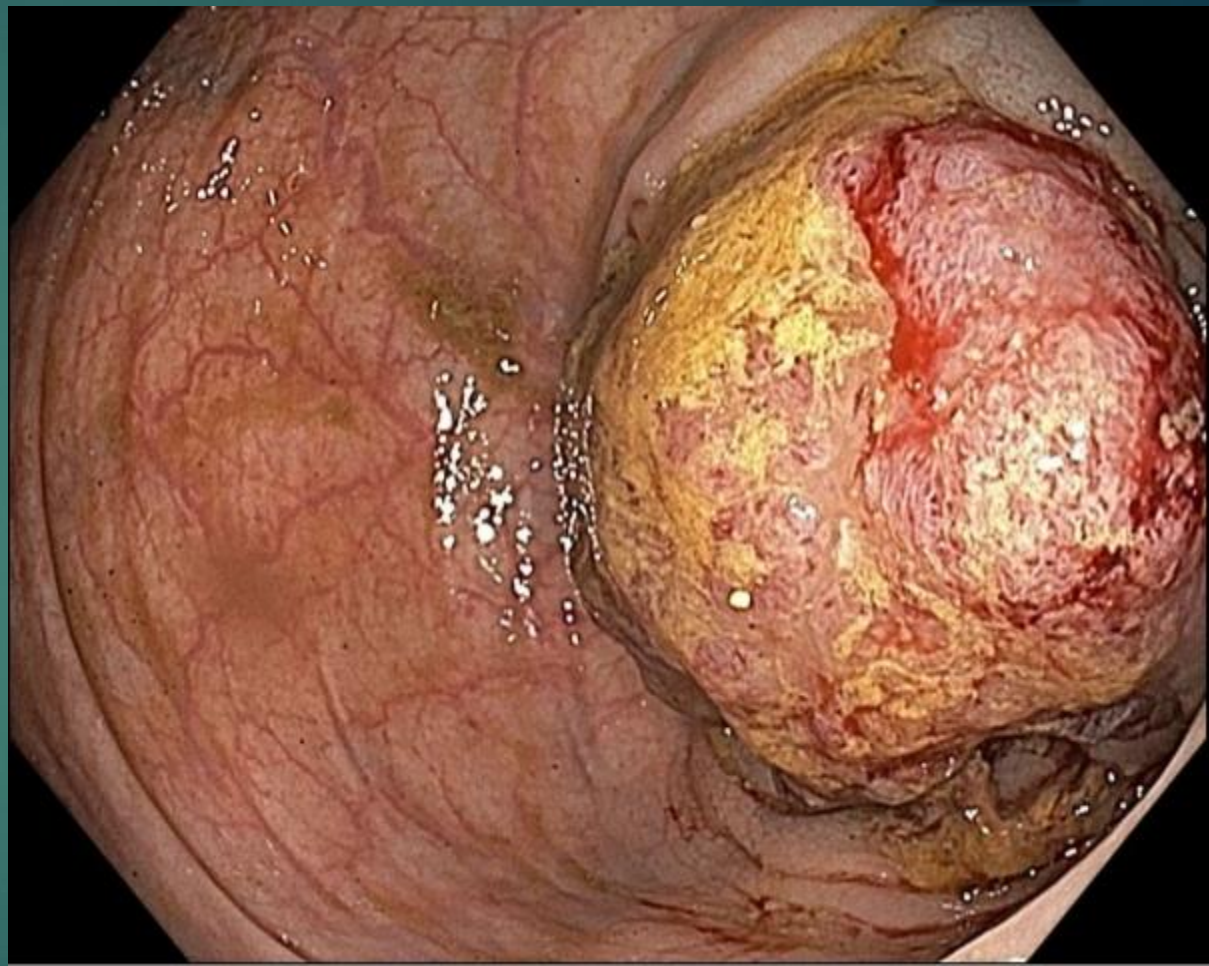
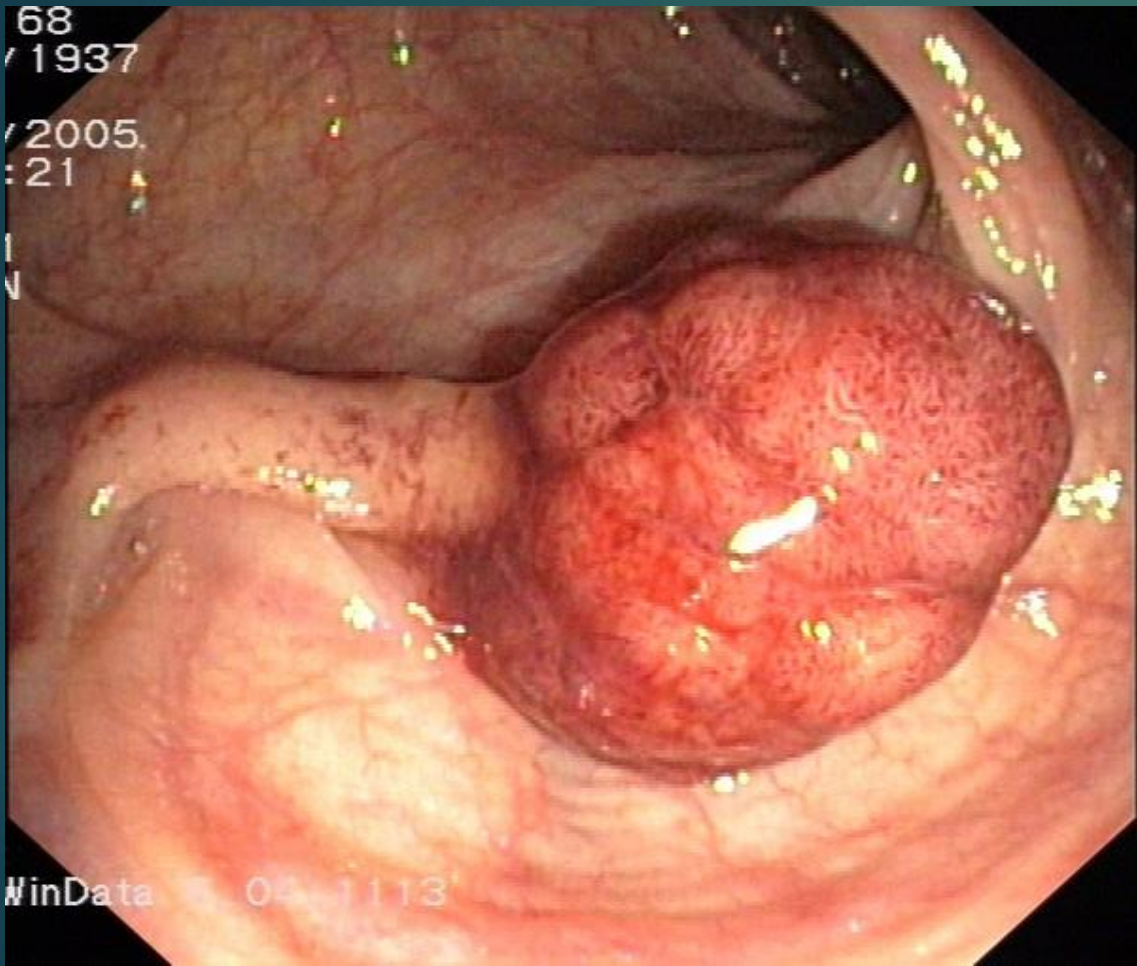
# Mais comment savoir quel médicament utiliser à quel moment?

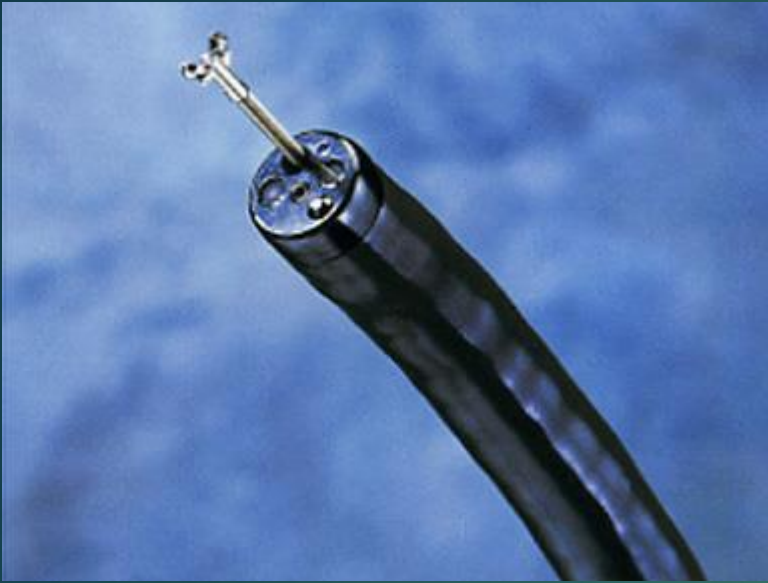
- ▶ Etudes cliniques
- ▶ Problèmes
  - ▶ Beaucoup de patients ont des maladies rares
    - ▶ Ex Sarcome qui est décrit 20x dans la littérature mondiale...
    - ▶ Cancer du poumon avec translocation ROS1... (1% des poumons)
  - ▶ Quand les patients ont été traités par les moyens classiques mais récidivent...
- ▶ **Médecine personnalisée**
- ▶ **Mais pour cela on ne peut plus tester les gènes un à un...**

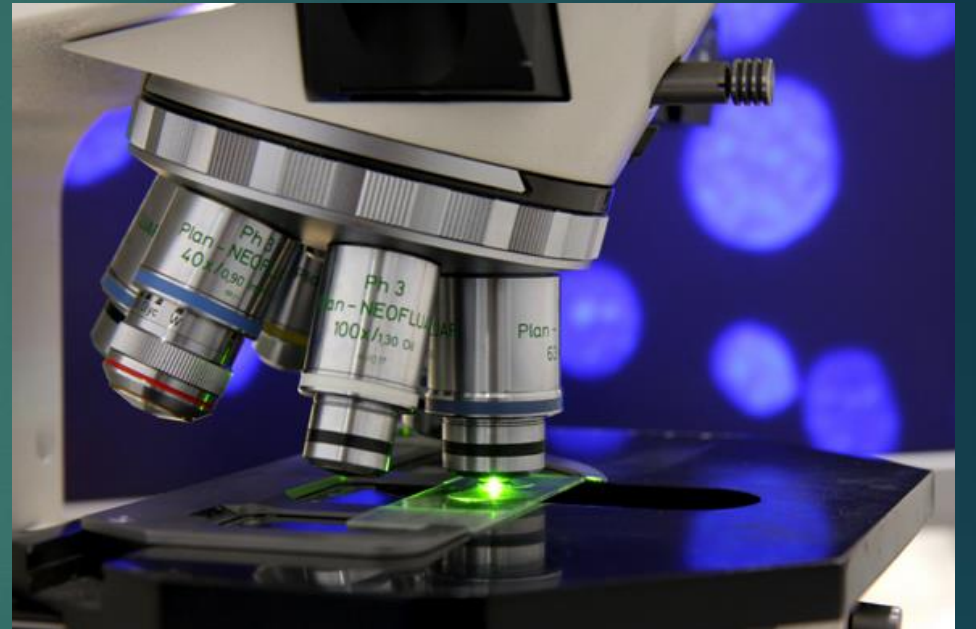
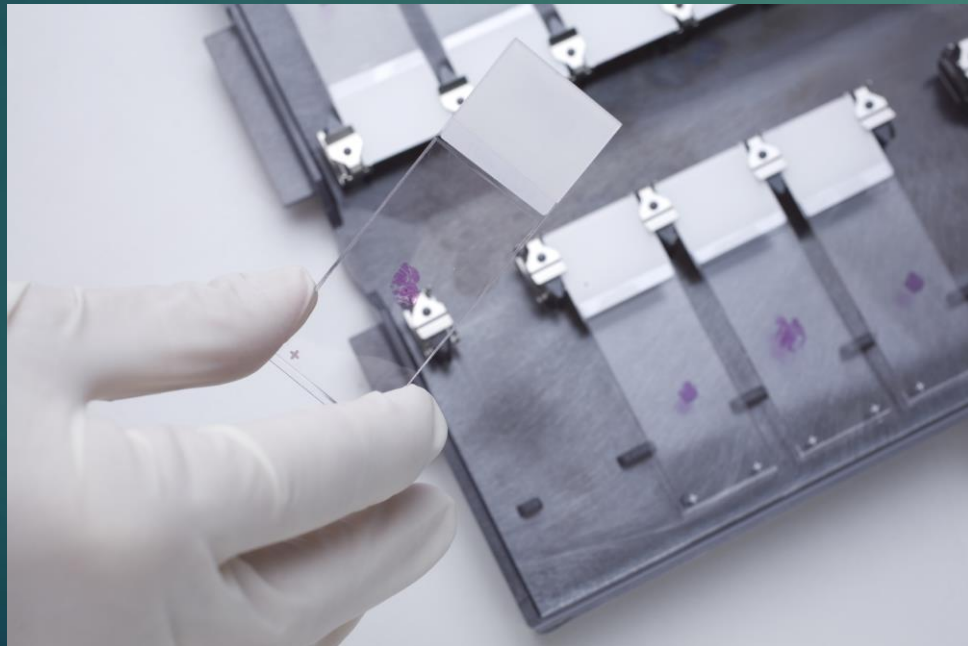


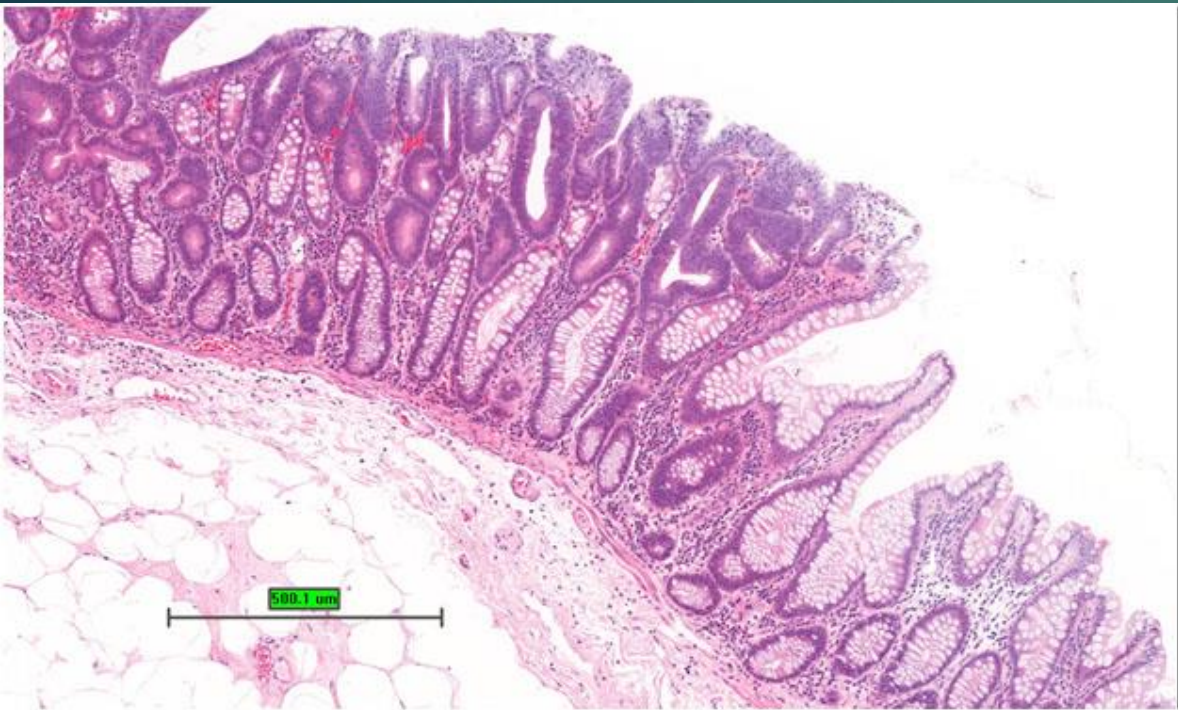
# Le Profilage moléculaire en Oncologie de tous les jours

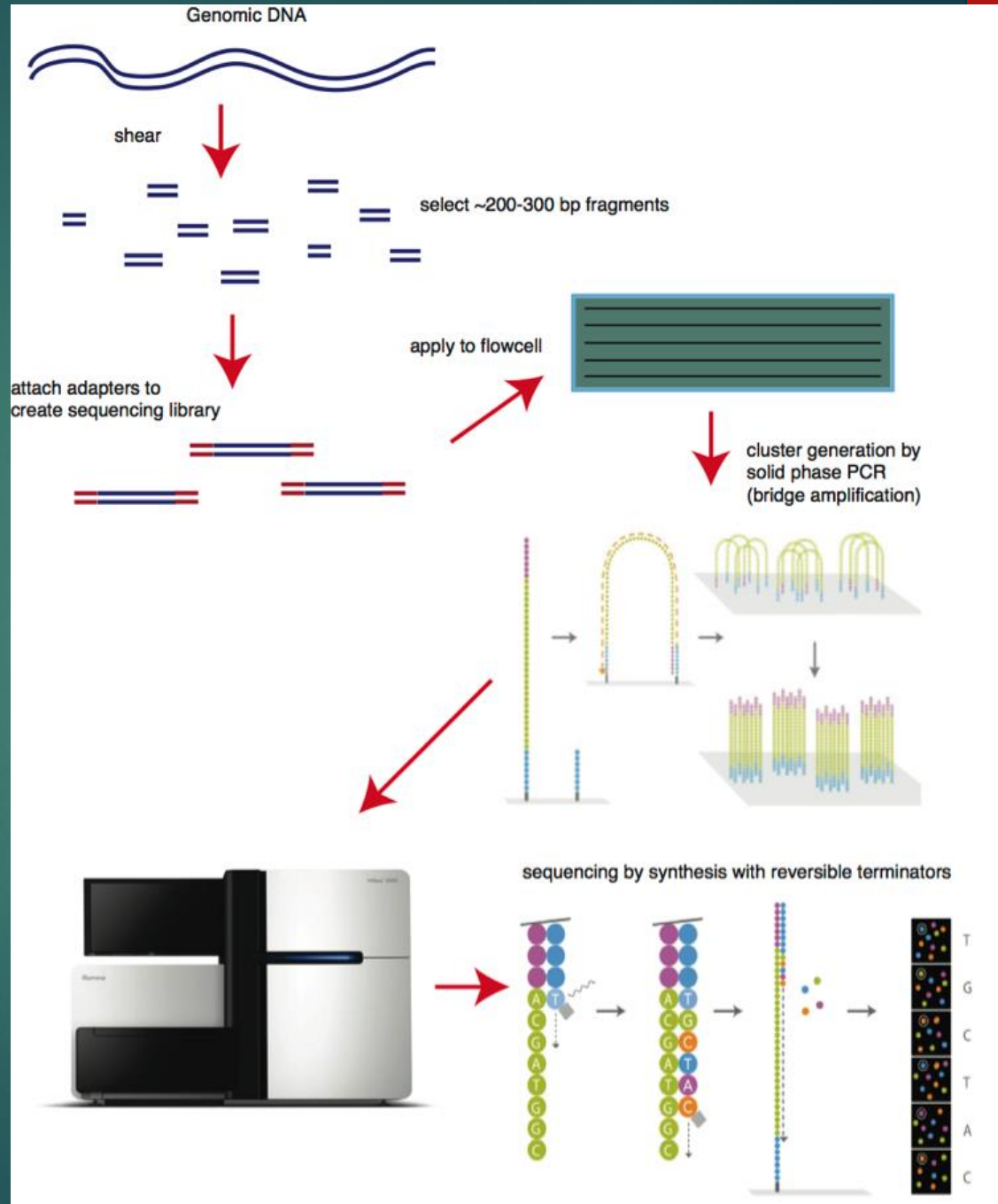
UN EXEMPLE





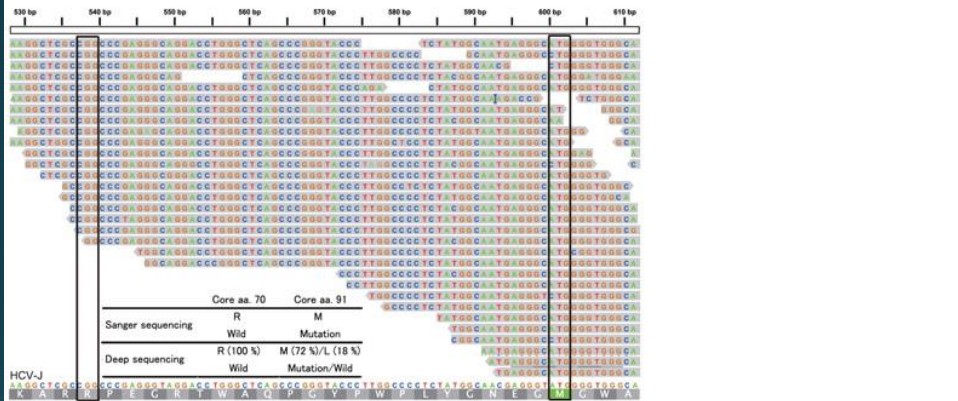




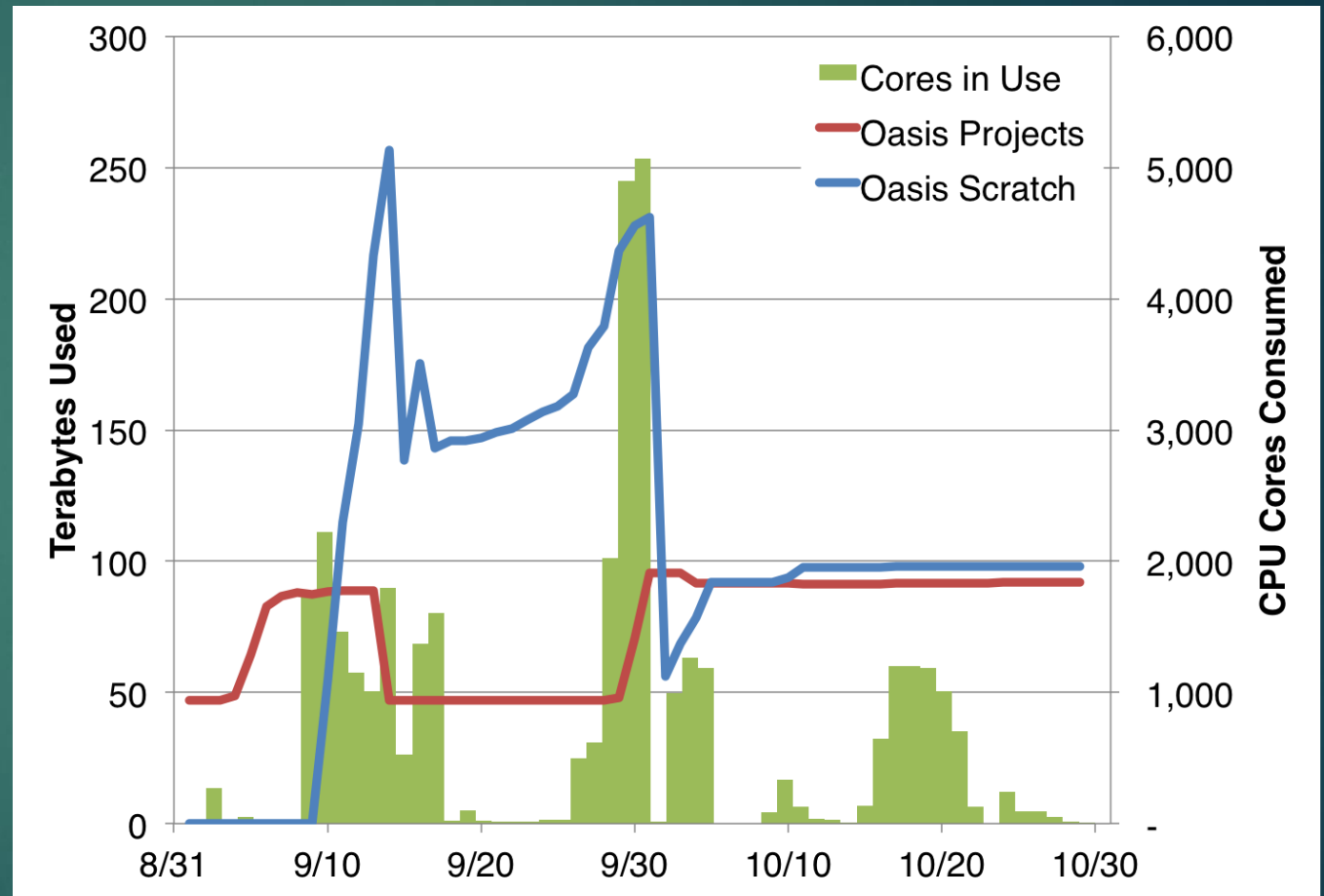
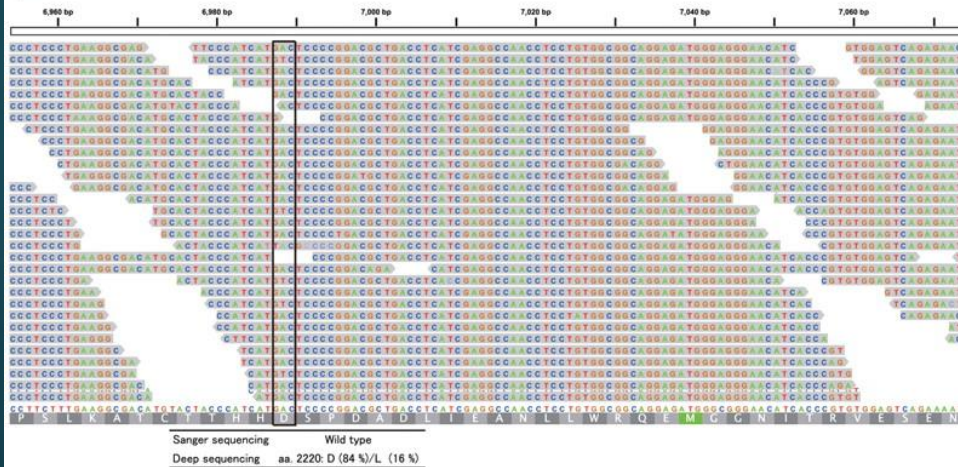




A) Core aa. 70 and aa. 91



B) NS5A-ISDR

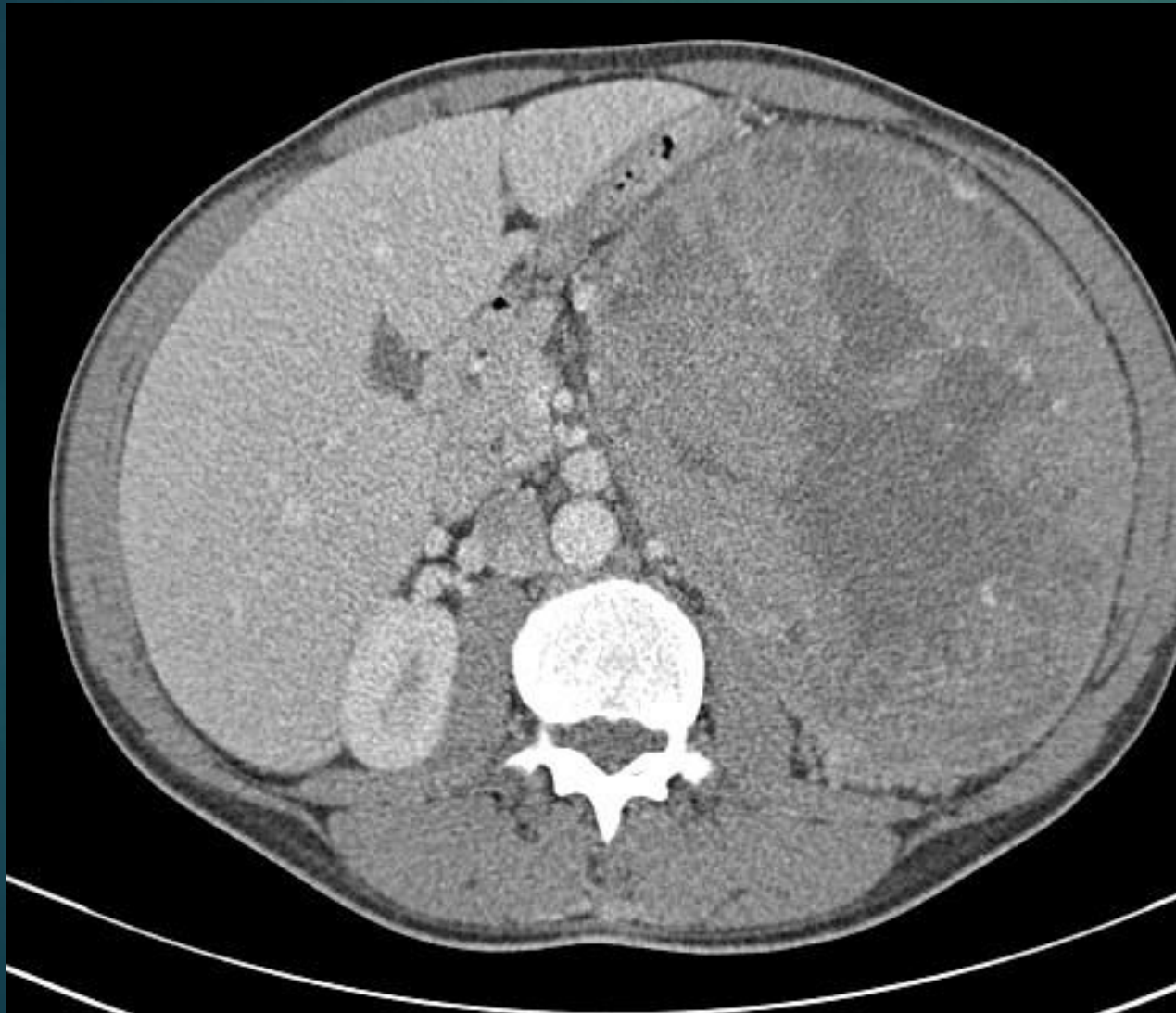


=> Des « tonnes » de données

# Maintenant il faut analyser et comprendre cela

- ▶ Gestion de toutes ces données
- ▶ Ordinateurs puissants
- ▶ DSP garder les données et les mettre à disposition
- ▶ Spécialistes en génétique qui connaissent toute la littérature.... (molecular tumor board) RCP

# Exemple d'un patient réel



- ▶ Pheochromocytome malin (2010)
- ▶ Metastase poumon + cavité abdominale
- ▶ Treatment:
  - ▶ Chirurgie
  - ▶ Cisplatine Etoposide
  - ▶ Mitotane
  - ▶ Progression
- ▶ Séquencé 10.2015

# Molecular testing:

## List of genes for mutations

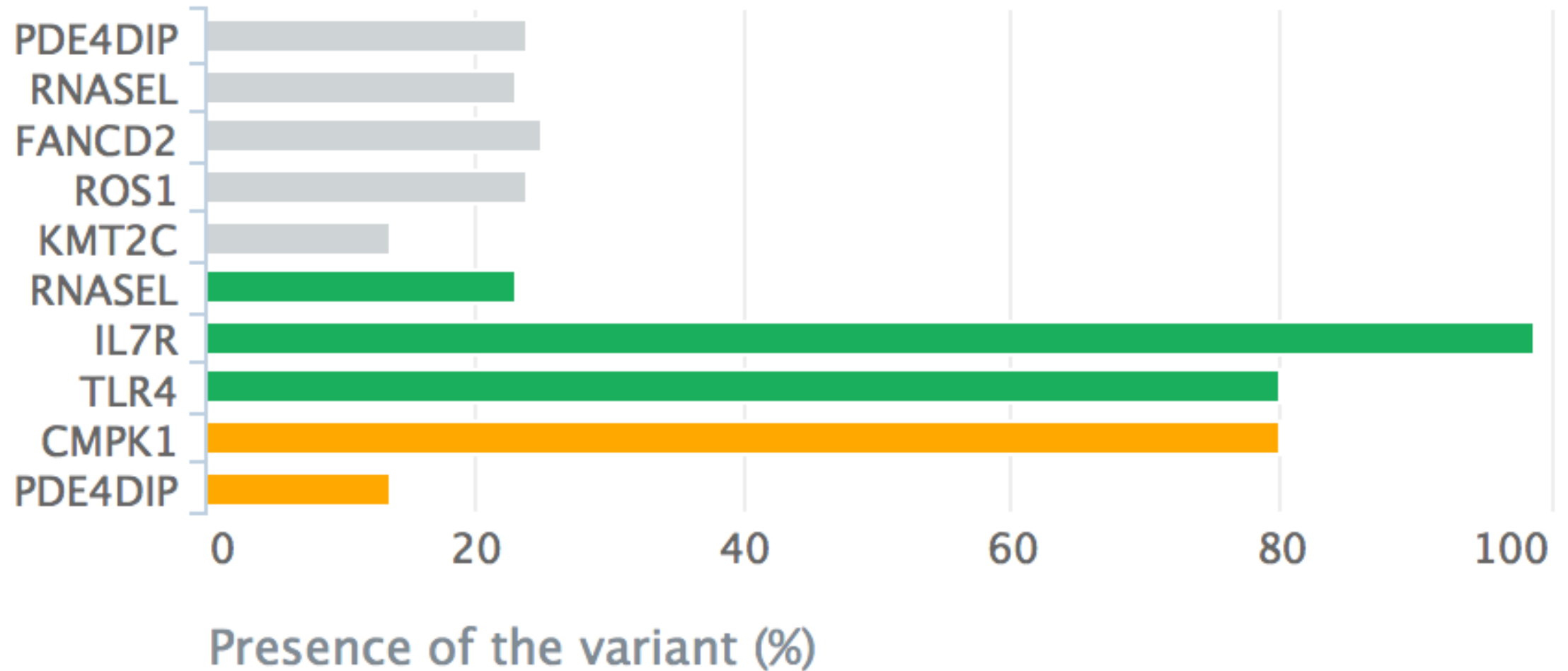
|        |            |        |          |        |
|--------|------------|--------|----------|--------|
| ABL1   | ABL2       | ACVR2A | ADAMTS20 | AFF1   |
| ALK    | AMER1      | APC    | AR       | ARID1A |
| ATR    | ATRX       | AURKA  | AURKB    | AURKC  |
| BCL11B | BCL2       | BCL2L1 | BCL2L2   | BCL3   |
| BIRC5  | <b>BLM</b> | BLNK   | BMPR1A   | BRAF   |
| CASC5  | CBL        | CCND1  | CCND2    | CCNE1  |
| CDH2   | CDH20      | CDH5   | CDK12    | CDK4   |
| CEBPA  | CHEK1      | CHEK2  | CIC      | CKS1B  |
| CRKL   | CRTC1      | CSF1R  | CSMD3    | CTNNA1 |
| DCC    | DDB2       | DDIT3  | DDR2     | DEK    |
| EML4   | EP300      | EP400  | EPHA3    | EPHA7  |
| ERBB4  | ERCC1      | ERCC2  | ERCC3    | ERCC4  |
| ETV4   | EXT1       | EXT2   | EZH2     | FANCA  |
| FBXW7  | FGFR1      | FGFR2  | FGFR3    | FGFR4  |

● Damaging variants ● Potentially damaging ● Unknown

## Complete list of variants (73)

| Gene    | Drugs related to gene | Cat | Variant frequency | CDNA variant | Amino acid variant | Biological impact     | Therapeutical impact | Medically actionable incidental findings | Drugs related to your patient |
|---------|-----------------------|-----|-------------------|--------------|--------------------|-----------------------|----------------------|--|-------------------------------|
| CMPK1   | 0                     | SNV | 80%               | c.240G>T     | p.Q80H             | Probably Polymorphism | ●                    | No                                       | 0                             |
| PDE4DIP | 0                     | SNV | 24%               | c.5180T>C    | p.L1727P           | Unknown               | ●                    | No                                       | 0                             |
| PDE4DIP | 0                     | SNV | 12%               | c.3664A>G    | p.K1222E           | Probably Polymorphism | ●                    | No                                       | 0                             |
| PDE4DIP | 0                     | SNV | 13%               | c.622A>G     | p.T208A            | Probably Polymorphism | ●                    | No                                       | 0                             |
| PDE4DIP | 0                     | SNV | 13%               | c.248T>A     | p.L83Q             | Probably Polymorphism | ●                    | No                                       | 0                             |
| RNASEL  | 0                     | SNV | 23%               | c.1385G>A    | p.R462Q            | Unknown               | ●                    | ✓  | 0                             |
| ALK     | 0                     | SNV | 100%              | c.4587C>G    | p.D1529E           | Probably Polymorphism | ●                    | No                                       | 0                             |
| LRP1B   | 0                     | SNV | 84%               | c.143A>G     | p.Q48R             | Probably Polymorphism | ●                    | No                                       | 0                             |
| FANCD2  | 13                    | SNV | 25%               | c.4356+3C>T  | -                  | Unknown               | ●                    | No                                       | 3                             |
| TGFBR2  | 0                     | SNV | 24%               | c.263 7A>G   | -                  | Probably Polymorphism | ●                    | No                                       | 0                             |
| GATA2   | 0                     | SNV | 77%               | c.490G>A     | p.A164T            | Probably              | ●                    | No                                       | 0                             |

# Molecular testing:



# Results

## Integrated Biological Review



### Treatments associated with Potential Clinical Benefit

Gemcitabine (RRM1 IHC)  
Anthracycline based chemotherapy (TOP2A IHC)  
Angiogenesis inhibitors (VEGFR2 IHC)

### Treatments associated with Potential Lack of Clinical Benefit

Platinum based chemotherapy (ERRC1 IHC)  
5-FU based chemotherapy (TS IHC)  
KIT inhibitors (cKIT IHC)  
Taxane based chemotherapy (TUBB3 IHC)  
alkylating agent (MGMT)  
PD-1/PD-L1 inhibitors (PD-L1 & CD8 IHCs)

### Treatments associated with Undetermined Clinical Benefit

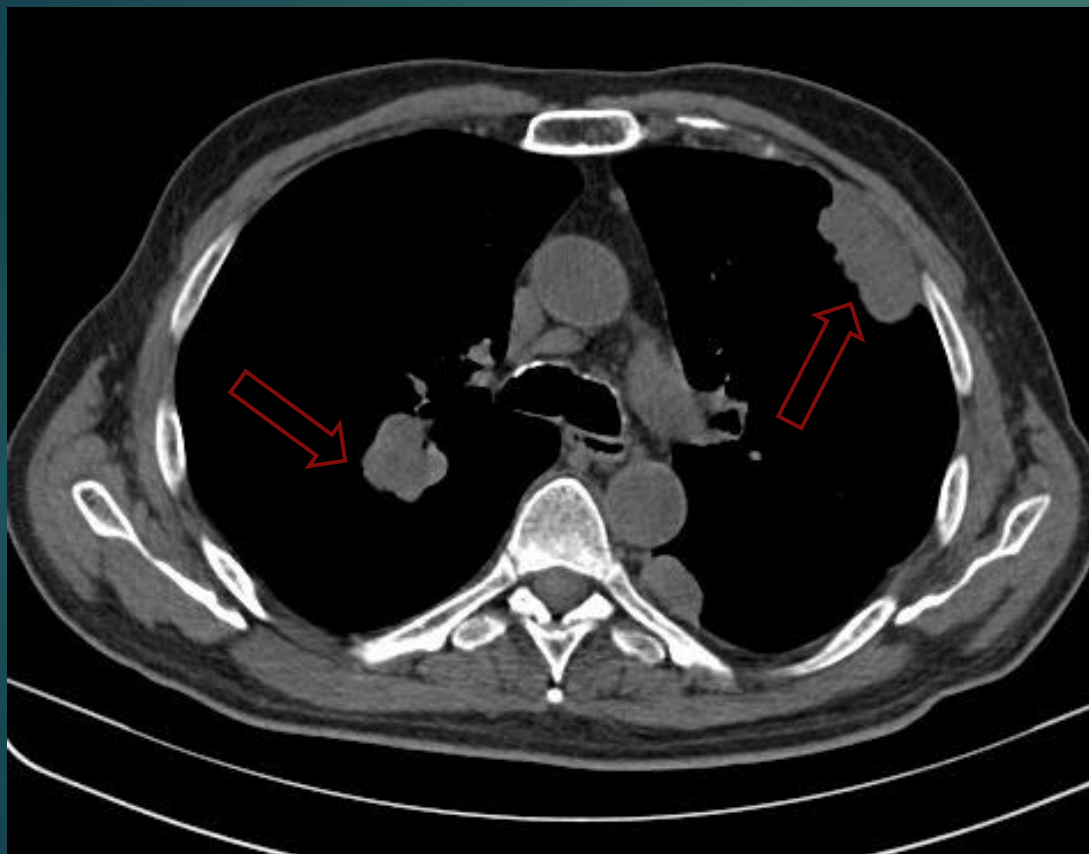
### Treatments associated with toxicity

▶ Patient discussion molecular tumor board

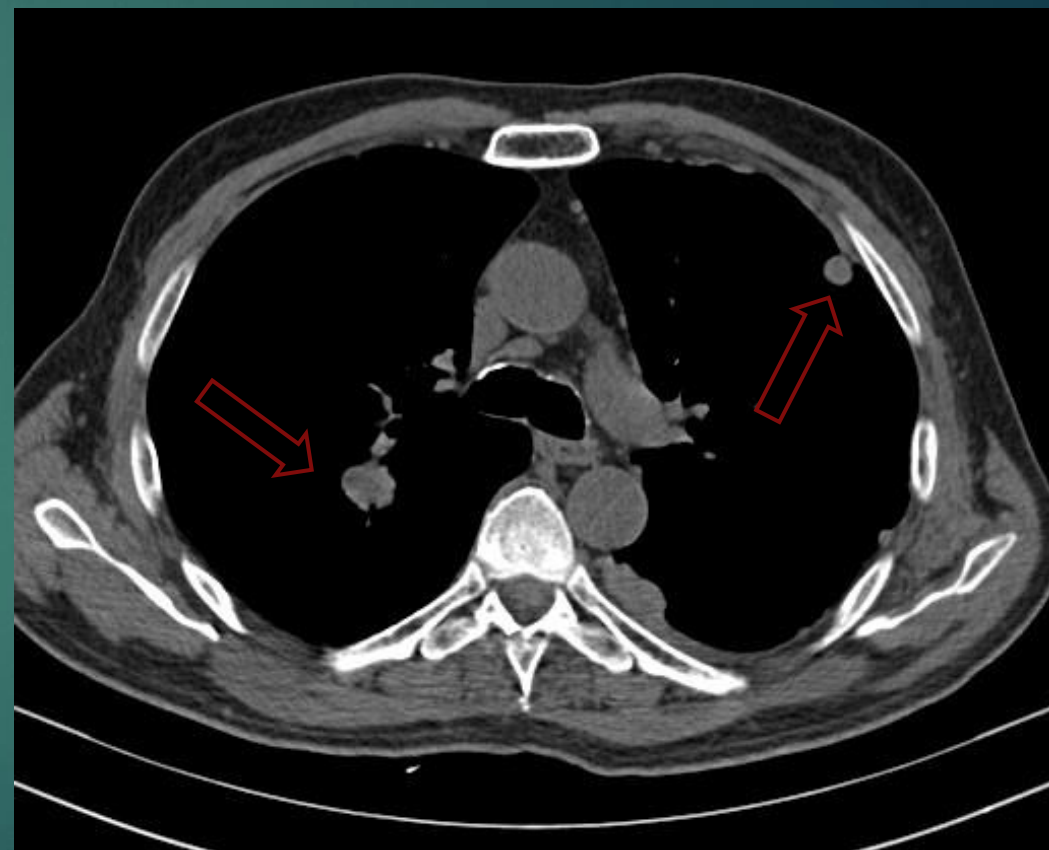
# Et maintenant?

- ▶ Après les résultats sont discutés au sein du Molecular Tumor Board et il a été décidé de le mettre sous un médicament antiangiogénique qu'on n'aurait jamais utilisé sinon...

# Comment le patient a évolué?



10/2015



3/2016

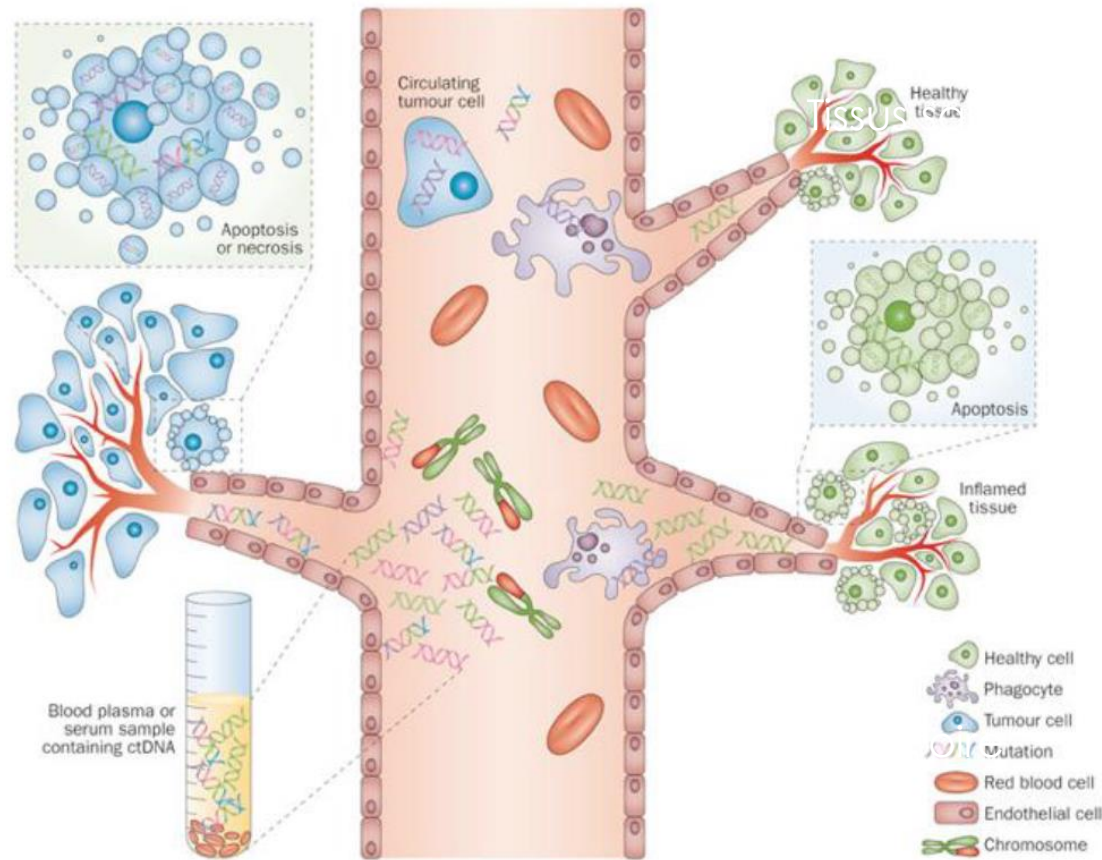


# Comment suivre ces altérations moléculaires dans le temps?

- ▶ Afin de voir ce que ces variants moléculaires deviennent avec le temps de nombreuses biopsies de la tumeur seraient nécessaires au cours du temps...
- ▶ Non éthique et non faisable!
- ▶ Quelle autre possibilité avons nous?

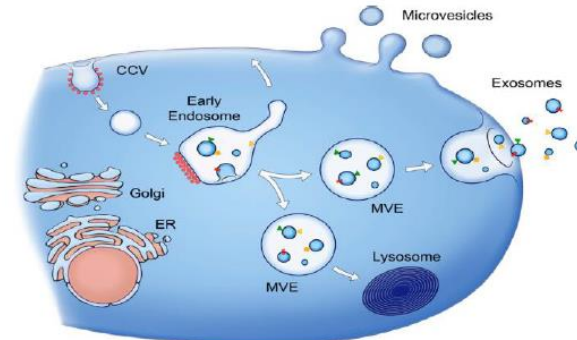
# Cell free DNA

## Origine du cfDNA



Crowley, E. 2013 Nat Rev Clin Onc 10, 472-484.

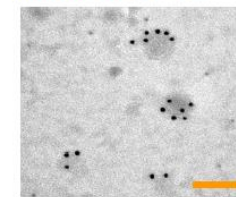
## Exosomes et Microvésicules



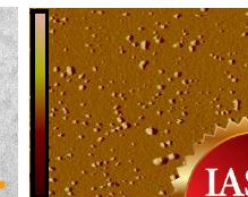
Raposo et al, doi: 10.1083/jcb.201211138

- Endocytic origin – intracellular
- 40-200 nm
- Cargo loading seems to be (at least, partially) regulated event

TEM with immunogold



Atomic Force Microscopy



Tissus  
cancéreux

Discussion: Ravi Salgia, MD, PhD

# Origin of cfDNA

Bone marrow  
80-90%



Skin  
5-10%



Cell free DNA

Foetus!!!

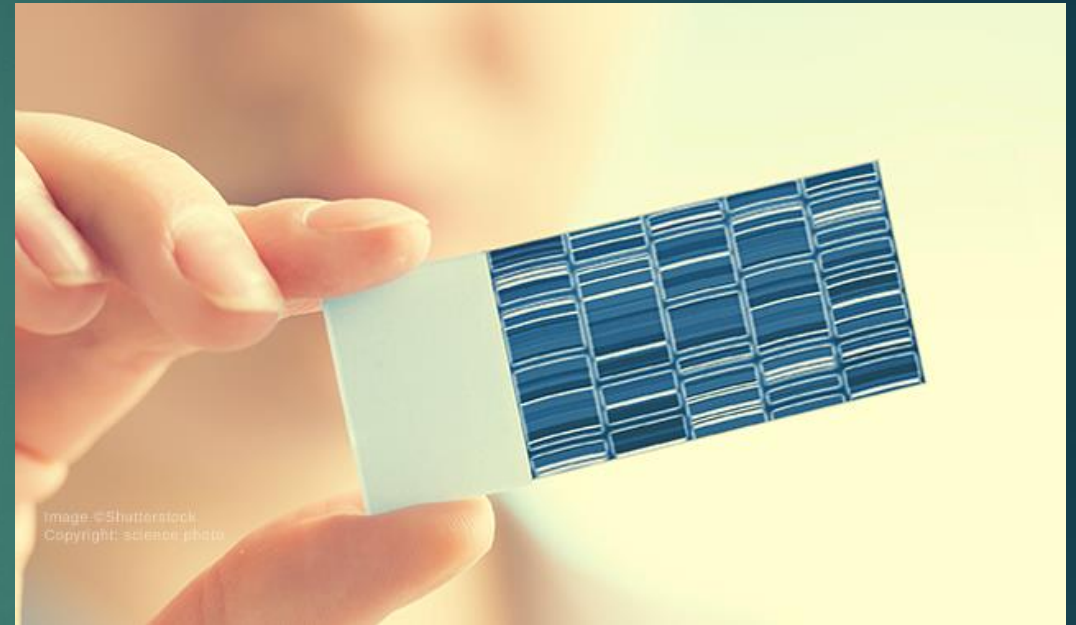
Gastrointestinal  
5-10%



Tumor  
0.01-10%



# Analyse



=> A nouveau... des « tonnes » de données

- 
- ▶ Puis toutes ces données devront à nouveau être interprétées, stockées, mises à disposition des spécialistes qui vont les discuter les analyser...
  - ▶ => DSP...

# Donc en résumé

- ▶ Les techniques de médecine personnalisée sont une réalité aujourd'hui
- ▶ Elles nécessitent toutes nos ressources, techniques, informatiques, de stockage.... (DSP)
- ▶ Sans toutes ces étapes la médecine du futur n'est pas possible... et le futur est quasiment là 😊

# Comment en est on venu là?

- ▶ Recherche sur les mécanismes du cancer...
- ▶ Développement de nouveaux médicaments et méthodes
  - ▶ Meilleure chirurgie
  - ▶ Meilleure radiothérapie
  - ▶ Chimiothérapies
  - ▶ Médicaments ciblés
- ▶ **Réunions multidisciplinaires**

# Réunions multidisciplinaires

## RCP

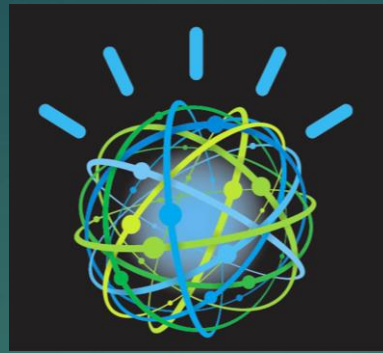
- ▶ Les grandes décisions pour nos patients ne devraient pas être prises par 1 personne dans son coin.
- ▶ Min 5-6 personnes de différentes sous spécialités impliquées
  - ▶ P. ex. cancer colon: gastroentérologue, chirurgien abdominal, oncologue médical, radiologue, radiothérapeute, médecin généraliste...
- ▶ INC en charge d'organiser et de superviser ces RCPs
- ▶ INC en charge RCP nationales maladies rares



# Programme ideo RCP

- ▶ Programme national permettant d'organiser et de gérer les RCPs
- ▶ Lié au DSP
- ▶ En plus de gérer l'organisation des réunions multidisciplinaires ce programme va être lié à un logiciel d'intelligence artificielle... **Watson**

# IBM-Watson



# Que sait faire Watson?

- ▶ Watson est une intelligence artificielle développée par IBM (Deep Blue)
- ▶ Sait lire et comprendre du texte libre....
- ▶ Connaît toute la littérature médicale...
- ▶ Il est programmé pour proposer des décisions médicales.
- ▶ Il peut être paramétré pour respecter des « guidelines » nationales
- ▶ Existe pour cancer du sein, colon, poumon
- ▶ Bientôt maladies rares comme sarcomes
- ▶ Module Médecine personnalisée moléculaire

## Brief History of IBM Watson



Patient Case

Age: 66 | Diagnosis: Colorectal Cancer

New Patient

Ask Watson

Needed Clinical Information

13 TRIAL CANDIDATES

Patient attributes which may improve clinical trial options

Optional patient attributes *i*

|                    |          |                             |          |                           |                 |
|--------------------|----------|-----------------------------|----------|---------------------------|-----------------|
| Metastatic         | yes      | History of brain metastasis | no       | Metastatic is measureable | yes             |
| BRAF Mutation      | Optional | Any RAS mutation            | Optional | Prior line of therapy     | Optional        |
| Prior chemotherapy | Optional | Prior radiation therapy     | Optional | Colon or rectal           | Colon carcinoma |



Known patient attributes

Demographic

|        |      |     |    |
|--------|------|-----|----|
| Gender | Male | Age | 66 |
|--------|------|-----|----|

Trial preferences *i*

|          |                       |               |   |   |
|----------|-----------------------|---------------|---|---|
| City     | Rochester, MN - 55901 | Type of trial | <input checked="" type="checkbox"/> Treatment | <input type="checkbox"/> Screening                |
| Distance | 100 miles             |               | <input type="checkbox"/> Supportive care      | <input type="checkbox"/> Health services research |
|          |                       |               | <input type="checkbox"/> Diagnostic           | <input type="checkbox"/> Other interventional     |
|          |                       |               | <input type="checkbox"/> Basic science        | <input type="checkbox"/> Observational            |

# IBM Watson for Oncology

## ▼ Treatments

CMF  
(Cyclophosphamide/  
Methotrexate/  
Fluorouracil)



TC (Docetaxel/  
Cyclophosphamide)



CEF  
(Cyclophosphamide/  
Epirubicin/Fluorouracil)



CAF  
(Cyclophosphamide/  
Doxorubicin/



## Details for CMF

Rationale

Additional Publications

Administration

Drug Info



### Rationale supporting this treatment

This is recommended when the patient has a high Oncotype DX



### MSK curated literature about this treatment



Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer: results from the Breast and Bowel Project B-15. >

# *IBM WATSON GENOMIC ANALYTICS AT SANFORD CANCER CENTER*

## A New Era in Personalized Cancer Treatment

What took weeks, now takes minutes. IBM Watson Genomic Analytics is able to sort through and analyze the DNA data of cancer patients and quickly provide comprehensive insights on cancer-causing mutations faster than ever before. The

LEARN MORE ABOUT  
**IBM WATSON  
GENOMIC ANALYTICS**

# Conclusion

- ▶ Une révolution numérique nous a atteint
- ▶ Le domaine de l'oncologie est le premier à pouvoir profiter de cette révolution
- ▶ Il faut maintenant que nous apprenions à profiter et à apprivoiser ce nouvel outil
- ▶ Sans des outils comme le DSP ceci ne restera qu'une illusion....