

Intelligence artificielle, quels impacts sur la décision médicale?



Conférence CIPIQ-S 30/11/2017

Dr Guy Berchem MD, PhD

Oncologue Médical, CHL
Président, Institut National du Cancer

Plan de l'exposé

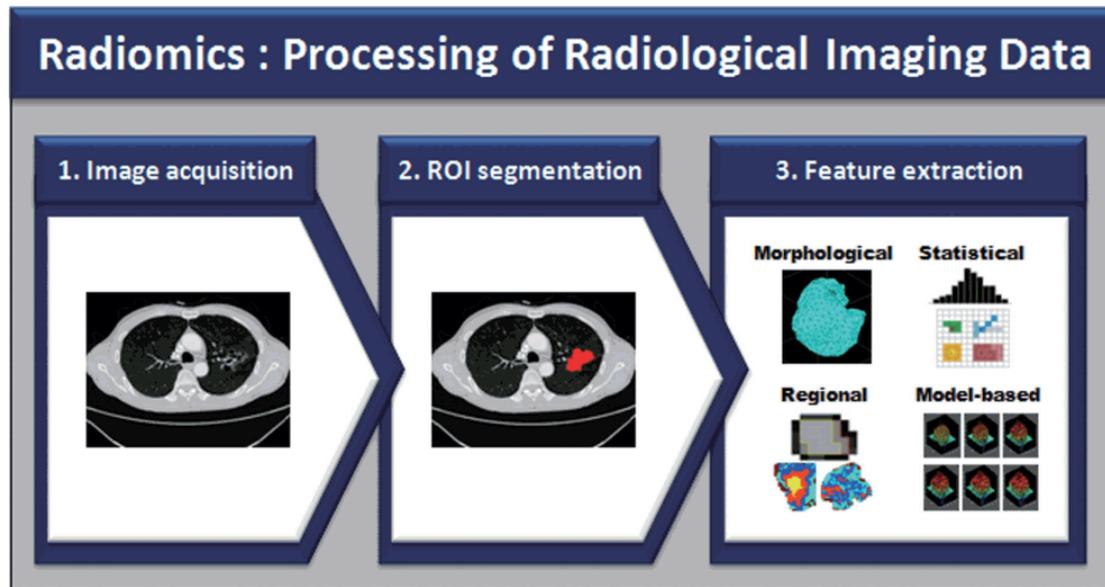
- **Intelligence artificielle en médecine, de quoi on parle**
- **Cas spécifique de l'oncologie (paysage changeant depuis 10-20 ans)**
- **Quels sont nos besoins en oncologie au Luxembourg et comment un outil comme Watson peut répondre à ces besoins**

Plan de l'exposé

- **Intelligence artificielle en médecine, de quoi on parle**
- Cas spécifique de l'oncologie (paysage changeant depuis 10-20 ans)
- Quels sont nos besoins en oncologie au Luxembourg et comment un outil comme Watson peut répondre à ces besoins

Beaucoup d'acteurs...

- IBM avec Watson
- Google avec Deep mind (gagné contre joueur de GO)
- Beaucoup d'autres firmes de radiologie (Radiomics...)



IBM and innovation in Healthcare

- IBM est fondé en 2011
- 400000 employés dans 170 pays
- 12 labos de recherche avec >3000 scientifiques, 50 000 brevets, 5 prix Nobels
- Inventions:
 - Distributeurs de billets de banque
 - Disque dur
 - ... Deep Blue puis et Watson
- Actuellement se focalise sur la santé



Thomas J. Watson Research Center in Yorktown Heights, New York.

Garri Kimowitsch Kasparow



- Kasparov vs Deep Blue
- Le premier match a été joué à Philadelphie en 1996 et remporté par Kasparov.
- Le second a été joué à New York en 1997 et remporté par Deep Blue.
- Le match de 1997 a été la première défaite d'un champion du monde d'échecs par un ordinateur dans des conditions de tournoi.

Jeopardy! 2011



What is Watson?

Watson est un superordinateur qui combine intelligence artificielle (AI) et un logiciel analytique sophistiqué pour une performance optimale en tant que machine de "réponse aux questions".

Watson utilise le langage naturel et le combine à une capacité d'apprentissage.

Watson can read medical journals and textbooks



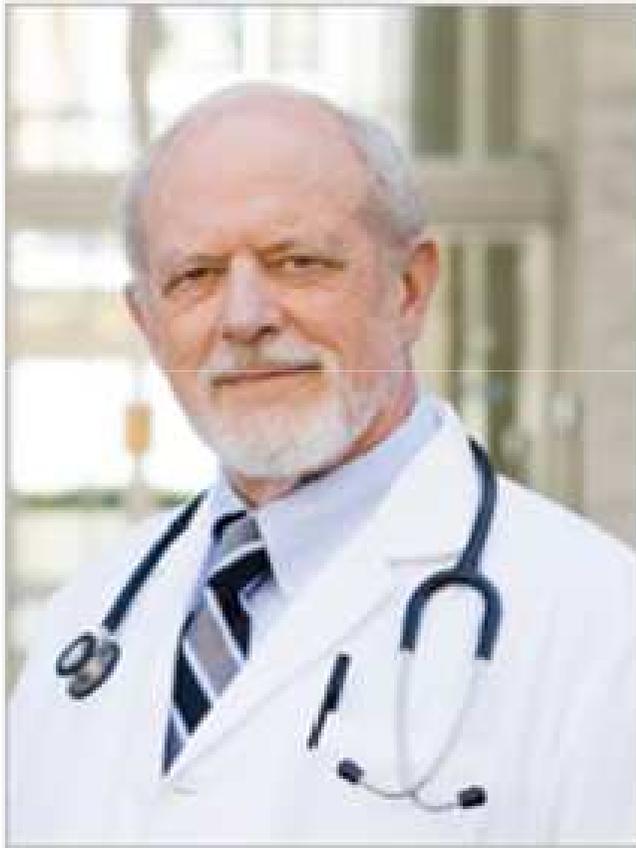
Données non structurées

Connaissance



Mais sait lire aussi des dossiers médicaux...

An oncologist today faces many challenges



- **A souvent en moyenne moins de 15 minutes entre les patients.**
- **Peut avoir aussi peu que 50 minutes par mois à lire des nouvelles et études pertinentes sur le cancer, des essais cliniques et des développements qui ont un impact sur leurs patients.**
- **Alors que la quantité de nouvelles options de traitement innovantes et personnalisées augmente rapidement.**
- **Et tandis que le nombre de patients en oncologie ne cesse d'augmenter.**

IBM has developed Watson for Oncology with MSK



- **Watson for Oncology**, formé par **Memorial Sloan Kettering (MSK)**, est une solution d'informatique qui apporte les **connaissances et l'expérience des oncologues au MSK et leurs décennies d'expériences de patients** aux praticiens indépendamment de leur emplacement.
- **Watson pour l'oncologie:**
 - Fournit une aide à la décision pour les oncologues basés sur plus de **300 revues** médicales, plus de **250 manuels** et **15 millions de pages** de texte
 - Analyse les **données des patients** par rapport à des milliers de cas historiques
 - **Évolue avec le domaine en évolution** rapide de l'oncologie
 - Traite actuellement de **nombreux cancers**: le sein, le poumon, le côlon et le rectum, vessie....

**IBM Watson for
Oncology**
Built with Memorial Sloan Kettering



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center.

Use Cases



Tool for primary
evaluation



Second
opinion
advisor



Quality Assurance
Checker



Tool for Medical
Tumor Board

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	<input type="text" value="yes"/>	History of brain metastasis	<input type="text" value="no"/>	Metastatic is measureable	<input type="text" value="yes"/>
BRAF Mutation	<input type="text" value="Optional"/>	Any RAS mutation	<input type="text" value="Optional"/>	Prior line of therapy	<input type="text" value="Optional"/>
Prior chemotherapy	<input type="text" value="Optional"/>	Prior radiation therapy	<input type="text" value="Optional"/>	Colon or rectal	<input type="text" value="Colon carcinoma"/>

Known patient attributes

Demographic

Gender	<input type="text" value="Male"/>	Age	<input type="text" value="66"/>
--------	-----------------------------------	-----	---------------------------------

Trial preferences *i*

City	<input type="text" value="Rochester, MN - 55901"/>	Type of trial	<input checked="" type="checkbox"/> Treatment	<input type="checkbox"/> Screening
Distance	<input type="text" value="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. >

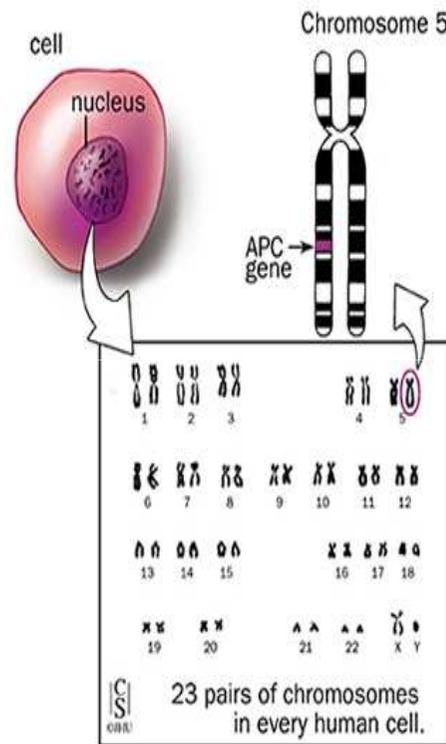
Résumé

- Actuellement de nombreuses pathologies sont prévues dans Watson
- Les fréquentes... sein colon sein... peu d'intérêt dans notre contexte
- Il peut être paramétré pour respecter des « guidelines » nationales
- Maladies rares comme sarcomes.... énorme intérêt
- Module Médecine personnalisée moléculaire
- RCP nationale maladies rares (organisées par l'Institut national du cancer
- Molecular tumor board... Watson genetics

Plan de l'exposé

- Intelligence artificielle en médecine, de quoi on parle
- **Cas spécifique de l'oncologie (paysage changeant depuis 10-20 ans)**
- Quels sont nos besoins en oncologie au Luxembourg et comment un outil comme Watson peut répondre à ces besoins

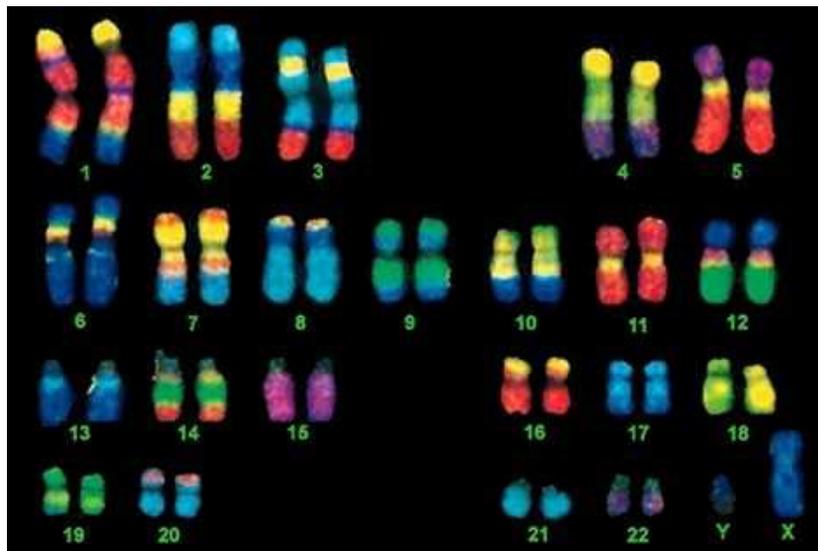
Anomalies génétiques et cancer



Chromosome 5 for FAP.

- 1-2 anomalies génétiques = cellule détruite
- 3-4 anomalies = cellule transformée
- Au delà cellules immortalisée = cancer

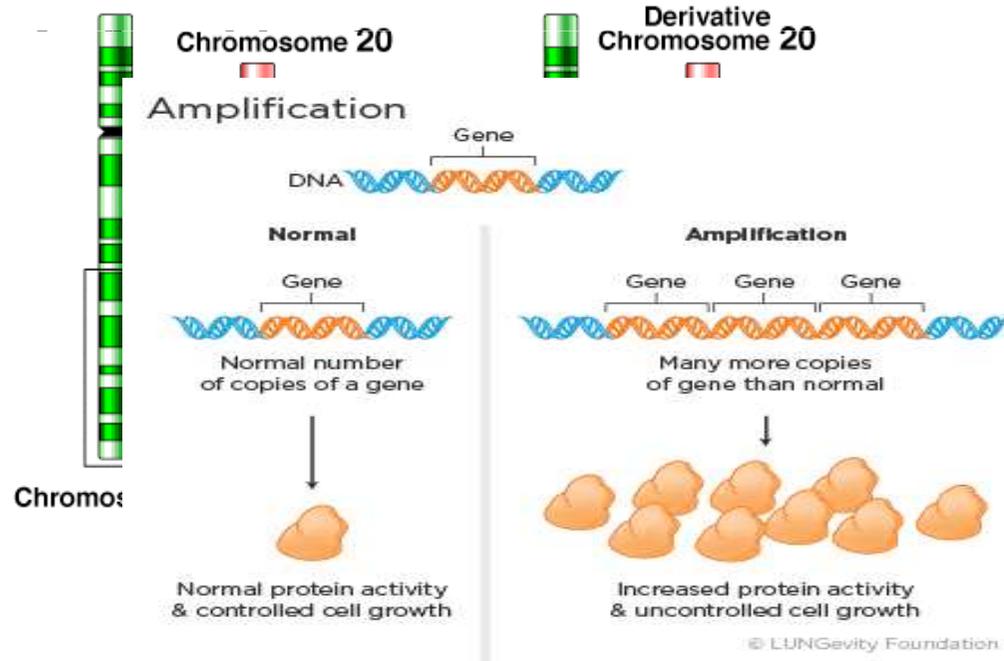
Altérations génétiques (chromosomique)



- **Translocations, délétions...etc**

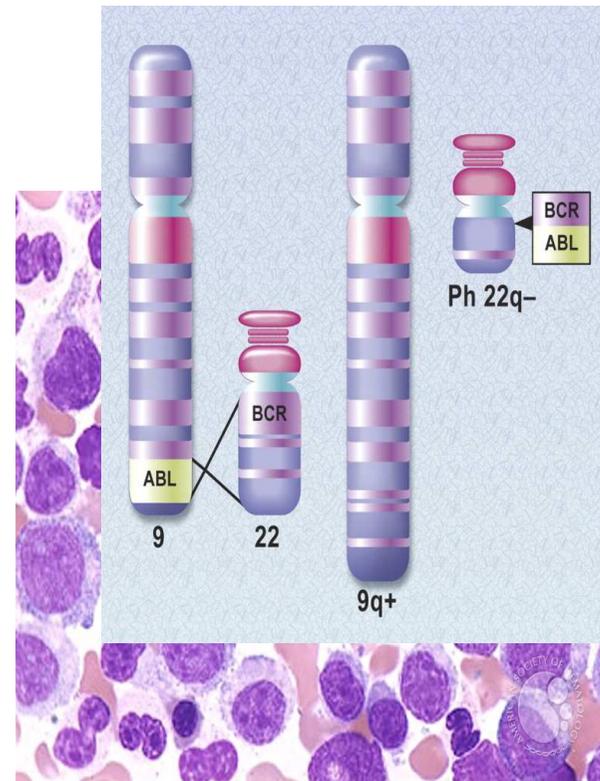
Before translocation

After translocation

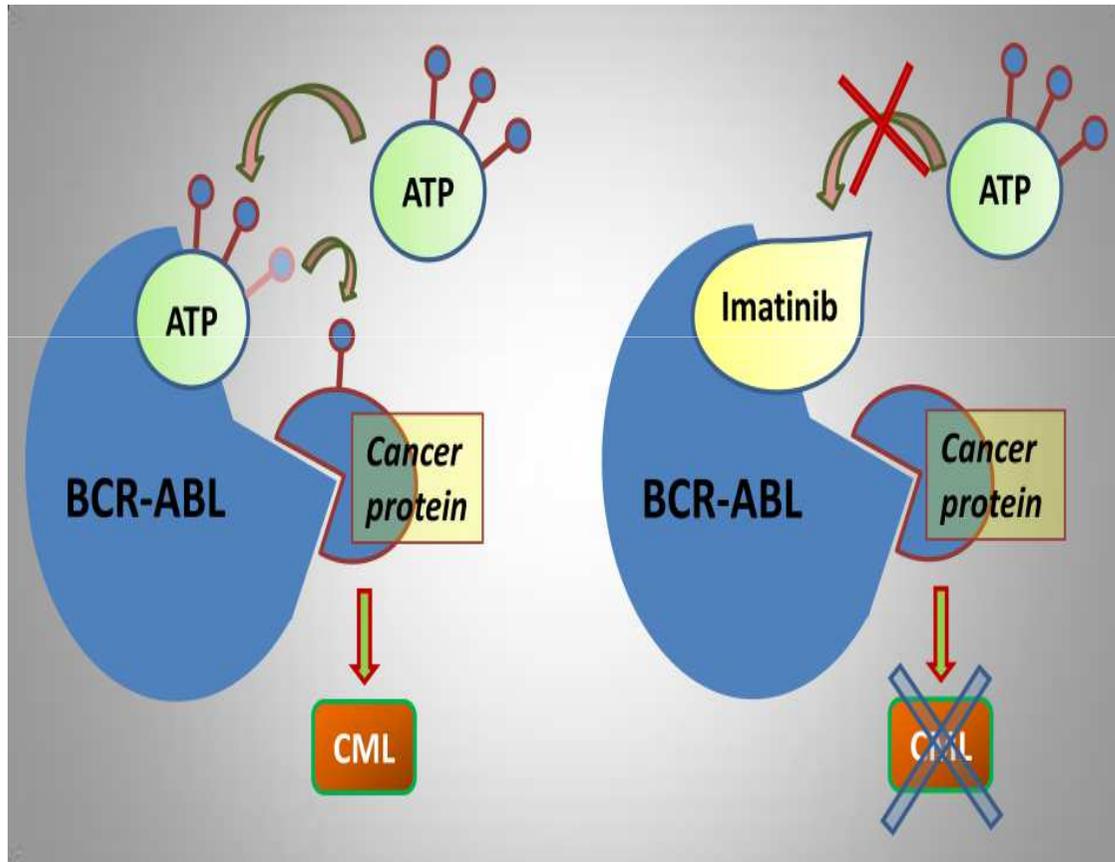


Leucémie Myéloïde chronique

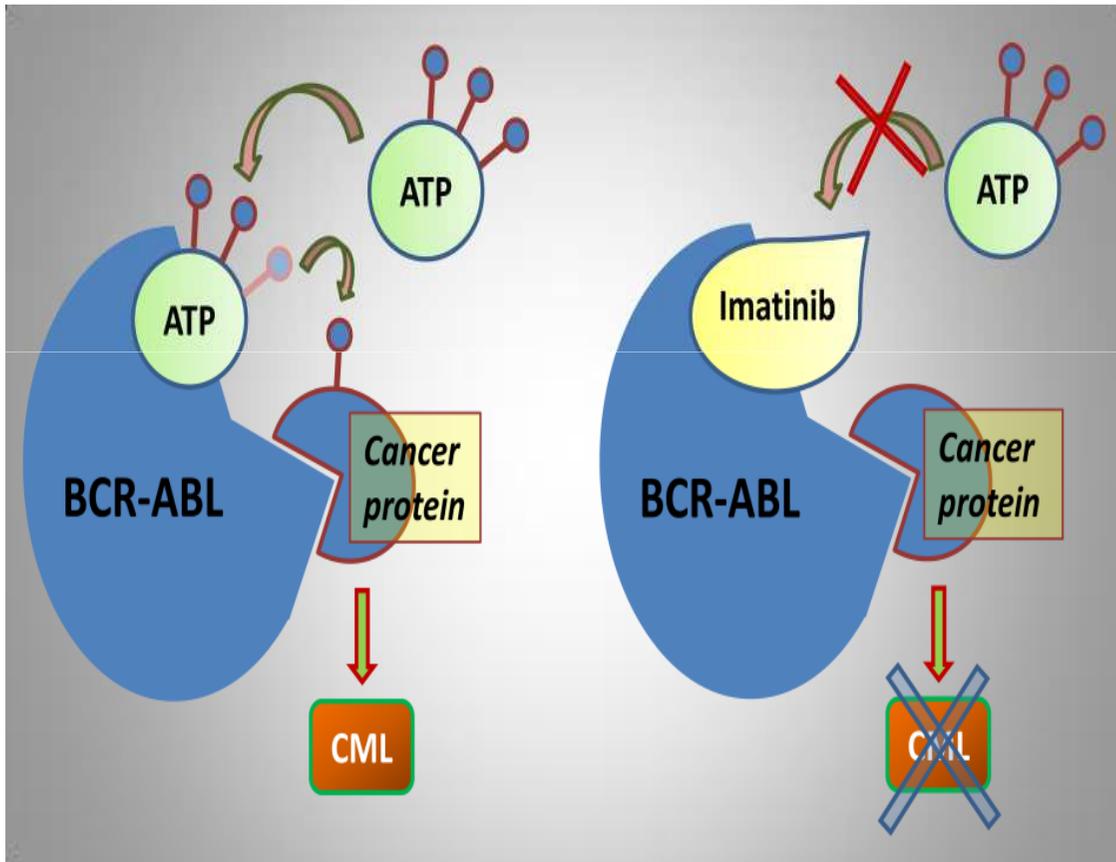
- Grande quantité GB immatures dans le sang
- Altération moléculaire spécifique (translocation chromosomique 9;22 (BCR-ABL))
- Oncogène puissant faisant se multiplier les cellules de la moëlle
- BCR: fonction?
- ABL: Abelson murine leukemia viral oncogene



Leucémie Myéloïde Chronique



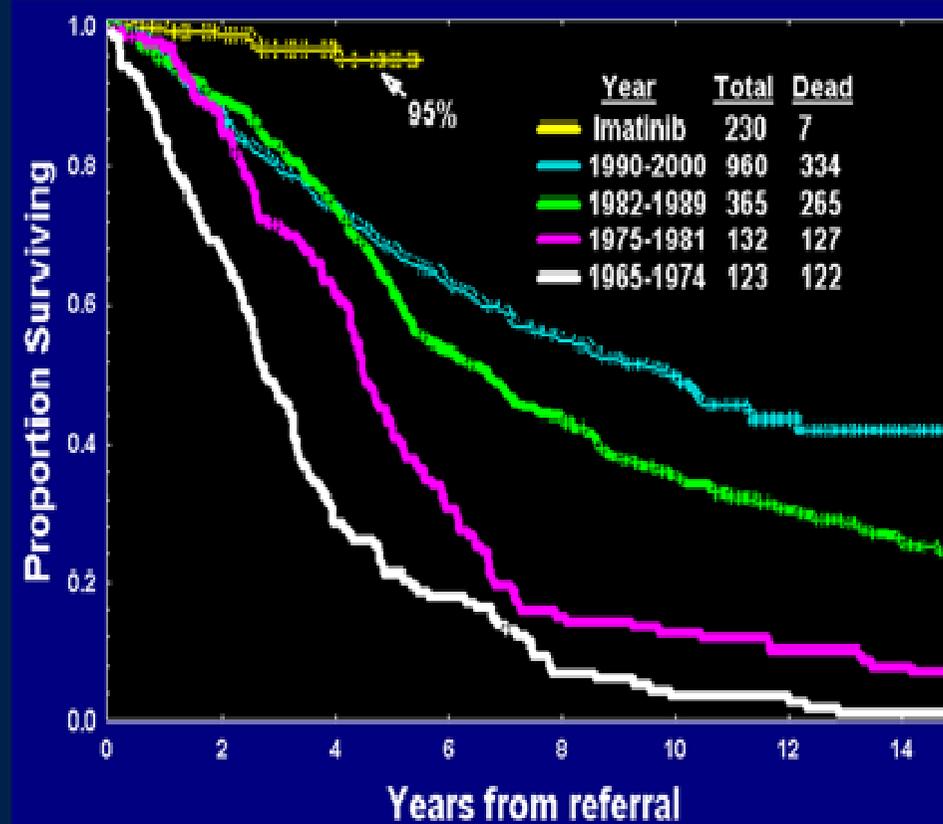
Leucémie Myéloïde Chronique



Imatinib = Gleevec



Survival in Early Chronic Phase CML

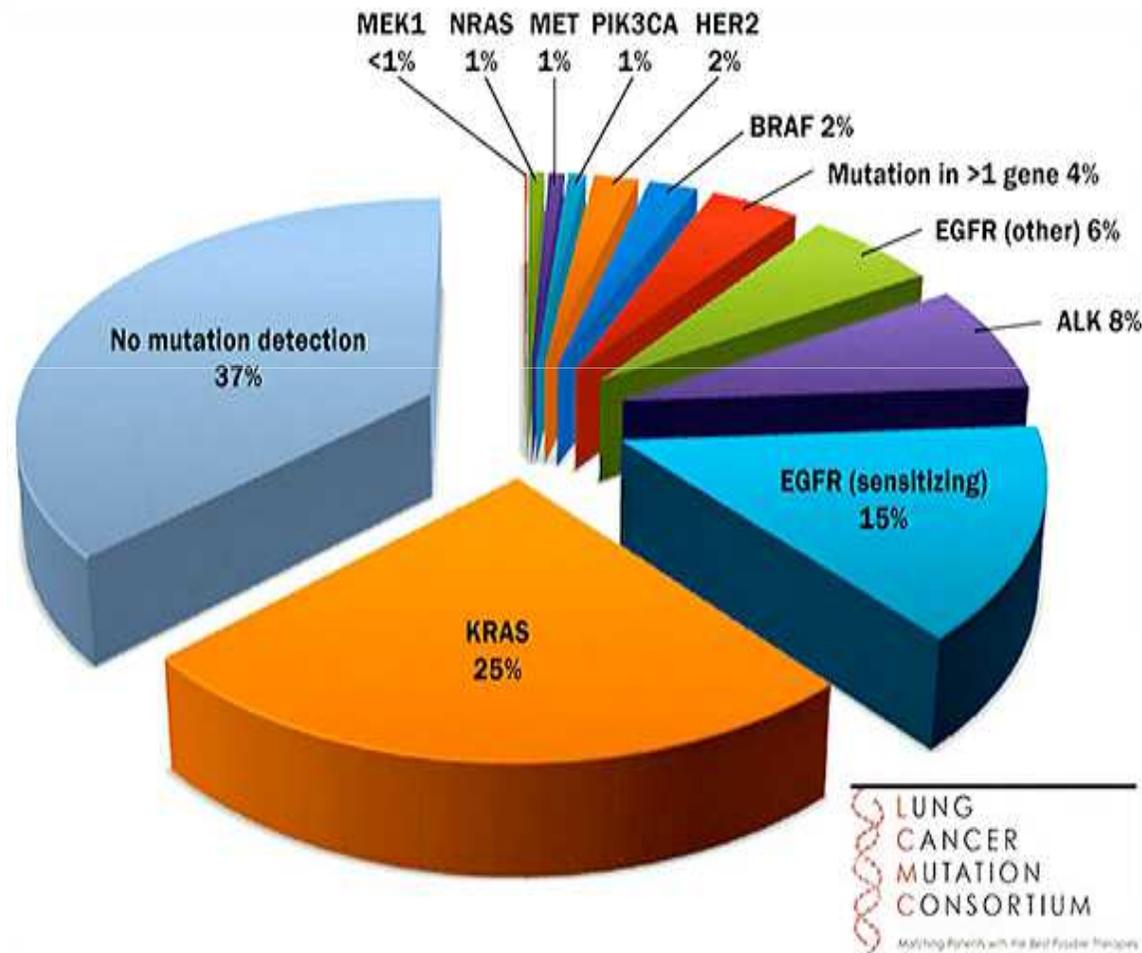


Quintás-Cardama A, Cortes JE. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:973-988.



institut
national du
cancer

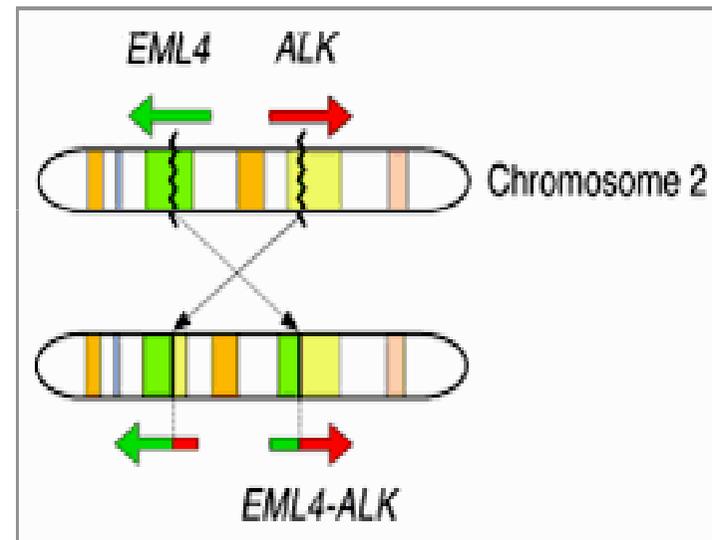
Oncogenes in Lung ADC (ex: translocations ALK



EML4-ALK

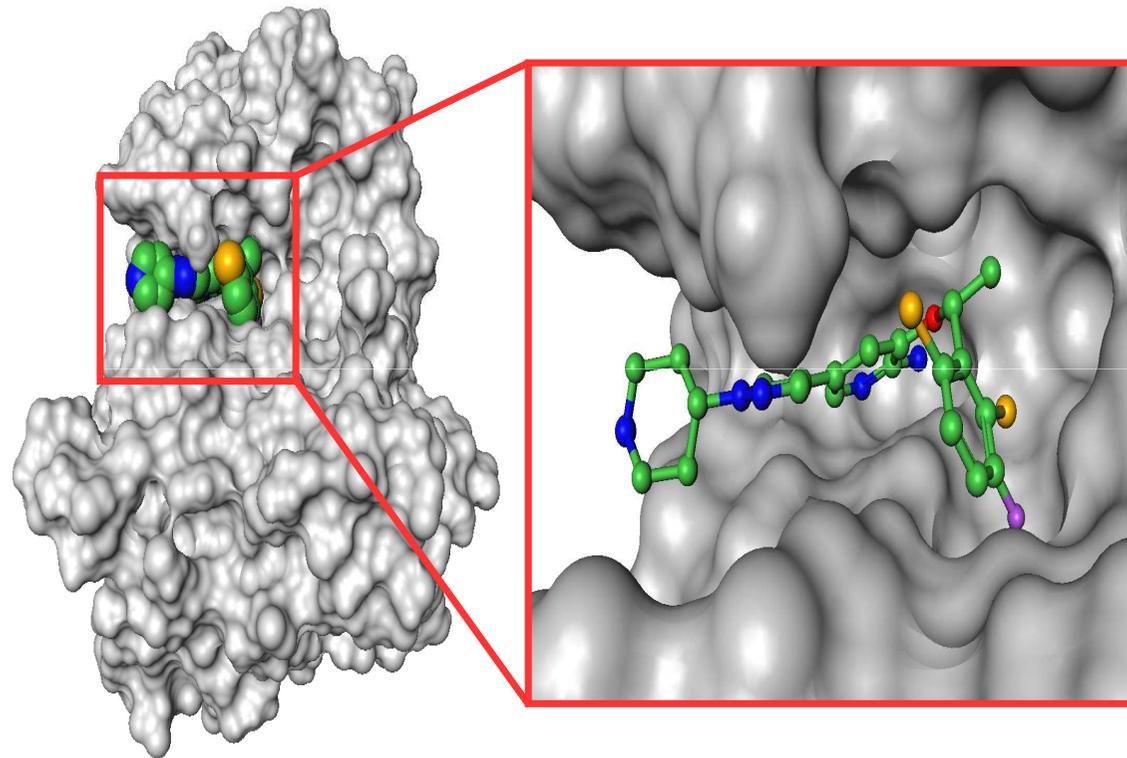
Translocation intra-chromosome 2
Fusion protein between :

- **coiled coil domain** of Echinoderm microtubule-associated prot 4 (EML) and
- **kinase domain** of the Anaplastic lymphoma kinase (ALK)
- => powerful oncogene



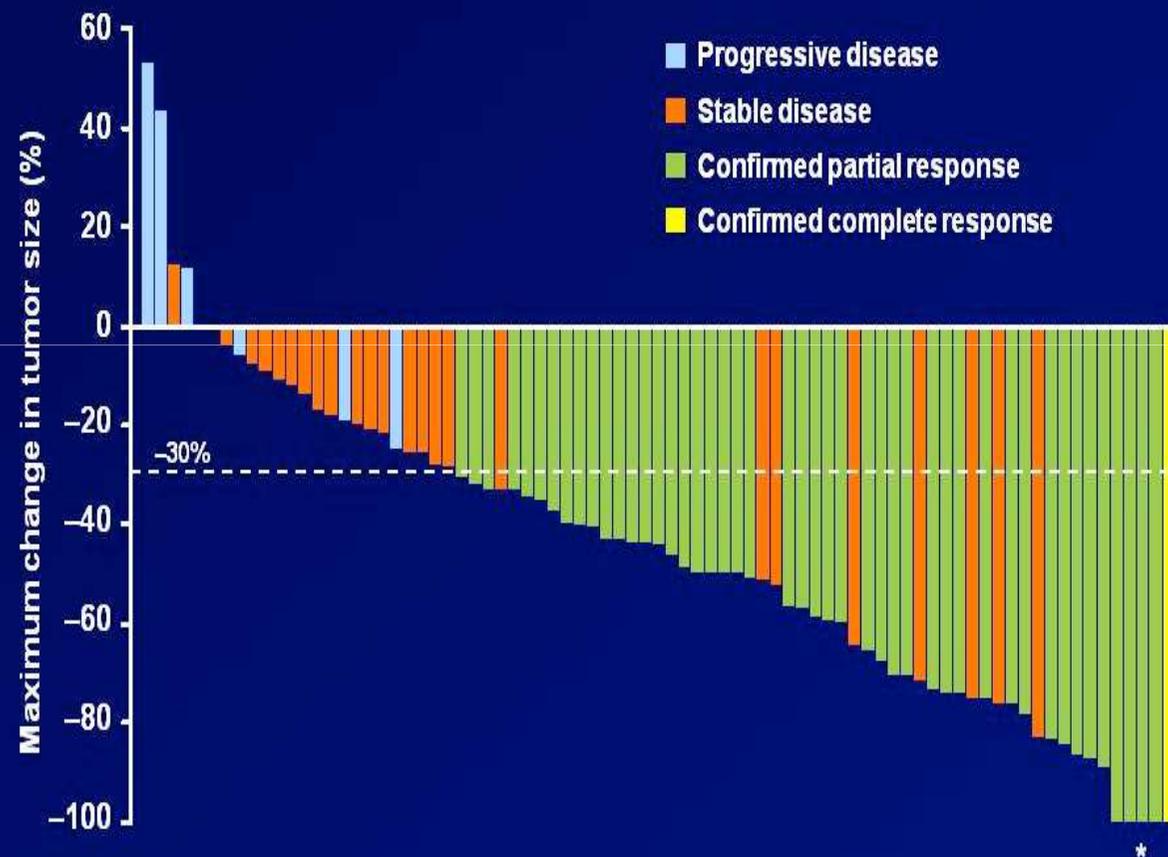
2.7% NSCLC

Crizotinib in the ALK ATP binding pocket



EML4-ALK

Tumor Responses to Crizotinib for Patients with ALK-positive NSCLC



*Partial response patients with 100% change have non-target disease present

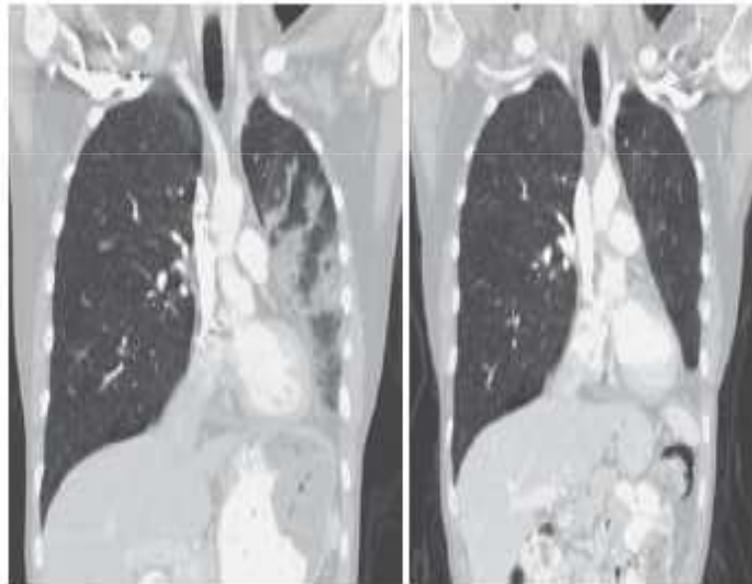
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

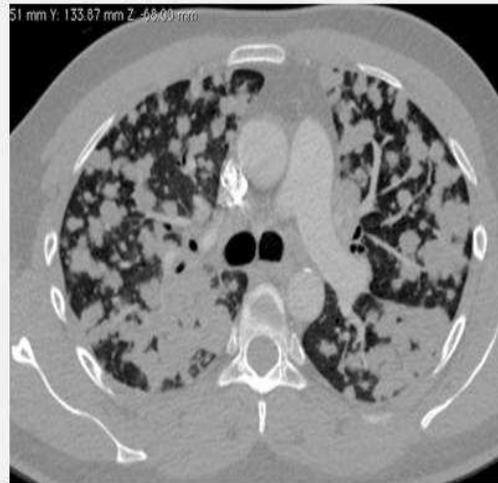
OCTOBER 28, 2010

VOL. 363 NO. 18

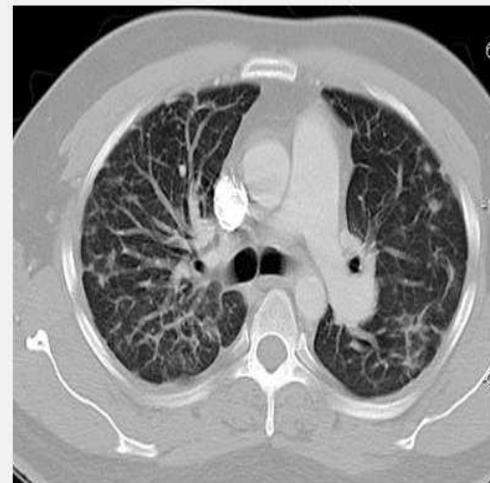
B CT before and after Crizotinib



Response to Crizotinib

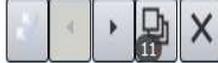


Pre-Treatment



Crizotinib x 12 weeks

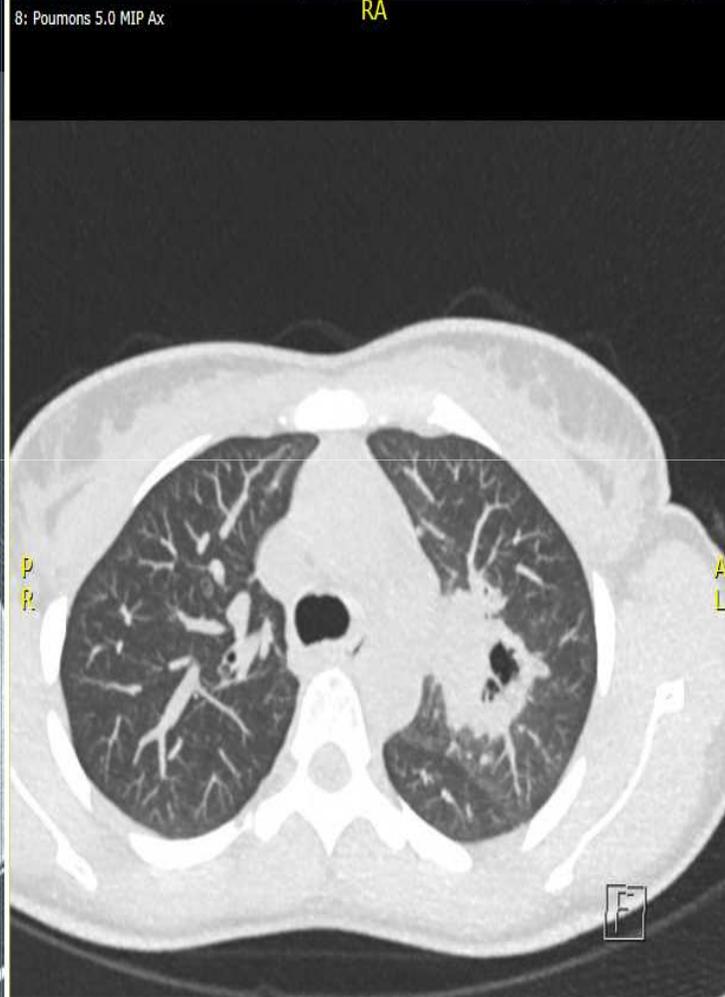
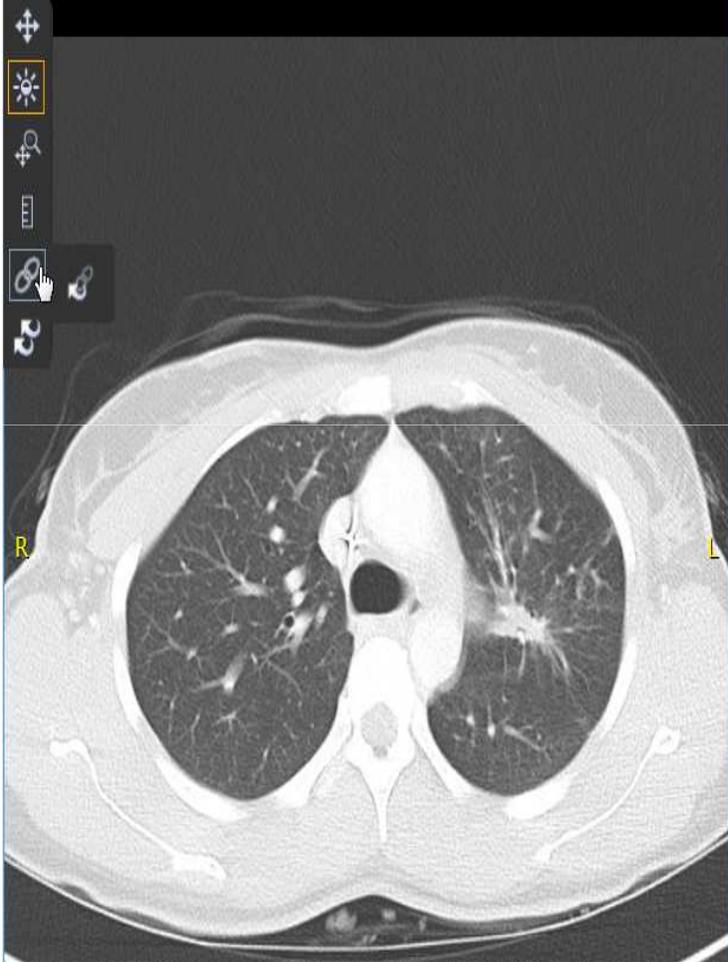
Scanner Total Body
24 avr. 2017 14:47 (CHLE11215011)



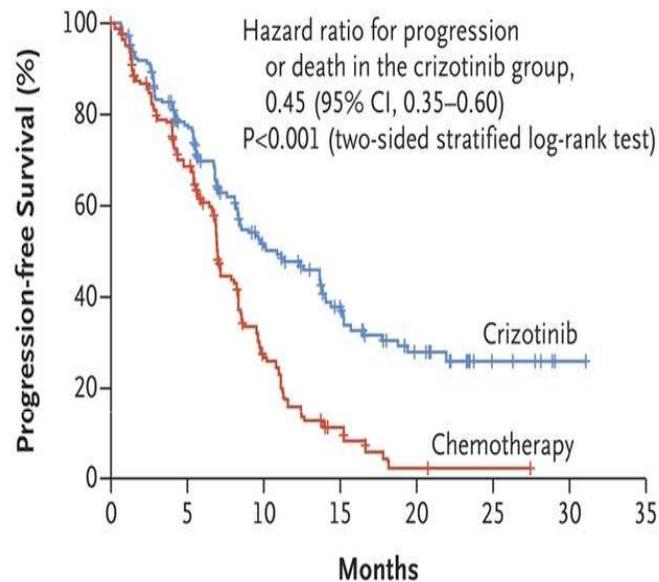
CHEM - Scanner du Thorax
5 févr. 2015 14:33 (HORS10715531)



Cliquez pour basculer vers l'association manuelle



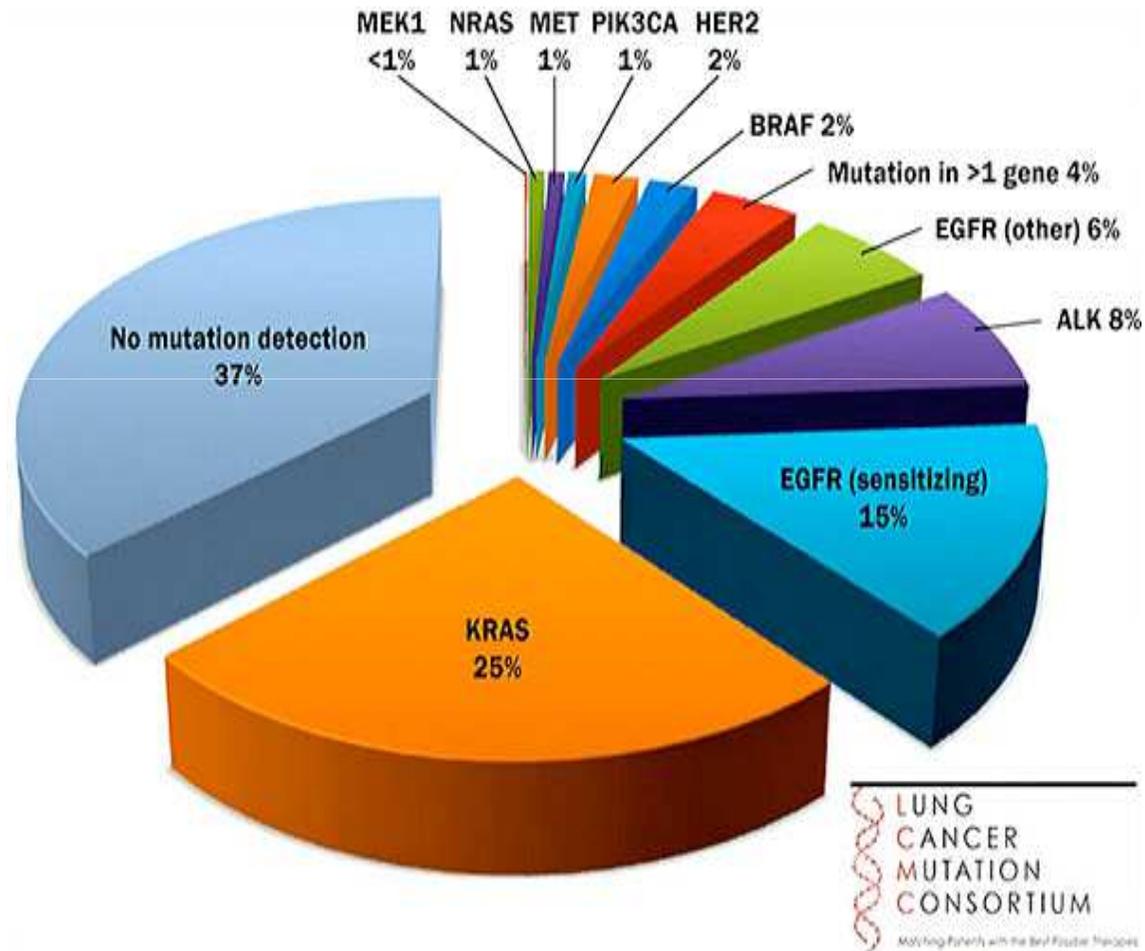
A Progression-free Survival



No. at Risk

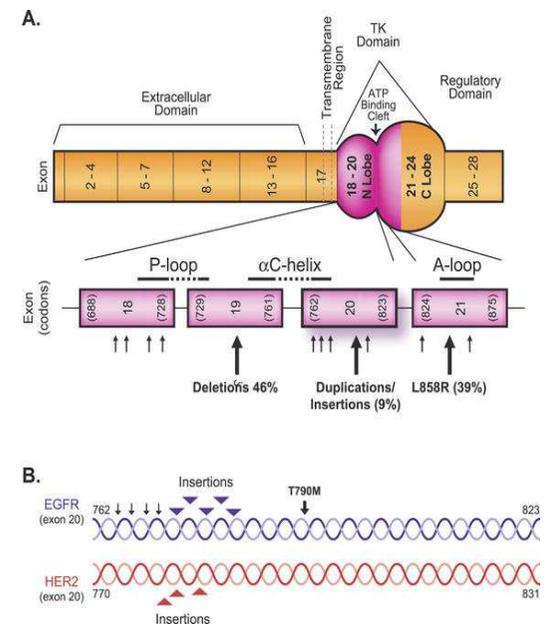
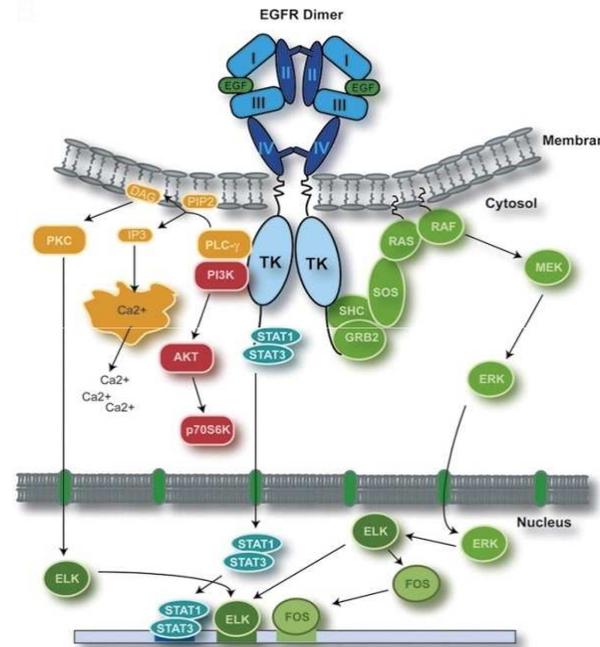
Crizotinib	172	120	65	38	19	7	1	0
Chemotherapy	171	105	36	12	2	1	0	0

Oncogenes in Lung ADC

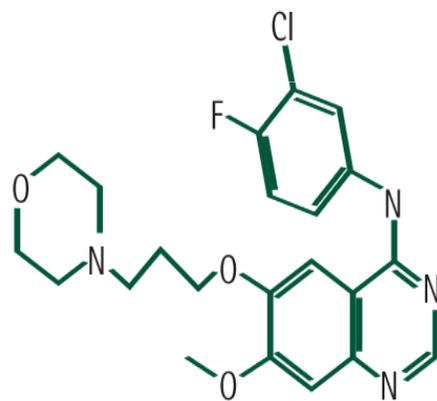


EGFR Mutations

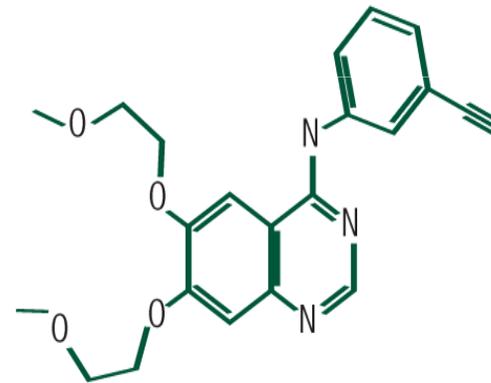
- Activating mutation
 - Deletion at exon 19
 - Point mutation at exon 21 L858R
- Established the concept of **oncogenic addiction** in lung cancer
 - Tumor with EGFR mutation thrives on EGFR signaling



First generation EGFR TKI



Gefitinib

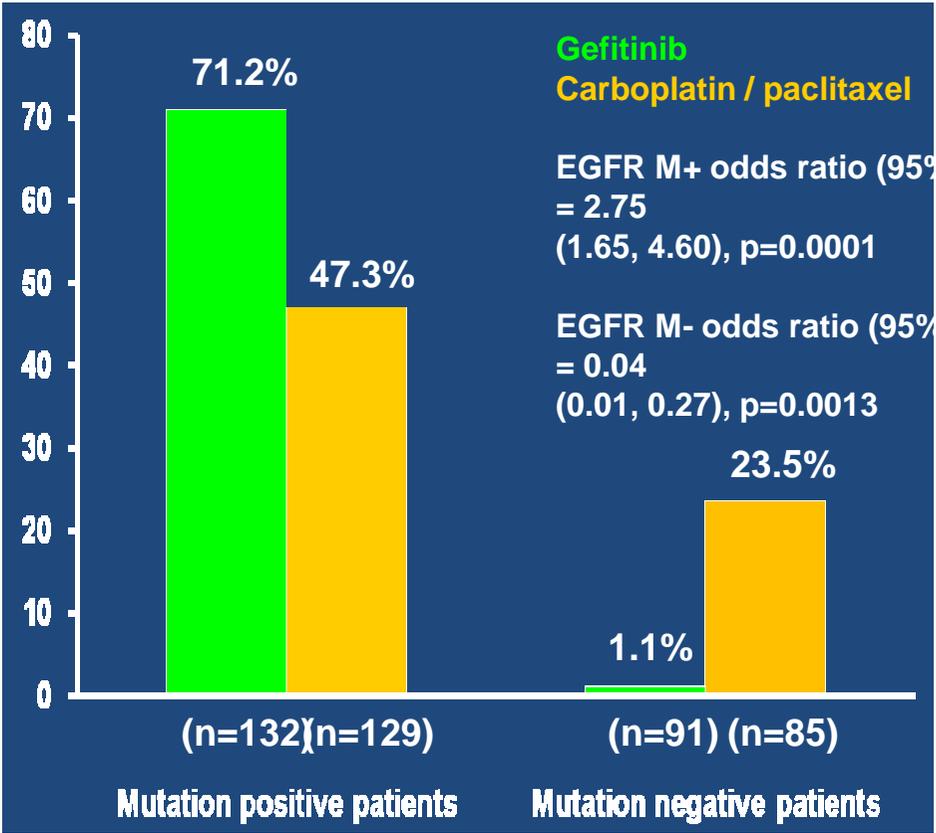


Erlotinib



Objective response rate in EGFR mutation positive and negative patients

Overall response rate (%)



Patient with EGFR mutation deletion exon 19



Before

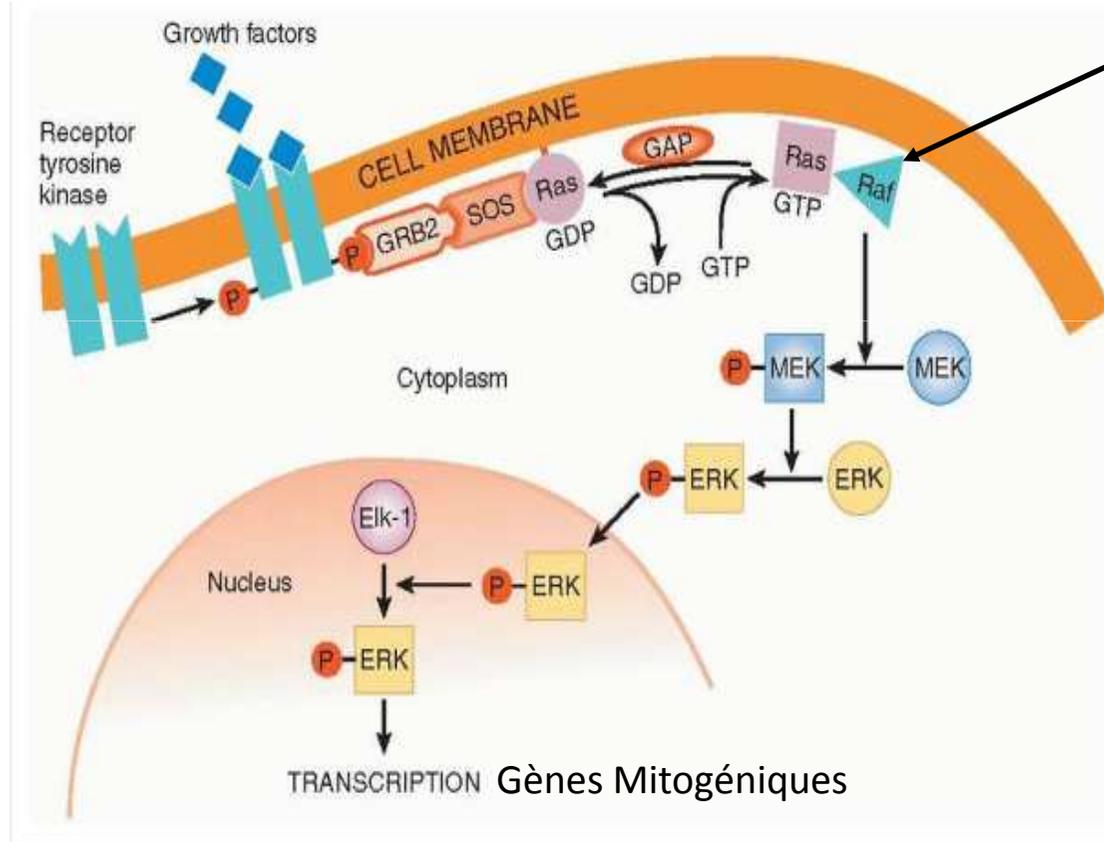


After

Gefitinib

Presented By Ramaswamy Govindan, MD at 2013 ASCO Annual Meeting

Mélanome et RAF (BRAF)

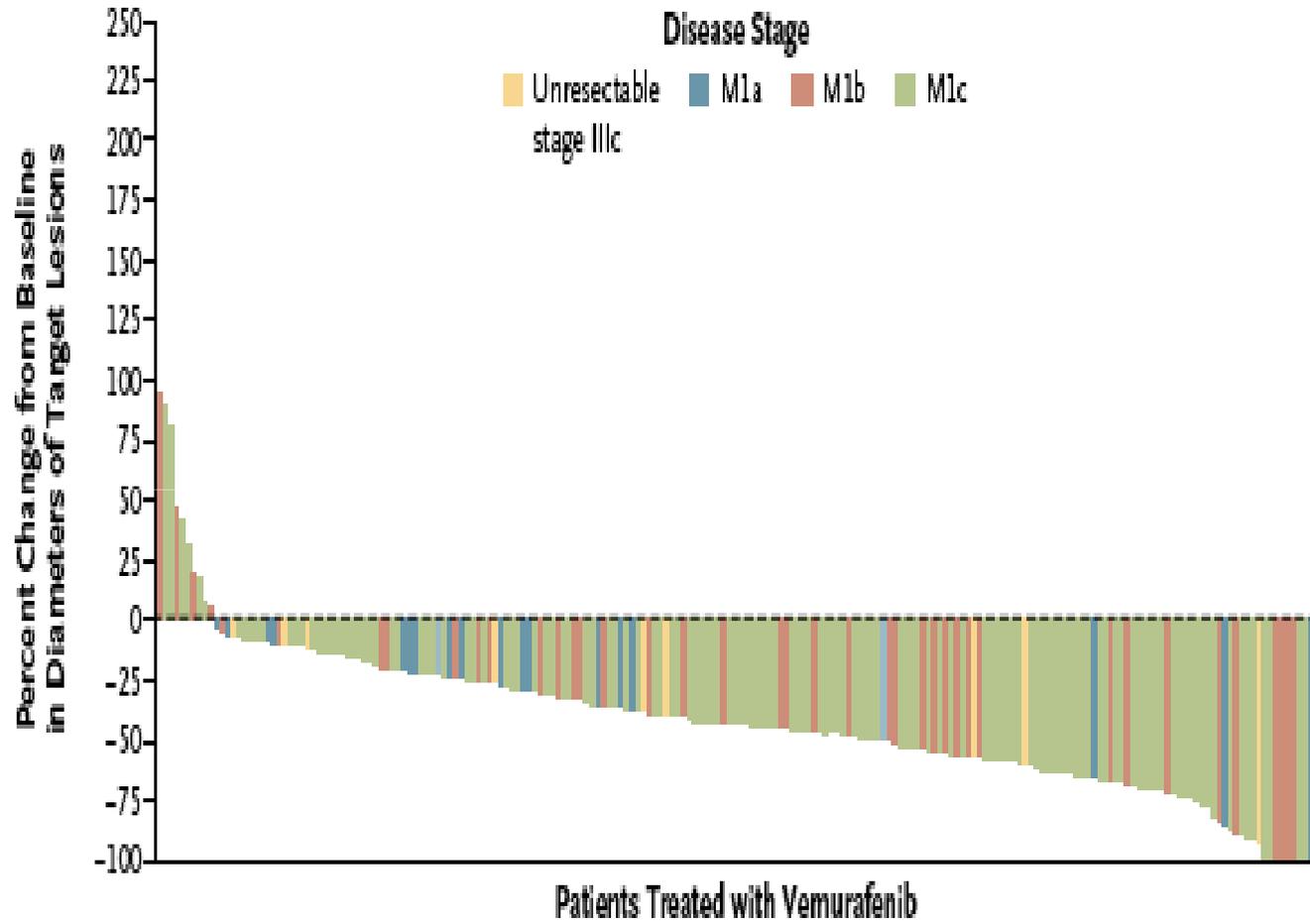


Existe en 3 goûts:
ARAF, BRAF et CRAF

Le BRAF = protooncogène

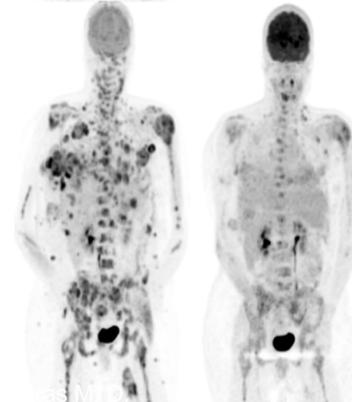
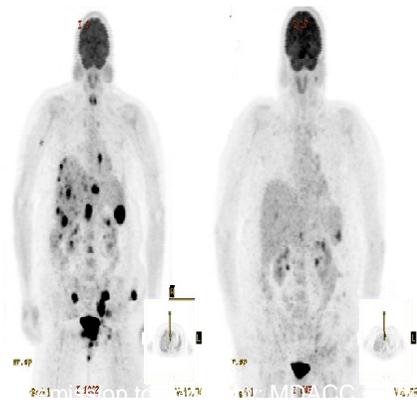
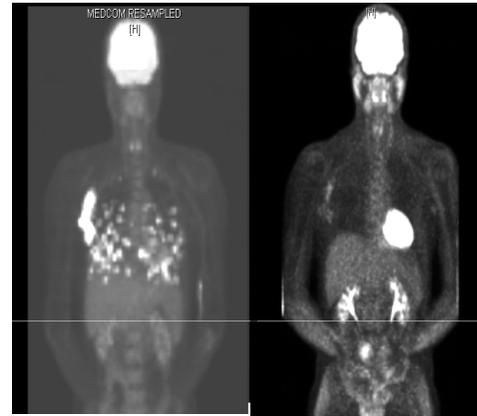
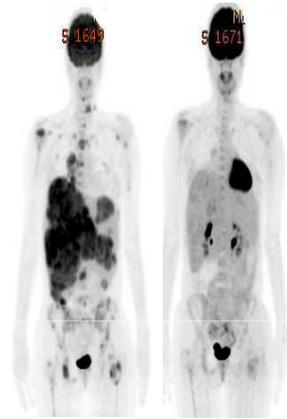
Mutations fréquentes
dans le cancer,
surtout mélanome

Best Tumor Response by Individual Patient



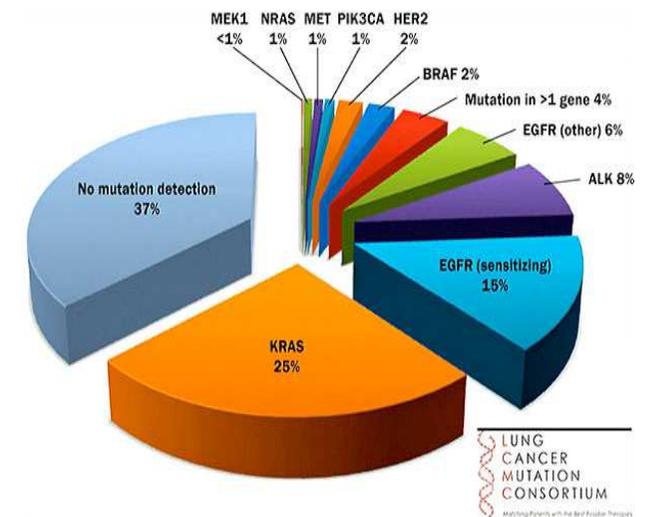
Vemurafenib: 48.4% response

PET Scans at Baseline and Day 15 After Vemurafenib



Pour faire tous ces tests séparément il faut des prélèvements très grands ou multiples...

mais on ne les a pas!

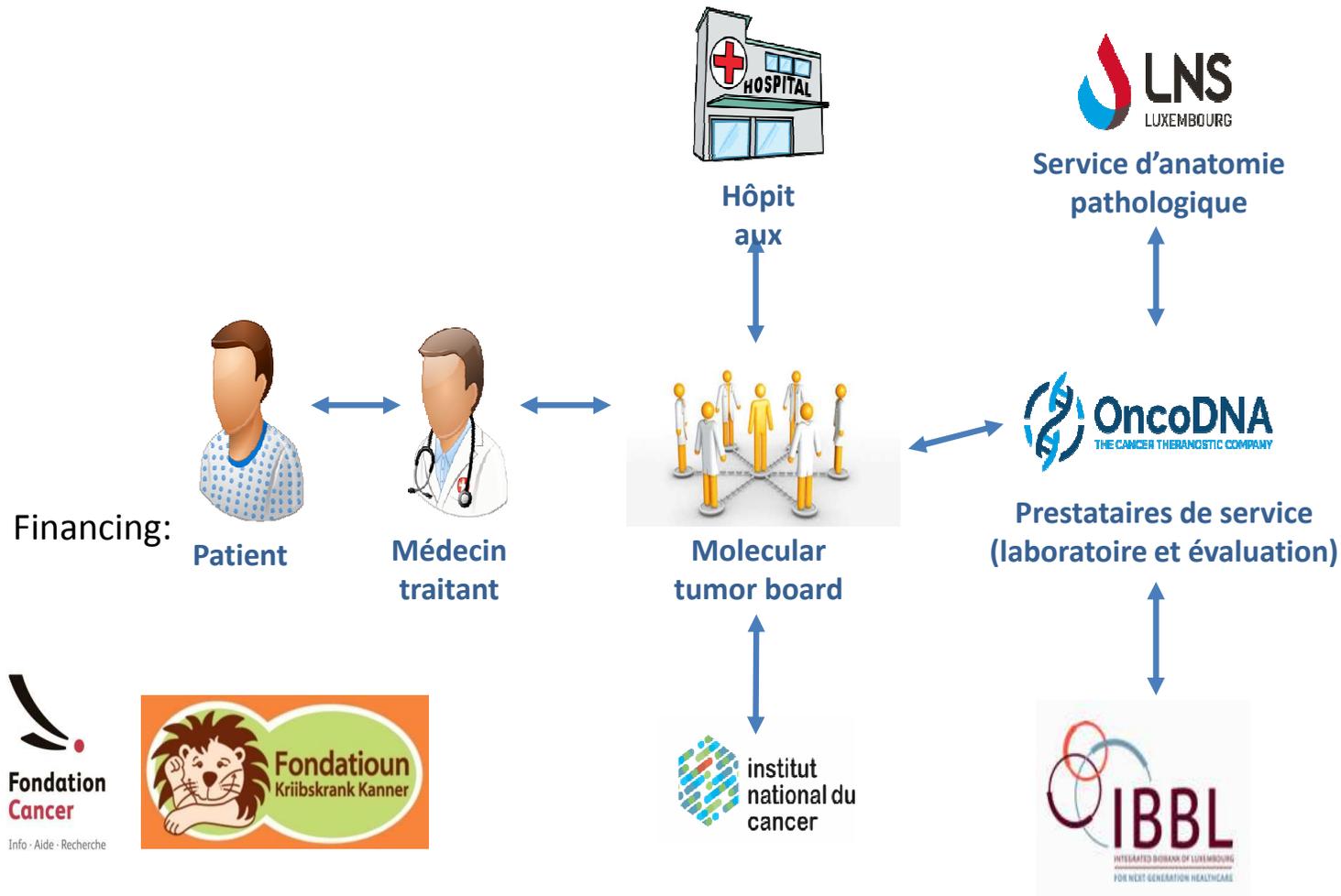




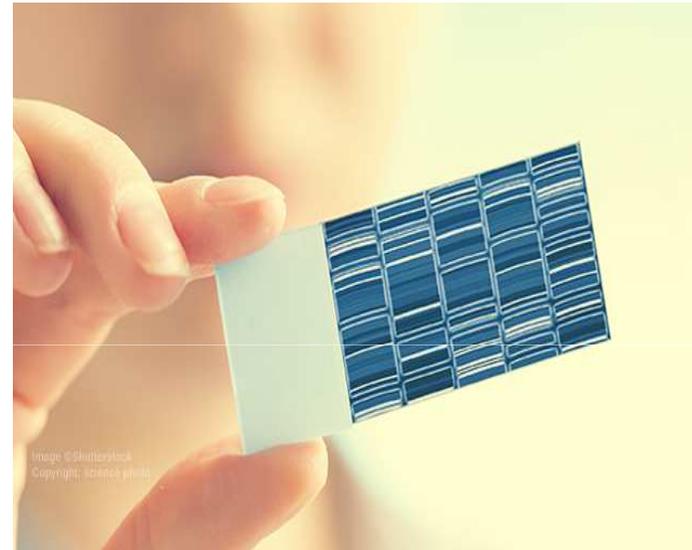
institut
national du
cancer

Le Profilage moléculaire en Oncologie de tous les jours

Molecular diagnosis project

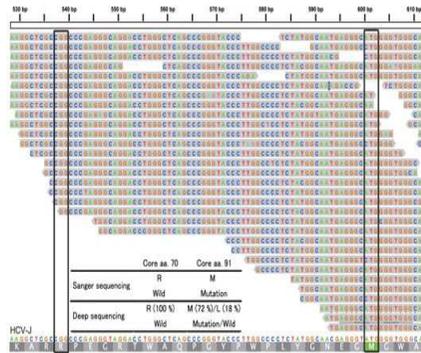


Analyse

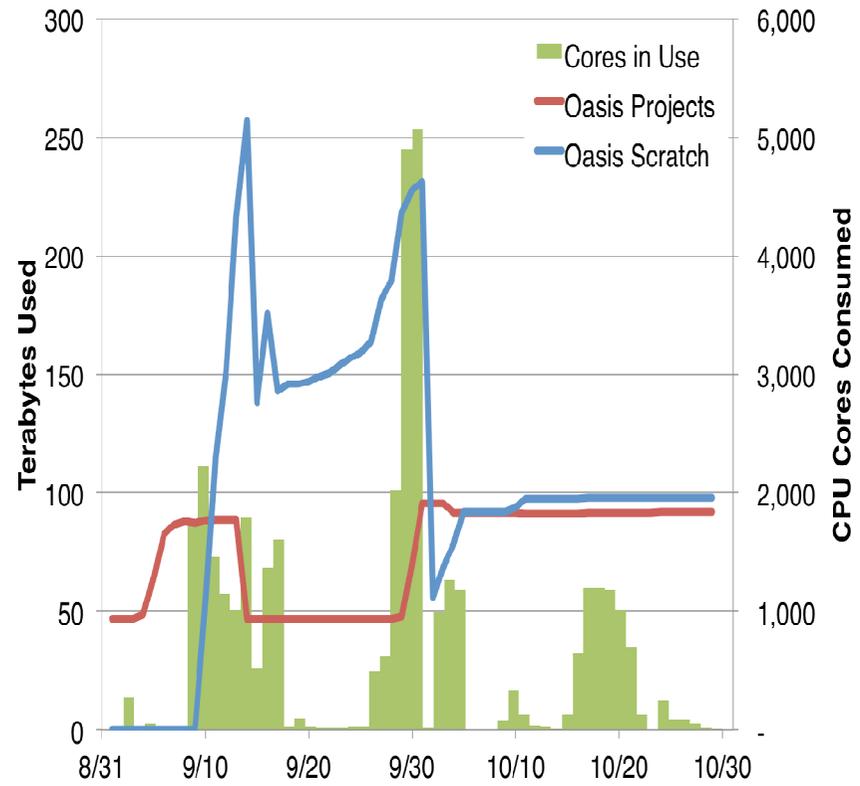
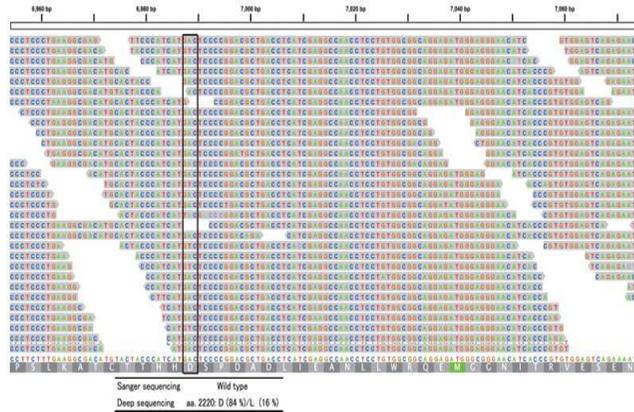


=> des « tonnes » de données

A) Core aa. 70 and aa. 91



B) NS5A-ISDR



=> Des « tonnes » de données

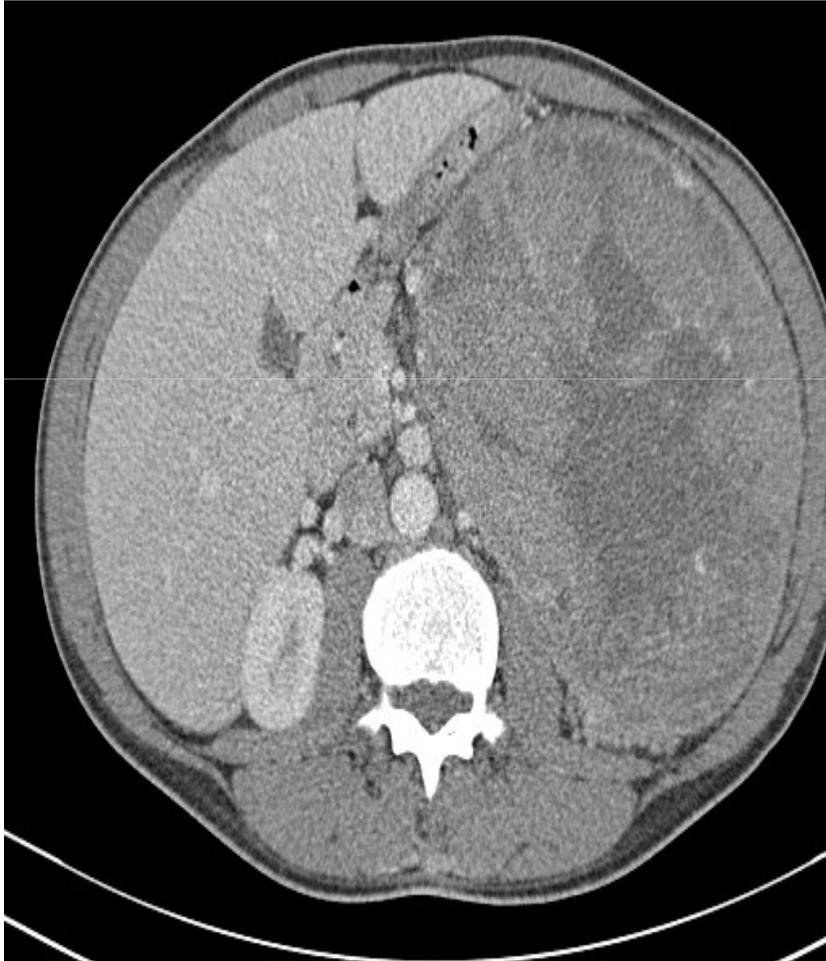
Molecular testing:

List of genes for mutations

● Damaging variants ● Potentially damaging ● Unknown

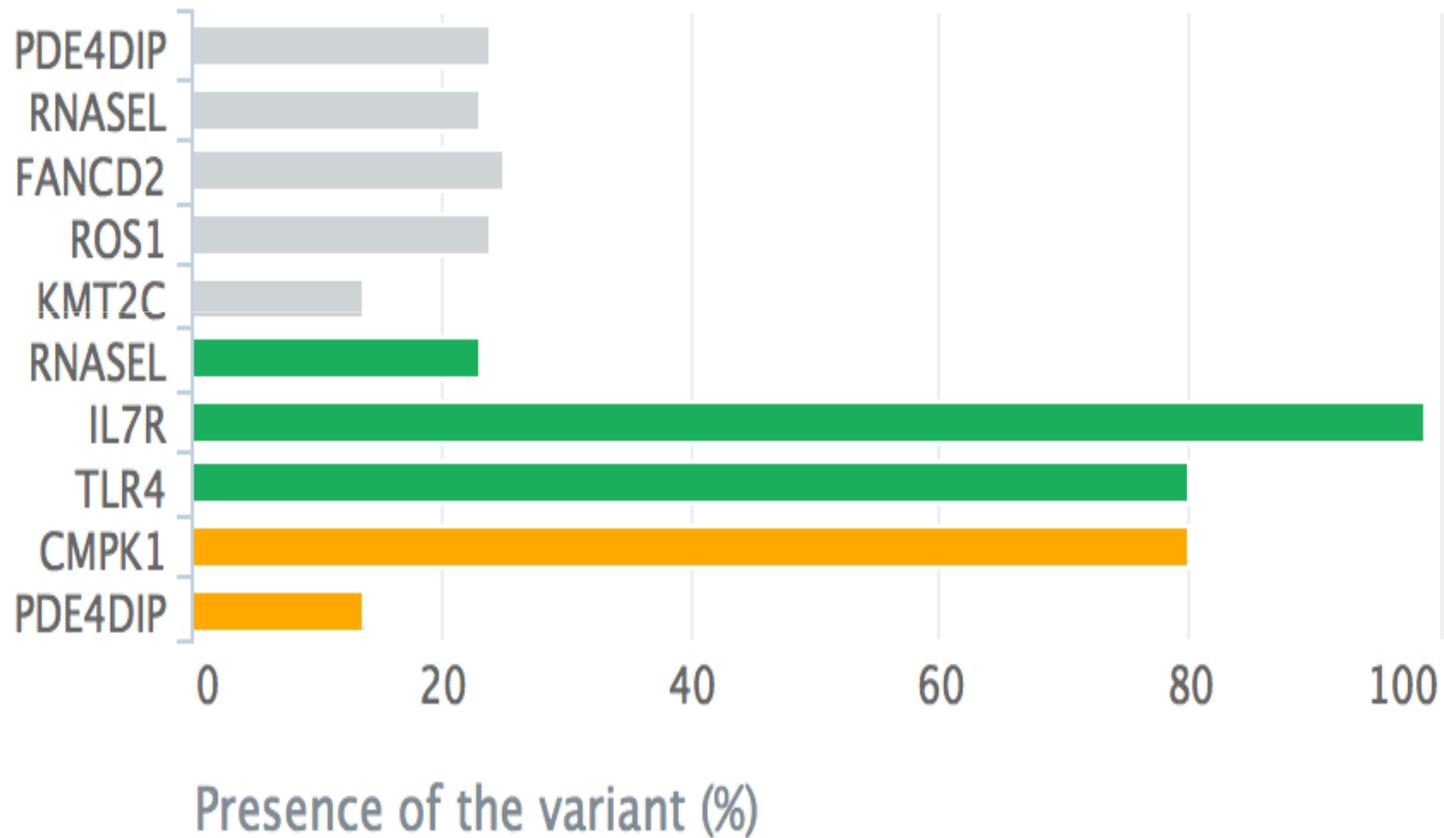
Gene	Drugs related to gene	Cat	Variant frequency	CDNA variant	Amino acid variant	Biological impact	Therapeutical impact	Medically actionable incidental findings	Drugs related to your patient
CMPK1	0	SNV	80%	c.240G>T	p.Q80H	Probably Polymorphism	●	No	0
PDE4DIP	0	SNV	24%	c.5180T>C	p.L1727P	Unknown	●	No	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	●	Yes	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

Exemple d'un patient réel



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

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

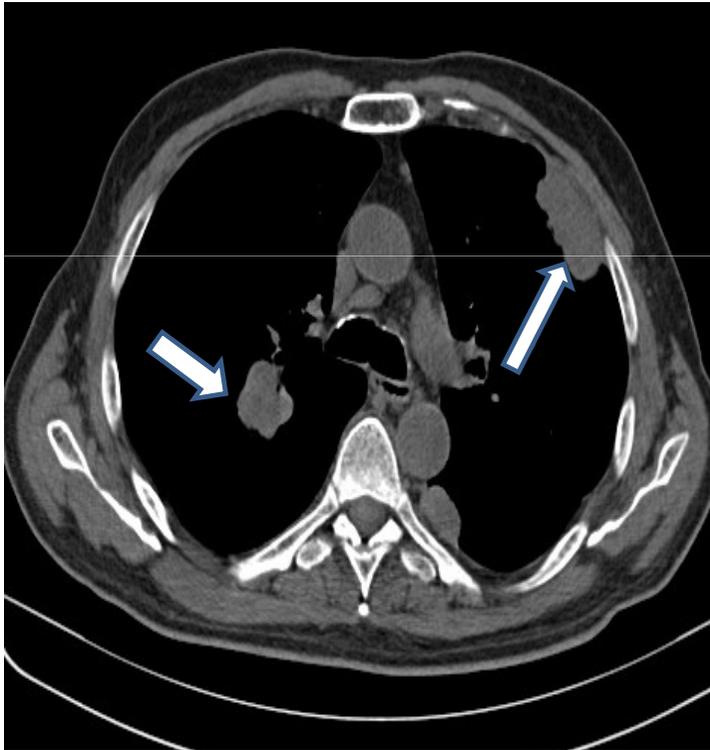
Treatments associated with toxicity

- Patient discussion molecular tumor board

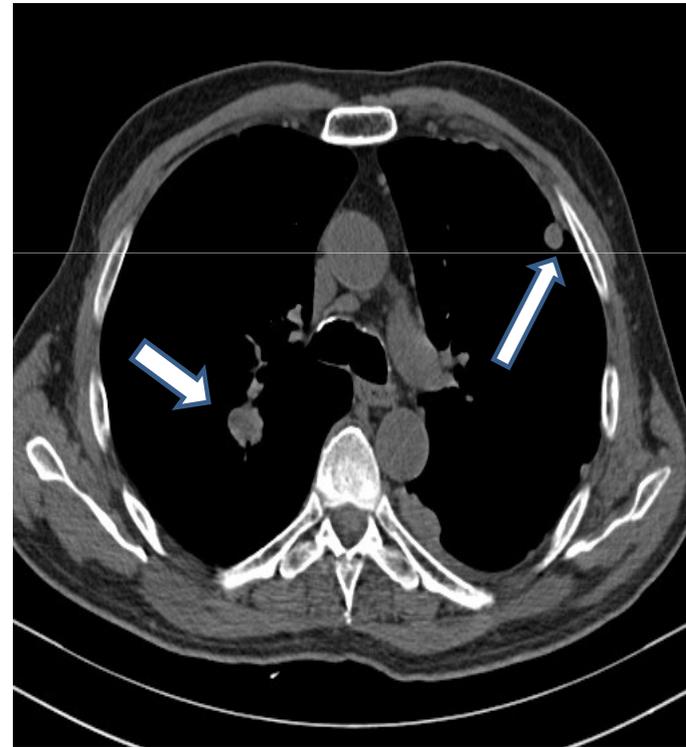
Et maintenant?

- 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

Maintenant il faut analyser et interpréter cela

Le transformer en connaissance....

- List de mutations et de translocations...
- Gestion de toutes ces données
- Ordinateurs puissants
- Spécialistes en génétique qui connaissent toute la littérature.... (molecular tumor board) RCP....

Plan de l'exposé

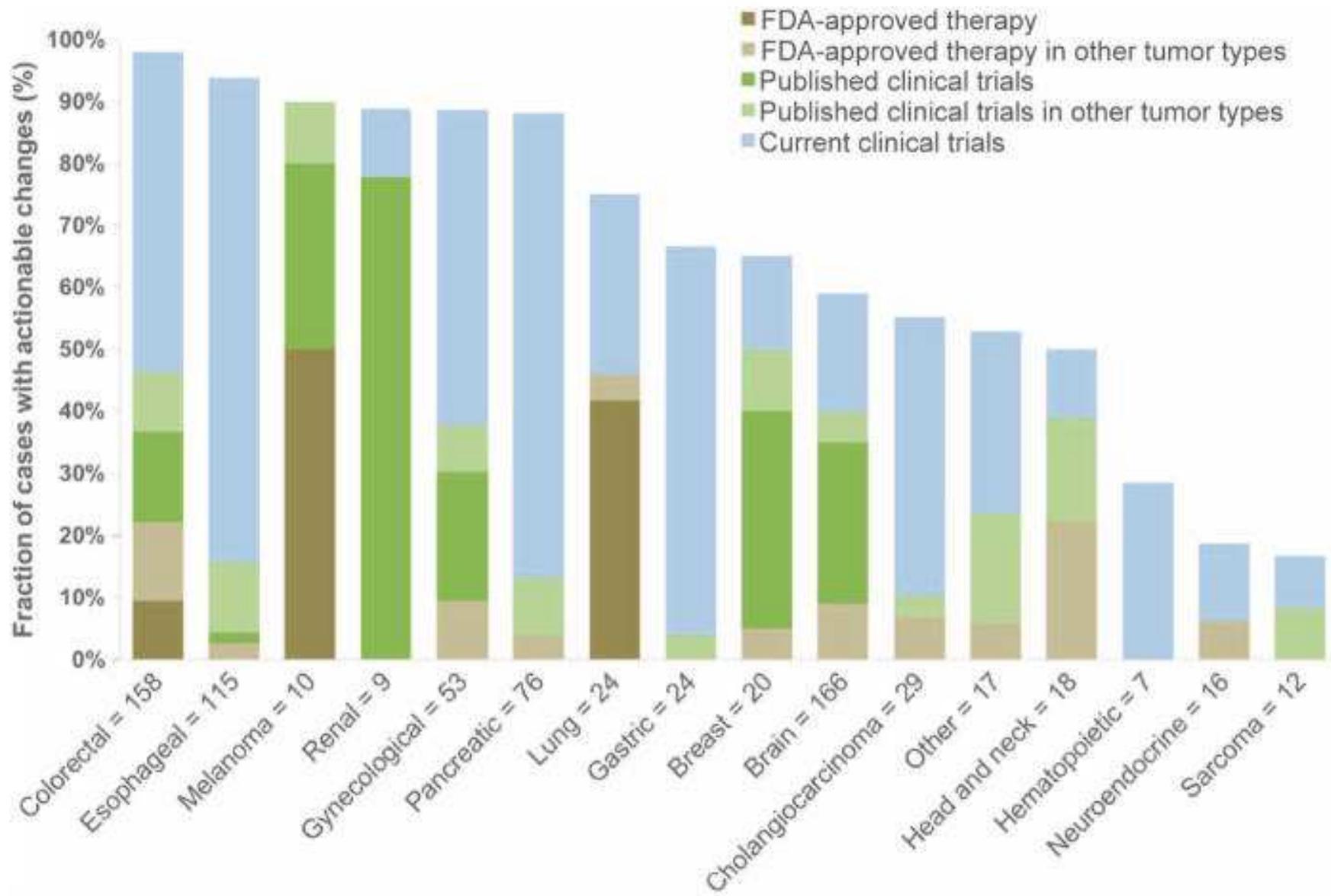
- Intelligence artificielle en médecine, de quoi on parle
- Cas spécifique de l'oncologie (paysage changeant depuis 10ans)
- **Quels sont nos besoins en oncologie au Luxembourg et comment un outil comme Watson peut répondre à ces besoins**

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





Original Investigation

Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs

Mark G. Kris, MD; Bruce E. Johnson, MD; Lynne D. Berry, PhD; David J. Kwiatkowski, MD; A. John Iafrate, MD; Ignacio I. Wistuba, MD; Marileila Varella-Garcia, PhD; Wilbur A. Franklin, MD; Samuel L. Aronson, ALM, MA; Pei-Fang Su, PhD; Yu Shyr, PhD; D. Ross Camidge, MD, PhD; Lecia V. Sequist, MD; Bonnie S. Glisson, MD; Fadlo R. Khuri, MD; Edward B. Garon, MD; William Pao, MD, PhD; Charles Rudin, MD, PhD; Joan Schiller, MD; Eric B. Haura, MD; Mark Socinski, MD; Keisuke Shirai, MD; Heidi Chen, PhD; Giuseppe Giaccone, MD; Marc Ladanyi, MD; Kelly Kugler, BA; John D. Minna, MD; Paul A. Bunn, MD

A Patients with an oncogenic driver mutation who did and did not receive targeted therapy, and patients without an oncogenic driver

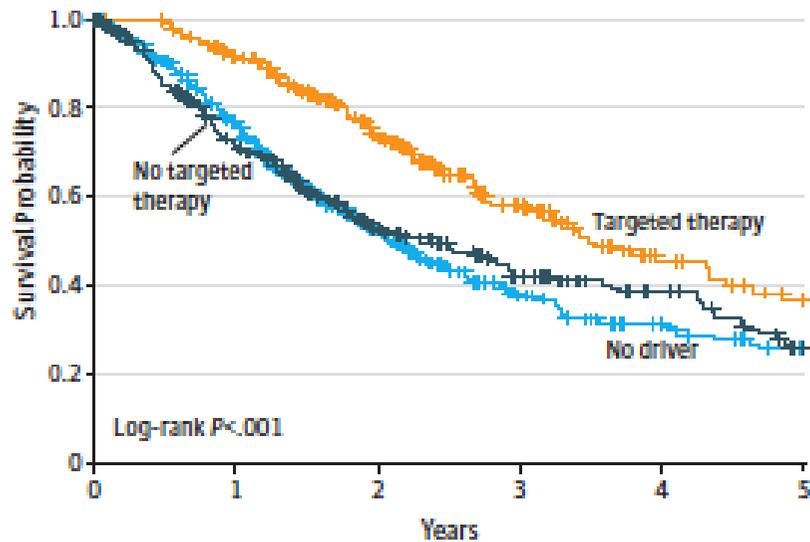
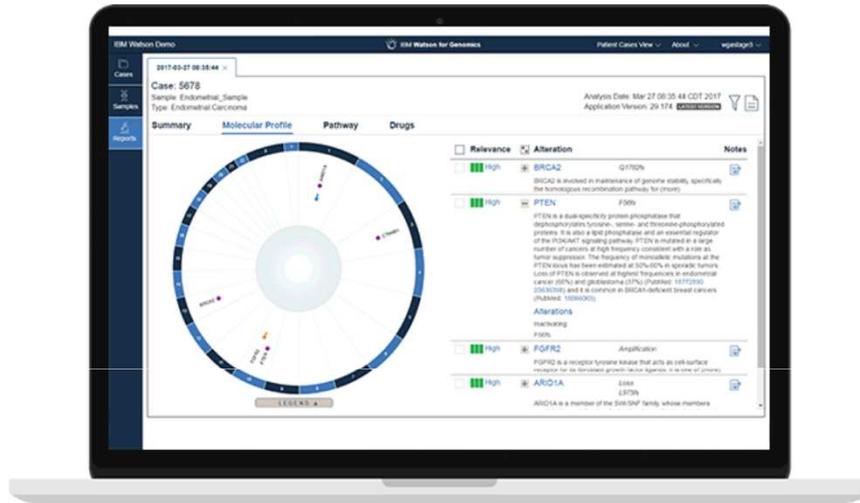


Table 2. Oncogenic Drivers Identified and Targeted Treatments Received for Patients With Any and Full Genotyping

Gene With Mutational or Structural Change	Genotyping, No. (%) [95% CI]		Patients Receiving Targeted Therapy, No. (%) ^c
	Any (n = 1007) ^{a,b}	Full (n = 733) ^b	
Any gene(s)	623 (62) [59-65]	466 (64) [60-67]	275 (44)
Singletons^d			
KRAS	245 (24) [22-27]	182 (25) [22-28]	22 (9)
EGFR (sensitizing) ^e	175 (17) [15-20]	122 (17) [14-20]	146 (83)
exon19 del	103 (10) [9-12]	68 (9) [7-12]	
L858R	64 (6) [5-8]	47 (6) [5-9]	
G719X	5 (0.5) [0.2-1]	5 (0.7) [0.3-2]	
L861Q	5 (0.5) [0.2-1]	4 (0.5) [0.2-2]	
ALK (rearrangement)	80 (8) [6-10]	57 (8) [6-10]	52 (65)
EGFR (other) ^f	35 (4) [3-5]	29 (4) [3-6]	23 (66)
ERBB2 (formerly HER2)	23 (2) [2-4]	19 (3) [2-4]	11 (48)
BRAF	18 (2) [1-3]	16 (2) [1.3-3.6]	3 (17)
V600E	14 (1) [0.8-2]	12 (2) [0.9-3]	2 (14)
Non-V600E	4 (0.4) [0.1-1]	4 (0.5) [0.2-2]	1 (25)
PIK3CA	7 (0.7) [0.3-2]	6 (0.8) [0.3-2]	0
MET (amplification)	6 (0.6) [0.2-1]	5 (0.7) [0.3-2]	3 (50)
NRAS	5 (0.5) [0.2-1]	5 (0.7) [0.3-2]	0
MEK1	2 (0.2) [0.03-1]	1 (0.1) [0-1]	0
AKT1	0 [0-1]	0 [0-1]	0
Doubletons			
>1 gene	27 (3) [2-4]	24 (3) [2-5]	15 (56)

Watson Genomics



• Watson Genomics

• Un échantillon de tissu provenant d'une tumeur est envoyé pour séquençage génétique (eg. Illumina).

• Le fichier génétique séquencé est téléchargé dans Watson for Genomics

• Ces informations sont transformées en information médicale qui pourraient alors aider le médecin à identifier les traitements ciblés pour le patient.

En plus de fournir des informations sur les altérations génétiques d'une tumeur, Watson for Genomics tire également des preuves d'un vaste corps de littérature médicale. Une comparaison qui peut généralement prendre une équipe d'experts médicaux des semaines à préparer peut maintenant être achevée en beaucoup moins de temps.

- Besoin d'une RCP moléculaire.... Difficile au Luxembourg
- Watson genomics pourrait énormément améliorer cette analyse
- Chaque analyse moléculaire

Watson for Clinical Trial Matching

Oncology and Genomics

IBM Watson for Clinical Trial Matching

Rethink the way cancer patients access clinical research. Watson can reduce the time it takes for clinicians to find clinical trial options for their patients.

Generate a ranked list of relevant trials for each patient without the need to read through EMRs or long lists of eligibility criteria.

Quickly summarize longitudinal medical records into the structured format Watson uses to match them with eligible trials.

Helping improve clinical research in the community oncology setting.

Quickly identify clinical trials

It requires significant time to evaluate open clinical trials, analyze complex inclusion and exclusion criteria, and determine a patient's eligibility for trials based on all the relevant information in the medical record.

Watson for Clinical Trial Matching eliminates the need to manually compare enrollment criteria with patient medical data, making it possible to efficiently identify their potential trial options with one simple solution.

Programme pilote Watson

- 3 ans
- Incorporé dans les RCP nationales (maladies rares, moléculaires) organisées par INC
- 300 patients
- Evaluation après 3 ans.



That's all Folks!

Merci pour votre attention !!