

AACR 2019 — Congrès de l'association américaine de recherche contre le cancer

AACR 2019 — American Association for Cancer Research

T. Pudlarz · N. Naoun · G. Beinse · D. Grazziotin-Soares · J.-P. Lotz

Reçu le 10 juin 2019 ; accepté le 20 juin 2019
© Lavoisier SAS 2019

Résumé Dans ce numéro spécial de la revue *Oncologie*, les principaux points discutés au congrès de l'Association américaine pour la recherche sur le cancer (AACR) sont rapportés. L'objectif ici est de présenter de manière concise des exposés qui méritent une attention toute particulière. Le programme de la réunion de l'AACR de cette année, qui a eu lieu à Atlanta, a couvert les dernières découvertes de tout le spectre de la recherche sur le cancer — des sciences de la population à la prévention ; biologie du cancer, études translationnelles et cliniques ; à la survie et à la défense des droits — et souligne le travail des meilleurs esprits en matière de recherche et de médecine d'institutions du monde entier. Le congrès qui a duré cinq jours a proposé un pro-

gramme multidisciplinaire couvrant tous les aspects de la recherche sur le cancer depuis ses bases fondamentales jusqu'à ses applications translationnelles et cliniques. Grâce à notre compréhension accrue des bases moléculaires du cancer, de nombreuses thérapies ciblées nouvelles ont émergé. Ainsi, notre compréhension sur la façon dont les tumeurs échappent aux attaques du système immunitaire a conduit au développement de nouvelles thérapies. Compte tenu de l'importance accrue de l'immunothérapie dans le traitement du cancer, nous présentons ici les dernières avancées dans ce domaine. Enfin, d'autres approches telles que l'étude du microbiome, l'épigénétique et l'intelligence artificielle comme un outil dans la recherche sur le cancer ont aussi été discutées au congrès de l'AACR 2019.

T. Pudlarz (✉)
Faculté de médecine, Sorbonne Université,
91-105, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France
e-mail : thomas.pudlarz@aphp.fr

N. Naoun (✉)
Faculté de médecine de Nancy,
9, avenue de la Forêt-de-Haye,
F-54505 Vandœuvre-lès-Nancy, France
e-mail : natacha.naoun@gmail.com

G. Beinse (✉)
Faculté de médecine, université Paris-Diderot,
16, rue Henri-Huchard, F-75018 Paris, France
e-mail : guillaume.beinse@gmail.com

D. Grazziotin-Soares (✉)
Service d'oncologie médicale,
Alliance pour la recherche en cancérologie (APREC),
hôpital Tenon, AP-HP Sorbonne Université,
4, rue de la Chine, F-75970 Paris, France
e-mail : daniele.grazziotin-soares@aphp.fr

J.-P. Lotz (✉)
Service d'oncologie médicale et de thérapie cellulaire,
Institut universitaire de cancérologie (IUC), faculté de médecine,
hôpital Tenon, AP-HP Sorbonne Université,
4, rue de la Chine, F-75970 Paris, France
e-mail : jean-pierre.lotz@aphp.fr

Mots clés Cancer · Immuno-oncologie · Mutations · Résistance · Épigénétique · Intelligence artificielle

Abstract In this special issue of *Oncology*, we have summarized the most relevant topics that were presented at the American Association for Cancer Research (AACR) meeting. Our purpose here is to give the readers a concise report of the presentations that warrant particular attention. This year 2019 in Atlanta, the AACR Annual Meeting program covered the latest discoveries across the spectrum of cancer research — from population science and prevention; to cancer biology, translational, and clinical studies; to survivorship and advocacy — and highlights the work of the best minds in research and medicine from institutions all over the world. It was a five-day multidisciplinary program covering all aspects of cancer science from basic to translational as well as to clinical research. As a result of the great improvement of our knowledge on the molecular basis of cancer, many new-targeted therapies have been recently emerged. Our understanding on how tumors evade the immune system attack is a good example of this approach leading to the design of novel therapies. Given the increasing importance of cancer immunotherapy, we discuss herein the most recent

achievements accomplished by this field. Finally, other approaches such as the study of the microbiome, epigenetics, and artificial intelligence as a tool in cancer research were also discussed at the AACR 2019 conference.

Keywords Cancer · Immuno-oncology · Mutations · Resistance · Epigenetics · Artificial intelligence

Épigénétique — Thomas Pudlarz

L'épigénétique est l'ensemble des mécanismes cellulaires de régulation des gènes, transmissibles à la descendance, mais n'affectant pas la séquence nucléotidique de l'ADN. Parmi les mécanismes connus de régulation épigénétique des gènes, on peut citer la méthylation de l'ADN, la modification des histones, le positionnement des nucléosomes et les ARN non codants, en particulier les micro-ARN régulant les ARN messagers [1]. Les dérégulations de l'épigénétique sont maintenant reconnues, au même titre que les altérations génétiques, comme des mécanismes prépondérants dans les processus néoplasiques en faisant ainsi des cibles pour des thérapies anticancéreuses [2].

Les hypothèses actuelles expliquant l'efficacité des traitements ciblant l'épigénétique sont de manière non exhaustive la réexpression de gènes inhibés par la méthylation de leur promoteur par l'ADN méthyltransférase (DNMT) ou par la déacétylation des histones par l'histone déacétylase (HDAC) rendant la chromatine plus compacte et donc inaccessible aux enzymes de transcription. Par conséquent, plusieurs molécules ont été développées ciblant ces mécanismes en les inhibant.

Un nombre important de médicaments ciblant les mécanismes épigénétiques ont été approuvés en oncologie, mais aucun, à ce jour, dans les tumeurs solides. Nous nous focaliserons sur les avancées thérapeutiques de l'épigénétique dans les tumeurs colorectales, les tumeurs du sein et les tumeurs bronchopulmonaires.

Les cancers colorectaux

Les cancers colorectaux représentent la troisième cause de mortalité par cancer dans le monde. Au stade métastatique, la survie globale à cinq ans est de 13 %. Les traitements au stade métastatique des tumeurs ne présentant pas d'instabilité des microsatellites (MSI) sont :

- en première ligne : une polychimiothérapie avec 5-FU et oxaliplatine (Folfox) ;
- en deuxième ligne : 5-FU et irinotécan ;
- les antiangiogéniques peuvent être adjoints ;
- les tumeurs ne présentant pas de mutation de RAS peuvent recevoir des anti-EGFR ;
- en cas de maladie oligométastatique, la chirurgie de certaines métastases isolées peut être envisagée [3].

L'arsenal thérapeutique est ainsi limité dans cette maladie au pronostic sombre. Le rationnel de cibler les phénomènes épigénétiques dans les néoplasies colorectales est fondé sur l'observation du transcriptome des tumeurs coliques montrant des centaines de gènes dérégulés au niveau épigénétique [3]. Par ailleurs, des données suggèrent que les cancers colorectaux, en dehors des quelques tumeurs MSI, sont des tumeurs dites froides d'un point de vue immunologique, mais peuvent être rendues chaudes par de petites doses d'azacitidine, un inhibiteur de DNMT [4]. D'autres données suggèrent que les molécules ciblant l'épigénétique mimeraient

Sommaire

● Épigénétique — Thomas Pudlarz

- Les cancers colorectaux
- Les cancers du sein
- Les cancers bronchopulmonaires
- Les mélanomes

● Nouvelles voies de gestion des résistances aux traitements anti-EGFR dans les cancers bronchopulmonaires — Thomas Pudlarz

- Les nouvelles mutations de l'EGFR
- L'étude TATTON

● Microenvironnement tumoral — Natacha Naoun

● Microbiote intestinal — Natacha Naoun

● Cancer du sein triple-négatif — Natacha Naoun

● ADN tumoral circulant — Natacha Naoun

– Étude ancillaire TRITON 2

– Recherches itératives d'ADN tumoral circulant dans les neuroblastomes

● Intelligence artificielle : quelques messages de l'AACR 2019

– Guillaume Beinse

– Convergence de l'intelligence artificielle, du *big data*, et de la prédiction en oncologie

– Apports de l'intelligence artificielle en oncologie dans le diagnostic

– Médecine de précision 2.0 : vers l'intégration de la complexité et de l'hétérogénéité dans la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques

– Au plus près du patient : apport de la digitalisation des données pour l'optimisation de la prise en charge

– Illustrations de l'apport de nouvelles données et de nouvelles méthodes d'analyses aux problématiques cliniques

une infection virale [5]. Enfin, des données récentes suggèrent que les mécanismes de résistance à des thérapies ciblées sont sous-tendus par des phénomènes épigénétiques [6].

Une étude de phase II est actuellement en cours évaluant la guadécitabine, un nouvel inhibiteur de DNMT, en association avec l'irinotécan chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique. L'objectif principal étant la survie sans progression (PFS), les objectifs secondaires étant la survie globale, le taux de réponse objective (ORR) (Fig. 1).

Pour le futur, 112 molécules sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques, dont 50 % dans des études précliniques et en phases I et II. En résumé, les thérapeutiques ciblant l'épigénétique sont bien tolérées dans les cancers colorectaux métastatiques, mais elles ne permettent pas d'obtenir un rétrécissement tumoral. Les monothérapies peuvent être bénéfiques à une petite proportion de patients, ce qui implique qu'il faut trouver des critères de jugement appropriés dans les essais thérapeutiques pour évaluer ces agents qui peuvent être utiles à certains patients.

Les cancers du sein

De nombreuses études précliniques ont montré une activité du panobinostat et du vorinostat sur des lignées cellulaires de cancer du sein. Dans une étude randomisée de phase II, Yardley et al. ont démontré une activité de l'entinostat, un inhibiteur d'HDAC, associé à l'exémestane chez les patientes présentant un cancer du sein avancé, récepteurs hormonaux positifs (RH+) progressant après un traitement antihormonal par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien [7]. Deux études de phase III sont actuellement en cours :

- E2112, évaluant l'entinostat versus placebo associé à l'exémestane chez les patientes présentant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, qui ont progressé après un traitement antihormonal non stéroïdien [8], dont

les premiers résultats montrent une absence de bénéfice en PFS, mais dont les résultats en survie globale sont en attente [9] ;

- une étude évaluant le chidamide, un autre inhibiteur sélectif d'HDAC, en association avec l'exémestane dans la même population de patientes que l'étude précédente et dans laquelle un bénéfice a été montré en PFS et dont les résultats en survie globale sont également en attente [10].

Une autre voie actuellement en cours d'exploration dans les cancers du sein est celle de la *lysine-specific-demethylase* (LSD) qui peut être ciblée par des traitements spécifiques. Le rôle de LSD2 a été démontré dans la progression tumorale [11] via notamment son interaction fonctionnelle à HDAC5 qui promeut la progression néoplasique dans les cancers du sein [12].

Il existe un fort rationnel à associer ces traitements à des inhibiteurs de checkpoint immunitaires. En modulant la méthylation ou l'acétylation des histones, on pourrait réactiver des gènes éteints par des processus épigénétiques et notamment des gènes immunogènes. On pourrait ainsi sensibiliser des tumeurs à l'immunothérapie. Ainsi, l'association d'un traitement ciblant LSD1 à l'immunothérapie est une piste intéressante dans la mesure où Sheng et al. ont publié un article dans *Cell* en 2018 [13] démontrant que l'inhibition de LSD1 :

- induisait l'*endogenous retroviral element* (ERV) et inactivait le *RNA-induced risk complex* (RISC), ce qui entraînait l'activation de la voie de l'interféron bêta ;
- stimulait l'immunité antitumorale médiée par les lymphocytes T ;
- entraînait une augmentation de l'infiltrat lymphocytaire intratumoral ;
- rétablissait la sensibilité aux anti-PD-1 dans des modèles murins de mélanome.

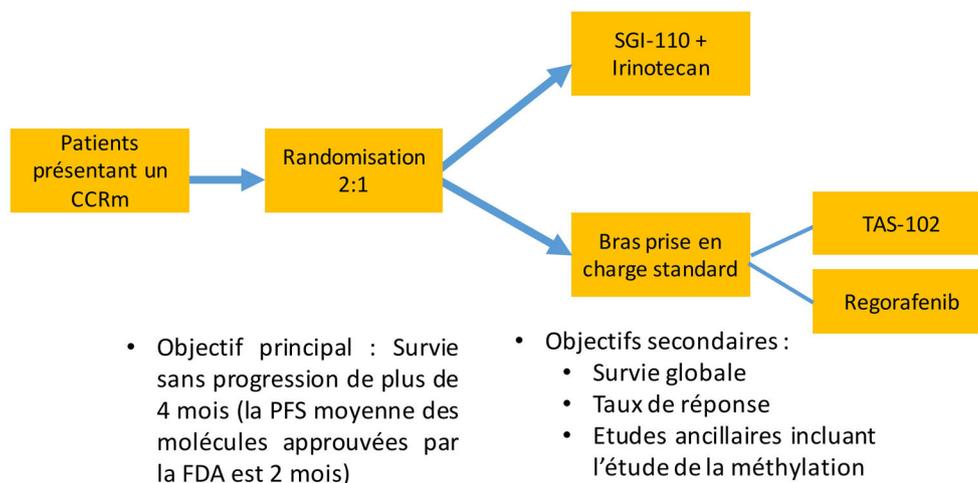


Fig. 1 Schéma de l'étude de phase II évaluant la guadécitabine (d'après Nita Ahuja et al., AACR 2019)

À l'heure où l'atézolizumab, un anti-PD-L1, a démontré son efficacité dans les cancers du sein triple-négatifs [14], l'association à des traitements ciblant les processus épigénétiques et les inhibiteurs de checkpoint immunitaires dans les cancers du sein prend tout son sens.

Les cancers bronchopulmonaires

Le rationnel pour utiliser des agents ciblant l'épigénétique dans les tumeurs bronchopulmonaires est :

- la méthylation est un mécanisme important dans les néoplasies bronchopulmonaires comme en témoignent les données du TCGA [15] ;
- les inhibiteurs de DNMT sont efficaces dans d'autres types de tumeurs présentant une importante méthylation de l'ADN, en particulier les leucémies aiguës myéloblastiques.

Ce que l'on peut retenir des dernières investigations des thérapies ciblant l'épigénétique dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) est que ces médicaments ont montré une activité limitée seuls dans les CBNPC [16] et que les inhibiteurs de DNMT et d'HDAC continuent à être testés en combinaison avec les inhibiteurs de checkpoint immunitaires.

Comme dans les cancers du sein, les agents ciblant l'épigénétique peuvent potentiellement améliorer la réponse immune antitumorale dans les CBNPC, et la recherche de biomarqueurs permettant de sélectionner les patients pouvant en profiter sera un enjeu crucial des prochains essais cliniques et précliniques.

Les mélanomes

Les résultats préliminaires de l'étude ENCORE 601 portant sur l'efficacité et la tolérance de l'entinostat (un inhibiteur d'HDAC) et du pembrolizumab (un anti-PD-1), chez les patients présentant un mélanome précédemment traité avec un anti-PD-1, ont été présentés par le Dr Ryan Sullivan, du Massachusetts General Hospital Cancer Center.

Bien qu'un grand nombre de patients tirent un bénéfice du traitement par inhibiteur de checkpoint immunitaire, beaucoup développent des résistances à ces traitements. Un nombre croissant d'études, incluant celle-ci, s'attachent à rechercher les combinaisons avec les inhibiteurs de checkpoint immunitaires pour essayer d'outrepasser les résistances à ces traitements.

Les inhibiteurs d'HDAC peuvent moduler le système immunitaire en supprimant des cellules immunitaires régulatrices, telles que les cellules myéloïdes suppressives et les cellules T régulatrices, en augmentant l'expression des antigènes tumoraux, deux mécanismes qui peuvent outrepasser la résistance aux inhibiteurs de checkpoint immunitaires.

L'ajout d'un inhibiteur d'HDAC à un anti-PD-1 contre les tumeurs qui ont développé une résistance aux inhibiteurs de checkpoint immunitaires peut mener à la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire, lever l'inhibition d'éléments immunosuppresseurs dans le microenvironnement tumoral, et augmenter ainsi l'efficacité des anti-PD-1.

Le but de l'étude ENCORE 601 était d'évaluer l'efficacité de l'entinostat et du pembrolizumab chez les patients présentant un CBNPC, un mélanome ou un cancer colorectal proficient pour la réparation des mésappariements de l'ADN (pMMR). Cette étude rapporte les résultats chez les patients présentant un mélanome non résecable ou métastatique, qui ont progressé pendant ou après un traitement par immunothérapie anti-PD-1.

Dans cet essai simple bras, les patients étaient traités avec entinostat 5 mg une fois par semaine en association au pembrolizumab 200 mg toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie. Le critère de jugement principal de l'étude était l'ORR mesuré par les critères irRECIST.

Cinquante-trois patients ont été inclus jusqu'à la date butoir de l'étude en janvier 2019. La durée médiane du traitement antérieur par anti-PD-1 était de 4,9 mois ; 66 % des patients n'avaient pas de traitement intercurrent entre le précédent traitement par anti-PD-1 et l'inclusion dans l'étude. Soixante-dix pour cent étaient précédemment traités par ipilimumab (Yervoy®), et 23 % étaient précédemment traités par inhibiteur de BRAF/MEK. Sur les 53 patients évaluable, neuf avaient une réponse partielle et un avait une réponse complète avec l'association de traitement, résultant en un ORR de 19 %. Au moment de l'analyse, la durée médiane de réponse était de 12,5 mois ; cinq patients avaient une réponse qui persistait. Ces résultats suggèrent que la combinaison pourrait être une association active chez les patients qui n'ont jamais répondu ou ont progressé sous traitement par anti-PD-1. La prochaine étape clé sera d'identifier un biomarqueur pour mieux déterminer quels patients pourraient répondre à ces traitements. La limitation principale à noter de cette étude est que la durée prolongée et/ou les traitements intercurrents entre le précédent traitement par anti-PD-1 et l'inclusion dans l'essai peuvent avoir influencé la réponse au traitement.

Nouvelles voies de gestion des résistances aux traitements anti-EGFR dans les cancers bronchopulmonaires — Thomas Pudlarz

Les nouvelles mutations de l'EGFR

Les mutations du récepteur de l'*epithelial growth factor* (EGFR) constituent une voie d'addiction oncogénique importante dans certains cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Les mutations oncogéniques activatrices

dans le domaine tyrosine-kinase de l'EGFR sont présentes dans 15 à 30 % des tumeurs bronchopulmonaires non à petites cellules. Les mutations activatrices les plus communément retrouvées sont la délétion de l'exon 19 (Ex19Del) et la mutation L858R dans l'exon 21.

Il existe actuellement peu de données permettant de prendre en charge de manière différente ces deux types de mutations. Les patients sont en effet traités de manière similaire quelle que soit la mutation retrouvée.

Afin de cibler ces mutations, il existe des inhibiteurs de tyrosine-kinase (TKI) de première génération comme l'erlotinib et le géfitinib ou de deuxième génération comme l'afatinib. Des mutations somatiques acquises surviennent sous traitement, dont la T790M dans environ 60 % des cas. Un TKI de troisième génération a été développé pour cibler spécifiquement cette mutation de résistance et est également approuvé en première ligne de traitement chez les patients présentant une mutation de l'EGFR.

Les mutations de résistance contre l'osimertinib sont la C797S sur le domaine se liant à l'osimertinib et la G724S à une fréquence d'environ 30 %, et dont le mécanisme est non connu. L'hypothèse pouvant expliquer ce mécanisme serait l'augmentation des variations de la boucle P (P-loop) du domaine tyrosine-kinase de l'EGFR.

En effet, Y. Zhang et al. ont développé des données *in silico* qui suggèrent que osimertinib a une affinité réduite à la mutation Ex19Del/G724S, mais pas à la L858R/G724S. Ils ont également voulu confirmer ces données dans des études *in vitro* sur des lignées cellulaires exprimant la mutation G724S. Dans ces modèles cellulaires, l'osimertinib a également une affinité moindre à la mutation Ex19Del/G724S, mais pas à L858R/G724S. *In vitro*, la mutation Ex19Del/G724S est également résistante à l'erlotinib, mais pas à l'afatinib. La résistance à l'osimertinib serait donc liée à la mutation Ex19Del/G724S, pas à la L858R/G724S, et l'afatinib semble actif sur la mutation Ex19Del/G724S.

Cette étude soulève des questions intéressantes concernant la gestion des traitements par TKI dans les cancers bronchopulmonaires. Elle est une piste intéressante de futurs essais cliniques pour évaluer le suivi du profil oncogénique de l'EGFR et de l'adaptation des traitements par TKI en fonction des mutations retrouvées.

L'étude TATTON

Selon les déclarations de Lecia V. Sequist, MD, MPH, oncologue thoracique et directeur du Center for Innovation in Early Cancer Detection au Massachusetts General Hospital Cancer Center, l'ajout d'un inhibiteur de MET, le savolitinib à l'osimertinib, est bénéfique chez certains patients prétraités présentant un cancer du poumon.

L'ajout de l'inhibiteur de MET savolitinib à l'inhibiteur de l'EGFR osimertinib a montré des réponses cliniques chez

les patients présentant un CBNPC muté EGFR ayant développé une résistance à un agent anti-EGFR à travers une amplification du gène *MET*, d'après les résultats de l'analyse intermédiaire de deux cohortes d'expansion de l'étude de phase Ib TATTON qui a été présentée au congrès de l'AACR 2019.

Jusqu'à présent, les thérapies ciblées pour les patients présentant des cancers du poumon mutés EGFR consistent uniquement en monothérapie avec différents ITK contre l'EGFR. Nous savons depuis plusieurs années que des mécanismes de résistance émergent avec ces traitements, notamment par l'activation de la voie MET qui contourne la voie de l'EGFR et prend le relais. Des études antérieures ont montré que l'amplification de MET est une voie de substitution dans environ 5 à 10 % des patients ayant progressé après un traitement par un ITK anti-EGFR de première ou de deuxième génération et dans environ 25 % des patients ayant progressé après un traitement par ITK de troisième génération.

Les essais cliniques passés combinant des agents anti-EGFR et anti-MET n'ont pas rencontré de succès, en partie à cause des combinaisons testées, et majoritairement parce que les patients n'étaient pas choisis sur la base de biomarqueurs adéquats. Dans l'étude TATTON, de nouveaux ITK ayant une affinité supérieure à l'EGFR et au MET sont utilisés, et les patients avec un CBNPC muté EGFR sont inclus sur la base d'une résistance documentée au traitement à travers la voie MET.

Les résultats de l'analyse intermédiaire de deux cohortes d'expansion distincts sont présentés ici. Dans la première cohorte, une combinaison osimertinib et savolitinib a été testée chez les patients présentant une mutation acquise de l'EGFR et une résistance acquise médiée par l'amplification de MET après traitement par ITK de première ou deuxième génération. Ces patients n'avaient pas la mutation somatique T790M. Dans la seconde cohorte, la même combinaison a été testée chez les patients présentant un CBNPC muté EGFR et une résistance médiée par l'amplification de MET après traitement par osimertinib ou un autre ITK anti-EGF autre que osimertinib. Dans la première cohorte, les 46 patients qui avaient reçu un ITK de première ou deuxième génération, le traitement par osimertinib et savolitinib permet d'obtenir un taux de réponse objective (ORR) de 52 %, avec 24 réponses partielles. La durée médiane de réponse était de 7,1 mois. Dans la seconde cohorte, 48 patients précédemment traités par un ITK de troisième génération anti-EGFR, le traitement par osimertinib plus savolitinib a montré un ORR de 28 %, avec 12 réponses partielles. La durée médiane de réponse était de 9,7 mois.

Concernant la tolérance, la combinaison était moins bien tolérée que l'osimertinib seul. Les investigateurs ont vu des patients arrêter le traitement pour effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents observés étaient les

nausées, la diarrhée et des leucopénies et la thrombopénie. Un patient présentant des métastases cérébrales est décédé d'une insuffisance rénale aiguë quelques jours après avoir débuté le traitement. L'investigateur a estimé que cet effet indésirable était difficile à relier au traitement.

Depuis l'initiation de l'étude TATTON, l'osimertinib a été approuvé en première ligne pour le traitement des patients présentant un CBNPC muté EGFR. De ce fait, seul un faible pourcentage de patients a reçu l'osimertinib en première ligne et a développé une résistance médiée par MET. L'étude de phase II SAVANNAH explorera la combinaison d'osimertinib et de savolitinib chez les patients ayant progressé sous osimertinib et positifs pour MET.

Les données de l'essai TATTON démontrent pour la première fois le bénéfice de l'ajout d'un inhibiteur de MET chez les patients au prix d'une tolérance qui a l'air d'être acceptable dans cet essai. Il s'agit bien sûr de résultats d'études de phase précoce qui nécessiteront d'être confirmés par d'autres essais.

Microenvironnement tumoral — Natacha Naoun

L'avènement des immunothérapies, et notamment des inhibiteurs de checkpoint, a mis en évidence les interactions entre les lymphocytes et les cellules tumorales. Plus largement, l'ensemble de l'infiltrat péri-tumoral, ou microenvironnement, interagit avec les cellules tumorales de façon dynamique, conditionnant la réponse aux traitements et le processus d'évolution métastatique à distance, où les microenvironnements sont hétérogènes.

Le concept d'*immunoediting*, et ses trois phases (élimination, équilibre et échappement), démontre les effets de la tumeur sur son environnement mais aussi réciproquement, de l'environnement sur la tumeur. L'*immunoediting* entraîne donc l'apparition potentielle de néoantigènes tumoraux. Évaluer et prendre en compte ce phénomène s'avèrent être une piste en complément de l'immunoscore [17]. C'est ce qu'a montré le Pr Galon en ouverture de l'AACR 2019 [18]. En effet, un immunoscore faible associé à l'absence d'*immunoediting* est prédictif de l'apparition de lésions secondaires métachrones et de récurrences dans le cancer colorectal. Il existe une sélection darwinienne des clones capables d'échapper à ce phénomène d'*immunoediting*, qui sont alors dits immunoprivilégiés.

Cette théorie d'évolution parallèle selon les sites métastatiques remet en cause les anciens modèles de développement tumoral linéaire ou en branche centrés sur la cellule tumorale hors de son environnement [19]. Il s'agit d'un concept révolutionnaire dans la compréhension de l'invasion métastatique.

Un de ces phénomènes locaux est rapporté dans cette étude présentée par le Dr Yu qui montre que les cellules

exprimant *PTEN*, gène suppresseur de tumeur, perdent cette expression en cas d'atteinte métastatique cérébrale mais pas d'autres organes [20]. De plus, l'expression de *PTEN* est restaurée lorsqu'elles migrent hors de l'environnement cérébral. Ce phénomène de variation dans l'espace et le temps de l'expression de *PTEN* est régulé épigénétiquement par des micro-ARNs provenant des astrocytes. Cette perte d'expression de *PTEN* entraîne la sécrétion de *CCL2*, responsable d'une prolifération accrue et d'une diminution de l'apoptose. Des modèles murins *CCL2* KO montrent une augmentation de la survie par involution des lésions cérébrales. Cibler les interactions entre le microenvironnement et la tumeur, soit en les inhibant, soit en les activant, pourrait par voie de conséquence contribuer à contrôler le processus métastatique.

Une autre cible potentielle est l'IL-10. L'équipe du Dr Pillarisetty a montré que dans le cas du cancer colorectal avec des métastases hépatiques, dont la présence induit une immunotolérance par sécrétion d'IL-10, un anticorps monoclonal anti-IL-10 permet d'obtenir des réponses aux inhibiteurs de checkpoint en modifiant l'environnement. Ont été observés en effet la sécrétion de GMSCF, le recrutement de cellules T effectrices et la réduction d'expression de TIM3, un checkpoint inhibiteur.

Le Dr Jaffee a également présenté la manipulation du microenvironnement tumoral dans le cancer du pancréas pour transformer cette tumeur « froide » en tumeur « chaude ». En effet, celui-ci est déficitaire en cellules T effectrices et enrichie en T régulateurs et en MDSCs. La vaccination semble donc être un premier outil pour obtenir secondairement une réponse aux inhibiteurs de checkpoint dans le cancer du pancréas. Le vaccin étudié, GVAX, entraîne la sécrétion de GCSF qui entraîne le recrutement de cellules présentatrices d'antigènes qui ensuite entraînent le recrutement de cellules T [21]. Associé à l'ipilimumab ou au nivolumab, celui-ci a montré des réponses cliniques dans le cancer du pancréas métastatique ou localement avancé, associées microscopiquement à des modifications de l'environnement.

Le microenvironnement module donc le développement tumoral local et à distance, mais aussi la réponse au traitement. Il constitue donc une cible de choix pour de nouvelles thérapies non centrées sur la cellule tumorale, à l'instar des inhibiteurs de checkpoint.

Microbiote intestinal — Natacha Naoun

À l'AACR 2018, le rôle prometteur du microbiote dans l'optimisation de nos prises en charge était devenu une évidence étant donné son rôle dans les phénomènes d'inflammation et d'immunité, sans que de réelles stratégies thérapeutiques aient encore pu être développées *in vivo*. À l'AACR 2019, des données précisant le rôle régulateur du microbiote et

donnant des pistes thérapeutiques très intéressantes ont pu être présentées.

Lors d'un symposium dédié, le Dr Sonnenberg a rappelé le rôle majeur du microbiote dans l'homéostasie immunitaire du tube digestif, rappelant notamment le lien entre MICI et déséquilibres microbiotiques.

Au-delà de ces données descriptives, le Dr Daniel McDougall a présenté les modifications du microbiote pouvant être induites par intervention diététique. En effet, un régime enrichi en fibres, en pré- et en probiotiques permet de modifier rapidement la composition du microbiote intestinal en enrichissant la composition de ce dernier. Cette diversité semble réduire le risque de survenue de certains cancers, digestifs ou non, mais aussi moduler la réponse aux cytotoxiques standard, comme les sels de platine, et aux inhibiteurs de checkpoint, notamment les anti-PD-1. Des travaux sont en cours pour étudier l'influence d'un changement de régime alimentaire sur l'efficacité du traitement après le diagnostic de cancer.

Le Dr Trinchieri du NCI a ensuite évoqué les implications en thérapeutique de l'étude et de la manipulation du microbiote. Ses travaux mettent en évidence le rôle du microbiote dans le *priming* des cellules myéloïdes, mais aussi des acteurs de l'immunité innée, y compris à distance, dans les sites tumoraux. Un des mécanismes pourrait être l'induction vers un profil cytokinique améliorant la réponse aux inhibiteurs de checkpoint.

Trois études récentes [22–24] montrent le rôle de la composition du microbiote dans la modulation de la réponse aux anti-PD-1. Toutes trois concluent à la dichotomie des répondeurs et des non-répondeurs, possédant des profils microbiotiques bien distincts.

Ces profils sont bien distincts au sein d'une même population, mais différent selon l'origine des patients. En effet, ces études ont été menées dans trois villes différentes (Houston, Chicago et Paris) sur différents types de tumeurs. Il s'est avéré que les espèces bactériennes associées aux meilleures réponses étaient différentes dans chacune des trois villes. Par exemple pour les patients parisiens, l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* était associée à une bonne réponse aux anti-PD-1 et permettait de restaurer après greffe fécale la réponse chez les souris ne présentant pas ce profil. Le Dr Trinchieri propose que les facteurs environnementaux, notamment l'alimentation, prédominent sur les facteurs génétiques de l'hôte quand on parle de microbiote.

L'objectif suivant étant la compréhension à l'échelle moléculaire de l'association de ces espèces avec une bonne réponse à l'immunothérapie, en prenant en compte les variations géographiques. En effet, alors que l'implémentation du *machine learning* pourrait permettre de prédire la réponse selon la composition du microbiote, les utilisations actuelles prenant en compte la taxonomie d'un individu n'ont une

sensibilité que de 50 %, montrant bien que nos connaissances des mécanismes sous-jacents restent très incomplètes.

Alors que les données sur l'influence du microbiote sur la réponse aux traitements sont connues (notamment aux anti-PD-1), des données ont également été présentées sur la tolérance. Une équipe du MD Anderson a montré que dans le cas du mélanome métastatique traité par combinaison d'inhibiteurs de checkpoint (anti-PD-1 et anti-CTLA4), les patients présentant des IrAEs sévères avaient des profils similaires. Cinquante-trois patients ont été étudiés selon leur statut de répondeur ou non au traitement puis la survenue d'effets secondaires à l'immunothérapie de grade supérieur ou inférieur à 3. Chaque profil est associé avec un enrichissement particulier en certaines espèces : *Bacteroides stercorale* est associé aux répondeurs, *Lactobacillus rogosae* aux non-répondeurs, *Bacteroides intestinalis* aux « intolérants », *Anaerostignum lactatifermentans* aux « tolérants ». Ces profils microbiotiques présenteraient des associations avec le phénotype des cellules immunitaires circulantes, lymphocytes T effecteurs ou lymphocytes T régulateurs. Même sans attendre la compréhension fine de ces mécanismes, des modulations de la flore intestinale sont déjà réalisables avec un bénéfice clinique tangible. En effet ont été présentés ensuite les résultats préliminaires d'une petite étude américaine où des patients résistants à l'action des anti-PD-1 bénéficiaient d'une greffe fécale de patients répondeurs. Pour deux d'entre eux, au « rechallenge » par une immunothérapie, une réponse a pu être observée.

En conclusion, le microbiote est arrivé en deux ans au statut d'élément non génomique prépondérant en immunoncologie, à la fois comme :

- marqueur prédictif de réponse et de tolérance au traitement ;
- potentiel facteur de résistance aux inhibiteurs de checkpoint ;
- ou cible thérapeutique.

Cancer du sein triple-négatif — Natacha Naoun

Les résultats de l'étude IMpassion-130, une phase Ib testant l'association atézolizumab-taxane dans les cancers du sein triple-négatifs localement avancés et métastatiques, ont abouti aux États-Unis à une autorisation de la FDA en mars 2019 pour l'atézolizumab lorsqu'il est utilisé chez les patientes PD-L1+ en première ligne, associé à une taxane (nab-paclitaxel ou paclitaxel) [25]. Le cancer du sein triple-négatif, qui représente 15 % de l'ensemble des carcinomes mammaires, reste un défi thérapeutique en l'absence de cible actionnable. Dans cette étude, le taux de réponse a été de

56 % avec l'association chimiothérapie-immunothérapie et de 59 % dans le sous-groupe PD-L1+.

Un mécanisme possible de résistance à l'immunothérapie est, en effet, l'activation de la voie PI3K-AKT via la perte d'expression de pTEN. L'activation anormale de la voie PI3K-AKT modifie le microenvironnement tumoral en limitant l'infiltration par les lymphocytes T et donc la probabilité de développer une réponse tumorale spécifique efficace. De façon intéressante, l'essai LOTUS a montré l'efficacité de l'ipatasertib, un inhibiteur PI3K-AKT, dans ces mêmes tumeurs, en phase II, notamment chez les patientes présentant une activation anormale de la voie PI3K-AKT [26].

Fort de ces résultats, l'essai de phase Ib CO40151 multicentrique, international, avait pour objectif principal de tester l'association atézolizumab-ipatasertib-taxane (paclitaxel ou nab-paclitaxel) chez les patientes porteuses d'un carcinome mammaire triple-négatif localement avancé non résectable/métastatique. Les patientes étaient randomisées comme suit : 18 dans le bras atézolizumab-ipatasertib-paclitaxel et huit dans le bras atézolizumab-ipatasertib-nab-paclitaxel. Ainsi, un total de 26 patientes a été inclus avec un suivi médian de 6,1 mois et une évaluation de la maladie toutes les huit semaines. Dix-neuf patientes ont présenté une réponse au moins partielle, dont 13 sont toujours répondeuses. Le taux de réponse objective a été donc de 73 % (IC 95 % : [53–88]).

La tolérance est restée correcte avec certes 54 % de toxicité de grade 3, essentiellement des diarrhées (88 % ; grade \geq 3,19 %) bien contrôlées par le traitement symptomatique sans cas avéré de colite et des rashes (69 % ; grade \geq 3,27 %). Cependant, les données restent immatures et nécessiteront d'être confirmées avec plus de puissance. En ce sens, Roche doit lancer, fin 2019, les inclusions dans un essai randomisé de phase III similaire. Il est enfin intéressant de constater que ces réponses se font au détriment du statut pTEN (5/7 [71 %] altérés, 9/11 [82 %] non altérés ; 5/8 [63 %] inconnus) ou PDL1 (9/11 [82 %] PD-L1+ ; 6/8 [75 %] PD-L1- ; 4/7 [57 %] PD-L1 inconnu). Néanmoins, ces analyses ont été réalisées sur des échantillons tumoraux, il serait utile de rechercher également ces caractéristiques dans le microenvironnement tumoral.

ADN tumoral circulant — Natacha Naoun

Étude ancillaire TRITON 2

Des profils génomiques de plus de 1 000 échantillons tumoraux et sanguins issus de patients atteints de cancers prostatiques métastatiques résistants à la castration ont été analysés dans l'étude ancillaire TRITON 2 pour évaluer l'intérêt de thérapies ciblées.

Au-delà des challenges thérapeutiques persistent également des défis diagnostiques à l'ère de la médecine de précision. Là où un carcinome primitif bronchique peut être relativement facilement rebiopsié, le carcinome prostatique métastatique pose des difficultés d'accessibilité à des prélèvements récents, qui se limitent souvent à la pièce de prostatectomie initiale, obtenue plusieurs années auparavant. Or, en phase métastatique et d'hormonorésistance, rechercher des cibles thérapeutiques devient une priorité : 25 % des patients présentent en effet un profil *BRCAness* et sont donc potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP [27].

Dans le cadre d'une étude ancillaire à TRITON 2 (qui a évalué l'efficacité du rucaparib chez les patients porteurs d'altérations des gènes de réparation de l'ADN après un traitement par antiandrogène de nouvelle génération et une chimiothérapie à base de taxane), les profils moléculaires de 1 330 patients atteints de cancers prostatiques hormonorésistants ont été analysés aux niveaux tumoral et plasmatique. Les anomalies recherchées en NGS concernaient *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* et un panel de 12 autres gènes de réparation de l'ADN (*BARD1*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK2*, *FANCA*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51L* et *RAD54L*).

Les analyses sur les prélèvements tumoraux (774 au total) ont essentiellement été faites sur les pièces de prostatectomie puis sur des ganglions et des métastases osseuses avec un taux de réussite de 69 %. L'âge moyen des échantillons était de 1,1 an (de 4 jours à 22,2 ans). Les analyses plasmatiques (709 de 654 patients au total) ont pu être réalisées cette fois avec un taux de réussite de 96 %. L'âge moyen des prélèvements était de deux jours. Lorsqu'on compare les résultats en plasmatique et en tissulaire, plus d'altérations ont été retrouvées dans le sang, notamment pour *BRCA2* présente à 12,6 % dans le sang et à 10,2 % dans les tissus. Cette différence pourrait être expliquée par l'ancienneté des prélèvements histologiques, réalisés le plus souvent avant tout traitement systémique et donc peu représentatifs de la maladie métastatique. Lorsque la concordance des résultats a été testée pour les 269 patients ayant bénéficié d'une analyse à la fois sur les tissus et dans le plasma, le temps moyen écoulé entre les deux prélèvements était de 2,9 ans (entre 3 jours et 17,8 ans). Pour *BRCA2*, les résultats étaient concordants dans 86 % des cas.

La recherche de ces anomalies génétiques dans le plasma paraît donc être un moyen, d'une sensibilité satisfaisante, pour évaluer l'éligibilité à un traitement par inhibiteur de PARP. De plus, il s'agit d'une technique permettant d'avoir des prélèvements récents, à chaque étape du traitement et du suivi, de façon non invasive. Ce qui prend tout son sens chez ces patients métastatiques, fragiles, dont le principal site de récurrence est l'os.

Enfin, l'intérêt thérapeutique est confirmé avec l'autorisation par la FDA, délivrée en octobre 2018 sur la base des

résultats de TRITON 2, d'utiliser le rucaparib en monothérapie dans le cancer de prostate métastatique hormonorésistant après un antiandrogène et une chimiothérapie à base de taxanes.

Recherches itératives d'ADN tumoral circulant dans les neuroblastomes

Les difficultés d'accessibilité aux prélèvements citées auparavant sont encore plus prégnantes en pédiatrie alors que, y compris chez l'enfant, des mutations actionnables peuvent être présentes au diagnostic mais aussi à la progression [28].

Une étude de Bosse et al. a montré qu'en plus d'aider au diagnostic, l'ADN circulant tumoral nous permet de suivre la maladie. Au total, 38 jeunes patients atteints de neuroblastome ont été inclus (cinq nouveaux diagnostics et 33 rechutes). Les prélèvements, 122 au total, soit un à sept par patient, ont été réalisés tout au long du traitement puis lors du suivi. Le taux de succès de la technique d'analyse était de 93 %, permettant de détecter de l'ADN tumoral circulant dans 68 % des cas.

Cet ADN tumoral circulant a permis d'identifier des variants qui n'étaient pas présents dans les échantillons tissulaires collectés au diagnostic dans 54 % des cas, parmi lesquels des mutations actionnables dans 21 % des cas. Cela témoigne de l'hétérogénéité tumorale qui signe l'évolutivité de la maladie mais ouvre également des perspectives thérapeutiques inédites de thérapies ciblées dans cette pathologie rare [29].

Dans plusieurs cas, des rechutes non cliniquement parlantes ont pu être diagnostiquées précocement devant l'apparition de nouvelles mutations sur les analyses plasmatiques. L'efficacité du traitement est également mesurable par régression, voire disparition des anomalies moléculaires détectées au diagnostic.

La recherche d'ADN tumoral circulant paraît, en conclusion, être un outil de choix en oncologie pédiatrique permettant :

- de réaliser des profils moléculaires tout au long du suivi de façon non invasive ;
- d'évaluer la maladie résiduelle et notamment de détecter précocement les récurrences par rapport à la clinique et l'imagerie ;
- d'identifier des mutations de novo du fait de l'hétérogénéité tumorale, potentiellement actionnables.

Intelligence artificielle : quelques messages de l'AACR 2019 — Guillaume Beinse

Cette édition 2019 du congrès de l'Association américaine de la recherche contre le cancer (AACR) a, cette année, mis

à l'honneur la convergence et l'intégration globale des sciences pour la recherche contre le cancer. Parmi les différents champs de recherche intégrés figurent les sciences des données, largement rapportées lors de cette édition. Le champ des sciences des données est vaste et inclus les nouvelles méthodes d'acquisition bio-informatique des informations, leurs analyses et leurs utilisations en tant qu'outils prédictifs. Dans cette partie, nous exposerons les principales communications réalisées à l'AACR 2019 autour de l'application et de l'intérêt, mais également des limites, des technologies d'intelligence artificielle en oncologie. L'intelligence artificielle couvre un vaste domaine de méthodes statistiques et informatiques visant à instruire des modèles et algorithmes à partir de données de grands volumes (*big data*) pour prédire une réponse (un événement, une caractéristique, un diagnostic, etc.). De façon classique, les modèles sont entraînés sur des jeux de données dits « d'apprentissage ». Leurs performances sont ensuite évaluées sur des jeux de données « test » au moyen d'indicateurs variés connus pour d'autres applications, comme les aires sous les courbes ROC (AUC), ou, pour la prédiction des données de survie, les index de concordance (c-index). L'apprentissage automatisé à la machine (*machine learning*) peut avoir différents degrés de profondeur et de complexité, en général inversement corrélés à leur interprétabilité. Que ce soit pour la découverte en biologie du cancer ou pour la caractérisation de situations cliniques comme l'aide au diagnostic, l'aide à la décision thérapeutique ou l'optimisation du développement pharmacologique, l'intelligence artificielle s'est invitée dans de nombreux sujets.

Convergence de l'intelligence artificielle, du *big data* et de la prédiction en oncologie

Le Dr Van Allen (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, États-Unis) a présenté l'état des lieux de la convergence entre clinique, génomique et intelligence artificielle pour les découvertes translationnelles en oncologie, à travers quelques exemples représentatifs. Les sciences des données se situent à la confluence de plusieurs domaines et sont un champ de recherche collaboratif, dont l'objectif est l'intégration des informations issues de ces différents domaines (Fig. 2). Du fait de l'essor technologique et de la digitalisation des données aboutissant à une croissance exponentielle de la quantité d'information disponible, ce domaine est en plein essor. Trois axes majeurs d'innovation se détachent : les découvertes biologiques guidant une meilleure compréhension du cancer, l'étude des données textuelles (rapports cliniques) s'appuyant sur l'analyse du langage naturel non structuré et l'analyse de l'image (radiologique, anatomopathologique).

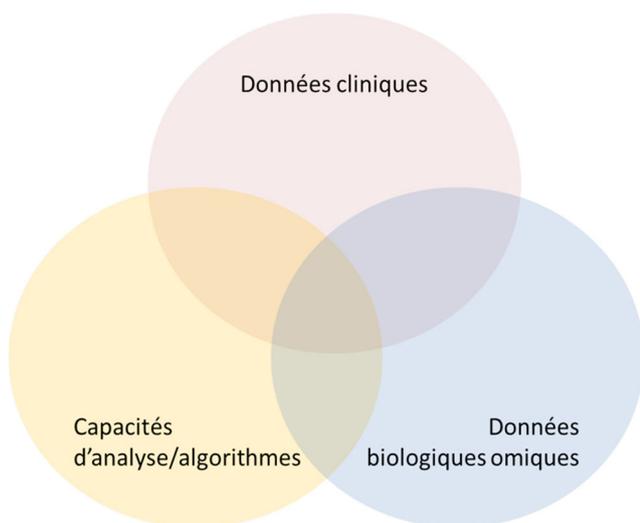


Fig. 2 Positionnement de l'intelligence artificielle en oncologie : convergence des données (d'après Van Allen, AACR 2019)

L'enjeu de ce champ de recherche est de répondre à la question « comment utiliser les informations disponibles » pour :

- mieux comprendre le cancer ;
- optimiser la décision thérapeutique ;
- et, en conséquence, mieux traiter les patients.

Dans le champ des analyses génomiques, les modèles d'intelligence artificielle ont par exemple permis d'observer l'activation de Ras à une échelle pan-cancer dans les données du TCGA [30]. Un autre exemple est la caractérisation de l'organisation spatiale et des caractéristiques moléculaires des lymphocytes intratumoraux à partir de l'utilisation des images d'anatomopathologie pour entraîner des algorithmes d'apprentissage profond [31].

L'utilisation de modèles fondés sur l'apprentissage automatisé a plusieurs intérêts à l'interface entre analyse génomique et clinique. D'une part, ils peuvent permettre de meilleures classifications (signatures moléculaires prédictives de la réponse thérapeutique ; signatures pronostiques de l'agressivité de la maladie), d'autre part, ils permettent une meilleure compréhension de la biologie tumorale (identification de gènes ou voies de signalisation impliqués dans certains contextes ou processus pathologiques ; utilisation des données génomiques pour de nouveaux objectifs), enfin, ces outils puissants permettent d'analyser des données pour une application clinique directe (étude des textes libres des dossiers médicaux pour découvrir des corrélations entre caractéristiques cliniques et moléculaires ; utilisation de données complexes pour estimer des données manquantes utiles aux décisions thérapeutiques).

Deux variables opposées décrivent de façon simple mais essentielle les différents algorithmes permettant de réaliser

des procédures d'apprentissages automatiques à des modèles d'intelligence artificielle : l'interprétabilité du modèle et son acuité (Fig. 3). Cette opposition est liée au fait que les modèles les plus performants sont issus d'algorithmes transformant les données avec un niveau d'abstraction qui ne permet souvent plus de les interpréter facilement. Cette conséquence est donc la principale limite de ces modèles, qui ne permettent pas de prendre en considération une dimension explicative de la prédiction ou du résultat fourni.

Plusieurs auteurs ont proposé des approches dans lesquelles les modèles d'intelligence artificielle sont entraînés non seulement sur les données en elles-mêmes, mais intègrent également des annotations externes disponibles [32]. Un exemple a été communiqué par Dr Elmarakeby et al. (Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, États-Unis) [poster #1637]. Cette équipe a développé un algorithme de type « réseau de neurone artificiel » pour lequel chaque « nœud » entre neurones est informé par une information biologique : le modèle P-NET a été entraîné sur des données de séquençage issues d'échantillons de 1 042 patients porteurs de cancer de prostate métastatique ou localisé. L'évaluation des performances de l'apprentissage sur 130 échantillons de cancer de prostate localisé et 95 échantillons de métastases a montré que ce modèle permettait de discriminer les échantillons de métastases avec une acuité (AUC) de 93 %, dépassant toutes les autres stratégies d'apprentissage automatique. De plus, il permet de comprendre quelles altérations génétiques et quelles voies de signalisation contribuent à la différence entre cancers de la prostate localisé et métastatique. L'intégration de données fonctionnelles a permis de mettre en évidence que les différences génomiques entre cancers localisé et métastatique sont en grande partie liées à des altérations de nombre de copies de gènes.

Au-delà de la meilleure compréhension du cancer, un des enjeux importants est celui de la prédiction de la réponse thérapeutique. Le Dr Goldenberg (University of Toronto, Toronto, ON, Canada) a présenté les difficultés liées à ce domaine. L'enjeu est de réussir à prédire au moyen de données *in vitro* ou *in vivo* la réponse d'une tumeur donnée chez un patient donné à un traitement précis. Une des difficultés est la disponibilité des données. En effet, peu de données transcriptomiques sont disponibles pour des cohortes larges de patients traités dans des essais cliniques randomisés. En revanche, les données de réponse de 860 lignées cellulaires à 26 molécules approuvées par le FDA sont disponibles [33]. L'équipe du Dr Goldenberg a utilisé les données transcriptomiques de ces lignées cellulaires pour entraîner un modèle prédictif de l'effet thérapeutique de chaque molécule. Lorsque les performances de ces modèles étaient testées sur d'autres données de lignes cellulaires, les scores de prédictions étaient bons, de même que dans la prédiction de l'effet thérapeutique des molécules sur des xénogreffes murines de cancer du poumon. Les auteurs ont ensuite

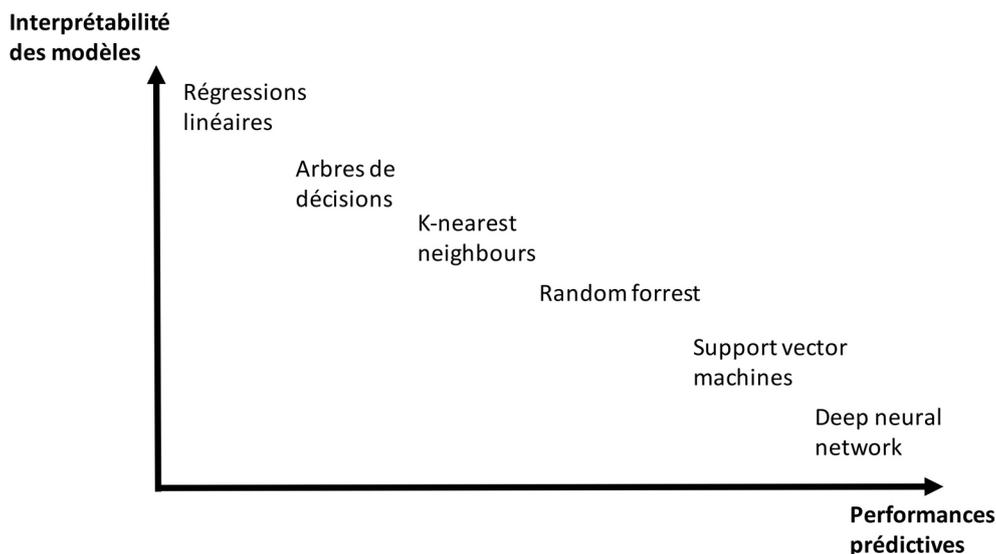


Fig. 3 Méthodes d'apprentissage automatisé. Acuité et interprétabilité sont anticorrélées (d'après Van Allen, AACR 2019)

appliqué cette méthode pour prédire l'effet du lapatinib. Là encore, un modèle de l'effet thérapeutique fondé sur l'analyse de lignées cellulaires a été mis au point. Ses performances ont ensuite été évaluées sur des données transcriptomiques des tumeurs de patientes traitées dans l'essai NeoALLTO, testant l'effet thérapeutique de la combinaison du lapatinib au trastuzumab dans les cancers du sein HER2 positifs. Alors que les performances prédictives étaient limitées mais correctes dans le jeu de données de test des lignes cellulaires ($AUC = 0,70$), le modèle calibré prédisait avec peu d'acuité la réponse au lapatinib chez les patientes traitées.

En conclusion, malgré leur masse, les données transcriptomiques des lignées cellulaires se sont révélées être ici de mauvais marqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique sous inhibiteur de HER2. En d'autres termes, la ressemblance entre des lignées cellulaires et les tumeurs des patients s'est avéré trop faible d'un point de vue transcriptomique. Cela souligne les difficultés de prédiction de la réponse thérapeutique à partir de modèles *in vitro*. Ces difficultés sont liées à :

- la qualité et à la pertinence de l'information disponible ;
- la difficulté de définir un prédicteur fiable *in vitro* pouvant être un indicateur d'une efficacité chez les patients ;
- la difficulté de comprendre la biologie de la réponse tumorale chez les patients, sous thérapie ciblée, et a fortiori sous immunothérapie.

Un troisième exemple d'application a été proposé à la suite de ces deux présentations. Le Dr R. Barzilay (MIT, Boston, MA, États-Unis) a présenté ses travaux portant sur l'utilisation des images mammographiques pour mieux prédire le risque de cancer du sein dans les programmes de dépistage. Bien que le risque de développer un cancer du

sein soit décrit comme plus important chez les femmes ayant les seins décrits comme denses (de l'ordre de 8/1 000 patientes), le surrisque est relativement faible en comparaison des patientes n'ayant pas les seins denses (6/1 000 patientes). Or, il concerne 42 % des femmes suivant les programmes de dépistage du cancer du sein aux États-Unis. Une étude de 2006 [34] avait montré que les performances de prédiction d'un modèle fondé sur l'âge, l'histoire familiale et un antécédent d'intervention mammaire étaient de 60,7 % ($AUC = 0,607$). Lorsque l'information « densité mammaire forte » était considérée, ce paramètre était de 63,1 % ($AUC = 0,631$), démontrant une amélioration marginale de la performance prédictive. Un modèle d'intelligence artificielle dit « d'apprentissage profond » a été entraîné à partir des mammographies de 39 558 patientes pour détecter et mesurer la densité mammaire. Lorsque validé sur des données indépendantes, l'ajout du modèle aux facteurs de risque cliniques conventionnels permettait une acuité de prédiction à cinq ans de 70 % ($AUC = 0,70$), alors que les facteurs de risque traditionnels n'avaient une acuité que de 62 % ($AUC = 0,62$). Bien que la généralisation de ce modèle soit limitée par sa dépendance aux paramètres techniques utilisés dans chaque centre de radiologie, ces données montrent que les performances prédictives des outils d'intelligence artificielle peuvent être intéressantes dans les programmes de dépistage affectés par les problèmes de faux-positifs et de faux-négatifs.

Apports de l'intelligence artificielle en oncologie dans le diagnostic

Lors de son exposé, le Dr M. Gurcan (Wake Forest School of Medicine Winston-Salem, NC, États-Unis) a rappelé que de nombreuses techniques diagnostiques reposent sur

l'image, comme en anatomopathologie et en imagerie. Ces images sont une source d'information importante offrant une opportunité pour la calibration de modèles d'intelligence artificielle. En effet, des modèles d'apprentissage profond reposant sur des architectures similaires aux réseaux de neurones peuvent être entraînés à partir d'images pour lesquelles une annotation est disponible, pixel par pixel ou cellule par cellule. Un exemple intéressant est la reproductibilité modeste de l'évaluation du grade des lymphomes folliculaires entre anatomopathologistes, de l'ordre de 60–70 % [35]. Alors qu'un pathologiste voit une image dans son ensemble, un ordinateur peut être entraîné à dissocier et segmenter une image (exemple : noyaux, cytoplasme, espace intercellulaire) et l'analyser avec un niveau d'abstraction difficilement atteignable et objectivable pour l'œil humain. De ces données, les formes des cellules peuvent être analysées et leurs ressemblances étudiées, permettant de les grouper et de les caractériser. Dans l'exemple des lymphomes folliculaires, ces techniques permettent de réduire la variabilité de la mesure, de limiter les biais d'échantillonnage et de limiter la variabilité interobservateur. Une des problématiques de ce sujet est que l'outil d'intelligence artificielle est entraîné sur les résultats générés par l'anatomopathologiste. Pour pallier cette limite, l'équipe du Dr Gurcan a développé une méthode dite de *closed training loop*, dans lequel le pathologiste est également entraîné par le résultat en temps réel de l'algorithme d'intelligence artificielle, par la vérification des images et prédictions produites. De tels outils peuvent permettre d'augmenter la sensibilité et la spécificité des anatomopathologistes non experts dans un domaine particulier. Bien qu'il s'agisse d'outils importants d'assistant d'analyse, ces outils ne peuvent se substituer à l'interprétation humaine. De tels outils sont de plus en plus développés et maintenant accessibles [36].

Une application à la radiologie a été proposée par le Dr Lawrence Schwartz (Columbia University Medical Center, New York, NY, États-Unis). Le dépistage du cancer du poumon sur la base de scanner thoracique à faible dose est validé aux États-Unis du fait de la démonstration que cette procédure améliore la survie spécifique de 20 % [37,38]. Néanmoins, ce dépistage est peu suivi du fait des inquiétudes relatives aux faux-positifs, aux procédures invasives inutiles engendrées et à l'anxiété. Des modèles prédictifs fondés sur l'intelligence artificielle pourraient dans ce contexte assister le radiologue pour optimiser la caractérisation des nodules dépistés, en les classant en bénins ou malins. Un autre exemple évoqué a été celui de la prédiction des altérations moléculaires sur la base des caractéristiques morphologiques. Pour cette tâche, un index (appelé Delta Gabor Energy) a été développé pour prédire la présence d'une mutation EGFR dans un nodule pulmonaire, indépendamment de sa taille [39].

Médecine de précision 2.0 : vers l'intégration de la complexité et de l'hétérogénéité dans la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques

La plupart des programmes de médecine de précision ciblent la recherche de biomarqueurs moléculaires prédictifs de bénéfice thérapeutique sur l'analyse de l'exome et la recherche d'altérations moléculaires ponctuelles. Plusieurs exemples ont été proposés pour illustrer de nouvelles approches permettant, en se situant à autre niveau d'observation, de découvrir des cibles thérapeutiques potentielles.

Le Dr A. Lavarone (université de Columbia, New York, États-Unis) a présenté des travaux portant sur l'étude du glioblastome. L'analyse moléculaire du transcriptome du glioblastome dans le cadre du TCGA a montré trois sous-groupes moléculaires distincts (mésenchymateux, proneural et classique). Néanmoins, ces groupes ne permettent pas la découverte de nouvelles pistes thérapeutiques ni une meilleure stratification pronostique. De plus, ces tumeurs ayant été analysées entières, elles ne permettent donc pas d'appréhender l'hétérogénéité cellulaire. A. Lavarone et son équipe ont proposé une étude du transcriptome à l'échelle cellulaire, et ont mis en évidence quatre clusters portant des activités de voies de signalisation spécifiques : activation mitochondriale, activation de la glycolyse, cellules prolifératives et cellules de type neuronal. Son équipe a mis en évidence, au moyen de cultures primaires, la possibilité de cibler de façon efficace des tumeurs identifiées sur la base de l'activation de ces voies métaboliques, par des modulateurs de la fonction mitochondriale ou de la glycolyse. Ces travaux démontrent que certains patients peuvent être traités non pas sur la base de la présence de mutations oncogéniques comme les fusions de FGFR3-TACC3 [40], mais sur la base de caractéristiques phénotypiques.

Un second exemple illustrant ce propos a été proposé par E. Ruppin (NCI-NIH, Bethesda, MD, États-Unis), dont les travaux portent sur l'étude des interactions entre gènes. Un volet de ce concept bien connu est celui de la létalité synthétique, connu pour l'effet thérapeutique des inhibiteurs de PARP dans les tumeurs présentant une perte de fonction des gènes de la recombinaison homologue comme *BRCA1/2*. L'autre volet de ce concept, moins connu, est celui du sauvetage synthétique (*synthetic rescue*) : dans ce cas, la perte de fonction d'un gène (par mutation ou inhibition pharmacologique thérapeutique) est rattrapée par une altération moléculaire d'un partenaire fonctionnel oncogénique. E. Ruppin a présenté une méthode bio-informatique (*cSL network* [41]) permettant de découvrir des paires de partenaires suivant ces deux règles à partir des données de séquençage du TCGA. Par cette méthode, 12 gènes « sauveteur » de l'inhibition de PD-1/PD-L1 et 19 gènes ayant une relation de létalité synthétique ont pu être mis en évidence et offrent des

perspectives prometteuses pour des combinaisons d'immunothérapie (résultats non encore publiés).

Enfin, B. Izar (institut Dana-Farber, Boston, MA, États-Unis) a présenté l'intérêt en médecine de précision d'étudier le cancer et son microenvironnement à l'échelle cellulaire plutôt qu'à l'échelle tumorale. En appliquant une stratégie d'étude transcriptomique monocellulaire, son équipe a proposé une description d'échantillons de mélanome métastatique [42]. L'étude des cellules tumorales a montré la présence de groupes de cellules minoritaires présentant des profils naturellement résistant à l'inhibition de BRAF et MEK parmi des cellules sensibles, caractérisées par une forte expression d'AXL et une faible expression de MITF. L'analyse des cellules immunitaires du microenvironnement a, elle, montré l'hétérogénéité du phénotype de l'infiltrat lymphocytaire. Des travaux plus récents ayant analysé les gènes impliqués dans la résistance à l'immunothérapie chez 31 patients, validés chez 112 autres, ont mis en évidence un programme transcriptomique conduisant à la résistance à l'inhibition de PD-1. Des analyses *in silico*, confirmées par des modèles fondés sur des lignées cellulaires et des xénogreffes issus de tumeurs de patients, ont permis de mettre en évidence l'intérêt potentiel de traiter les patients porteurs de mélanomes résistants par inhibiteurs de CKD4/6 comme l'abemaciclib.

Ensemble, ces travaux montrent que de nouvelles approches intégrant la complexité de l'information génomique permettent de mieux comprendre la maladie et de trouver des pistes thérapeutiques.

Au plus près du patient : apport de la digitalisation des données pour l'optimisation de la prise en charge

Le Dr Kuhn (USC Los Angeles, CA, États-Unis) a présenté en session présidentielle un exposé rapportant des pistes sur l'utilisation des données cliniques pour optimiser la prise en charge des patients. Au-delà des caractéristiques génomiques des tumeurs depuis longtemps rendues possibles par les programmes de séquençage à grande échelle comme le Cancer Genome Atlas, les données cliniques macroscopiques et observationnelles sont extrêmement riches en information et pourraient permettre de considérer le cancer en tant que système dynamique adaptatif. Néanmoins, l'acquisition de ces données par le médecin est évidemment contrainte par le temps de consultation. Il existe donc dans ce contexte un enjeu majeur dans la digitalisation dynamique des données de santé réelles en dehors du temps de consultation. Un exemple est l'évaluation de la dépense énergétique en continu au moyen de dispositifs ambulatoires mesurant en continu l'activité musculaire, neurologique, cardiaque, etc. On notera que de nombreuses applications disponibles sur certains téléphones proposent déjà l'acquisition de ces don-

nées, sans qu'elles ne puissent être utilisées pour un quelconque bénéfice médical.

Illustrations de l'apport de nouvelles données et de nouvelles méthodes d'analyses aux problématiques cliniques

Le syndrome de Li Fraumeni est caractérisé par un surrisque important de développer des cancers chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Il est lié à une mutation de TP53 impliquant sa perte de fonction. Néanmoins, la pénétrance de ce syndrome n'est pas complète. Dans ce contexte, il existe un besoin de mieux prédire quels patients sont plus à risque de développer des cancers liés à cette mutation. L'équipe du Dr Malkin (The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada) a développé un outil prédictif fondé sur les méthylations du génome des lymphocytes circulants des patients pour prédire l'occurrence et le type de cancer à risque (poster #1639). Les méthylations de l'ADN des lymphocytes de 136 patients ont été étudiées en utilisant la méthode Illumina HumanMethylation450 BeadChip array. Avec une précision de 90 %, le modèle prédictif mis au point permet de prédire l'occurrence et le type de cancer à risque de survenue. Cet outil permet donc d'individualiser la surveillance des patients et illustre l'importance de l'hôte dans leur incidence, en l'occurrence l'état de méthylation des lymphocytes circulants.

Plusieurs équipes développent des outils d'assistance aux anatomopathologistes pour optimiser la lecture des lames d'histologie. Comme évoqué plus haut, ces outils viendront probablement supporter les médecins, davantage que remplacer l'expertise de l'anatomopathologiste. Un exemple intéressant a été proposé par l'équipe du Dr Song (NantOmics, Los Angeles, CA, États-Unis) : en analysant des plages de l'ordre de 100 mm², cette équipe développe un outil pour assister le pathologiste dans la lecture des lames, pour classer les tumeurs entre carcinome pulmonaire épidermoïde et adénocarcinome (poster #1393). De plus, cet outil permettait de bien délimiter les zones tumorales des zones saines. Bien que sa valeur ajoutée reste limitée, il représente un exemple de développement d'outils d'analyse d'images anatomopathologiques pour lesquels les tâches progressent successivement dans la complexité.

Un autre exemple intéressant issu des travaux de l'équipe du Dr Saada-Bouzid a été présenté par le Dr Milano (centre Antoine-Lacassagne, Nice, France) qui a montré l'intérêt potentiel de l'étude des variants germinaux pour la prédiction du bénéfice et de la toxicité de l'immunothérapie (poster #1370). Cette équipe a étudié le génome germinale de 94 patients suivi pour des cancers traités par immunothérapie (mélanome, cancers ORL, cancer du poumon, cancer de vessie). Leur ADN a été étudié avec le système MassARRAY, focalisant sur un panel calibré de 166 polymorphismes de

population fréquents (> 5 %) affectant des gènes affiliés à la réponse immunitaire sur la base de leurs annotations fonctionnelles et de la littérature. En appliquant une méthode de régression logistique pénalisée par un réseau élastique (méthode dérivée des méthodes statistiques conventionnelles de régression logistique), les auteurs ont sélectionné une liste de six gènes associés à de forts taux de réponse à l'immunothérapie (jusqu'à 80 %) et une liste de cinq gènes associés à un surrisque de toxicité, identifiant un groupe associé à un risque de 1 % versus un groupe avec un risque de 30 %. Bien que préliminaire et nécessitant confirmation, ces données suggèrent que considérer l'hôte dans la prédiction de l'effet de l'immunothérapie peut avoir un intérêt.

Depuis quelques années, de nombreuses questions ont été soulevées quant à quelles altérations des gènes *BRCA1/2* sont prédictives de la déficience en recombinaison homologue dans les cancers du sein ou de l'ovaire. Le modèle principal actuel est de considérer la sensibilité aux inhibiteurs de PARP comme dicté par les pertes de fonction biallélique de *BRCA1* ou 2. Ce modèle dicte la plupart des indications des inhibiteurs dans ces tumeurs. Les auteurs (Lai et al. [AstraZeneca, Waltham, MA, États-Unis]) ont réanalysé les données du TCGA pour identifier les altérations moléculaires somatiques et germinales affectant *BRCA1/2* (poster #1747). Leurs analyses ont, en outre, montré un taux plus élevé de pertes bialléliques de *BRCA* que précédemment trouvé (80 % des tumeurs porteuses d'une mutation) et ont également mis en évidence un nombre accru de tumeurs mutées au niveau somatique (30 % des tumeurs mutées *BRCA*). Leurs analyses ont montré que les tumeurs mutées au niveau somatique ou germinale présentaient des niveaux de déficience en recombinaison homologue similaires. Leurs analyses ont été confirmées par les données moléculaires des cohortes séquencées sur la plateforme de Foundation Medicine®. Au total, leurs résultats montrent que le taux d'altérations des gènes *BRCA* est plus important que précédemment décrit, en comptant davantage de tumeurs mutées au niveau somatique et davantage de pertes bialléliques, tant en germinale que somatique. Ces résultats suggèrent que davantage de patientes pourraient bénéficier de traitement par inhibiteurs de PARP.

De nouvelles applications des tests moléculaires de type panel ciblé ont été proposées. Un travail présenté par le Dr Bosse (Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, États-Unis) [poster #3105] a rapporté les résultats du test Foundation Medicine® sur 122 plasmas issus de 38 patients pédiatriques suivis pour un neuroblastome, maladie agressive à haut volume tumoral métastatique chez l'enfant : le ctDNA était détectable dans 68 % des échantillons. Du fait de l'hétérogénéité de cette maladie, alors que 54 % des échantillons présentaient une altération moléculaire, 40 % (13/24) des mutations détectées sur le ctADN n'étaient pas retrouvées sur les biopsies tumorales con-

mitantes. Le suivi séquentiel de ces patients a permis de mettre en évidence l'évolution des fractions alléliques des mutations pour identifier la maladie résiduelle des tumeurs infraradiologiques après chimiothérapie : chez trois patients, la détection de ces mutations dans le plasma a précédé de plusieurs mois la rechute radiologique. De façon intéressante, plusieurs mutations d'ALK ont été identifiées chez certains patients, offrant la perspective d'utiliser le ctDNA comme un critère de sélection de ces patients pour étudier leur éligibilité à un inhibiteur d'ALK. Au total, ces travaux préliminaires montrent que des approches de médecine de précision peuvent être applicables en oncopédiatrie sur la base de tests moléculaires fondés sur l'étude du ctDNA plutôt que sur la base des analyses de biopsies tumorales.

Les nouvelles technologies d'apprentissage profond sont également un moteur pour l'essor de nombreuses *start-up* fondées sur l'utilisation de l'intelligence artificielle. Nous citerons l'exemple de Lunit (poster #3144), un outil d'analyse d'images anatomopathologiques fondé sur la reconnaissance des types cellulaires. Cet outil d'intelligence artificielle a été entraîné sur 1 191 échantillons de cancer du sein pour lui apprendre à reconnaître chaque sous-type cellulaire sur des coupes HES en se fondant sur les coupes appariées d'immunohistochimie. Il a été appliqué aux échantillons de 2 915 patientes coréennes traitées pour un cancer du sein en situation adjuvante. Le résultat de ce test est une analyse des parts respectives des cellules cancéreuses, du stroma, des zones normales, de la nécrose, des zones lipidiques, des lymphocytes infiltrant le stroma tumoral et les zones non tumorales périphériques. Les variables les plus associées au risque de rechute (survie sans rechute) chez les patients sans chimiothérapie ont été identifiées en analyse multivariée (régression logistique de Cox). Chez les patients RH+ à haut risque, la chimiothérapie était associée à une amélioration de la survie globale d'un facteur 5 (HR : 0,22 ; IC 95 % : [0,05–0,95], $p = 0,0254$), alors qu'elle ne l'était pas chez les patients à faible risque. Bien que cet outil nécessite des études de confirmation, de par son faible coût et sa facilité d'usage, il offre une piste intéressante pour optimiser l'exploitation des images d'anatomopathologie en support au pathologiste et en alternative aux méthodes de biologie moléculaire coûteuses.

En conclusion, les sciences des données apparaissent comme une thématique majeure dans le développement diagnostique et thérapeutique en oncologie, mais également pour une meilleure compréhension de la biologie tumorale. L'apport des stratégies plus récentes d'intégration des données cliniques ouvre une voie vers une nouvelle perspective, recentrant cette thématique vers le patient et marquant l'importance des données médicales. Un des enjeux dans les années à venir tient à la disponibilité des données et leur standardisation.

Remerciements Je tiens à exprimer ici mes plus vifs et sincères remerciements pour leur soutien aux Laboratoires Roche, Pfizer et BMS. Sans ce soutien, il nous aurait été impossible de concrétiser cette action. Grâce à celui-ci, de jeunes internes et chefs de clinique ont découvert le congrès de l'AACR. La diffusion du savoir est ici assurée par les équipes de la revue *Oncologie*, pour celles et ceux qui n'ont pu se rendre, pour quelque raison que ce soit, à ce congrès au cours duquel nous percevons le proche avenir qui nous permettra de mieux traiter nos patients. Diffuser notre savoir est notre métier.

Merci à la Revue Oncologie pour l'enthousiasme qui nous a guidé ensemble dans ce beau projet !

Merci à la Collégiale des Oncologues de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris pour le soutien manifesté ici à ma demande.

Merci également à l'APREC et à l'ACTT pour le soutien financier apporté à ce projet.

Pr Jean-Pierre Lotz—chef du service d'oncologie médicale et de thérapie cellulaire de l'hôpital Tenon ; président de la Collégiale des oncologues de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; président du conseil scientifique de l'APREC

Liens d'intérêts : soutien financier des laboratoires Roche, Pfizer et BMS aux internes qui ont participé au congrès. J.-P. Lotz et D. Grazziotin-Soares déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Sharma S, Kelly TK, Jones PA (2010) Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 31:27–36
- Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144:646–74
- Ashktorab H, Rahi H, Wansley D, et al (2013) Toward a comprehensive and systematic methylome signature in colorectal cancers. *Epigenetics* 8:807–15
- Li H, Chiappinelli KB, Guzzetta AA, et al (2014) Immune regulation by low doses of the DNA methyltransferase inhibitor 5-azacitidine in common human epithelial cancers. *Oncotarget* 5:587–98
- Chiappinelli KB, Zahnow CA, Ahuja N, Baylin SB (2016) Combining epigenetic and immunotherapy to combat cancer. *Cancer Res* 76:1683–9
- Shaffer SM, Dunagin MC, Torborg SR, et al (2017) Rare cell variability and drug-induced reprogramming as a mode of cancer drug resistance. *Nature* 546:431–5
- Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al (2013) Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol* 31:2128–35
- Yeruva SLH, Zhao F, Miller KD, et al (2018) E2112: randomized phase III trial of endocrine therapy plus entinostat/placebo in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 4:1
- Yeruva SLH, Zhao F, Miller KD et al (2018) E2112: randomized phase iii trial of endocrine therapy plus entinostat/placebo in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer* 4:1-5
- Jiang Z, Li W, Hu X et al (2018) Phase III trial of chidamide, a subtype-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor, in combination with exemestane in patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Annals Oncol* 29 (Suppl 8) Abst 283O_PR
- Chen L, Vasilatos SN, Qin Y, et al (2017) Functional characterization of lysine-specific demethylase 2 (LSD2/KDM1B) in breast cancer progression. *Oncotarget* 8:81737–53
- Cao C, Vasilatos SN, Bhargava R, et al (2017) Functional interaction of histone deacetylase 5 (HDAC5) and lysine-specific demethylase 1 (LSD1) promotes breast cancer progression. *Oncogene* 36:133–45
- Sheng W, LaFleur MW, Nguyen TH, et al (2018) LSD1 ablation stimulates anti-tumor immunity and enables checkpoint blockade. *Cell* 174:549–563.e19
- O'Sullivan H, Collins D, O'Reilly S (2019) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 380:986
- 2014) Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* 511:543–50
- Duruiseaux M, Esteller M (2018) Lung cancer epigenetics: from knowledge to applications. *Semin Cancer Biol* 51:116–28
- Zeitoun G, Sissy CE, Kirilovsky A, et al (2019) The immunoscore in the clinical practice of patients with colon and rectal cancers. *Chirurgia (Bucur)* 114:152–61
- Angelova M, Mlecnik B, Vasaturo A, et al (2018) Evolution of metastases in space and time under immune selection. *Cell* 175:751–765.e16
- Van den Eynde M, Mlecnik B, Bindea G, et al (2018) The link between the multiverse of immune microenvironments in metastases and the survival of colorectal cancer patients. *Cancer Cell* 34:1012–1026.e3
- Zhang L, Zhang S, Yao J, et al (2015) Microenvironment-induced PTEN loss by exosomal microRNA primes brain metastasis outgrowth. *Nature* 527:100–4
- Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al (2015) Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 33:1325–33
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al (2018) Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 359:97–103
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359:91–7
- Matson V, Fessler J, Bao R, et al (2018) The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 359:104–8
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al (2018) Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 379:2108–21
- Kim SB, Dent R, Im SA, et al (2017) Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Lancet Oncol* 18:1360–72
- Abida W, Armenia J, Gopalan A et al (2017) Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals

- germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* - Doi:10.1200/PO.17.00029
28. Schnepf RW, Bosse KR, Maris JM (2015) Improving patient outcomes with cancer genomics: unique opportunities and challenges in pediatric oncology. *JAMA* 314:881–3
 29. Bosse KR, Maris JM (2016) Advances in the translational genomics of neuroblastoma: from improving risk stratification and revealing novel biology to identifying actionable genomic alterations. *Cancer* 122:20–33
 30. Way GP, Sanchez-Vega F, La K, et al (2018) Machine learning detects pan-cancer ras pathway activation in the cancer genome atlas. *Cell Rep* 23:172–180.e3
 31. Saltz J, Gupta R, Hou L, et al (2018) Spatial organization and molecular correlation of tumor-infiltrating lymphocytes using deep learning on pathology images. *Cell Rep* 23:181–193.e7
 32. Ma J, Yu MK, Fong S, et al (2018) Using deep learning to model the hierarchical structure and function of a cell. *Nat Methods* 15:290–8
 33. Rees MG, Seashore-Ludlow B, Cheah JH, et al (2016) Correlating chemical sensitivity and basal gene expression reveals mechanism of action. *Nat Chem Biol* 12:109–16
 34. Barlow WE, White E, Ballard-Barbash R, et al (2006) Prospective breast cancer risk prediction model for women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst* 98:1204–14
 35. Fauzi MF, Pennell M, Sahiner B, et al (2015) Classification of follicular lymphoma: the effect of computer aid on pathologists grading. *BMC Med Inform Decis Mak* 15:115
 36. Martel AL, Hosseinzadeh D, Senaras C, et al, (2017) An image analysis resource for cancer research: PIIP-Pathology Image Informatics Platform for visualization, analysis, and management. *Cancer Res* 77:e83–e86
 37. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al (2011) Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395–409. doi: 10.1056/NEJMoa1102873. Epub 2011 Jun 29
 38. Halpenny DF, Cunningham JD, Long NM, et al (2016) Patients with a previous history of malignancy undergoing lung cancer screening: clinical characteristics and radiologic findings. *J Thorac Oncol* 11:1447–52. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.006. Epub 2016 May 17
 39. Aerts HJ, Grossmann P, Tan Y, Oxnard GR, et al (2016) Defining a radiomic response phenotype: a pilot study using targeted therapy in NSCLC. *Sci Rep* 6:33860. doi: 10.1038/srep33860
 40. Di Stefano AL, Fucci A, Frattini V, et al (2015) Detection, characterization, and inhibition of FGFR-TACC Fusions in IDH Wild-type Glioma. *Clin Cancer Res* 21:3307–17
 41. Feng X, Arang N, Rigracciolo DC, et al (2019) A platform of synthetic lethal gene interaction networks Reveals that the GNAQ Uveal Melanoma Oncogene Controls the Hippo Pathway through FAK. *Cancer Cell* 35:457–472.e5
 42. Tirosh I, Izar B, Prakadan SM, et al (2016) Dissecting the multi-cellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq. *Science* 352:189–96