



Base Clinico-Biologique Sarcomes

7^{ème} Colloque PEP

11 Juin 2015 - Paris

JM Coindre

Sarcomes

- Tumeurs malignes des tissus conjonctifs (tissus mous, viscères, os)
- Environ 4 à 5 000 nouveaux cas par an en France
- Plus de 50 types et sous-types histologiques
- Anomalie moléculaire « spécifique » dans 50% des cas
- Diagnostic difficile, mauvais pronostic
- Traitement difficile

BCB Sarcomes

- Outil pour améliorer les connaissances et les pratiques dans le domaine des sarcomes
- Patients atteints de sarcomes en France
- Environ 40 000 patients (4 500/an)
- Surveillance jusqu'au décès

Structure actuelle

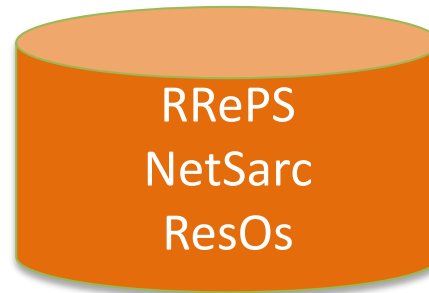


<https://conticabase.sarcomabcb.org>
<https://conticagist.sarcomabcb.org/>

Tissus mous, viscères
17 000 patients – 8 000 frozen

Recherche clinique et
translationnelle

CONTICANET



<https://rreps.sarcomabcb.org/>
<https://netsarc.sarcomabcb.org/>
<https://resos.sarcomabcb.org/>

42 000 patients

Bases Réseaux
Activité, évaluation des
pratiques

INCa



<http://atg-sarc.sarcomabcb.org>
CGH et profil d'expression +
données cliniques
1 000 patients
(sarcomes, GIST et
desmoïdes des conticabase
et conticaGIST)

Recherche biologique et
translationnelle

INSERM U916

GÈNE : AURKA

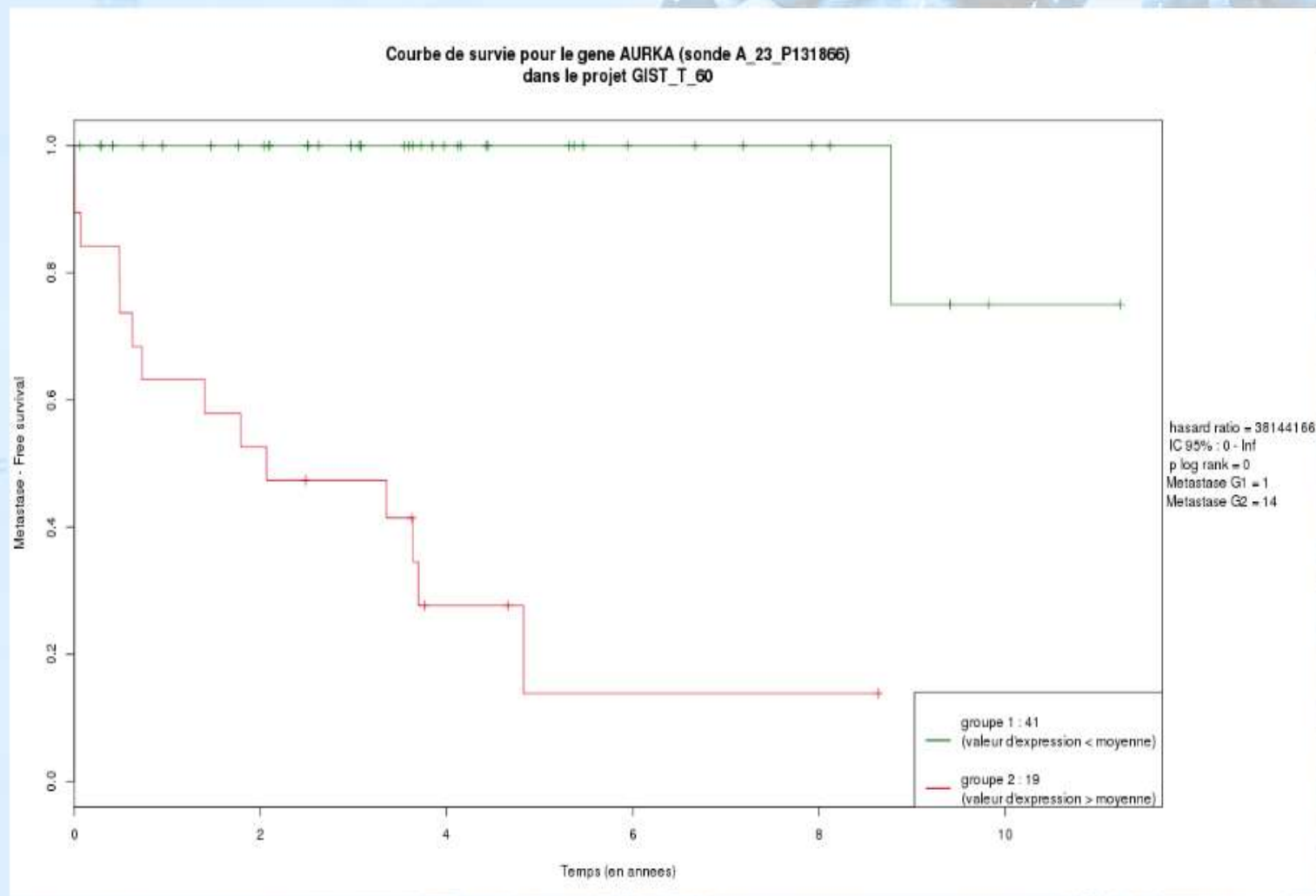
NOM DU GÈNE : aurora kinase A

LOCALISATION CHROMOSOMIQUE : chr20q13.2

EVENEMENT : Métastase

PROJET : GIST_T_60

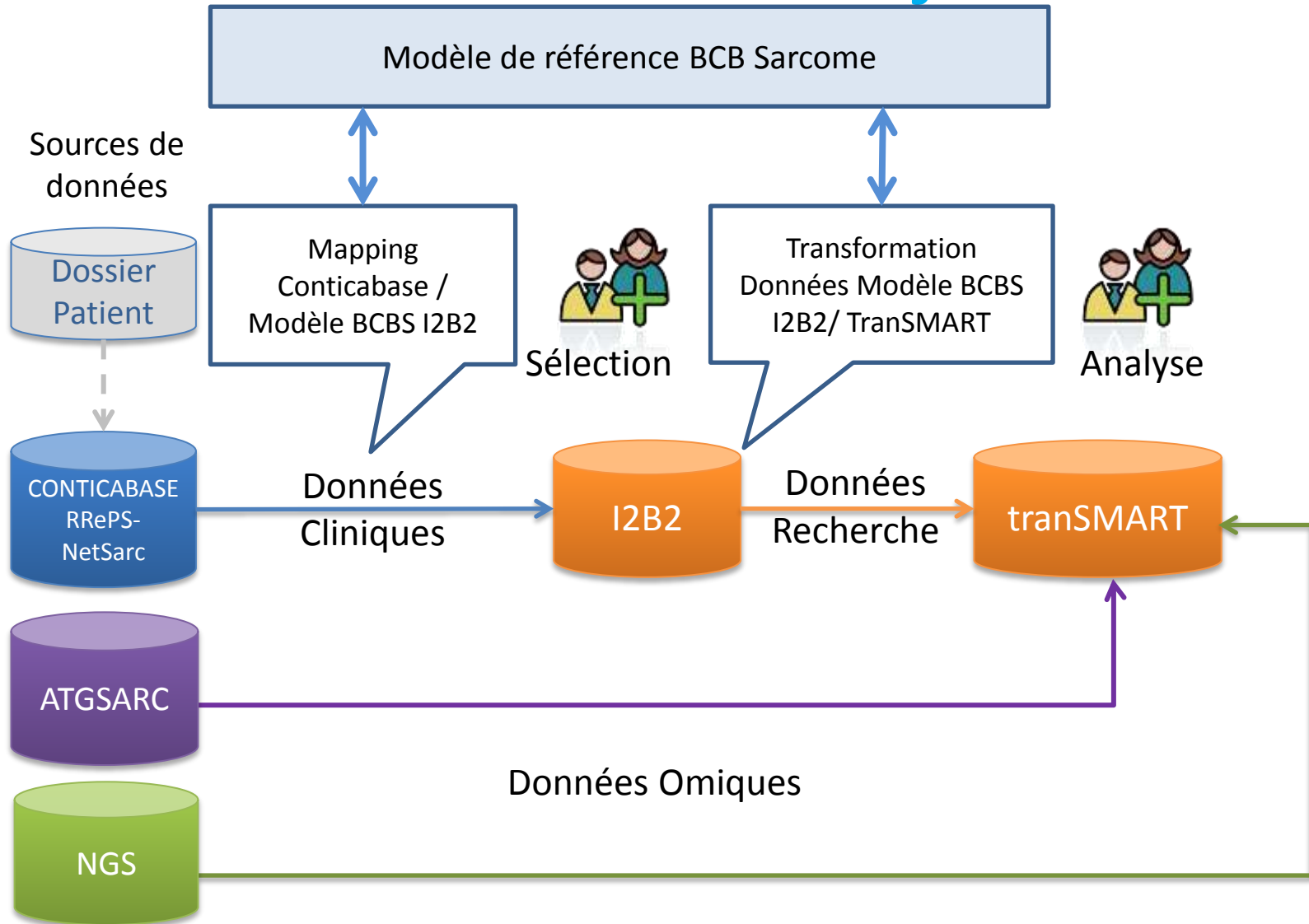
SONDE : Sonde avec l'IQR max



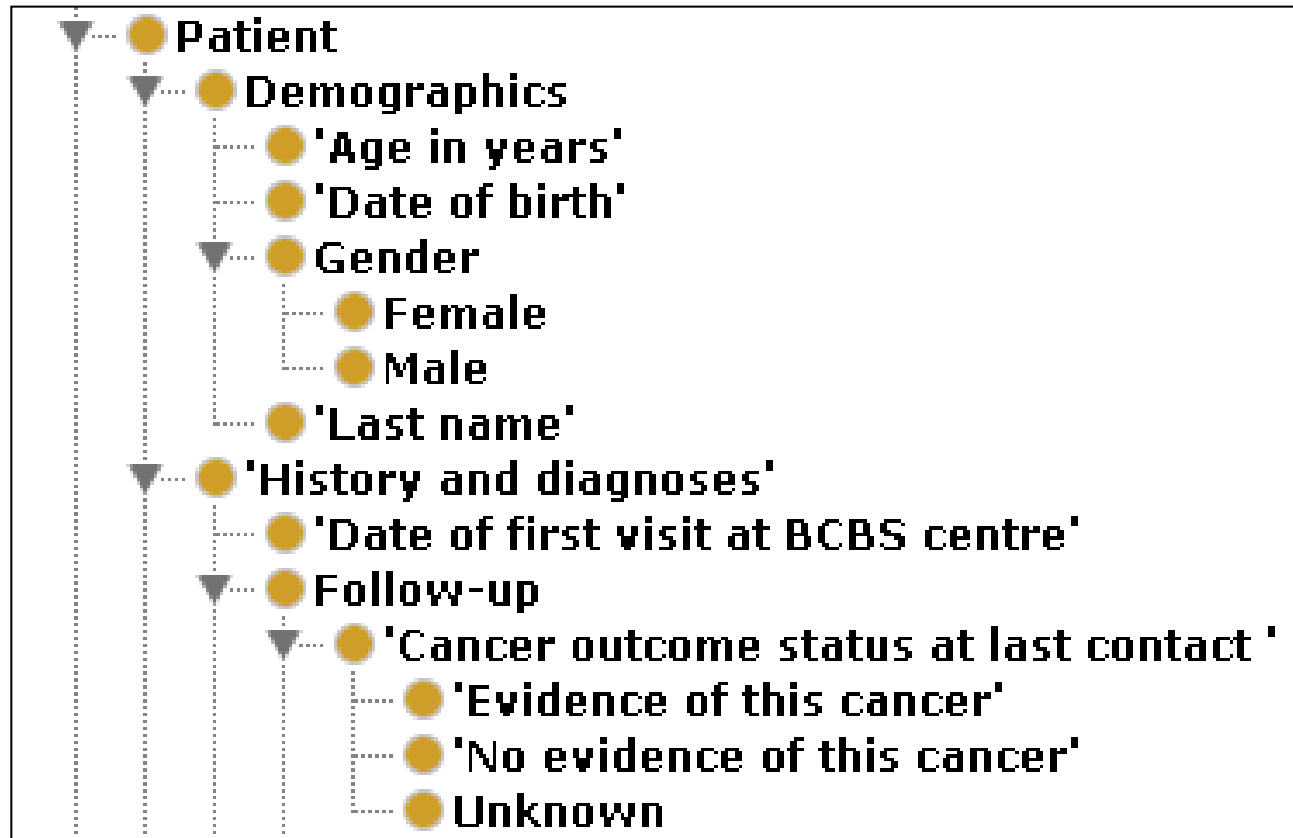
Sarcomes et données « omiques »

- Données génomiques (CGH), d'expression (transcriptome) et de séquençage massif (whole genome, RNA seq, exome seq)
- Importance pour :
 - la recherche (projets TCGA et ICGC)
 - La clinique (traitements ciblés)
- Nécessité d'intégrer ces données aux données phénotypiques et de fusionner des données de tumeurs différentes
- Données hétérogènes, interopérabilité

BCB Sarcomes Objectifs



Ontologie i2b2

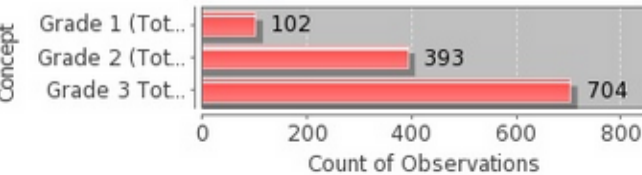


**Alignement avec des terminologies de référence UMLS
(SNOMED CT, LOINC, CIM 10, CIM-O-3, MEDRA)**

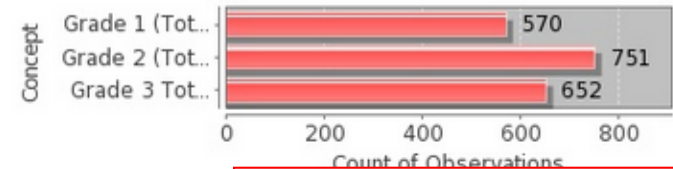
Etude de faisabilité Transmart/ Exemple de résultats

Analysis of ...PrimaryTumor\PathologicalData\GradeOfPrimaryTumour for subsets:

Subset 1



Subset 2

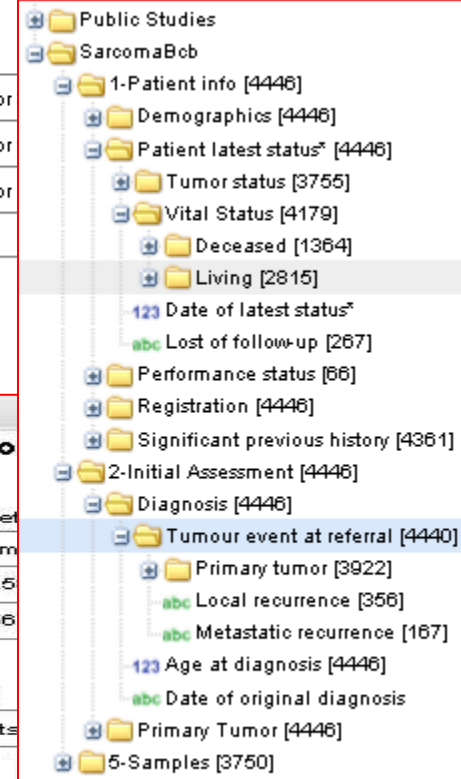


Category	Subset 1 (n)	Subset 1 (%n)
Grade 1 (Total score 2 or 3) [707]	102	8,5 %
Grade 2 (Total score 4 or 5) [1191]	393	32,8 %
Grade 3 Total score (6 or higher) [1423]	704	58,7 %
Total	1199	100 %

Category	Subset 2 (n)	Subset 2 (%n)
Grade 1 (Total score 2 or 3) [1140]	570	50,0 %
Grade 2 (Total score 4 or 5) [1501]	751	66,0 %
Grade 3 Total score (6 or higher) [1282]	652	57,9 %
Total	1140	100 %

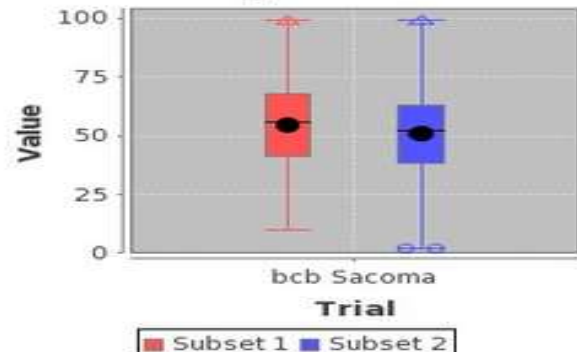
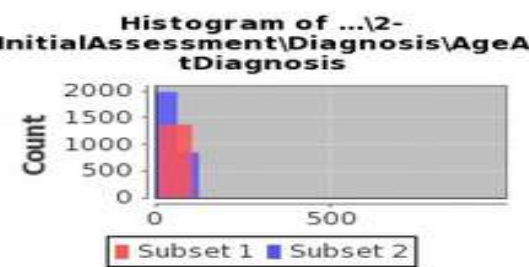
Chi-Squared: 266,99
p-value: 0,0000

The results are significant at a 95% confidence level.



Comparison: Advanced Workflow Results/Analysis Grid View Data Export Export Jobs

Analysis of ...2-InitialAssessment\Diagnosis\AgeAtDiagnosis for Comparison of ...2-InitialAssessment\Diagnosis\AgeAtDiagnosis



Subset	Value
bcb Sacoma	Mean: 54.5
	Median: 56
	IQR: 27
	SD: 30.31
Data Points	

The results are...

Etude de faisabilité Transmart/ Exemple de résultats

- Public Studies
- Sacoma Bcb
 - 1-Patient info [4446]
 - Demographics [4446]
 - End Points
 - Time With Out Metastasis
 - Patient latest status* [4446]
 - Performance status [66]
 - Registration [4446]
 - Significant previous history [4361]
 - Metastasis
 - 2-Initial Assessment [4446]
 - Diagnosis [4446]
 - Extension of tumor [366]
 - Primary Tumor [4446]
 - Clinical finding [4446]
 - Pathological Data [4446]
 - Centralized review [2128]
 - Differentiation [3210]
 - Grade Of Primary Tumour [3317]
 - Grade 1 (Total score 2 or 3) [707]
 - Grade 2 (Total score 4 or 5) [1191]
 - Grade 3 Total score (6 or higher) [1423]
 - Histotype [4446]
 - Tumor necrosis [3442]
 - Mitotic count per 10 HPF [3340]
 - Multifocal tumor [742]
 - Vascular embol - Present [182]
 - 5-Samples [3750]

Variable Selection

Time

Select time variable from the Data Set Explorer Tree and drag it into the box. For example, "Survival Time". This variable is required.

...TimeWithOutMetastasis

Category

Select a variable on which you would like to sort the cohort and drag it into the box. For example, "Cancer Stage". If this variable is continuous (ex. Age), then it should be "binned" using the option below. This variable is not required.

...VGrade1 TotalScore2Or3
 ...VGrade2 TotalScore4Or5
 ...VGrade3 TotalScore6OrHigher

Censoring Variable

Select the appropriate censoring variable and drag it into the box. For example, "Survival (Censor) -> Yes". This variable is not required.

...Metastasis

High Dimensional Data

Kaplan-Meier estimator

Binning Enable

Cox Regression Result

Number of Subjects	3318
Number of Events	1071
Likelihood ratio test	389.8 on 2 df, p=0
Wald test	302.8 on 2 df, p=0
Score (logrank) test	361.8 on 2 df, p=0

Subset	Cox Coefficient	Hazards Ratio	Lower Range of Hazards Ratio, 95%
UMLS_C1335914	1.1170	3.0556	2.375
UMLS_C1335915	1.9676	6.4728	5.099

Survival Curve Fitting Summary

Subset	Number of Subjects	Max Subjects	Subjects at Start	Number of
UMLS_C1335913	707	707	707	74
UMLS_C1335914	1190	1190	1190	333
UMLS_C1335915	1421	1421	1421	654

I2B2/Transmart - Objectifs

- Intégrer en temps réel les données omiques / NGS avec les données phénotypiques pour répondre aux besoins de la recherche et de la clinique (décision thérapeutique)
- Mettre en commun les données de la BCB Sarcomes avec d'autres bases sur mêmes types tumoraux ou autres
- Enjeu majeur pour le futur
- Nécessite mise en commun des moyens sur le plan international

Partenariat avec Merck Serono

- Préparation à l'arrivée d'un nouveau médicament (TH-302)
- Objectif principal de l'étude : identifier la population éligible au traitement par TH-302 = nombre de patients au stade avancé de leur maladie qui bénéficient d'une chimiothérapie
- Objectifs secondaires :
 - Incidence et types de sarcomes en France
 - Caractéristiques des patients avec un sarcome au diagnostic et traitements réalisés
 - Attitude thérapeutique adoptée par les médecins Français pour la prise en charge de ces patients

Partenariat avec Merck Serono

- Mise en place d'un comité scientifique de l'étude
- Rédaction d'un plan d'analyses statistiques
- Etude réalisée par l'équipe BCB Sarcomes
- Rédaction d'un rapport détaillé d'étude

Réalisation pratique de l'étude

- Trois bases seront utilisées :
 - RRePS pour l'incidence et les caractéristiques générales de la population « sarcomes » en France
 - Conticabase et NetSarc pour patients en phase avancée avec détails sur les caractéristiques des patients, traitements utilisés, chimiothérapies....
- Choix d'une population relativement récente mais avec un minimum de recul (2012/2013)
 - RRePS : 8754 patients (5209 sarcomes incidents)
 - Conticabase : 1034 patients sarcomes incidents
 - NetSarc : 10136 patients (4587 sarcomes incidents)



▶ Query (unsaved)

▶ Summary (total=411)

▶ Patient list

▼ Patient

Centre : Bergonié

File number : IB-2012002005

Birth date : 14/11/1955

Sex : Female

[Tags](#)

Structure

Overview

Chemotherapy line

Chemotherapy line #96119

▼ Patient IB-2012002005

▼ Primary tumour 1

▼ Sample II193

▼ Paraffin

Immuno-Histochemistry

Frozen tissue

▼ Metastasis 1

Chemotherapy line 1

Chemotherapy line 2

Chemotherapy line 3

Chemotherapy line 4

🔍 Date of first cycle 07/06/2012

🔍 Performance status 1

🔍 Best RECIST Response chemo *Stable disease*

🔍 Drugs *Gemcitabine, Sirolimus*

🔍 Progression chemo *Yes (2013-01-01)*

🔍 Clinical trial *No*

Partenariat avec Merck Serono

Suite possible

- Collecte de données concernant l'efficacité et effets secondaires du TH-302 en « vie réelle » en France
- Réseau national NetSarc de prise en charge des patients avec organisation pour la collecte des données

Réseau clinique NetSarc



Partenariat public-privé

Intérêts

- Utilisation des données collectées
- Répond à des besoins complémentaires
- Permet d'améliorer la base
- Source de financement

Partenariat public-privé

Difficultés

- Identifier les industriels intéressés
- Problème des contrats
- Comment définir le financement ?
- Organisation en réseau
- Règles de fonctionnement définies

MERCI à l'équipe BCB Sarcomes

S. Mathoulin-Pélissier

F. Ducimetière

A. Giraud

T. Gaudin

A. Malfilatre

M. Jean-Denis

N. Mesli

JB. Courrèges

C. Chemin

S. Albert

J. Berchoud

.....

BCB-SARCOMES



Pr. Jean-Michel COINDRE
PU-PH, University Bordeaux, INSERM
U916, Pathology Institut Bergonié



Pr. Simone MATHOULIN-PELISSIER
PU-PH, University Bordeaux, ISPED,
Inserm CIC 1404, Clinical Research
Unit Bergonié

j.coindre@bordeaux.univcancer.fr

OVERVIEW

AT A GLANCE

- > Oncology
- > Sarcomas Patients, including Gastro Intestinal Stromal Tumor (GIST) and desmoid tumors
- > Coordinated by Pr. Coindre and Pr. Mathoulin-Pelissier
- > University Bordeaux Sponsorship
- > Funded by INCa

KEY FACTS & FIGURES

- > Status: Inclusion ongoing
- > Integration and inter-operability of 3 major existing databases in the field:
 - >> Coticabase, 13 600 patients
 - >> RRePS, 17 000 patients
 - >> NetSarc, 19 000 patients
- > 90% of approximately 4-5000 new cases per year in France will be part of BCB-Sarcomas Recruitment through French Sarcoma Group (in existence for > 15 years)
- > Extensive annotated Biobank
- > Linkage with FRANCIM registry

BCB-Sarcomes is designed as a nation-wide comprehensive multidisciplinary epidemiological, clinical, biobank, pathological and translational research platform.

The major objectives are:

- >> Better understanding of biology in order to improve diagnosis and prognosis and set-up new treatments
- >> Improvement of medical practices and patient's management
- >> Evaluation of potential environmental and socio-economic factors in the development of these tumors

Sarcomas include a large variety of rare mesenchymal cancers, whose incidence and biology is still poorly understood.

Part of BCB-Sarcomes, the Coticabase contains data on 13 000 patients with annotated frozen tissue for 7000 tumors. It represents an important resource for research on these important cancers.

Translational Research Clinical Development Outcomes Research



Positioning

- > Given sarcoma rarity as a group, but even more as individual entities, research and clinical trials in specific histological and molecular subtypes of sarcoma can only be performed through integrated clinical networks, centres of clinical excellence, supported by translational research.
- > BCB Sarcomes provides for an integrated platform of three key databases led by reference national networks of investigators, associated to a comprehensive state-of-the-art Biobank.
- > The project is well connected with EU FP-7 initiatives such as CoticabNet and EURDSARC.
- > Link with FRANCIM Cancer registries.
- > Successful track-record of collaboration with industry..