



Détection des mutations de MET Δ 14 dans les cancers bronchiques non à petites cellules en routine clinique : étude ancillaire MUTMET.amm

Dr Simon Baldacci

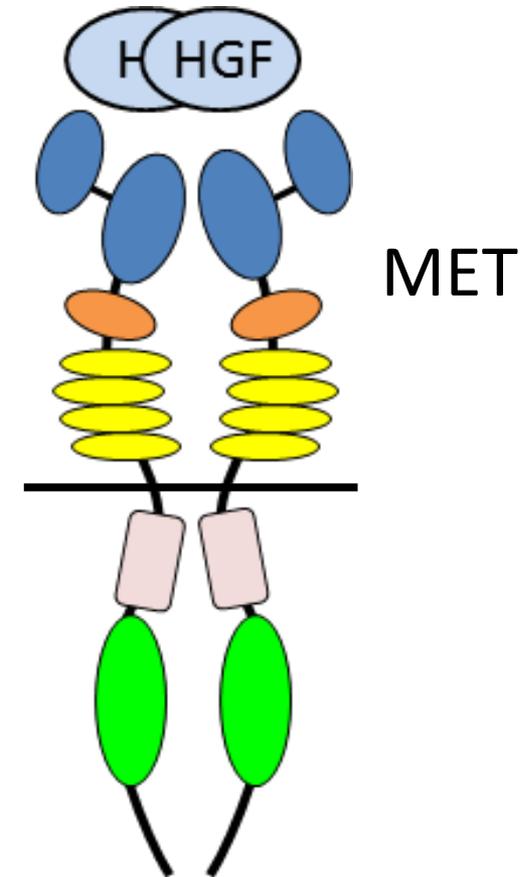
Pneumologie et Oncologie Thoracique CHRU de Lille

Prix Alain Depierre

29 septembre 2016

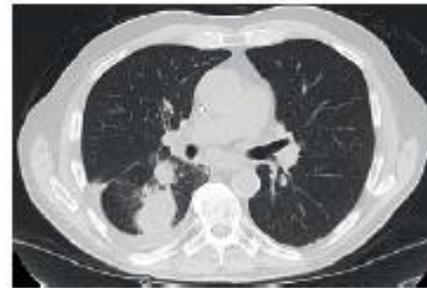
Mutations MET $\Delta 14$

- MET récepteur tyrosine kinase dérégulé dans de nombreux cancers : amplifications, mutations, sécrétion de son ligand l'HGF
- Mise en évidence en 2014 des mutations MET $\Delta 14$ dans les adénocarcinomes bronchiques
- Mutations MET $\Delta 14$: 2,7% des CBNPC

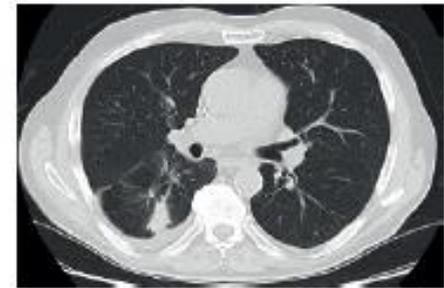


Mutations MET $\Delta 14$

- Réponse aux inhibiteurs de MET chez des patients avec un CBNPC MET $\Delta 14$
- Essais en cours (capmatinib, crizotinib)
- Demande de l'INCa : recherche des mutations MET $\Delta 14$ (programme AcSé)



Baseline



4-week follow-up crizotinib



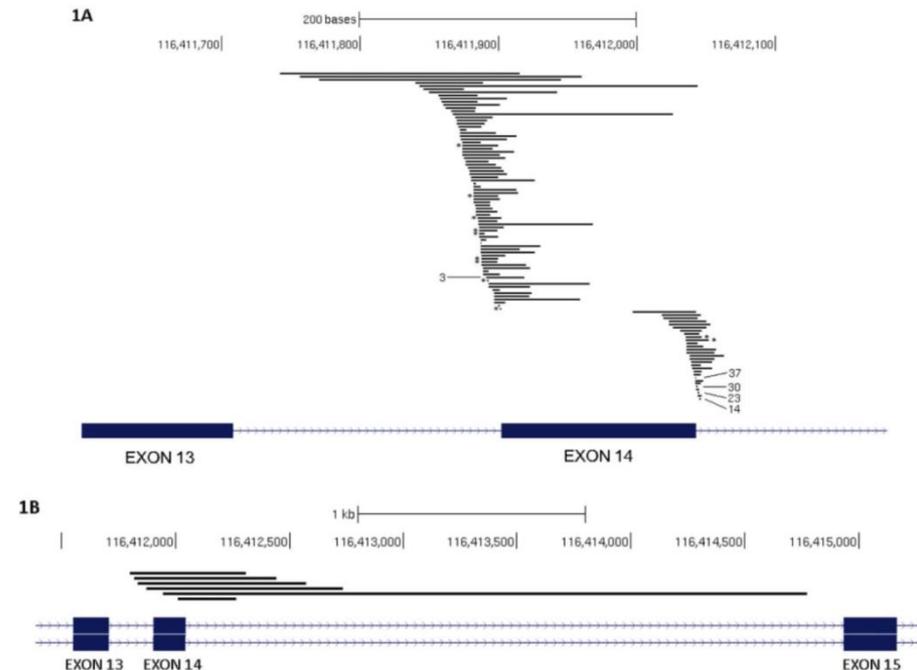
Baseline



6-week follow-up crizotinib

Problématique des mutations MET $\Delta 14$

- Particularité des mutations MET $\Delta 14$:
 - Introniques
 - Grande diversité (>160 altérations différentes)
- Détectées *via* des approches complexes non applicables en routine clinique
- Seules les substitutions 5' sont couvertes par le panel NGS commercial "Colon and Lung-v2"
- Pas de test de présélection des patients



Etude MUTMET.amm : Objectif

Optimiser l'identification des tumeurs porteuses d'une mutation MET Δ 14 pour la routine clinique

1. Optimisation de la recherche des mutations Δ 14 sur l'ADN tumoral
2. Confirmation de la perte de l'exon 14 par analyse de l'ARN tumoral

Etude MUTMET.amm : Objectif

Optimiser l'identification des tumeurs porteuses d'une mutation MET Δ 14 pour la routine clinique

1. Optimisation de la recherche des mutations Δ 14 sur l'ADN tumoral



- Design de nouveaux amplicons à partir du panel « colon and lung » pour détecter à la fois les substitutions en 5' et en 3' de l'exon 14
- Mise au point de l'analyse de fragments pour détecter les délétions



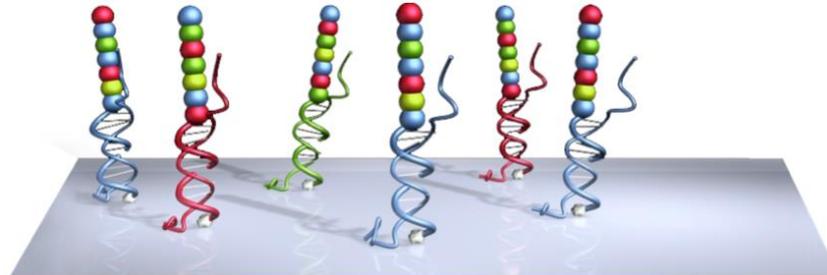
Détection de 95% des mutations MET Δ 14

Etude MUTMET.amm : Objectif

Optimiser l'identification des tumeurs porteuses d'une mutation MET $\Delta 14$ pour la routine clinique

2. Confirmation de la perte de l'exon 14 par analyse de l'ARN tumoral

- Extraction des ARNm sur prélèvements FFPE
- Détection perte de l'exon 14 au niveau de l'ARNm de MET via la technologie nCounter Nanostring

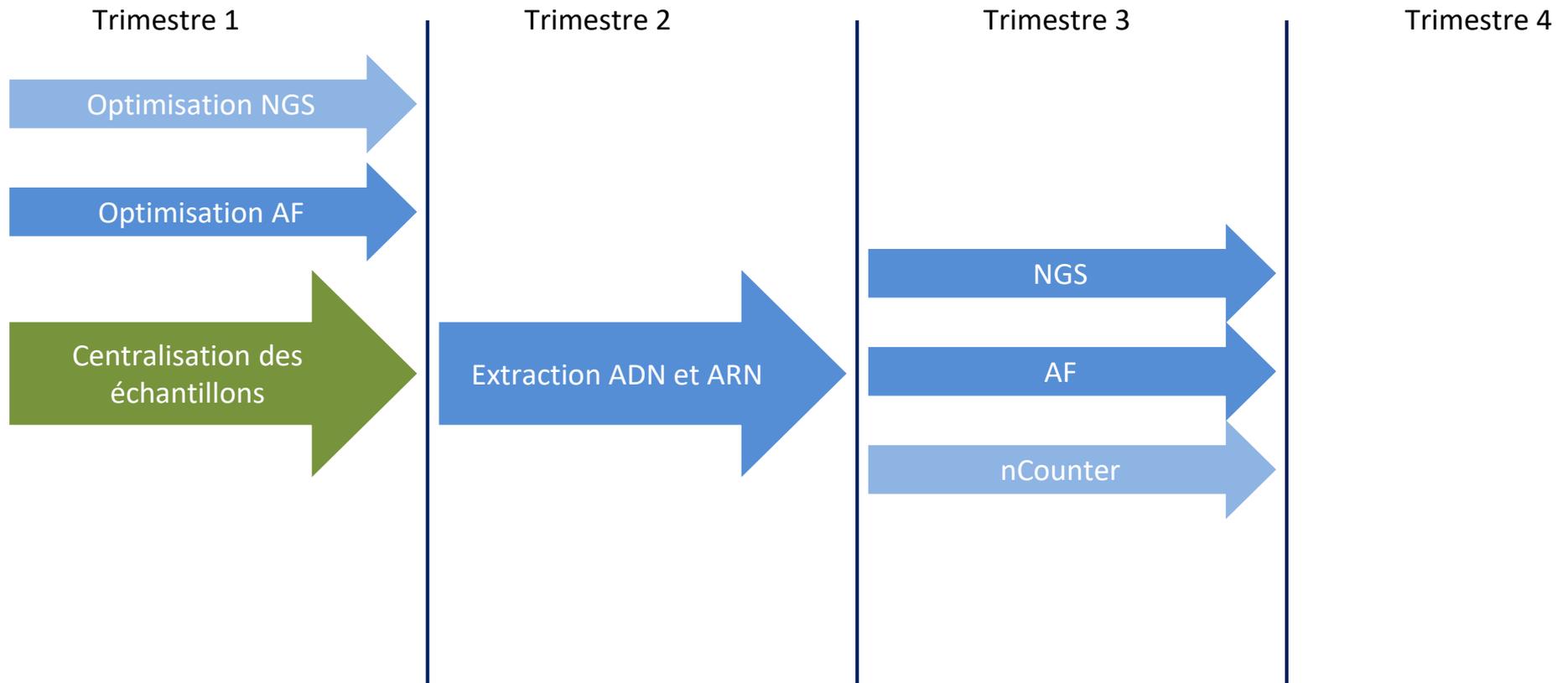


Etude MUTMET.amm : échantillons tumoraux

- **Contrôles positifs** : lignées cellulaires MET Δ 14 (Hs746T et H596)
- **Contrôles négatifs** : lignées cellulaires exprimant MET sans mutation Δ 14 (HCC827 et A549)
- **Cohorte de mise au point** : 20 tumeurs avec forte expression de MET (IHC3+), Institut de Pathologie, CHRU Lille
- **Cohorte de validation** : 74 tumeurs IHC MET 3+ issues de la cohorte IFCT predict.amm

Etude MUTMET.amm : calendrier

- Plateforme de génomique Université de Lille (Dr Figeac)
- Service anatomopathologie CHRU Lille (Pr Copin)
- Plateforme de biologie moléculaire CHRU Lille (Dr Escande)



Etude MUTMET.amm : résultats attendus

- Identification de 15 à 20 patients avec mutations MET Δ 14
- Vérification de la perte de l'exon 14 au niveau ARN pour chacune des mutations MET Δ 14 détectées
- Description des caractéristiques cliniques et moléculaires des patients MET Δ 14 de la cohorte predict.amm

Remerciements

- Conseil scientifique de l'IFCT
- Pr Alexis Cortot, Service pneumologie et oncologie thoracique du CHRU de Lille
- Pr Marie-Christine Copin, Service de d'anatomopathologie du CHRU de Lille
- Dr Fabienne Escande, Plateforme de biologie moléculaire du CHRU de Lille
- Dr Martin Figeac, Plateforme de génomique de l'Université de Lille
- Dr David Tulasne, Equipe signal UMR 8161