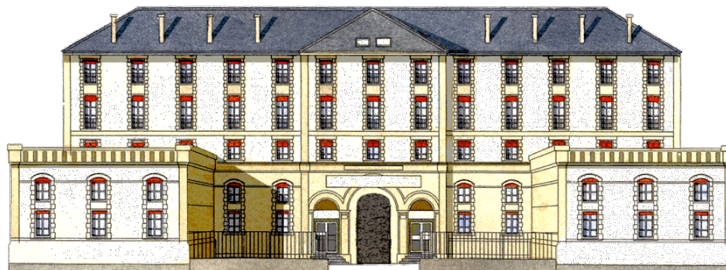


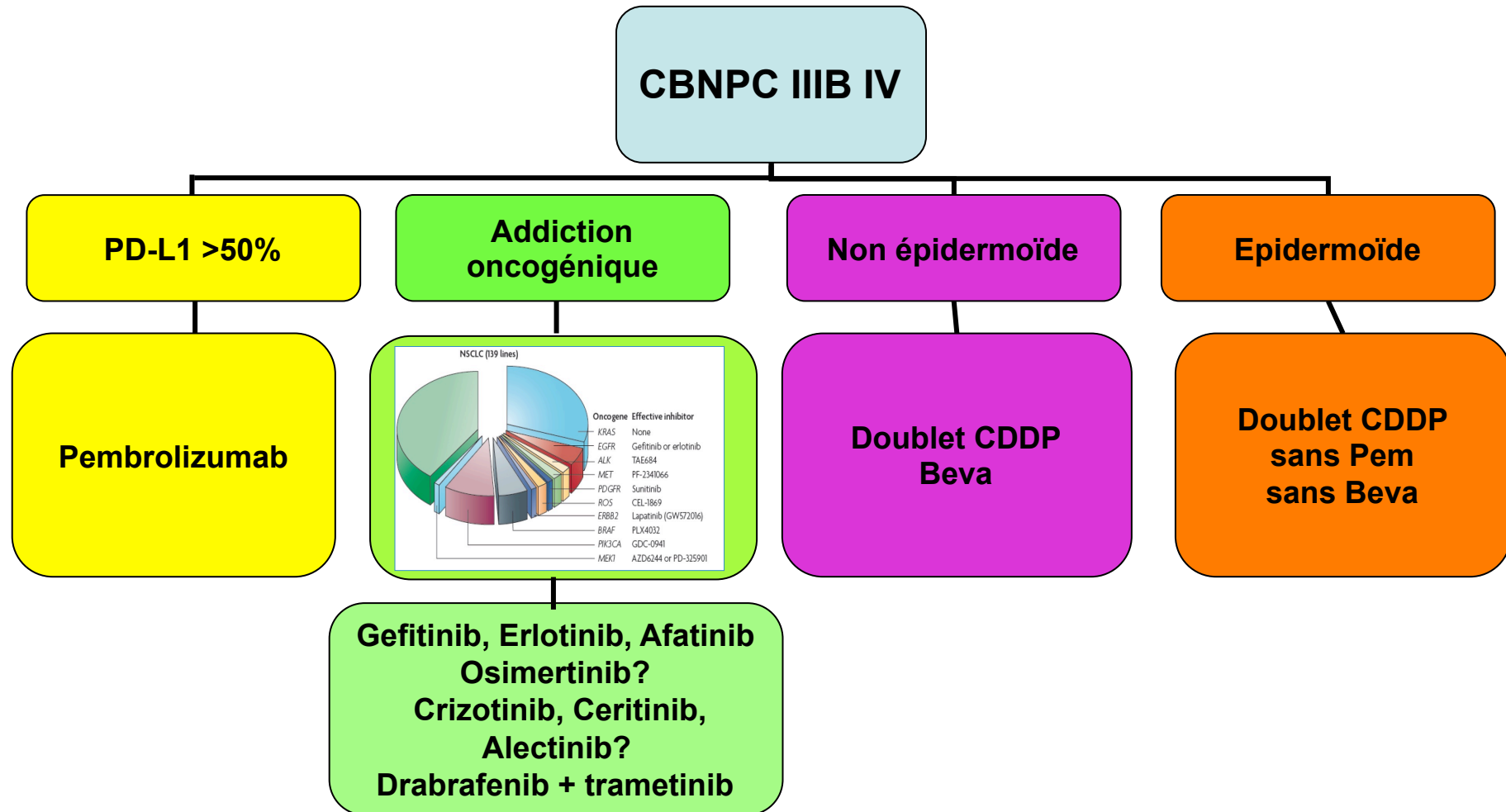
Altérations moléculaires anciennes et émergentes : quand les rechercher ?

Marie Wislez

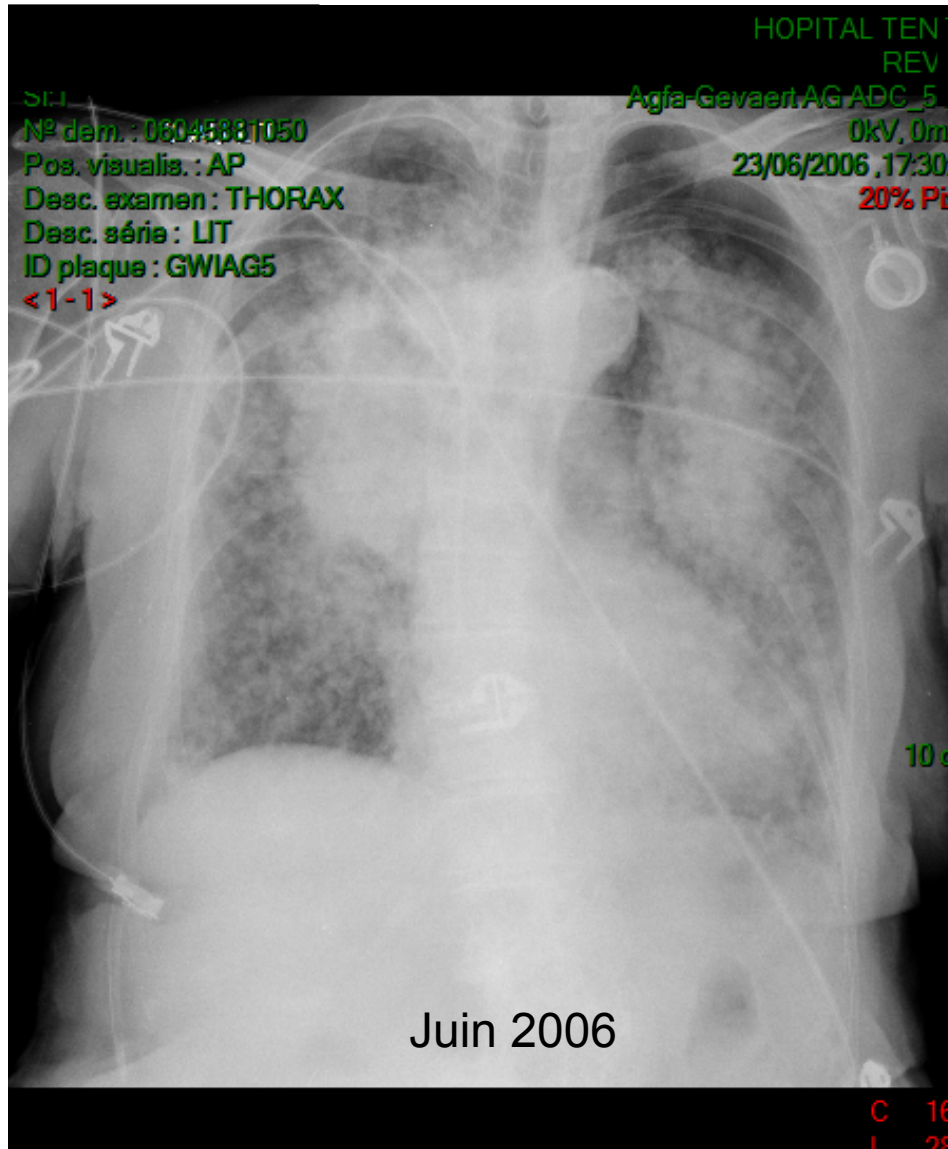
Service de Pneumologie
Equipe de Recherche 2 GRC n°4
Hôpital Tenon, AP-HP
Université Paris VI



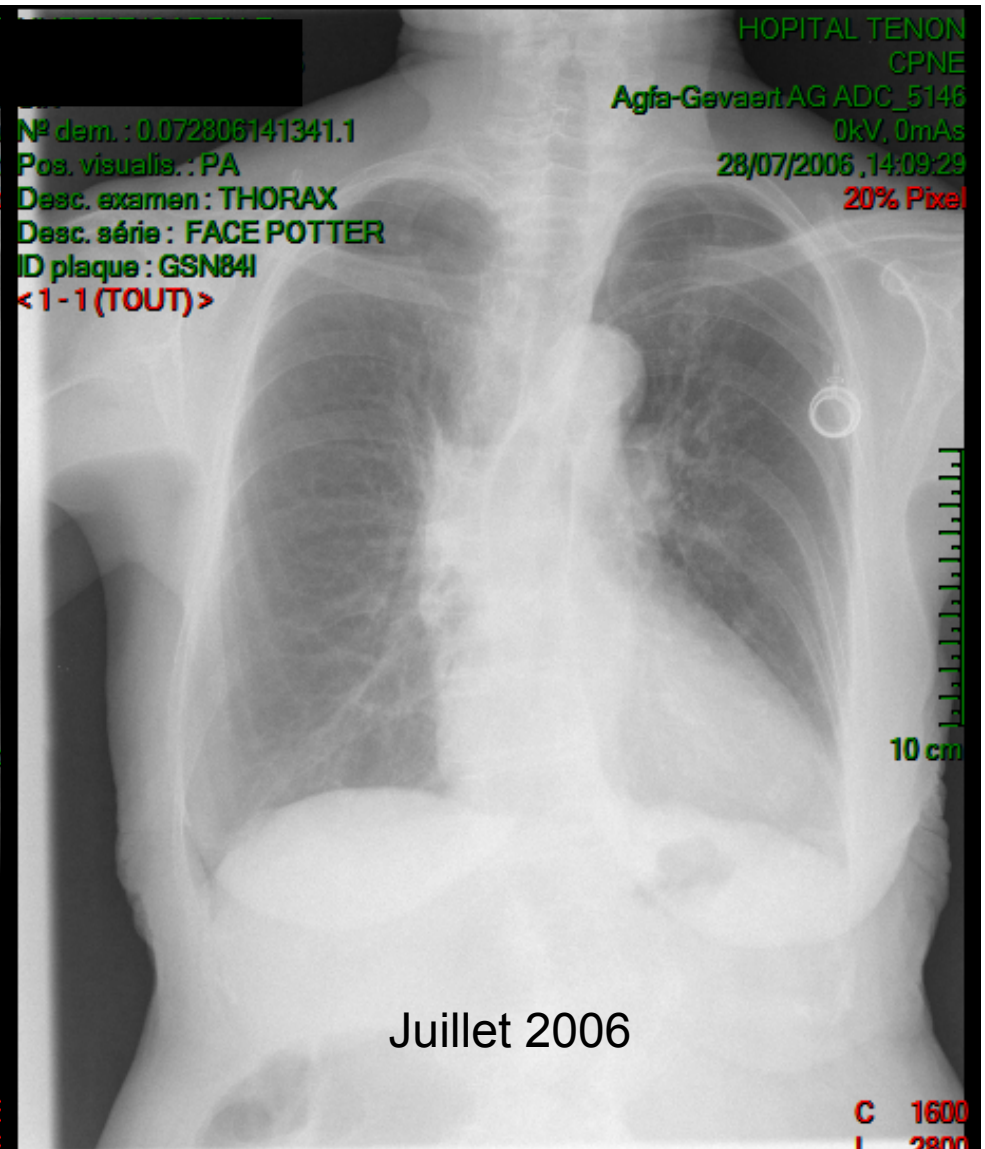
Stratégie thérapeutique des CBNPC métastatiques



L'addiction oncogénique *en pratique clinique*

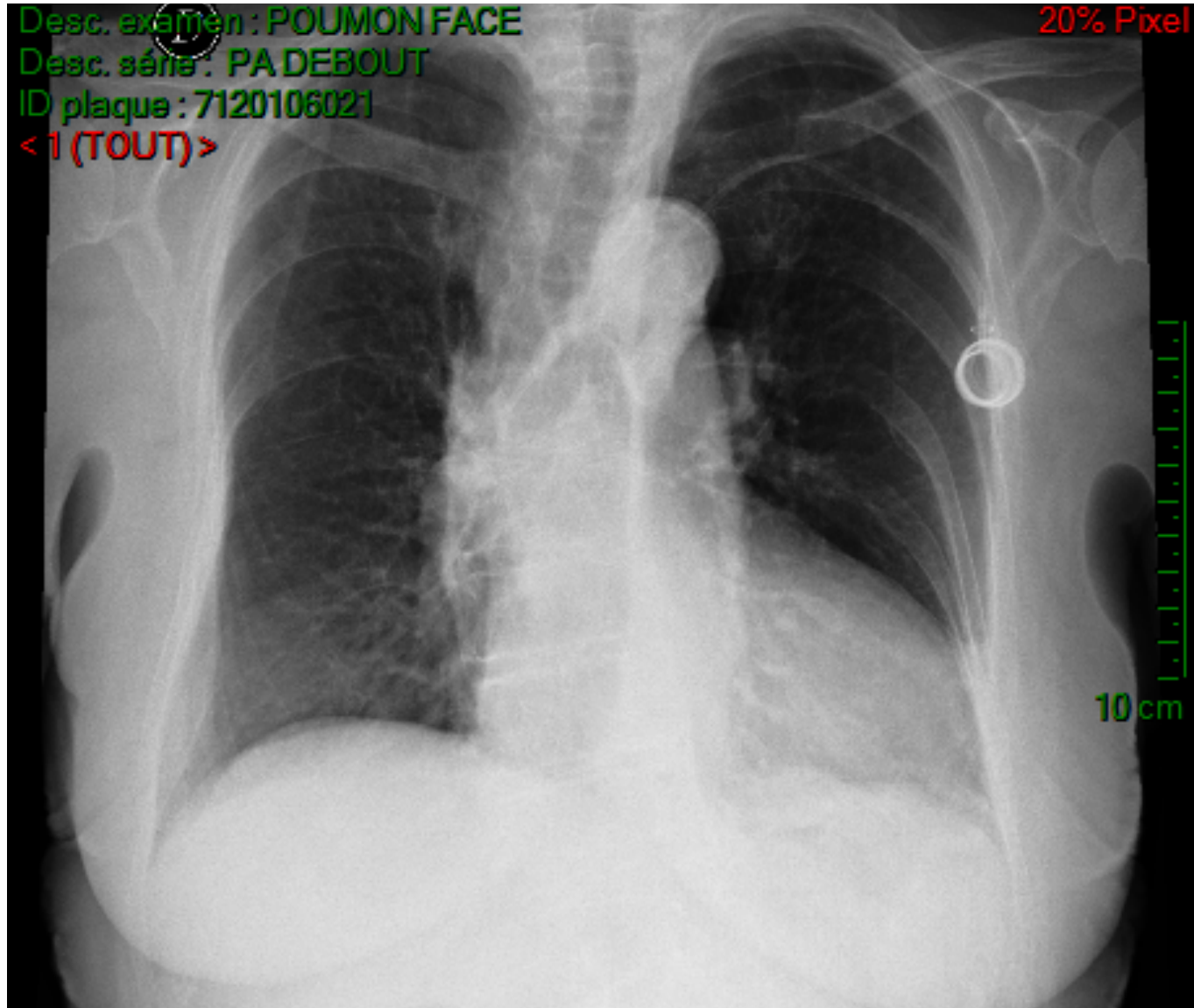


Juin 2006



Juillet 2006

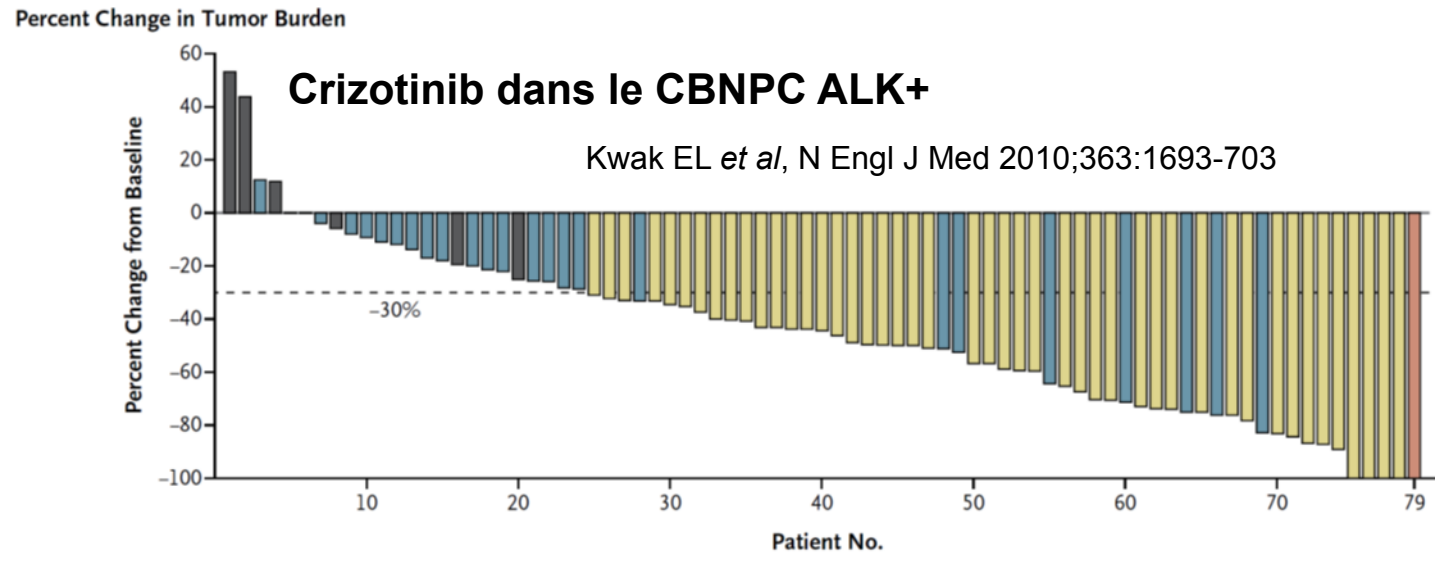
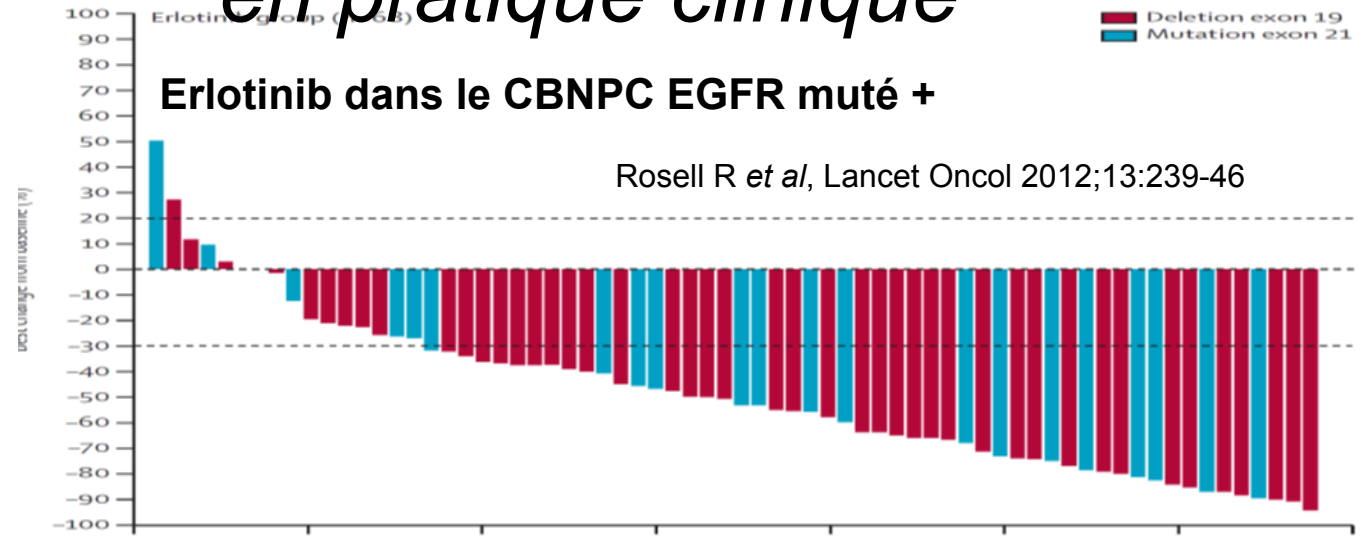
L'addiction oncogénique *en pratique clinique*



2013

98 ans,
réponse complète

L'addiction oncogénique *en pratique clinique*



L'addiction oncogénique

amélioration du pronostic

Targeted therapy
ALK



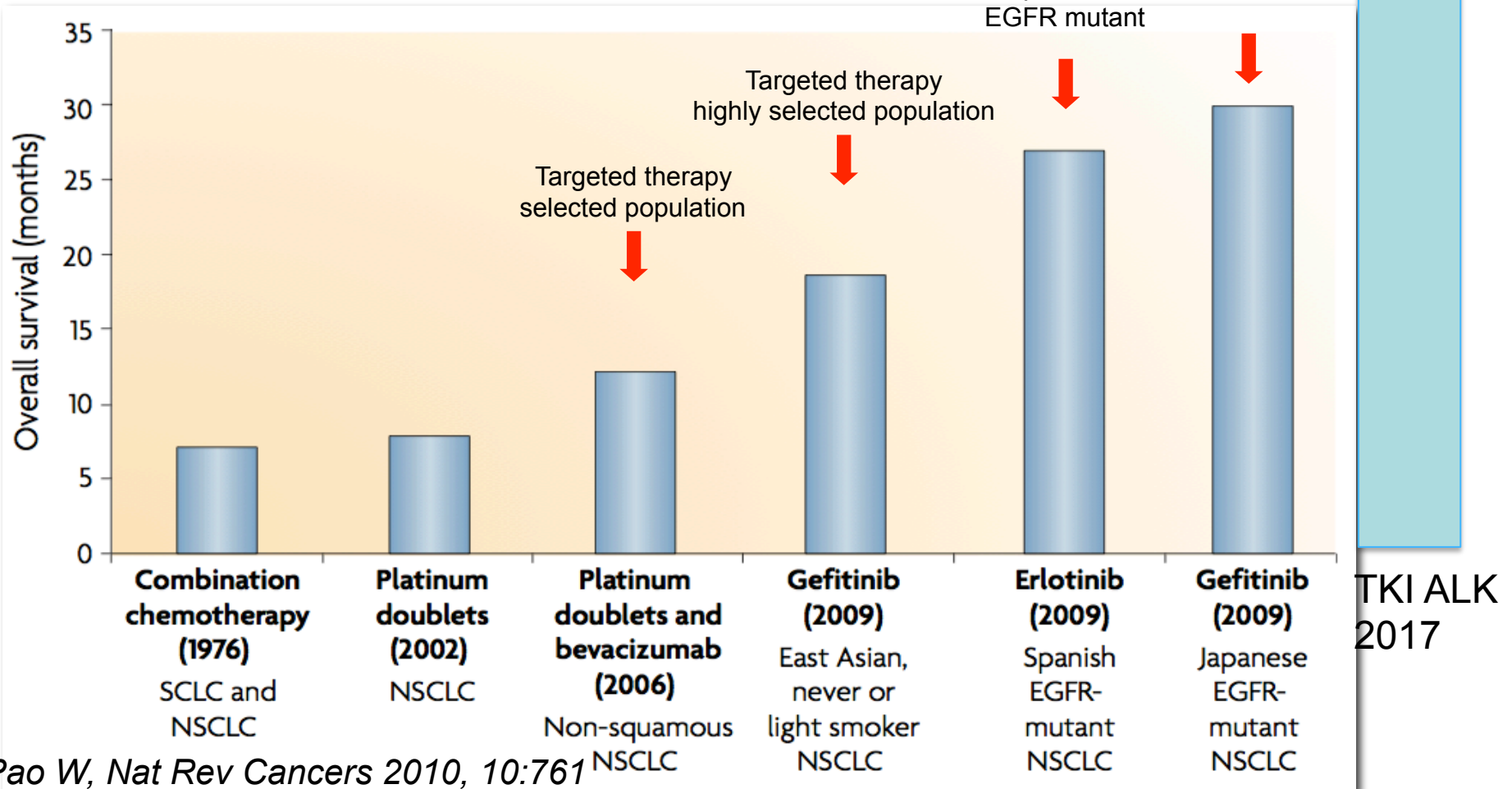
84

Targeted therapy
EGFR mutant

European cohort
EGFR mutant

Targeted therapy
highly selected population

Targeted therapy
selected population



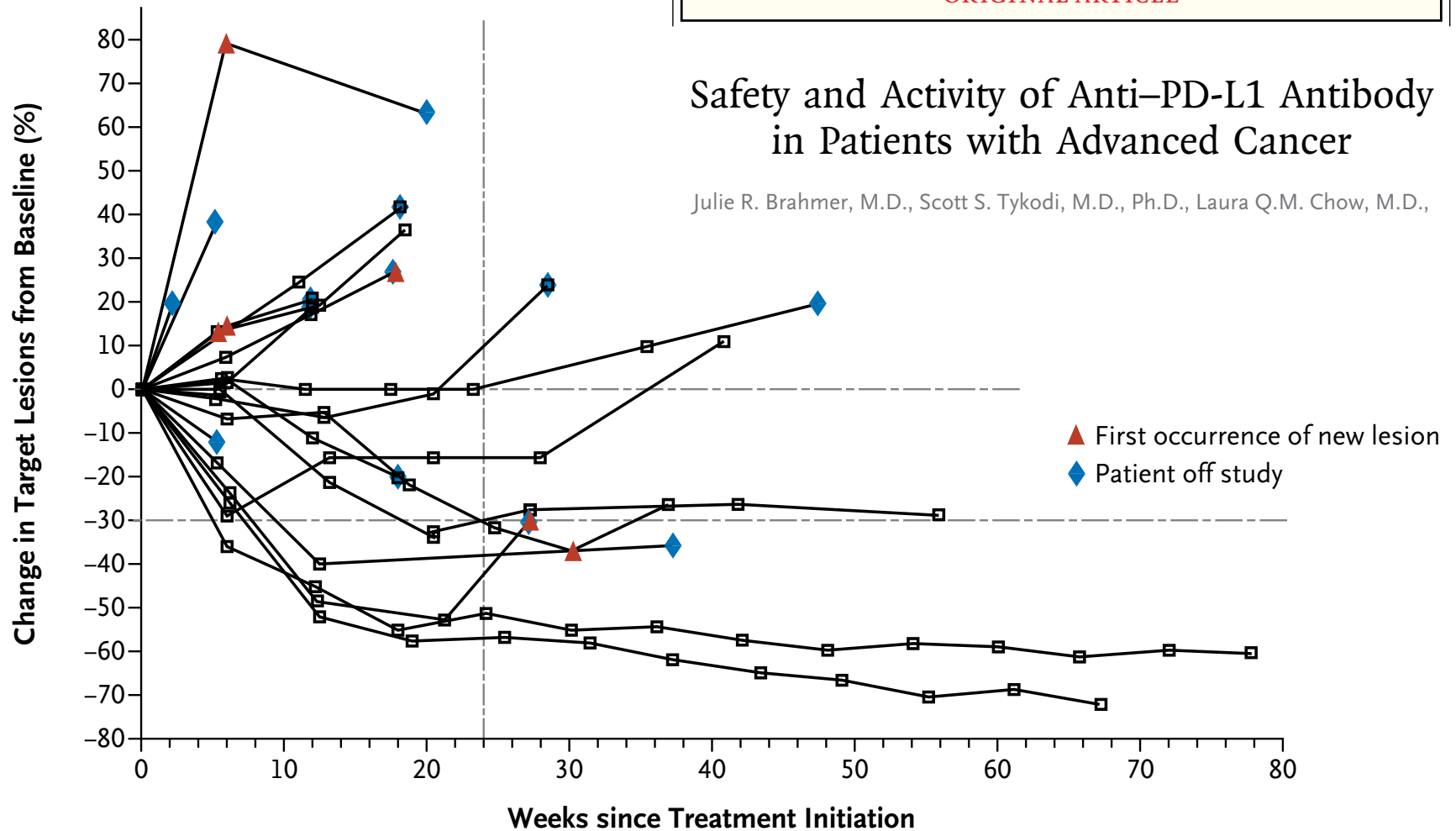
L'immunothérapie

durée de la réponse

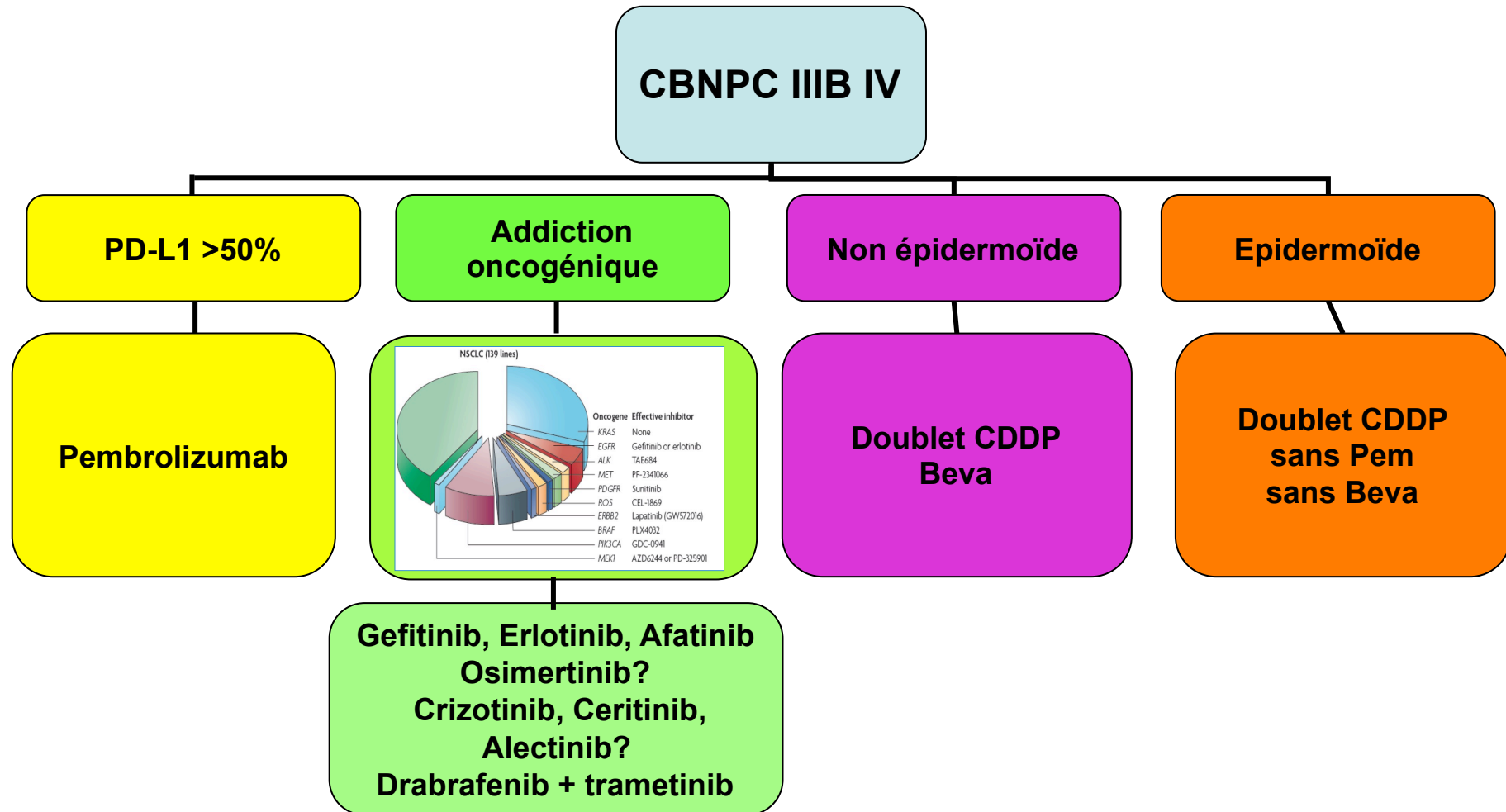
ORIGINAL ARTICLE

Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer

Julie R. Brahmer, M.D., Scott S. Tykodi, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D.,

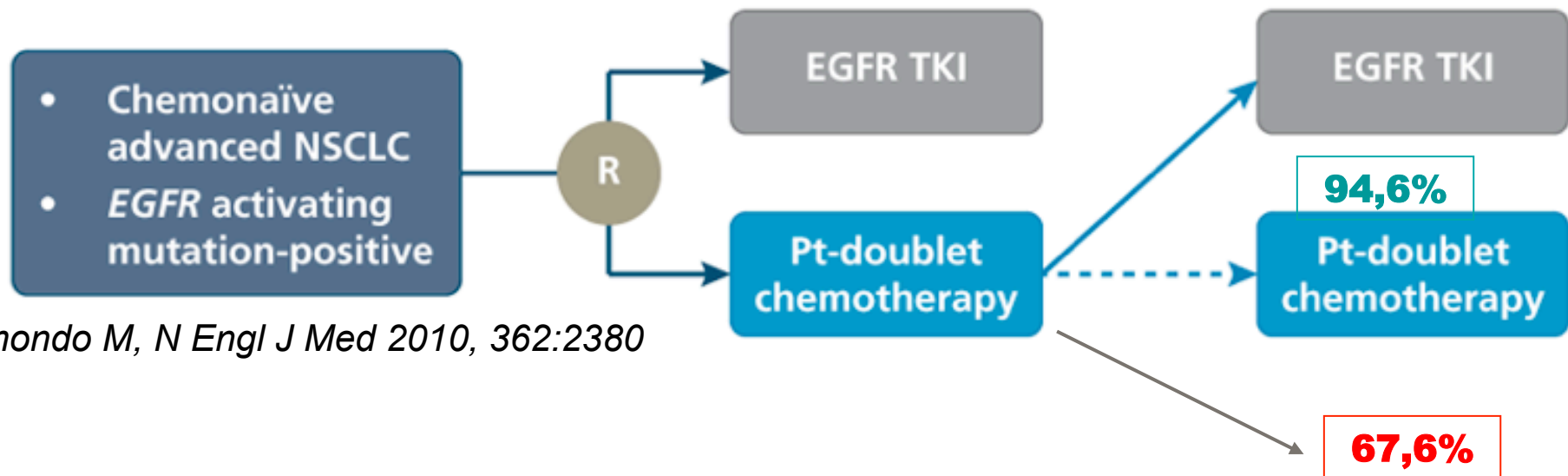


Stratégie thérapeutique des CBNPC métastatiques



Quand rechercher les altérations moléculaires? dès la 1^{ière} ligne

- High degree of **crossover** to second-line EGFR TKI from CT arm dilutes the PFS benefit of the first-line EGFR TKI arm
 - Unlikely to observe an overall survival benefit



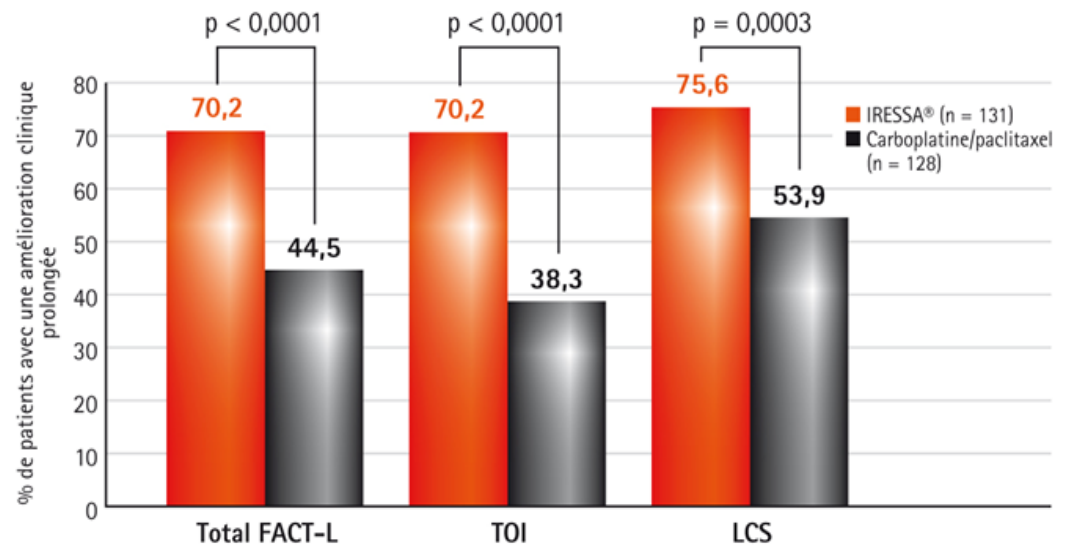
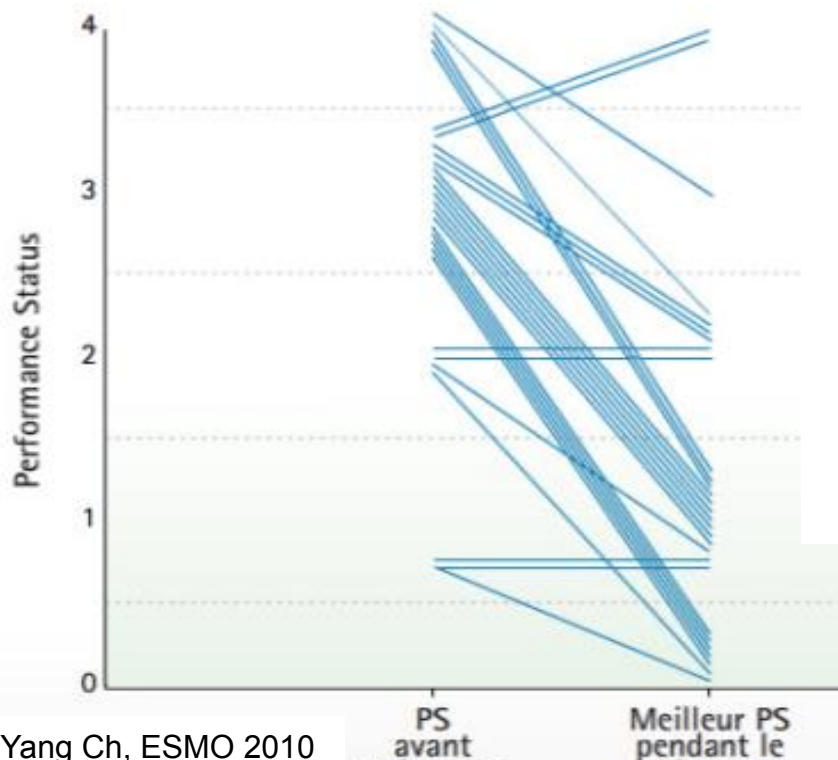
TKI ou CDDP en 1^{ière} ligne ?
pas de bénéfice de survie globale

Quand rechercher les altérations moléculaires? dès la *1^{ère} ligne*



TKI ou CDDP en *1^{ère} ligne* ?
effets secondaires et comorbidités

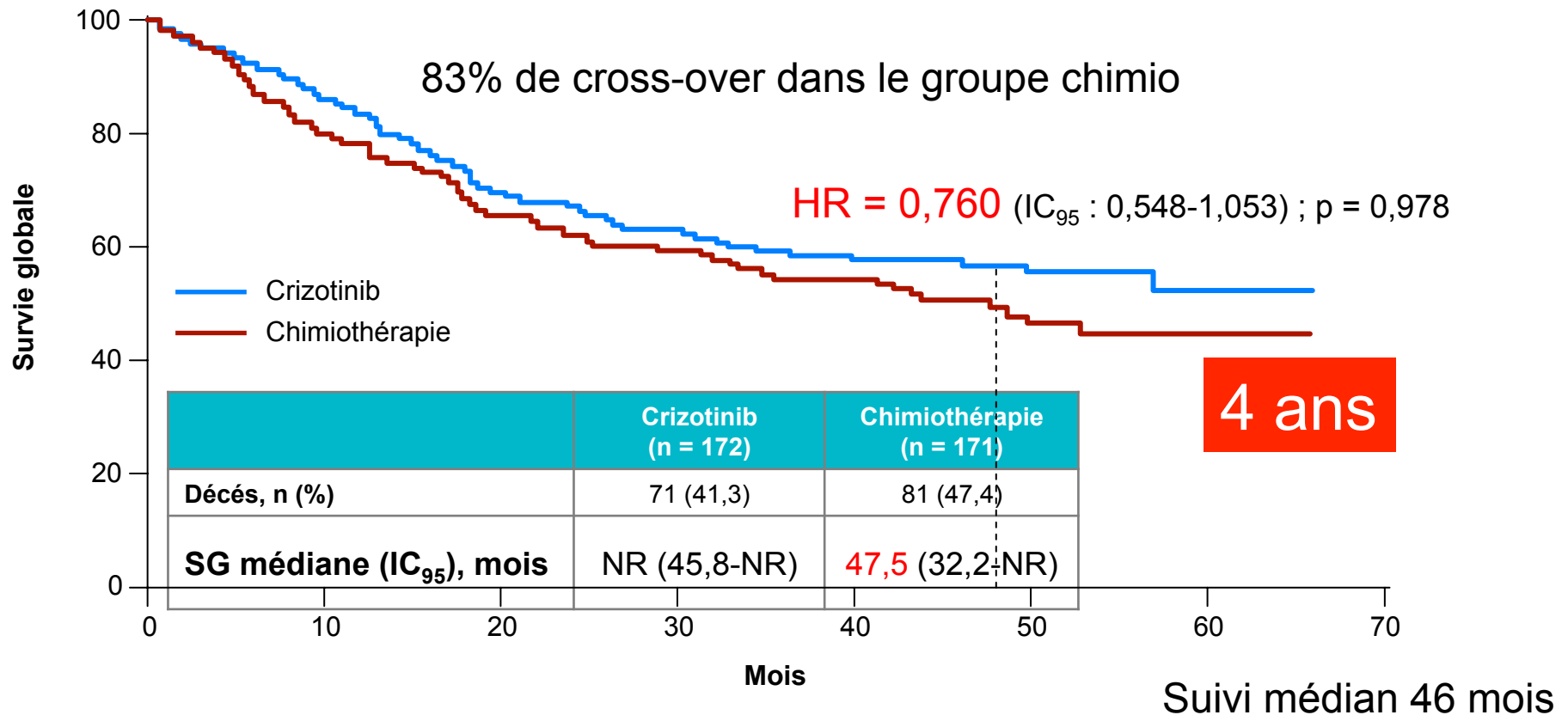
Quand rechercher les altérations moléculaires? dès la 1^{ère} ligne



PS 3-4 EGFR mutés

TKI ou CDDP en 1^{ère} ligne ?
état général et qualité de vie

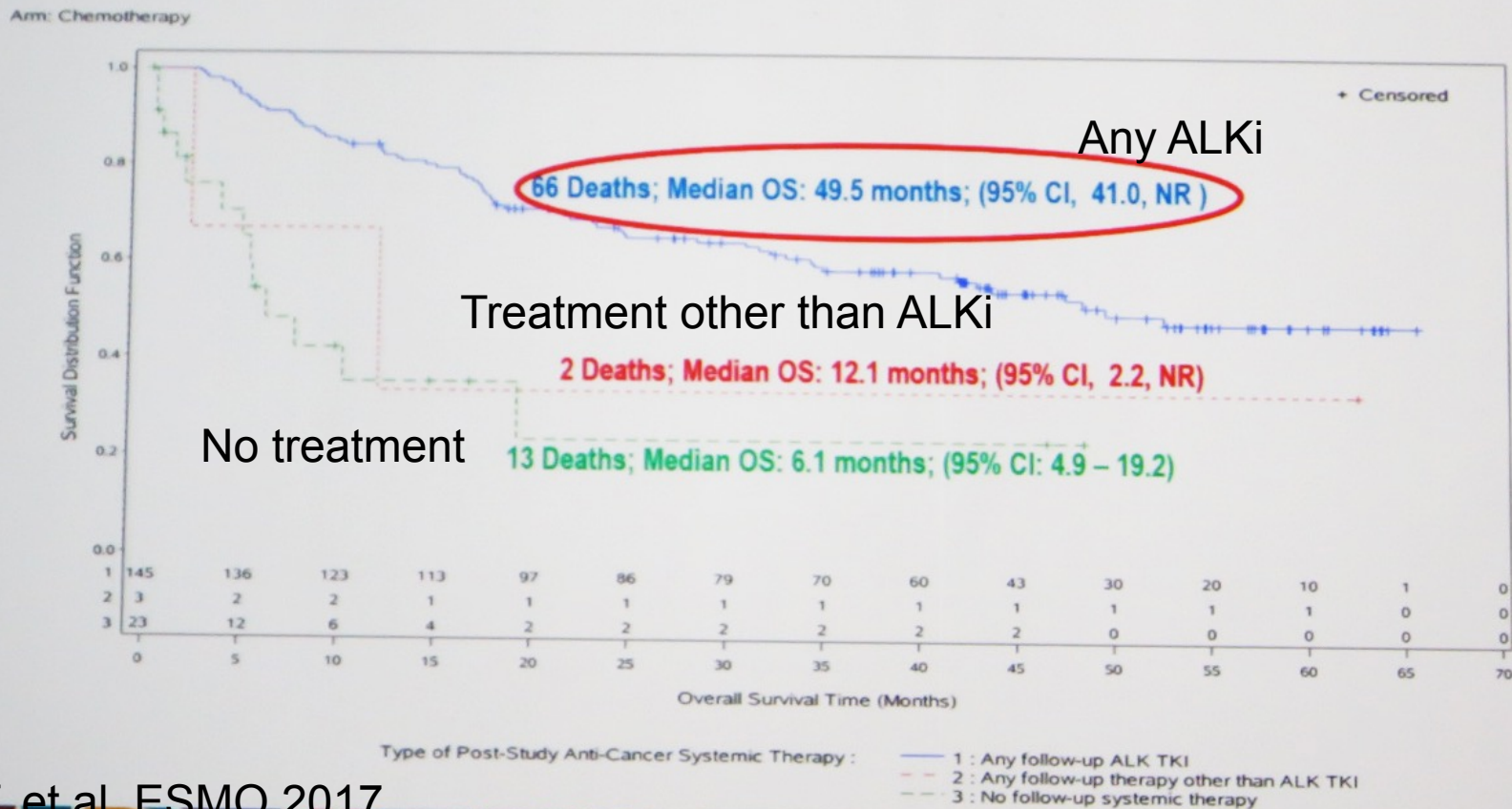
Quand rechercher les altérations moléculaires? dès la 1^{ère} ligne



PROFIL 1014 : analyse finale de la survie globale

Quand rechercher les altérations moléculaires? dès la 1^{ière} ligne

Impact on OS of Subsequent ALK TKI, Other Than ALK TKI or No Treatment After Randomized Phase of Study: Chemotherapy Arm

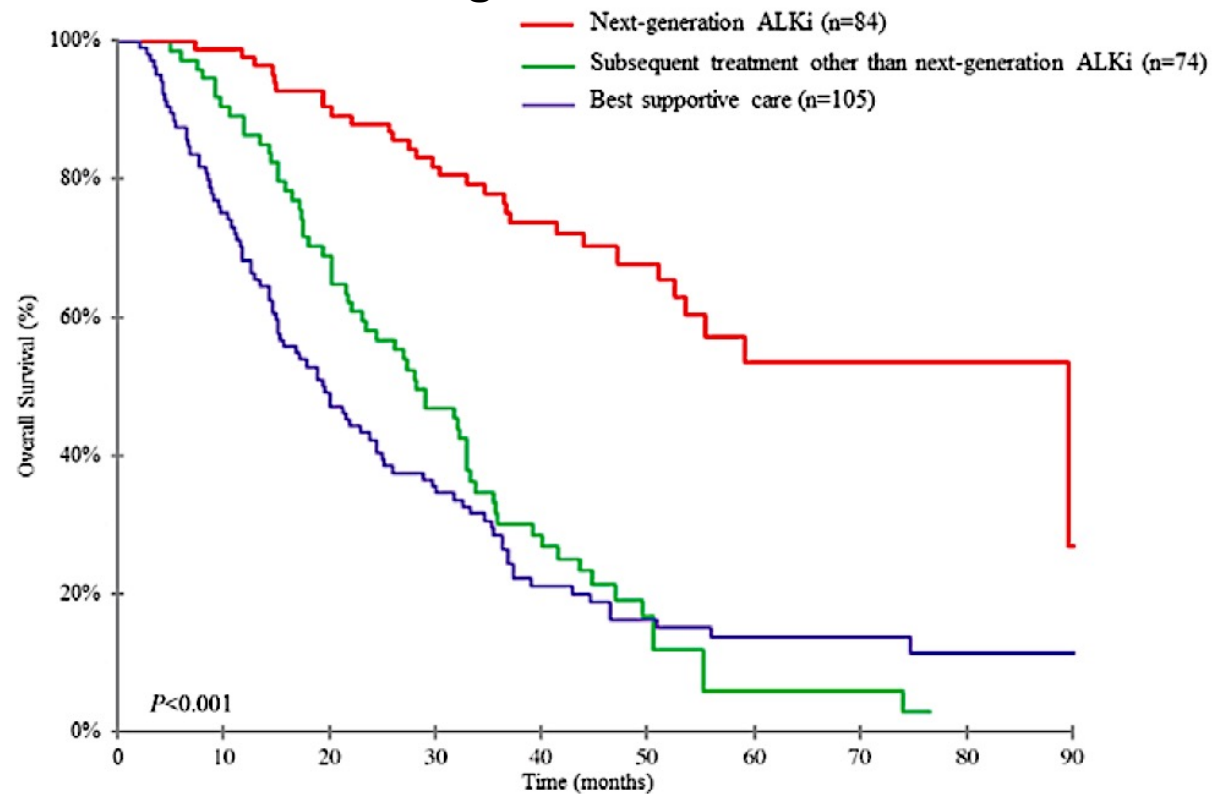


Quand rechercher les altérations moléculaires? dès la 1^{ière} ligne

French Clin-ALK Cohort (n=263)

263 patients with advanced ALK+ NSCLC exposed to crizotinib

OS from the diagnosis of the metastatic disease



Number at risk

Next-generation ALKi	84	76	66	56	44	32	20	12	8	4
Subsequent treatment other than next-generation ALKi	74	66	51	36	24	17	12	6	2	0
Best supportive care	105	84	66	51	36	24	17	12	9	4

TKI ou CDDP en 1^{ière} ligne ?

délais d'obtention du résultat des mutations

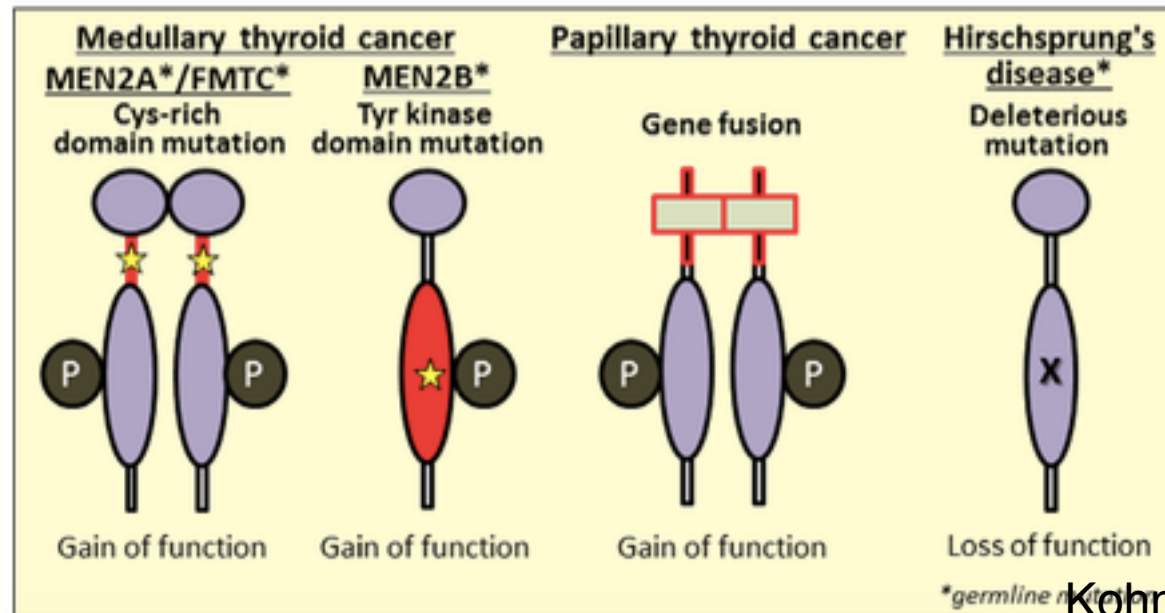
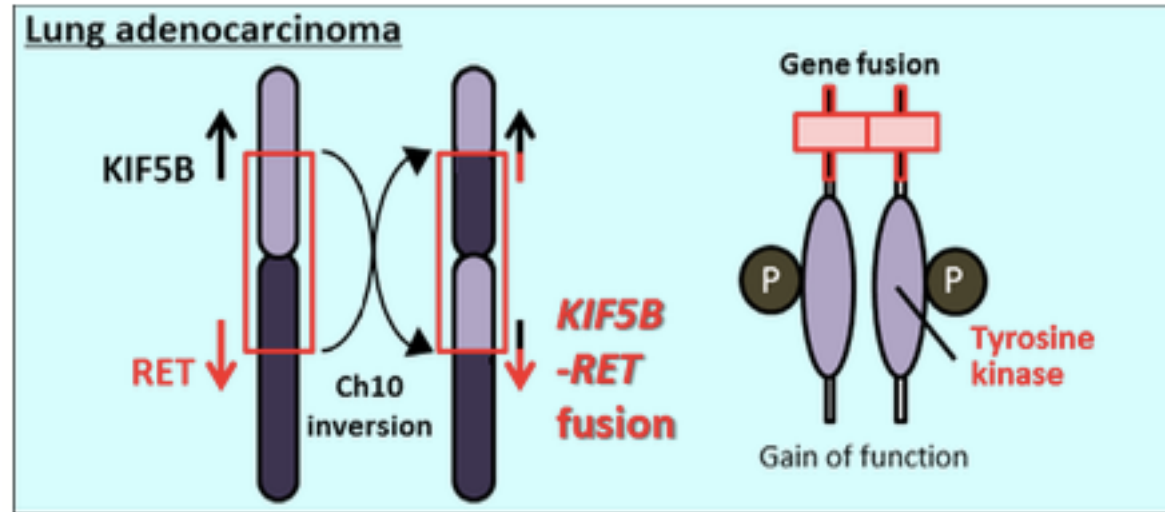
Biomarqueurs France project (n=9911 patients)

		%
Samples collection	Bronchoscopy	27.5
	Trans-thoracic biopsy	28
	Surgery	24.1
	Other	20.4
Delay between samples collection and analysis (days, median)		8
Samples analyzed/patient	1	95.5
	2	4.3
	3 or more	0.2
Delay between start of analysis and results (days, median)		11
Histology	Adenocarcinoma	76.1
	Large cell	3.2
	Squamous cell	5.3
	Other NSCLC subtypes	15.4

Altérations moléculaires anciennes

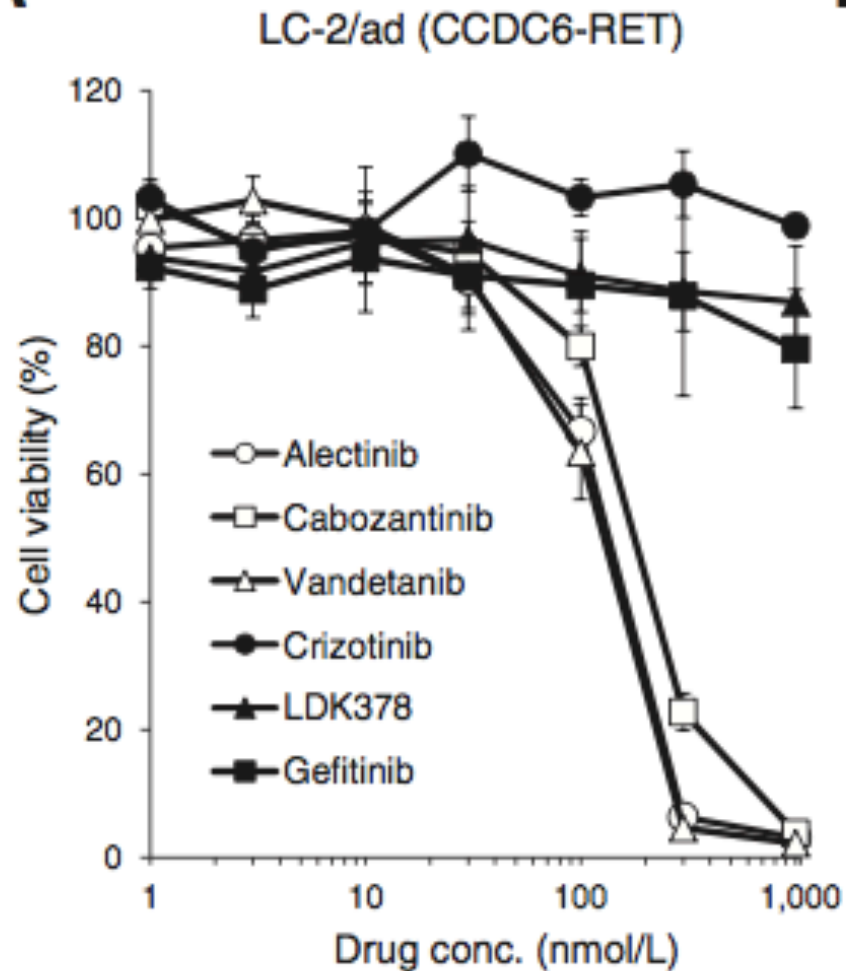
Cible	Biologie	%	Traitement (1L)	Traitement (2L)
EGFR	Mutation/del	11-12%	Gefitinib, erlotinib, Afatinib, Osimertinib	osimertinib
ALK	Réarrangement	4-5%	Crizotinib, Alectinib, Ceritinib	Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, Lorlatinib
B-Raf	Mutation	2%	Dabrafenib+ trametinib	
ROS1	translocation	1%	Crizotinib	Ceritinib Lorlatinib Brigatinib Entrectinib
HER2	Mutation ex20	1%	Trastuzumab +/-Taxane	Lapatinib Afatinib Neratinib TDM-1
K-Ras	mutation	25-30%	??	??

Altérations émergentes l'oncogène *RET*

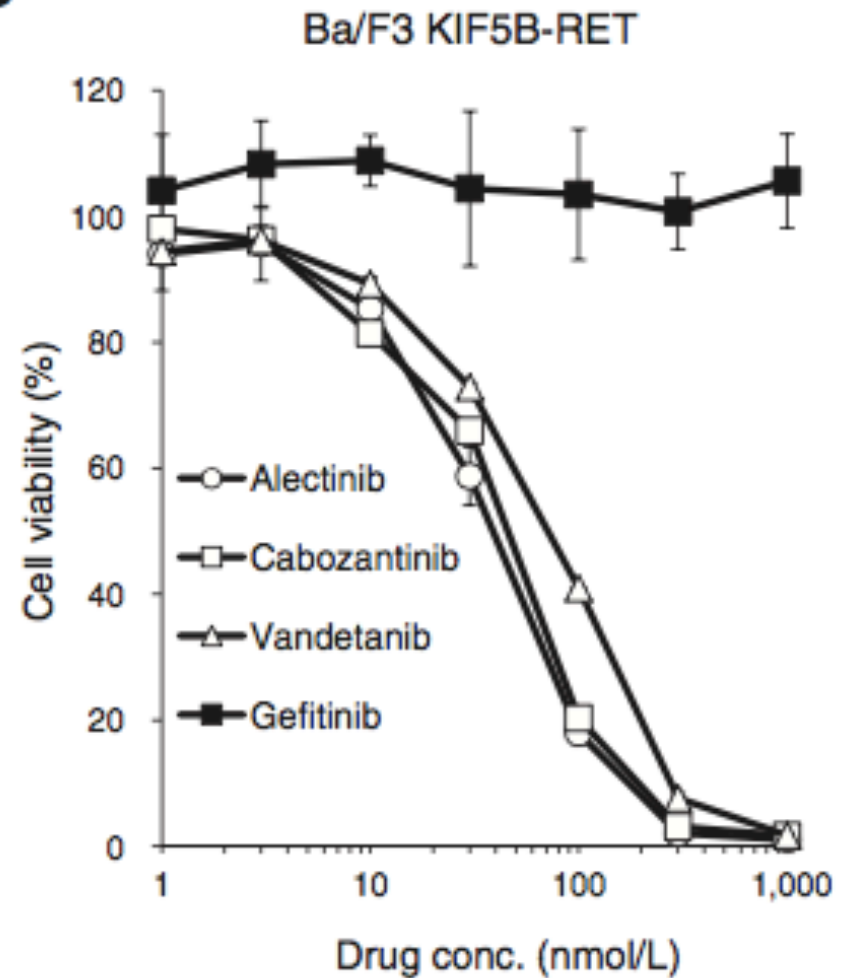


Altérations émergentes l'oncogène *RET*

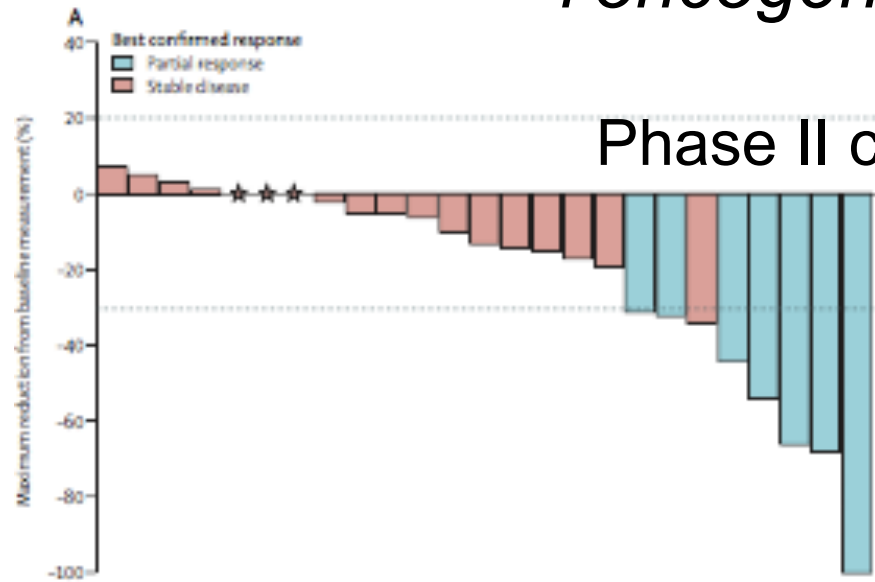
A



B

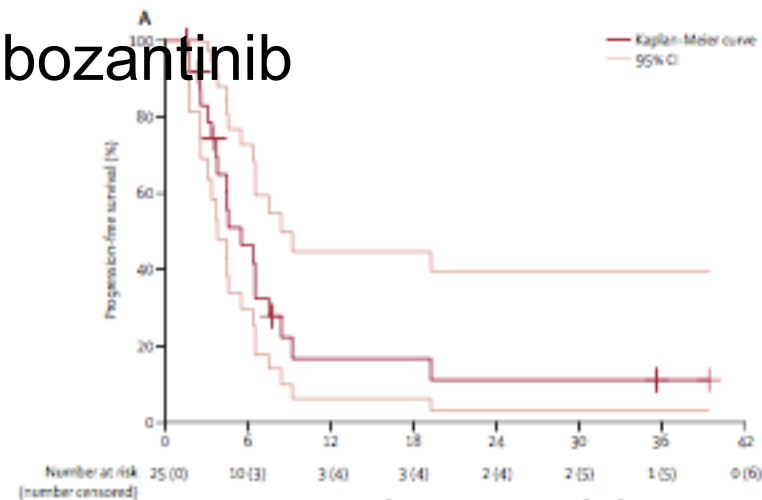
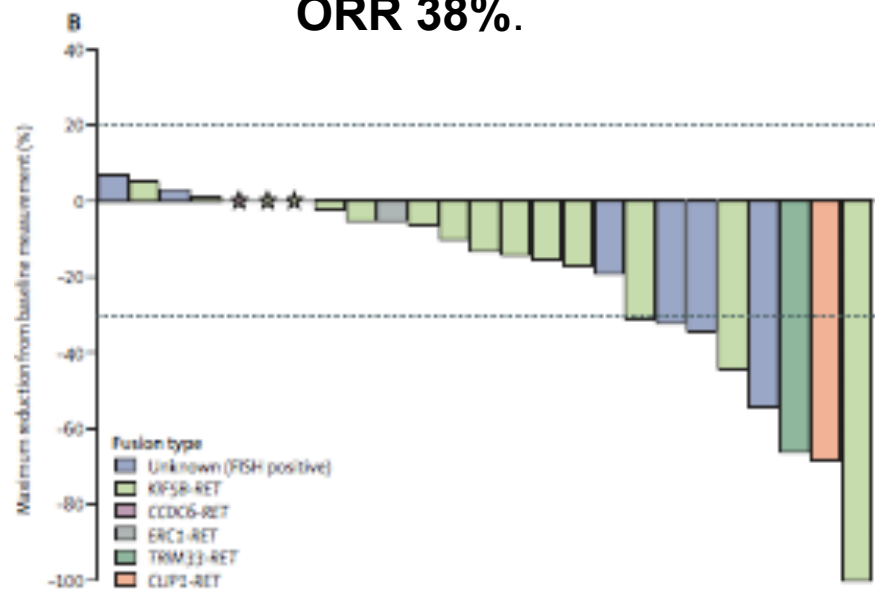


Altérations émergentes l'oncogène *RET*

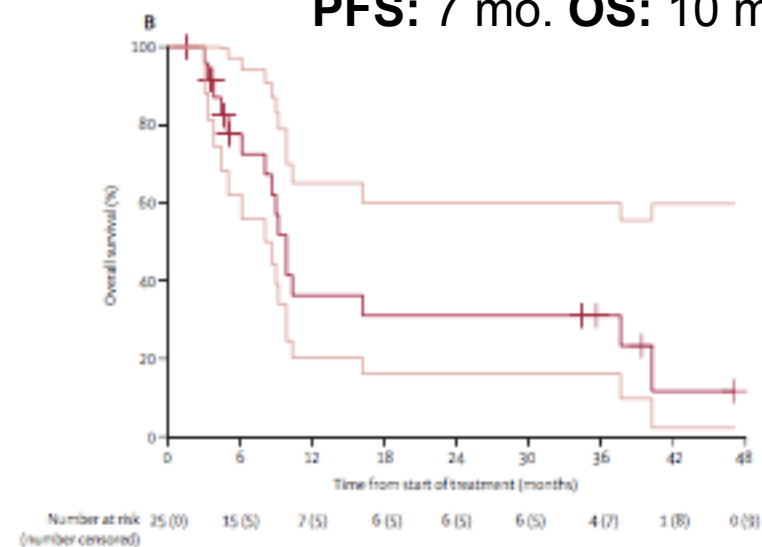


Phase II cabozantinib

ORR 38%.

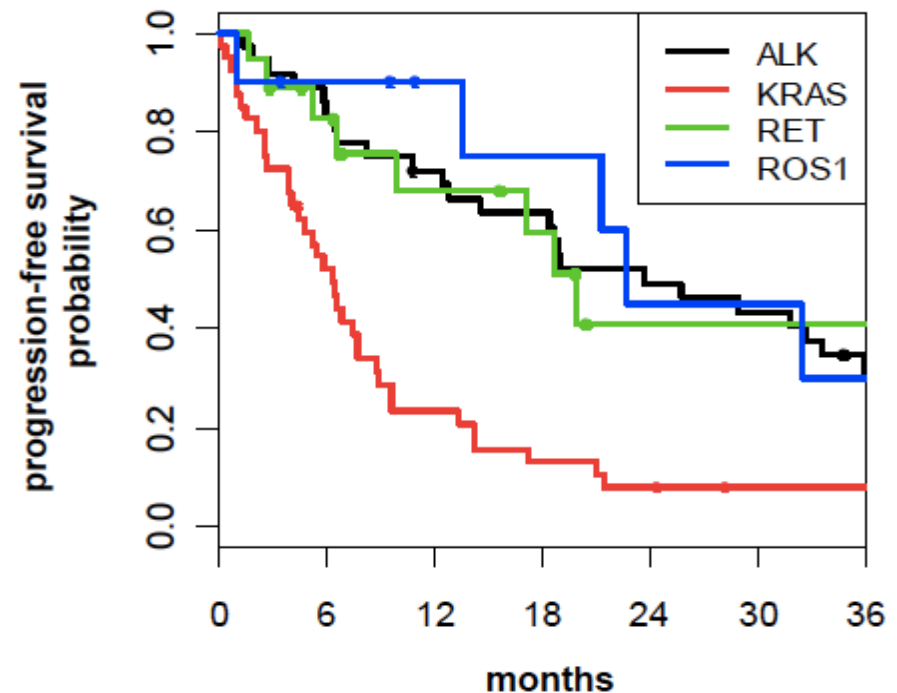


PFS: 7 mo. OS: 10 mo.



Pemetrexed in *RET* patients

	ORR (PR)
<i>RET</i> -rearranged (n=11)	45% (n=5)
<i>ROS1</i> -rearranged (n=9)	78% (n=7)
<i>ALK</i> -rearranged (n=28)	50% (n=14)
<i>KRAS</i> -mutant (n=35)	26% (n=9)
p value	p=0.0242

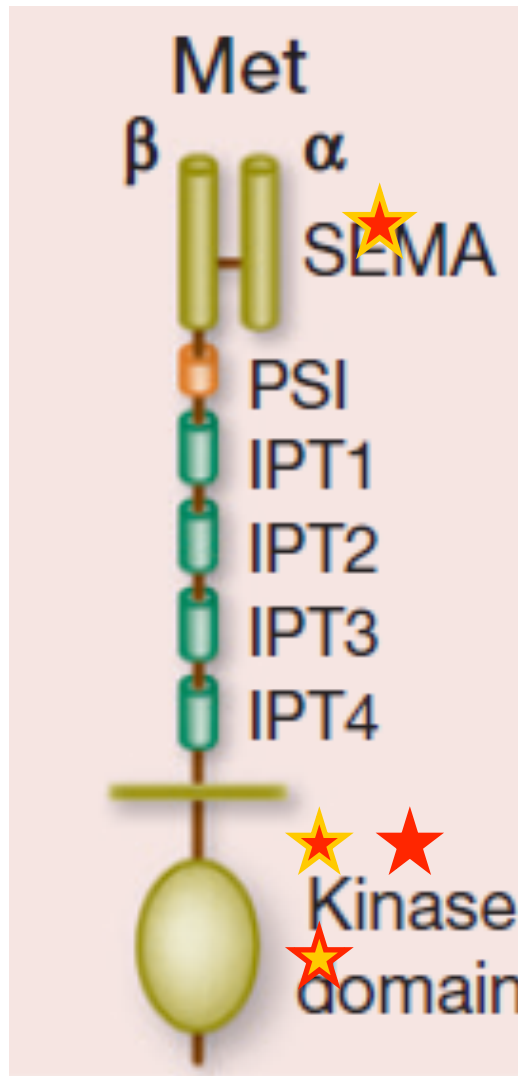


Pemetrexed-containing regimens should be considered in *RET* patients

	n	median PFS (95% CI)
<i>RET</i>	18	20 mo (10 – NR)
<i>ROS1</i>	10	23 mo (14 – NR)
<i>ALK</i>	36	24 mo (15 - 38)
<i>KRAS</i>	40	6 mo (5 - 9)

Altérations émergentes

l'oncogène MET



Mutations du domaine Sema et du domaine juxtamembranaire (hors mutations sites d'épissage exon 14)

Rapportées dans le CBNPC

Peuvent être germinales

N'activent pas le domaine kinase

Rôle dans la tumorigenèse controversé

Mutations du domaine kinase

Rapportées initialement dans les carcinomes papillaires rénaux héréditaires

Mutations germinales et somatiques

Activation constitutive du domaine kinase

Transformation de lignées cellulaires :

phénomène d'addiction oncogénique

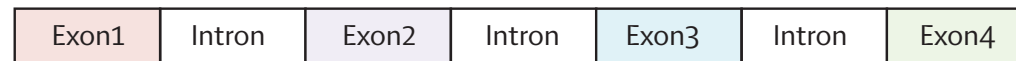
Mutations somatiques observées dans d'autres cancers (lymphomes, sarcomes, rarement CBNPC)

Mutations sites d'épissage exon 14

RESEARCH ARTICLE

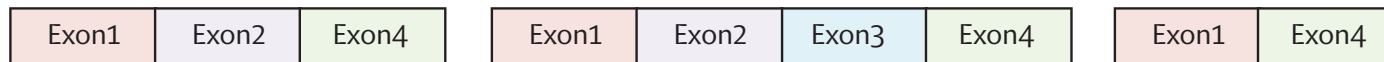
Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors ^{AC}

ADN

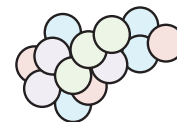
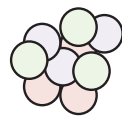


Splicing

ARN



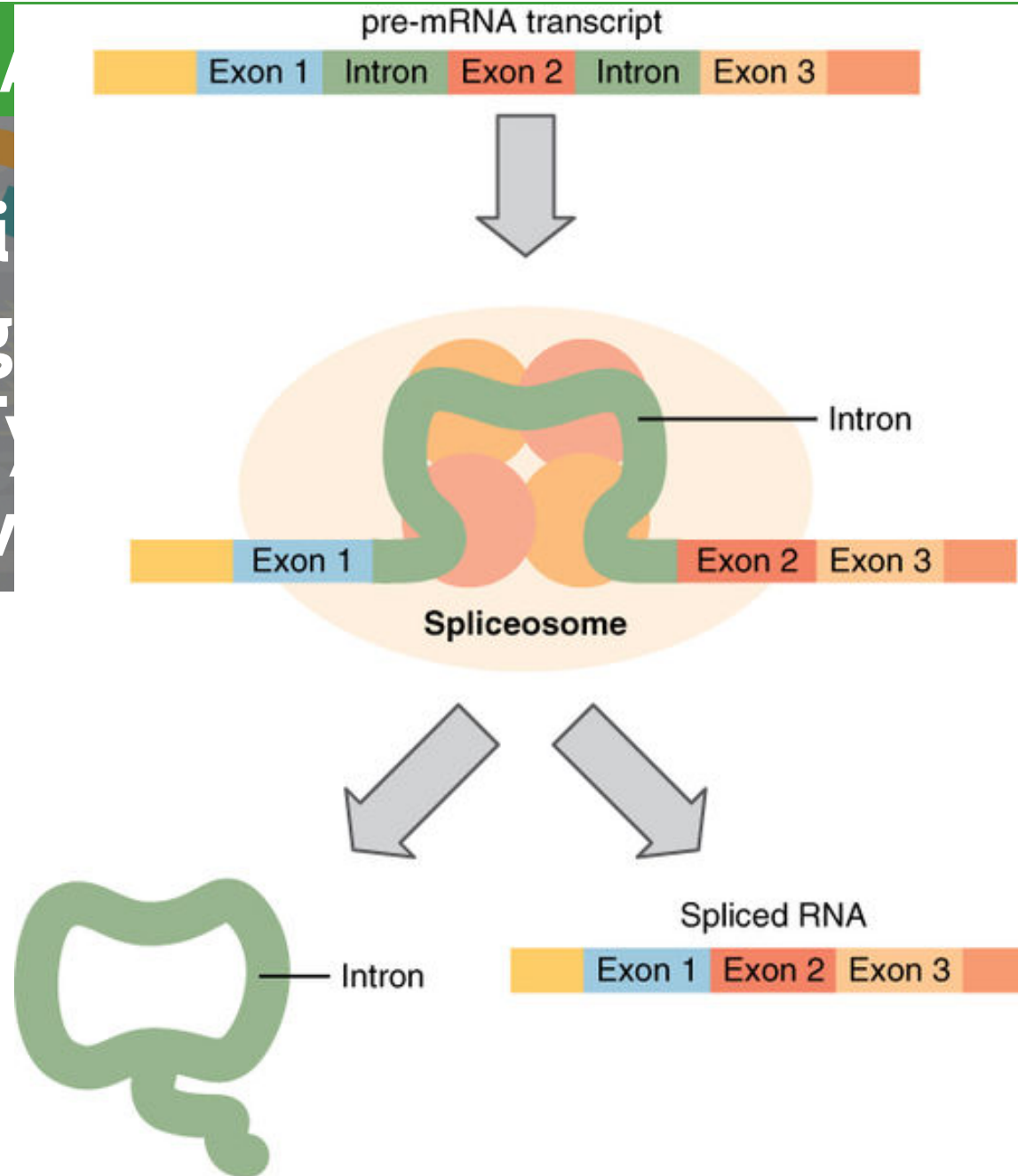
Protéine



Frampton G, Cancer Discovery 2015; Devarakonda S, Lancet Onco

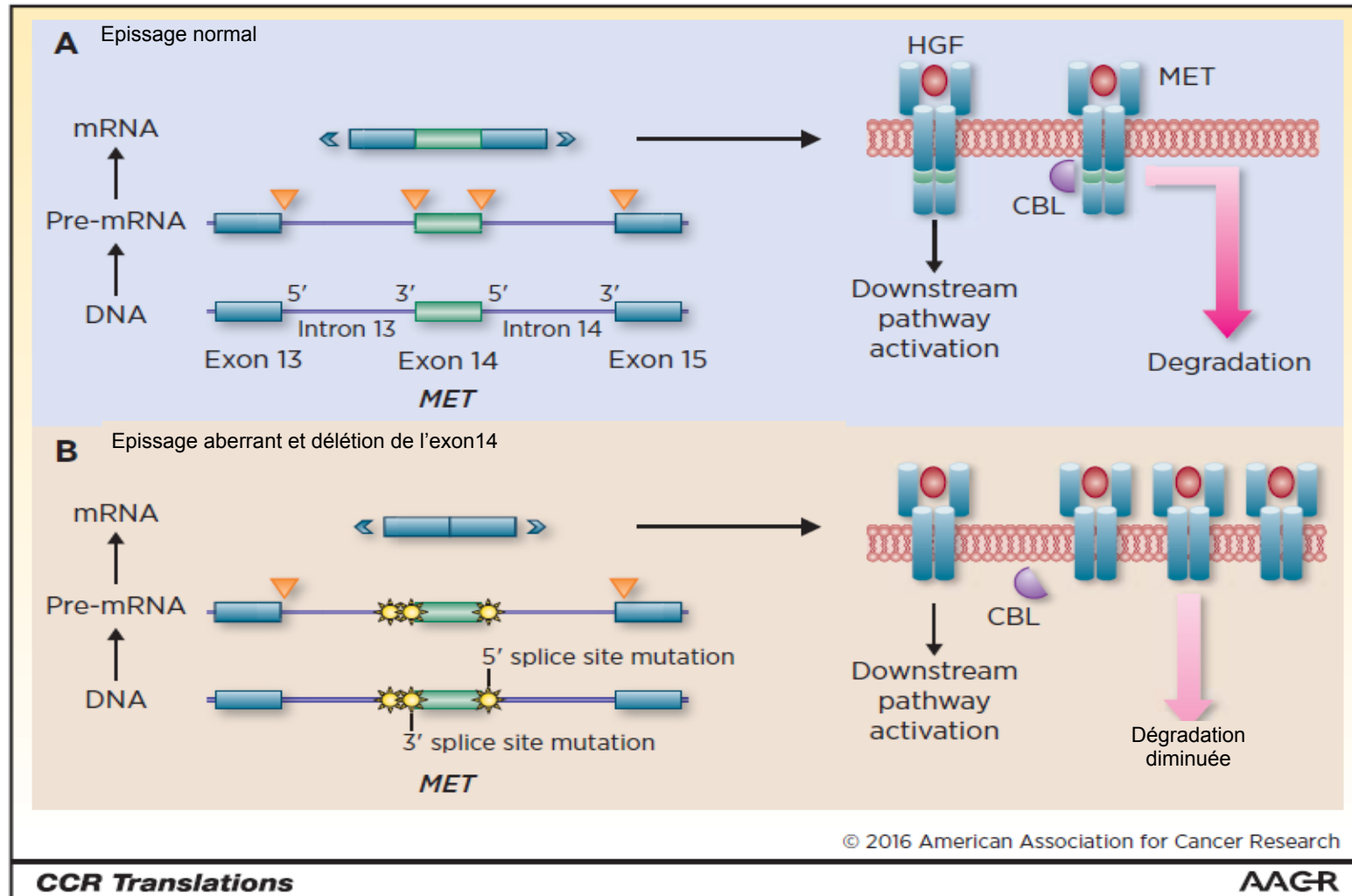
RESEARCH

Activating
Splicing
Tumor Type
Sensitivity

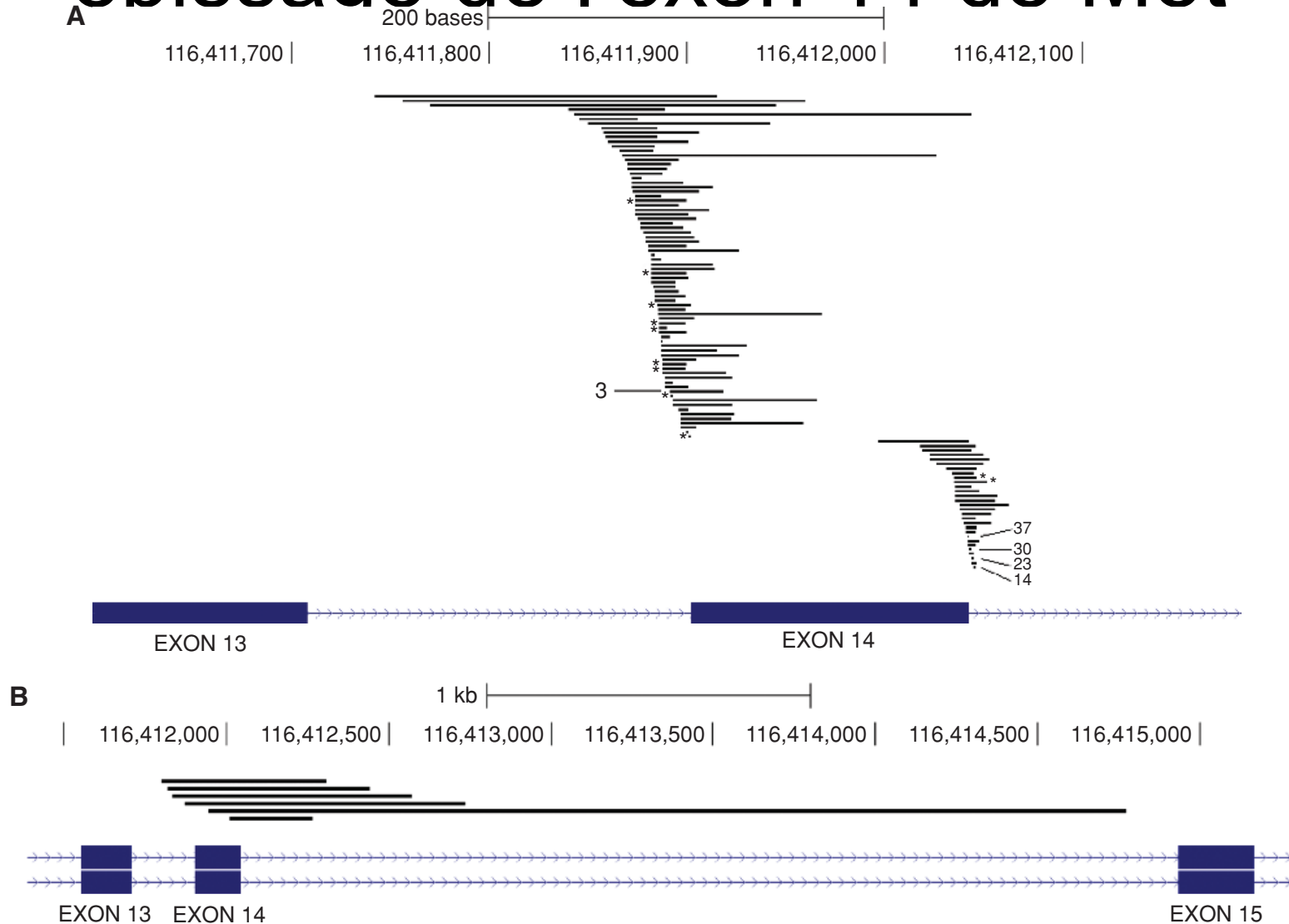


14
ple

A quoi correspond l'exon 14 de Met? *région juxta membranaire*

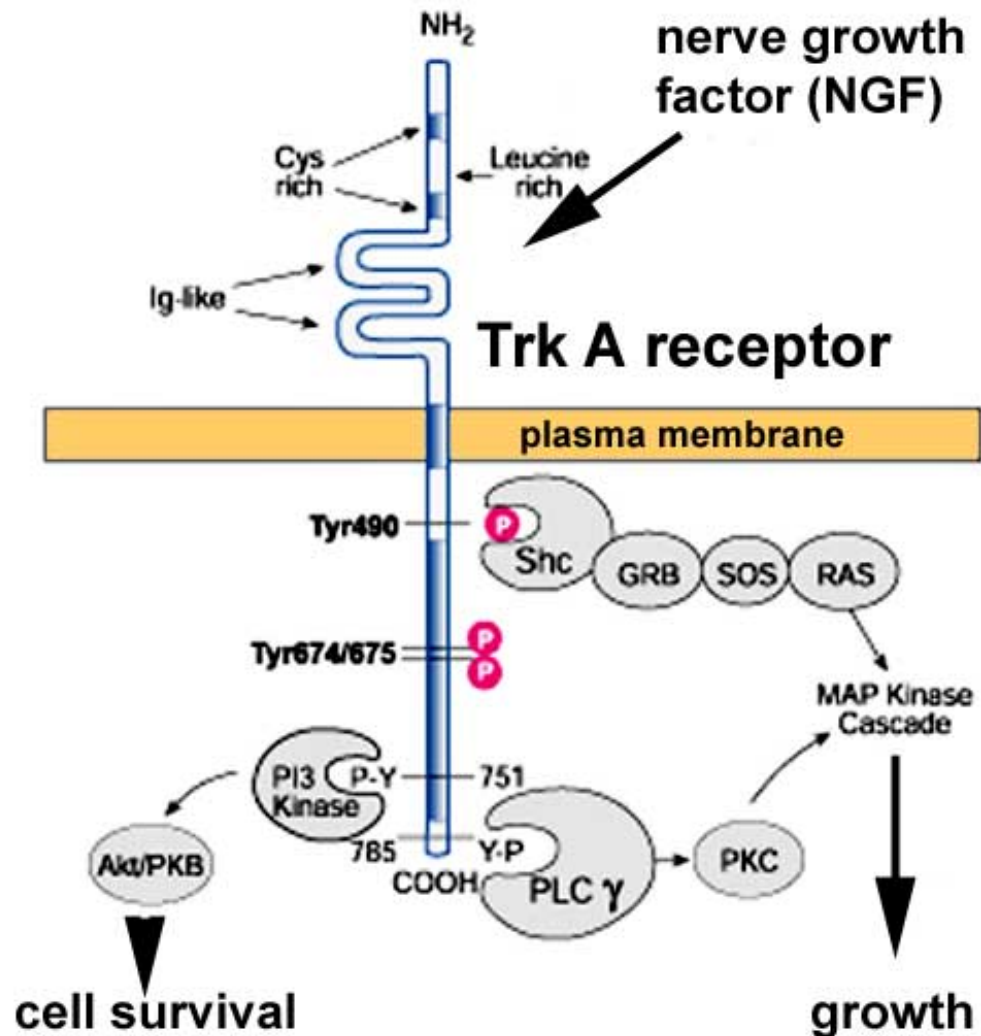


Position génomique générant épissage de l'exon 14 de Met



Altérations émergentes

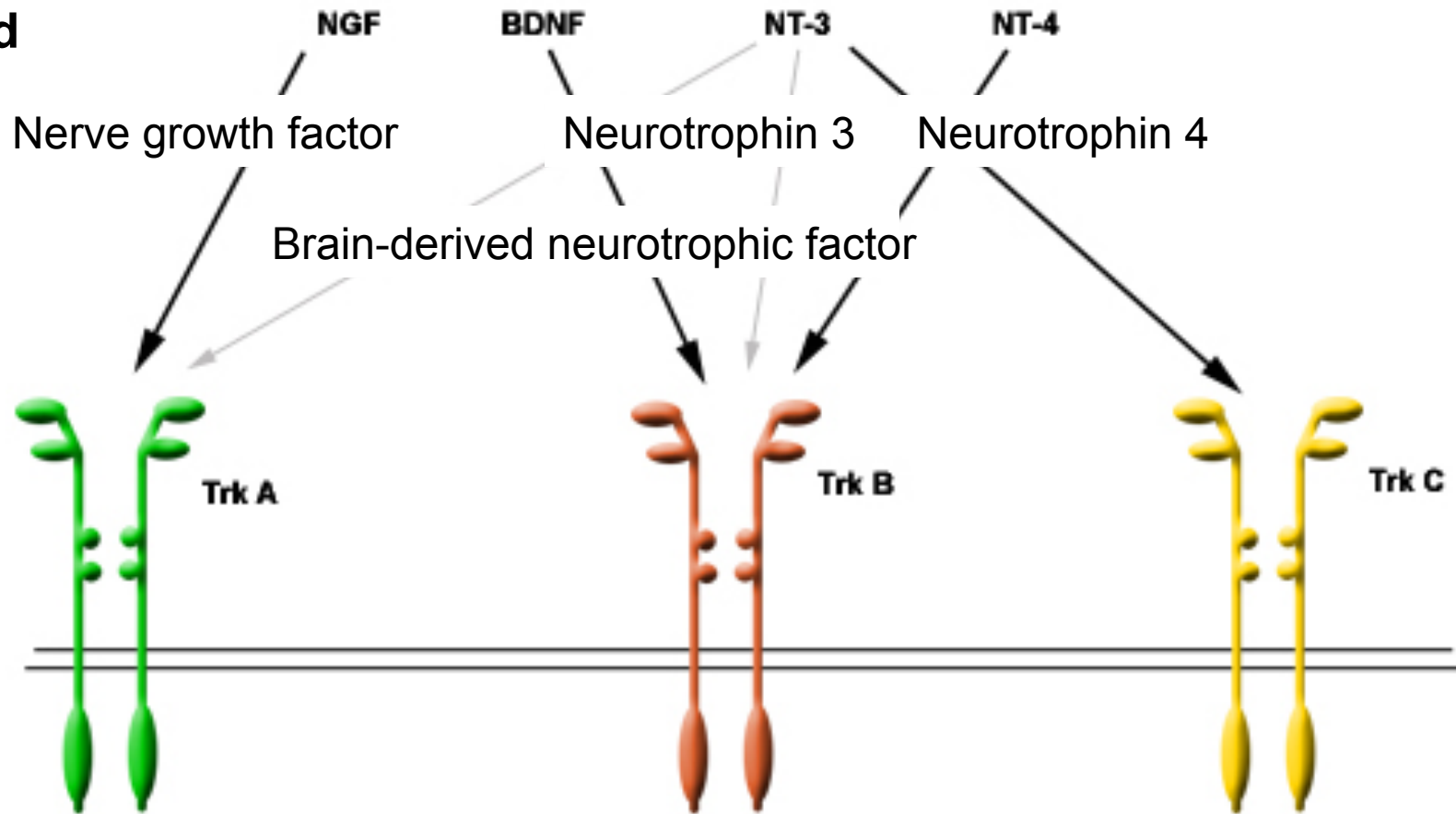
Famille TRK : *tropomyosin-receptor kinase*



Altérations émergentes

Famille TRK : *tropomyosin-receptor kinase*

Ligand



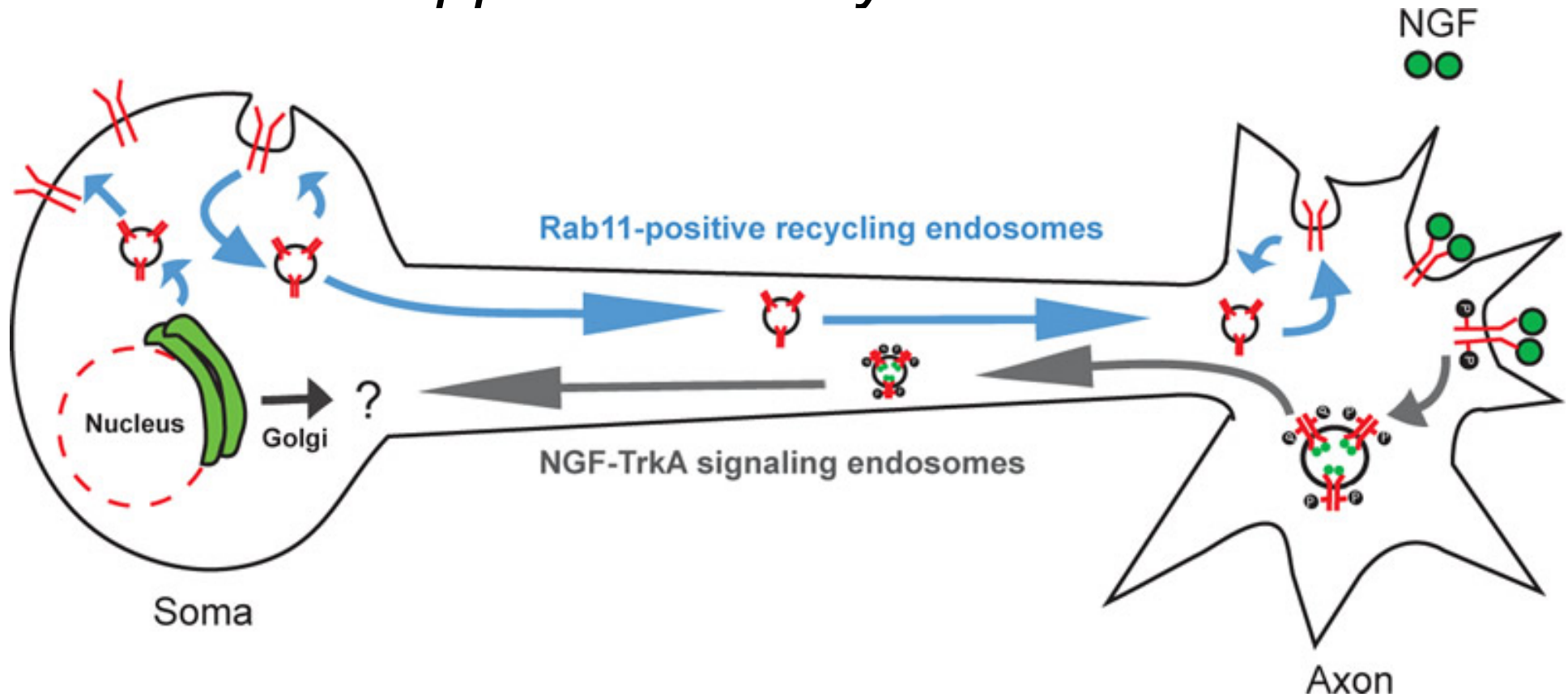
Gene NTRK1

NTRK2

NTRK3

Famille TRK

développement du système nerveux





Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis: Novel Mutations in the *TRKA* (*NTRK1*) Gene Encoding A High-Affinity Receptor for Nerve Growth Factor

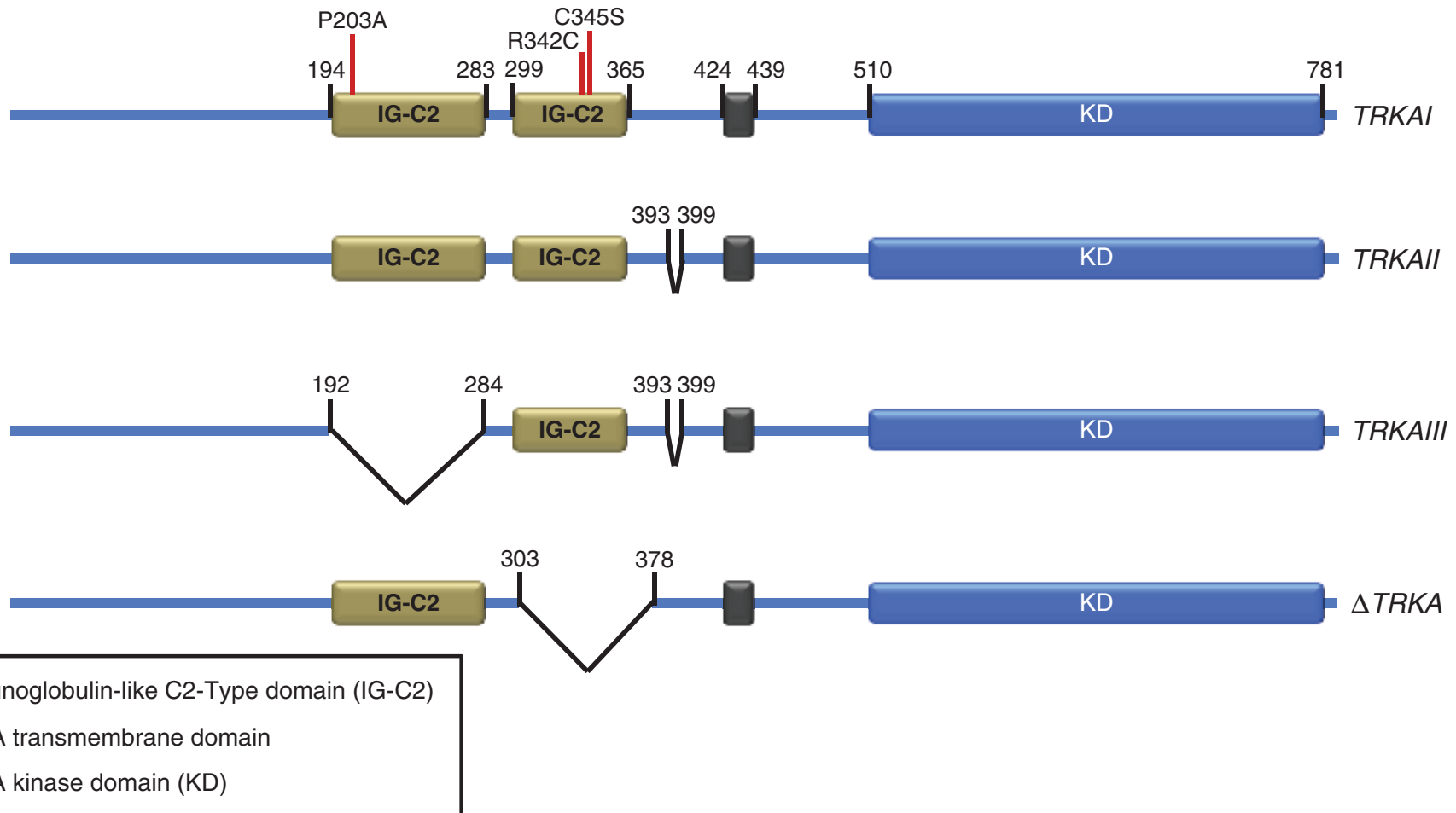
Sek Mardy,¹ Yuichi Miura,¹ Fumio Endo,¹ Ichiro Matsuda,¹ László Sztriha,² Philippe Frossard,² Allie Moosa,³ Essam A.R. Ismail,⁴ Alfons Macaya,⁵ Generoso Andria,⁶ Ennio Toscano,⁶ William Gibson,⁷ Gail E. Graham,⁷ and Yasuhiro Indo¹



Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) is characterized by recurrent episodes of unexplained fever, anhidrosis (inability to sweat), absence of reaction to noxious stimuli, self-mutilating behavior, and mental retardation. Human *TRKA* encodes a high-affinity tyrosine kinase receptor for nerve growth factor (NGF), a member of the neurotrophin family that induces neurite outgrowth and promotes survival of embryonic sensory and sympathetic neurons. We have recently demonstrated that *TRKA* is responsible for CIPA by identifying three mutations in a region encoding the intracellular tyrosine kinase domain of *TRKA* in one Ecuadorian and three Japanese families. We have developed a comprehensive strategy to screen for *TRKA* mutations, on the basis of the gene's structure and organization. Here we report 11 novel mutations, in seven affected families. These are six missense mutations, two frameshift mutations, one nonsense mutation, and two splice-site mutations. Mendelian inheritance of the mutations is con-

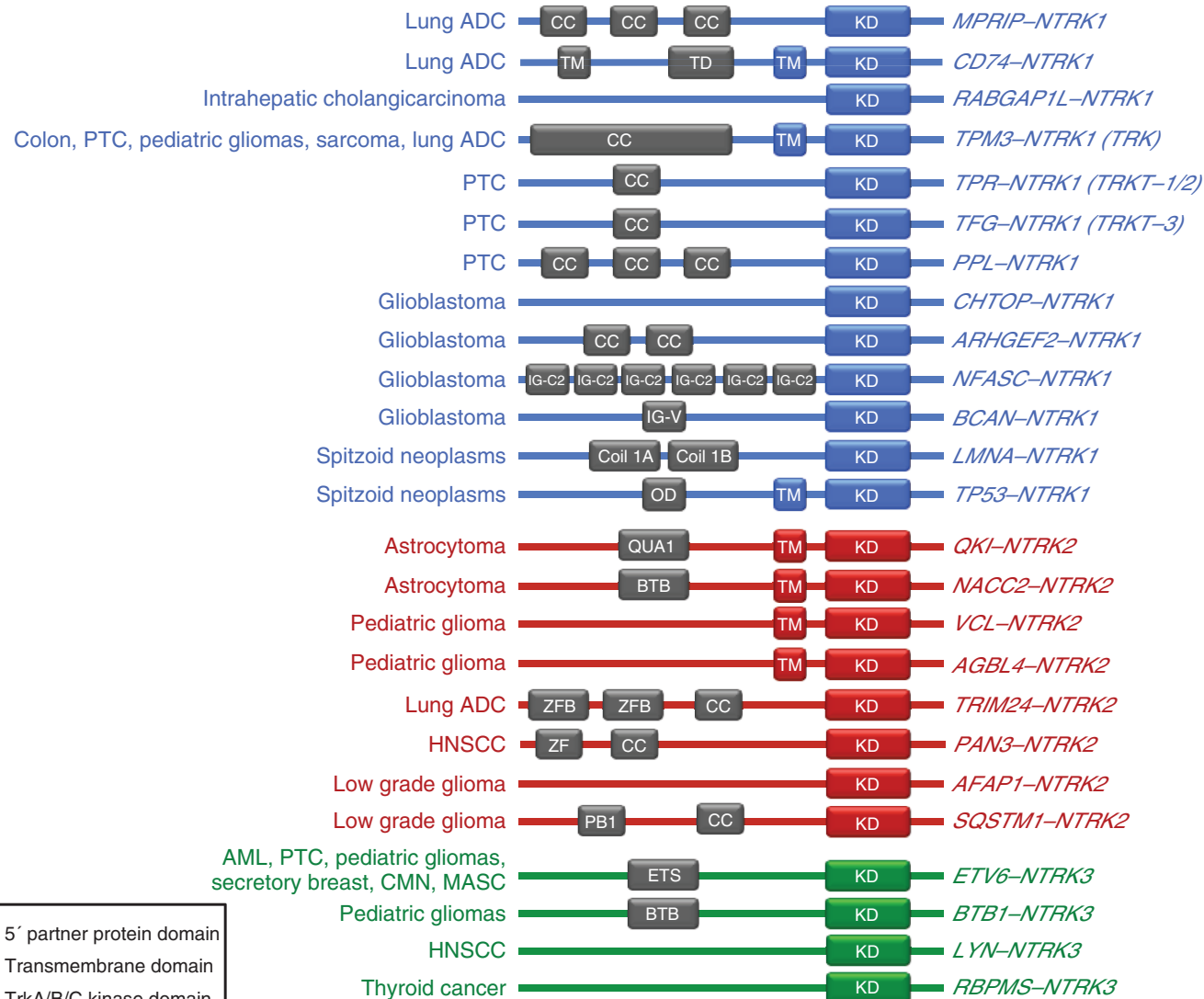
Variants oncogéniques de TRKA

A



Variants oncogéniques de fusion

B

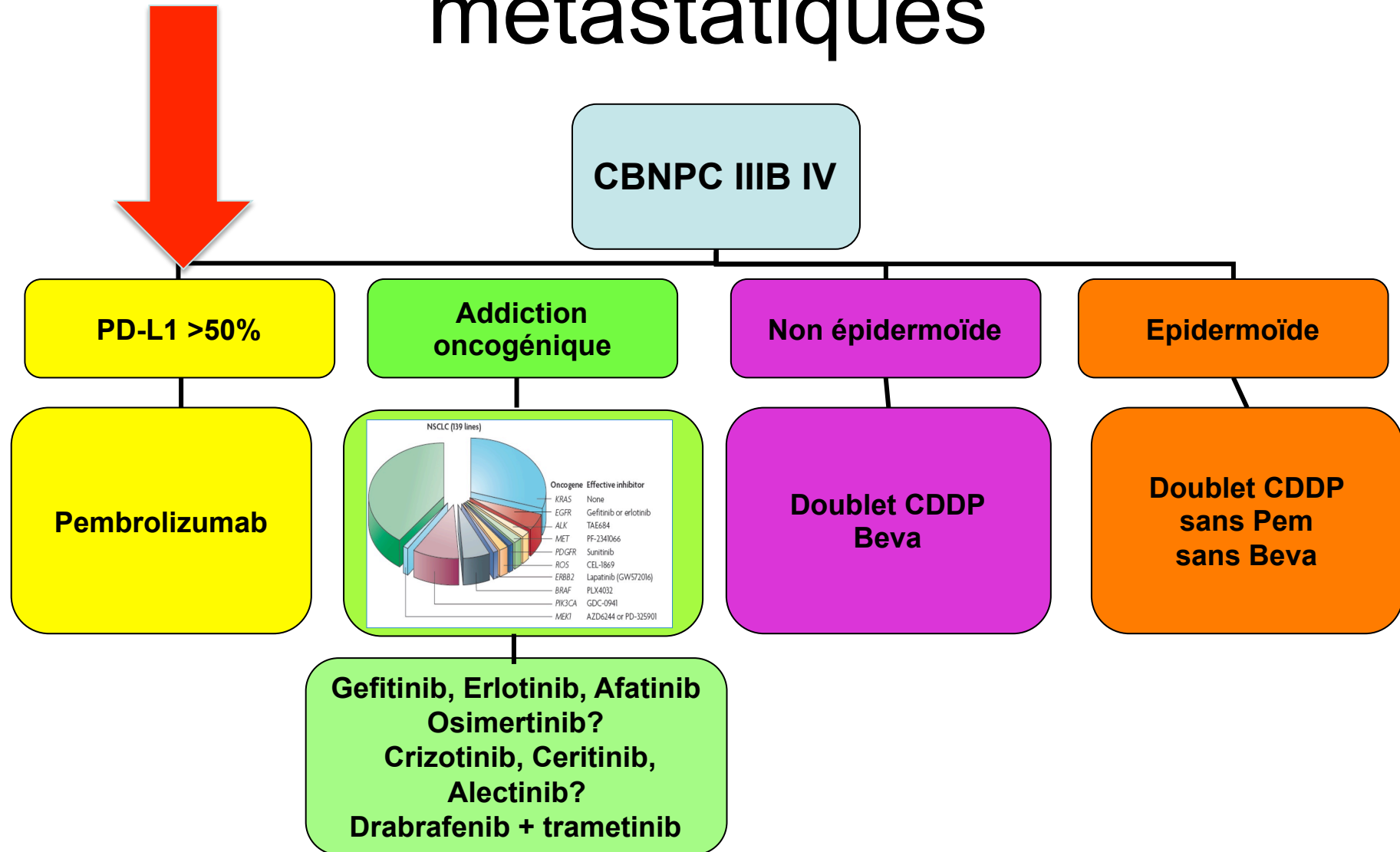


Inhibiteurs de TRK

Drug	Stage of development	Targets	Clinical trial identifier
DCC-2701	Phase Ia/Ib in advanced solid tumors	TRKA/B/C , MET, TIE2, and VEGFR	NCT02228811
LOXO-101	Phase Ia/Ib in patients with genetic alterations in TRKA , TRKB , or TRKC	TRKA/B/C	NCT02122913
MGCD516	Phase I/Ib in patients with advanced NSCLC with genetic alterations in MET, AXL, RET, TRK, DDR2, KDR, PDGFRA or KIT, or HNSCC with alterations in MET	TRK , MET, AXL, RET, DDR2, KDR, PDGFRA, and KIT	NCT02219711
TPX7486	Phase I as single agent and in combination with gemcitabine and nab-paclitaxel in solid tumors (pancreatic cancer expansion cohort)	TRKA/B/C and FMS	NCT01804530
RXDX-101	Phase Ia/IIa in patients with genetic alterations in TRKA , TRKB , TRKC , ROS1, and ALK	TRKA/B/C , ALK, and ROS1	NCT02097810
TSR-011	Phase I/IIa in solid tumors and hematologic malignancies (ALK or TRKA positive)	TRKA and ALK	NCT02048488
XL-184	Phase II in advanced NSCLC with NTRK, RET, or ROS1 -positive fusions, or increased MET or AXL activity	TRKA , RET, ROS1, MET, and AXL	NCT01639508



Stratégie thérapeutique des CBNPC métastatiques

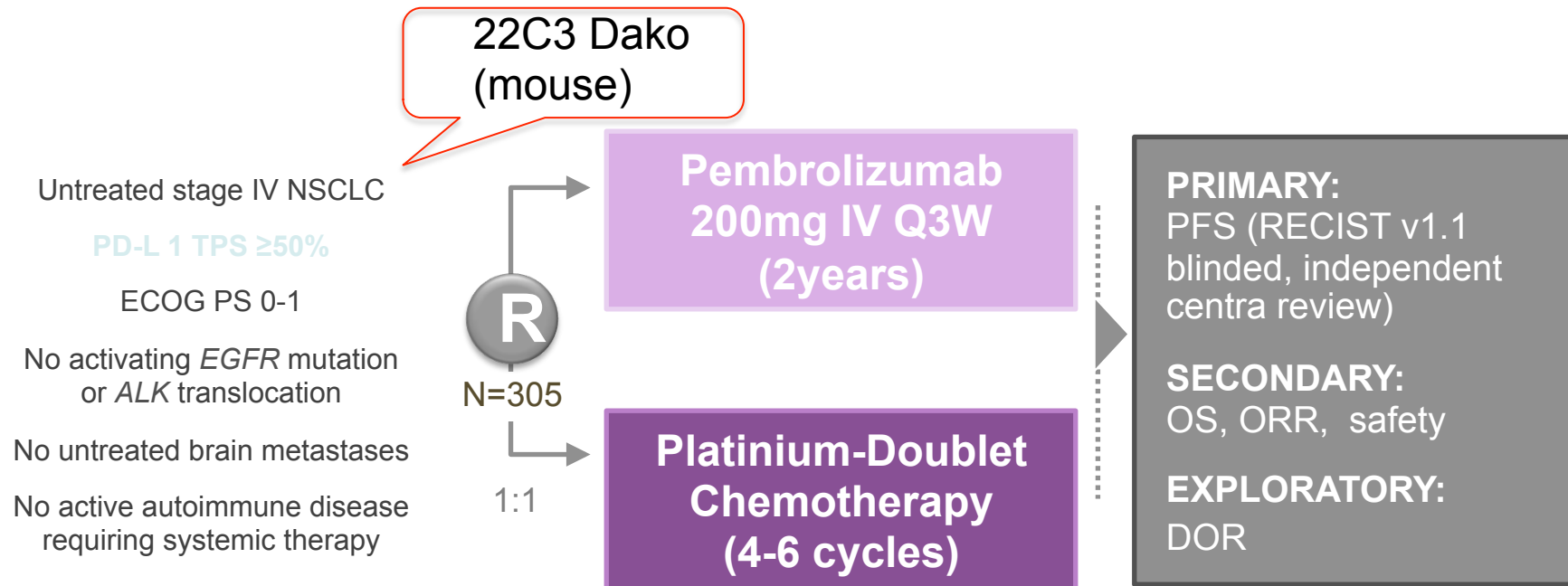


Altérations émergentes

PD-L1

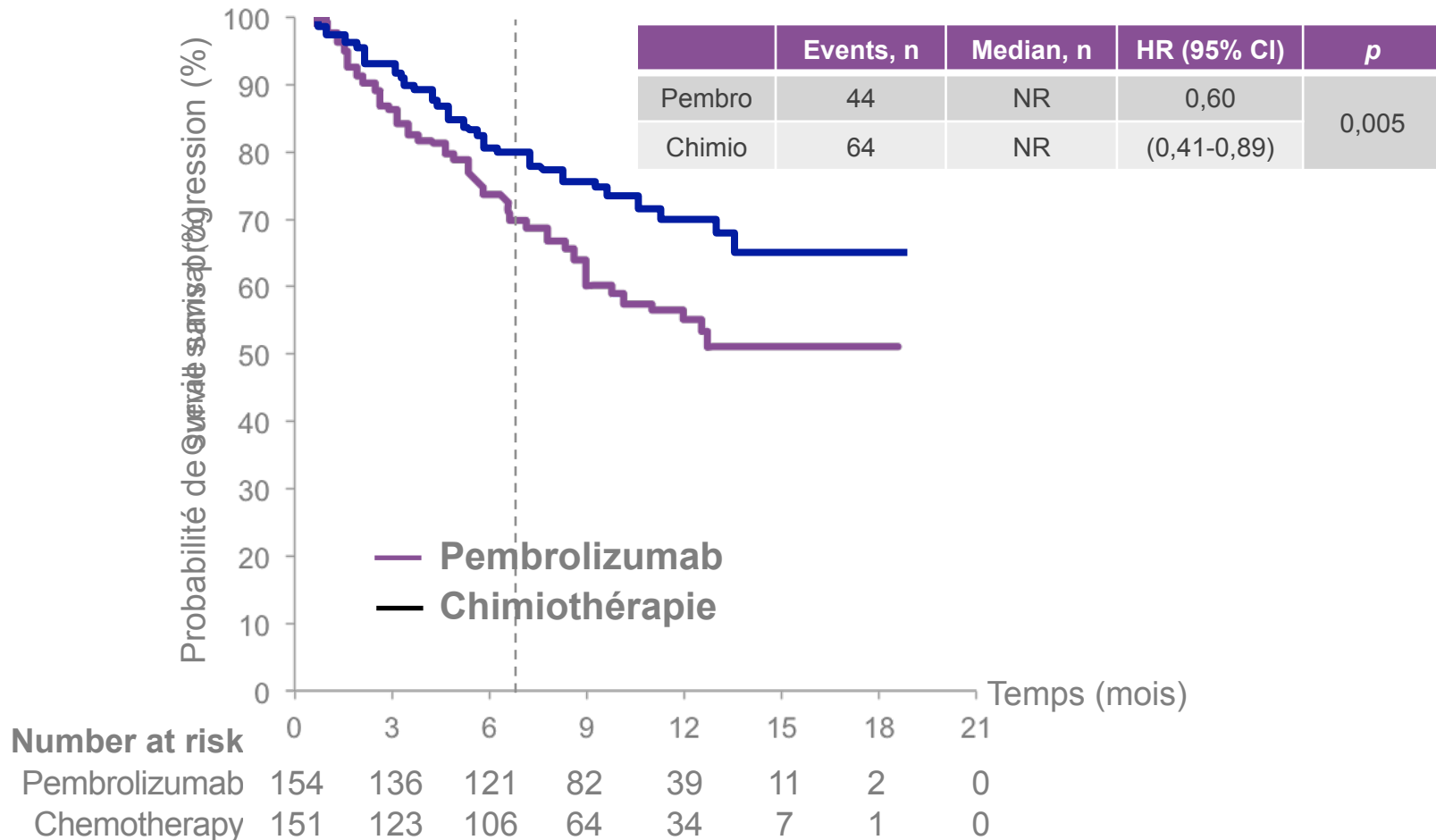
KEYNOTE-024: Study Design

pembrolizumab vs. chimiothérapie en première ligne

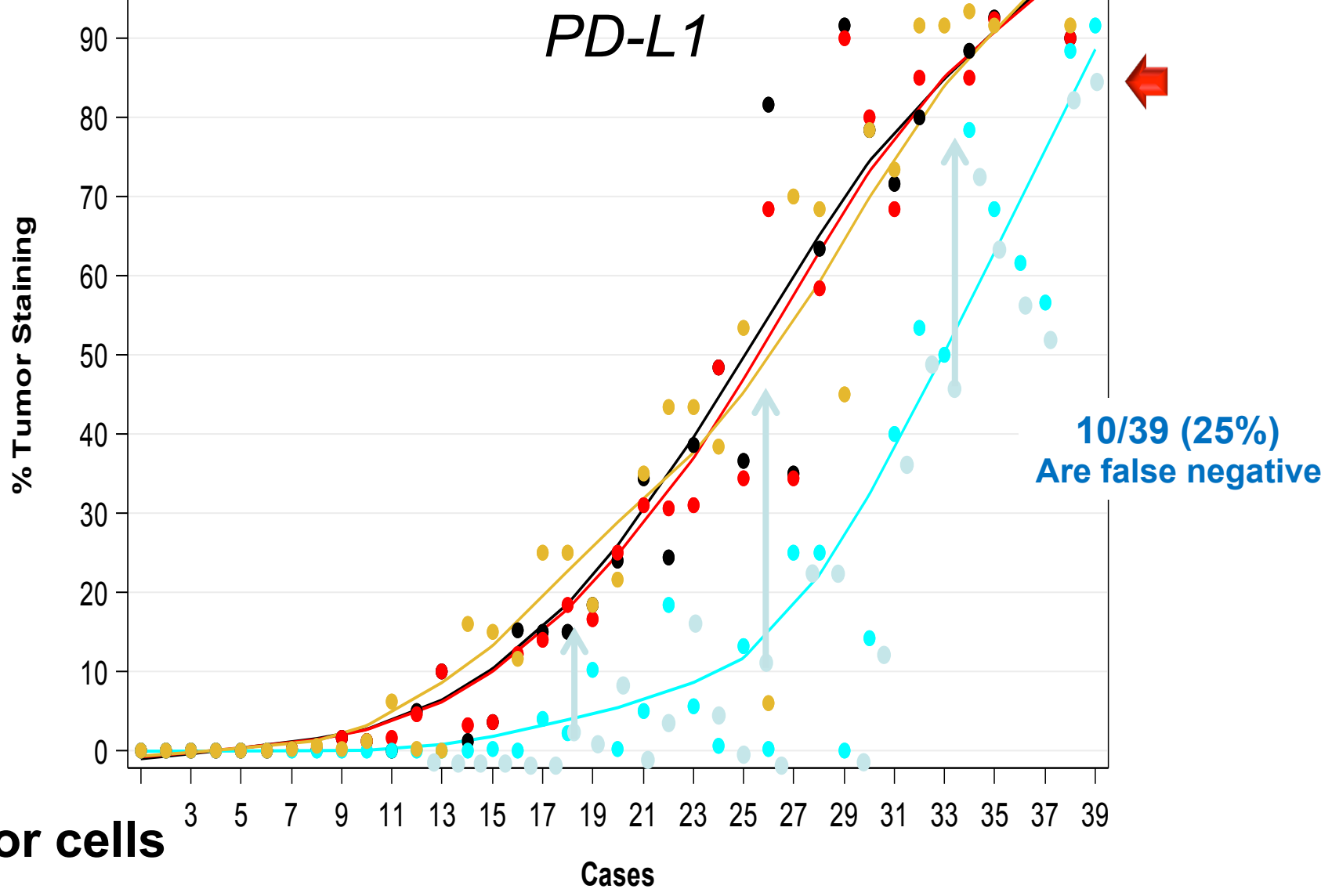


Altérations émergentes *PD-L1*

KEYNOTE-024: Survie globale (n=355)



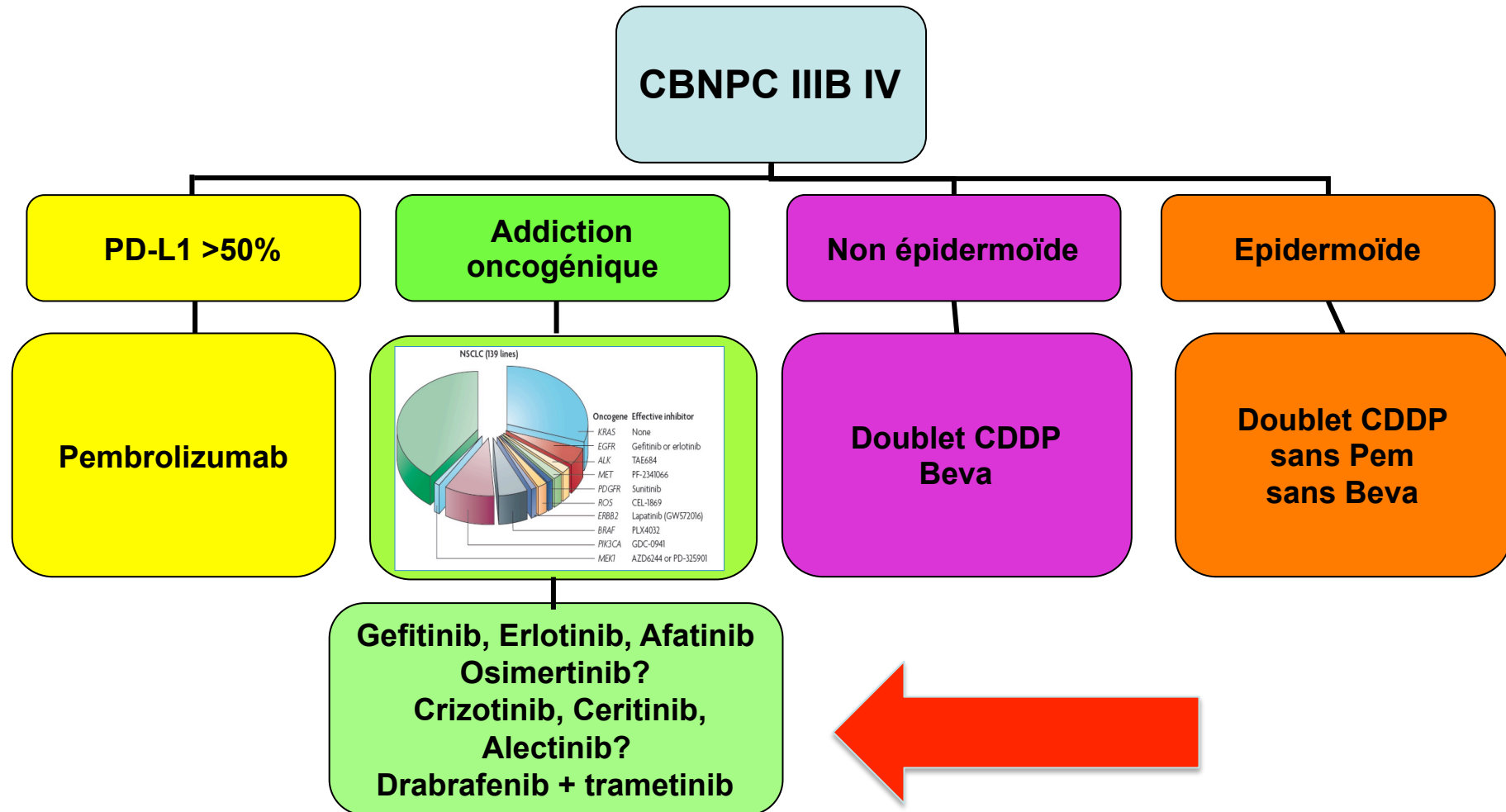
Comment choisir son test ?



Tumor cells

22C3 28-8 P142 SP263

Stratégie thérapeutique des CBNPC métastatiques



Altérations émergentes

mutations de résistance secondaire aux anti-ALK

	1 ^{re} génération	2 ^e génération			3 ^e génération
	Crizotinib (AMM)	Alectinib	Céritinib (AMM)	Brigatinib (ATU)	Lorlatinib (ATU)
G1123S	Résistant	Sensible	Résistant	ND	ND
1151Tins	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible
L1152P/R	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible
C1156Y/T	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible
I1171T/N	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible	ND
F1174C/L/V	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible	Sensible
V1180L	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible	ND
L1196M	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible
L1198F	Sensible	Résistant	Résistant	Sensible	Résistant
G1202R	Résistant	Résistant	Résistant	Sensible	Sensible
S1206C/Y	Résistant	Sensible	Sensible	Résistant	Sensible
F1245C	Résistant	ND	Sensible	ND	ND
G1269A/S	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	Sensible

Altérations moléculaires anciennes et émergentes : quand les rechercher ?

immunohistochimie en routine

non à petites cellules.

CONCLUSION

- Biopsies bronchiques : lymphangite carcinomateuse en rapport avec un carcinome bronchique non à petites cellules plutôt de type adénocarcinome.
- Immunohistochimie : p40-, TTF1+, ALK-EML4 négatif (clone D5F3), ROS1 négatif (clone D4D6), PDL1 négatif (clone E1L3N)
- Cytologie d'aspiration incluse en paraffine : positive.

Le 01/09/2017
Dr Martine ANTOINE

Altérations moléculaires anciennes et émergentes : quand les rechercher ?

EGFR rapide

Indication : Adénocarcinome métastatique, patient non fumeur

Exon 19 Analyse de fragment
Exon 21 Taqman

Méthode d'analyse :

ADN génomique extrait à partir de tissu tumoral

Résultat :

Gène	Exon	Mutation	NM	Stratégie *	Sensibilité	Résultat **
EGFR	Exon 19	Délétion ;	NM_005228	Analyse de fragment	5%	MUTE
EGFR	Exon 21	c.2573T>G ; p.Leu858Arg	NM_005228	PCR Taqman	1%	Non muté

*Pour plus de détails sur les techniques utilisées, se reporter au site ONCOMOLPATH : <http://oncomolpath.aphp.fr> ; **NI = Non interprétable

Commentaires et conclusion :

Présence d'une délétion de 15 paires de bases sur l'exon 19 du gène EGFR.

Mutation activatrice de l'EGFR suspecte d'un mécanisme d'addiction oncogénique dans les CBNPC localement avancés ou métastatiques. Facteur prédictif d'une réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) prescrits en 1ère ligne de traitement.

Dans la limite des techniques utilisées, aucune autre mutation n'a été détectée au niveau des gènes étudiés.

Cette étude sera complétée par une analyse en NGS (Panel Tumor Hotspot MASTR Plus - Multiplicom).

Altérations moléculaires anciennes et émergentes : quand les rechercher ?

Panel NGS MASTR plus multicom

Indication : Adénocarcinome métastatique, patient non fumeur

Méthode d'analyse :

Séquençage ciblé des gènes suivants (Multiplicom Tumor HotSpot MASTR Plus, Illumina MiSEQ) (cf Annexe):

AKT, ALK, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, DDR2, EGFR, ERBB2, ERBB4, FGFR2, FGFR3, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH, IDH2, KIT, KRAS, MAP2K1, MET, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PIK3R1, PTEN, STK11

Pipeline ID / Revision Number / Splitting ID : ILL1MR1S5 / v5.2.7 / GEN1GN1FSQ2

Reference genome : GRCh37/hg19 ; Sophia DDM version : 4.3.4--b30-5e7c320

Cette étude par séquençage ciblé NGS est complétée par une étude en analyse de fragment pour l'exon 14 du gène MET.

Résultat :

Classe variant	Gène	Exon	Mutation	Fréquence allélique	Profondeur
			:	%	

Seuil de positivité des mutants fixé à 2% ; Profondeur minimale de lecture fixée à 300X

Classes des variants :

1 : variant connu comme un polymorphisme constitutionnel

2 : variant potentiellement neutre

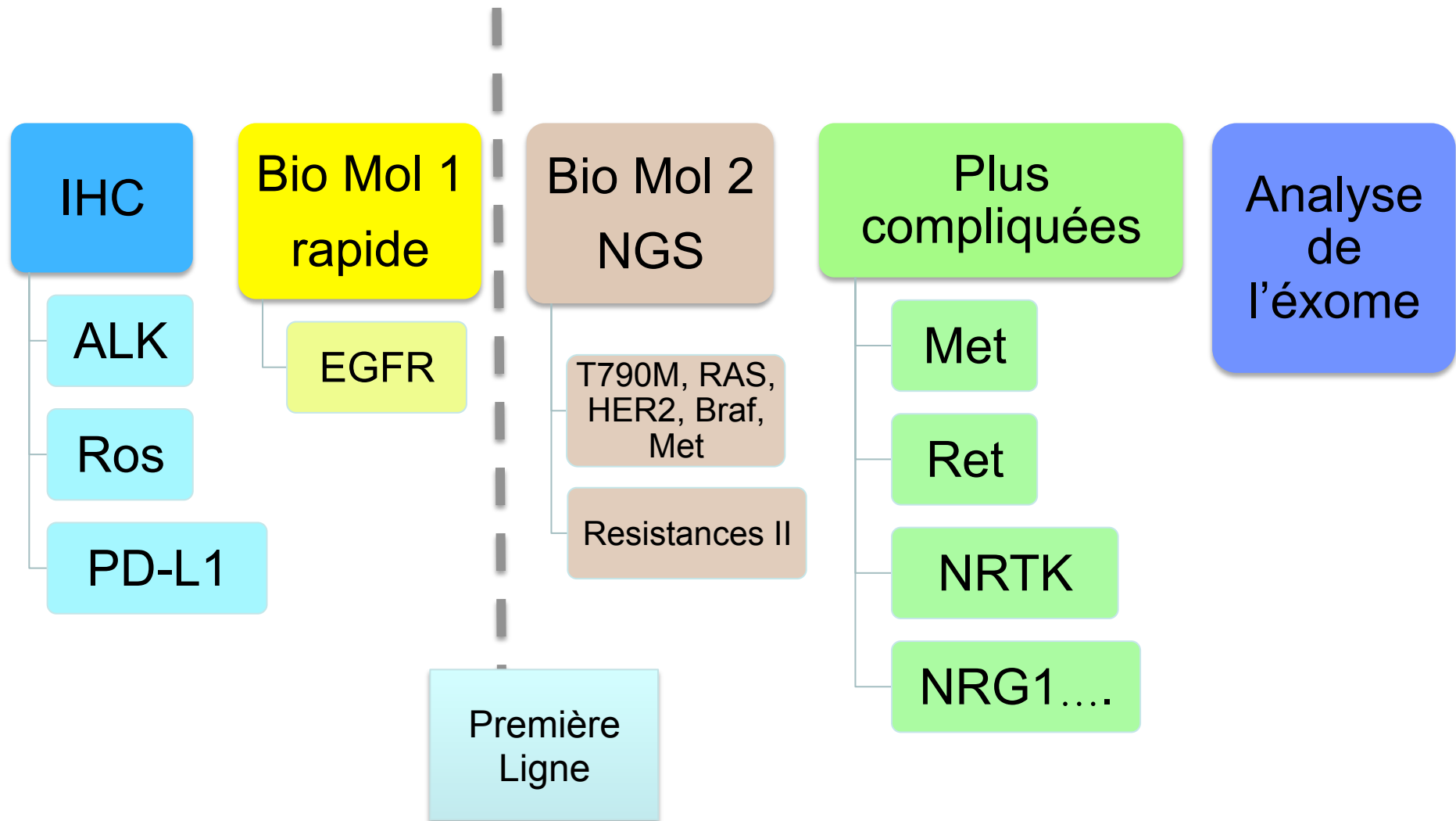
3 : variant sans effet connu dans la littérature

4 : variant sans effet théranostique connu, mais avec un effet potentiel activateur (oncogène) ou délétère (gène suppresseur)

5 : variant actionnable (avec AMM dans cette pathologie ou avec AMM dans une autre pathologie ou pour lequel il existe des thérapies ciblées en essais cliniques ou pour lequel il existe des données précliniques ou à signification pronostique)

Commentaires et conclusion :

Altérations moléculaires anciennes et émergentes : quand les rechercher ?



Quand rechercher les altérations moléculaires? dès la 1^{ière} ligne

