

**UNIVERSITE DE LILLE**  
UFR3S-MEDECINE  
Année 2026

**THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN MEDECINE**

**Réponse au traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie  
selon le niveau d'expression de MET, en première et deuxième  
ligne, chez les patients suivis pour un cancer du poumon non à  
petites cellules au stade IV**

Présentée et soutenue publiquement le 19 mars 2026 à 16h au Pôle  
Recherche  
par **Dylan MILFORD**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Assesseurs :**

**Madame la Docteure Sarah HUMEZ**

**Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

---

## AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Table des matières

RESUME.....	4
INTRODUCTION :	6
1. Epidémiologie du cancer du poumon et histologie.....	6
2. Traitements disponibles pour les cancers du poumon métastatiques.....	7
3. Anomalies de MET.....	8
4. Définitions de la surexpression de MET.....	10
5. Surexpression de MET et hétérogénéité.....	13
6. MET, une cible thérapeutique.....	13
7. Rationnel biologique de l'impact de la surexpression de MET sur la réponse à la chimiothérapie et à l'immunothérapie.....	15
8. Etudes évaluant l'impact de la surexpression de MET sur la réponse au traitement.....	16
9. Objectifs.....	16
MATERIEL ET METHODES.....	17
1. Type de l'étude et population.....	17
2. Données recueillies.....	18
3. Analyses moléculaires.....	19
4. Surexpression de MET.....	19
5. Aspects réglementaires et éthiques.....	20
6. Analyse statistique.....	20
7. Objectifs.....	22
RESULTATS .....	23
1. Caractéristiques des patients et des prélèvements.....	23
2. Traitements reçus.....	25
3. Caractéristiques des groupes.....	26
4. Impact de la surexpression de MET sur l'efficacité du traitement de première ligne.....	34
A) Survie sans progression.....	34
B) Survie globale.....	36
C) Survie sans progression et survie globale selon les différents niveaux du score MetMAB	37
5. Impact de la surexpression de MET sur l'efficacité du traitement de deuxième ligne.....	39
A) Survie sans progression en deuxième ligne.....	39
B) Survie globale à partir de la deuxième ligne.....	40
6. Objectifs secondaires.....	42
A) Survie sans progression dans le sous-groupe de traitement BEVACIZUMAB.....	42
B) Survie sans progression selon le H-score.....	44
C) Survie sans progression selon le score TELISO-V.....	45
DISCUSSION.....	46
1. Rationnel de l'étude.....	46
2. Population de l'étude et traitements reçus.....	47
3. Caractéristiques des surexprimeurs de MET.....	48
4. Trois scores, trois populations.....	49
5. Réponse aux traitements.....	52
6. Forces et limites.....	52
A) Forces de l'étude.....	52
B) MET est-il un bon biomarqueur ?.....	53
C) MET, un marqueur théranostique ?.....	55
CONCLUSION.....	57
ABREVIATIONS.....	59
BIBLIOGRAPHIE.....	60

# RESUME

## Introduction :

La surexpression de MET dans les cellules tumorales semble jouer un rôle dans l'évolution du cancer. Cependant, l'impact sur la réponse au traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie dans le cancer du poumon métastatique est encore peu connu.

## Objectif principal :

Etudier la réponse au traitement selon le niveau d'expression de MET (0+1+ vs 2+3+ selon le score MetMAB) dans les CBNPC de stade IV. Les objectifs secondaires sont d'étudier les caractéristiques des patients présentant une forte expression de MET et d'analyser s'il existe un score de MET permettant de mieux prédire la réponse au traitement.

## Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Les patients, suivis pour un CBNPC au stade IV, dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHU de Lille, ayant eu une recherche de surexpression de MET avant traitement et ayant reçu un traitement par chimiothérapie et/ou une immunothérapie, ont été inclus entre 2014 et 2024.

## Résultats :

277 patients ont été inclus dans l'analyse. Les patients, présentant une surexpression de MET selon le score MetMAB, sont plus souvent diagnostiqués au stade métastatique d'emblée et présentent un statut PD-L1 plus élevé. Selon le score MetMAB, il n'existe pas de différence significative de la SSP et de la SG dans la population globale, ni dans les sous-groupes chimio seule et chimio + immunothérapie. Il existe une différence de SSP dans le sous-groupe immunothérapie en faveur des patients avec surexpression

( $p=0,049$  avec un HR à 0,548 [0,301-0,998]), mais non significative après ajustement. On retrouve une meilleure SSP en analyse secondaire chez les patients  $3+\geq 25\%$  selon le score TELISO-V ( $p=0,031$  avec HR à 0,69 [0,492-0,967]), sans exclure l'influence possible de biais de confusion. On ne note pas de lien entre les valeurs du H-score et la SSP.

### Conclusion :

La présence d'une surexpression de MET ne semble pas avoir d'impact pronostic sur la réponse au traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie. L'exploration du rôle immunomodulateur de MET nécessite des études plus robustes. Les différents scores d'évaluation de l'expression de MET présentent des similitudes mais décrivent des populations différentes, sans seuil discriminant identifié. MET conserve un potentiel théranostique pour l'utilisation des nouvelles thérapies en cours d'évaluation.

# INTRODUCTION :

## 1. Epidémiologie du cancer du poumon et histologie

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde. On estime environ 2,5 millions de nouveaux cas et 1,8 millions de décès par an (1). En France, on rapporte environ 53 000 nouveaux cas par an et 30 000 décès (2). Dans notre pays, il est le deuxième cancer le plus diagnostiqué après celui de la prostate chez l'homme, et le troisième chez la femme après le cancer du sein et colorectal (1). L'incidence tend à diminuer chez l'homme, mais augmente chez la femme. Le cancer du poumon reste, en France et dans le monde, celui avec la mortalité la plus élevée. L'âge médian au diagnostic est d'environ 66 ans (2). Le tabac reste le principal facteur de risque.

Grâce aux nouveaux traitements, on note une augmentation de la survie à 5 ans estimée à 20%. Cependant, le cancer du poumon n'étant symptomatique qu'à un stade avancé, la majorité des diagnostics est réalisée tardivement, avec une survie à 5 ans inférieure à 5% pour les stades avancés (2). Le stade métastatique, ou stade IV, est défini selon la dernière classification TNM par la présence d'un ou plusieurs nodules pulmonaires séparés dans un lobe controlatéral, de nodules pleuraux ou d'une pleurésie, d'une péricardite maligne, ou d'une ou plusieurs métastases extra-thoraciques (3).

Le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente environ 85% du type histologique des cancers du poumon. Il comprend trois grands sous-types : adénocarcinome (ADK), carcinome épidermoïde (CE) et carcinome à grandes cellules. L'ADK constitue près de la moitié des cancers du poumon (2). La classification OMS 2021 des tumeurs du poumon repose sur trois études des pièces d'anatomopathologie : la morphologie, l'immunohistochimie (IHC) et la biologie moléculaire (4).

## 2. Traitements disponibles pour les cancers du poumon métastatiques

Les traitements disponibles sont composés de la chimiothérapie, l'immunothérapie et les thérapies ciblées (5). Actuellement, si l'état général du patient le permet et en l'absence d'anomalie moléculaire ciblable, le traitement de référence de première ligne est basé sur l'association de chimiothérapie (à base de sels de platine en première intention) et d'immunothérapie. Il est systématiquement réalisé une recherche de l'expression de PD-L1 sur la tumeur, constituant un élément prédictif de réponse à l'immunothérapie (5). Il est notamment possible d'utiliser l'immuno seule chez les patients présentant un PD-L1 $\geq$ 50% selon les dernières recommandations, en l'absence de certaines comorbidités.

Désormais, l'analyse moléculaire est systématiquement réalisée dans les ADK et les CE du non-fumeur, à la recherche de mutation, amplification ou translocation géniques, afin d'évaluer une possible réponse à une thérapie ciblée (6). On recherche alors, avant une première ligne de traitement, la présence d'une mutation des gènes *EGFR*, *BRAF*, *KRAS*, *HER2*, *MET*, et un réarrangement des gènes *ALK*, *ROS1*, *RET* et *NTRK* (6).

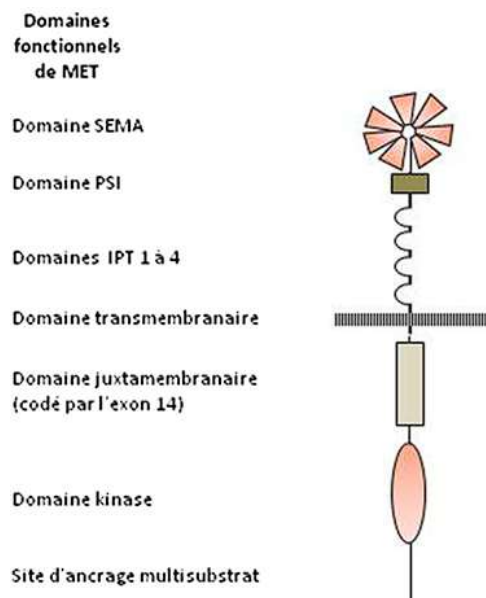
Parmi ces gènes, différentes altérations *MET* ont été identifiées, avec un intérêt pronostique ou thérapeutique dans le cancer du poumon.

### 3. Anomalies de MET

MET (aussi appelé HGFR, récepteur du facteur de croissance des hépatocytes) est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire, codé par le gène *MET* situé sur le chromosome 7, bande 7q31, composé de 21 exons et 20 introns (7). Il est impliqué dans la prolifération, la survie, la mobilité et l'invasion cellulaire, via l'activation de la voie PI3K et MAP kinase (8). De manière physiologique, il a un rôle dans le développement embryonnaire, la cicatrisation cutanée et la régénération hépatique (9). Il possède un domaine extra-cellulaire formé de 2 sous-unités alpha et bêta reliées par un pont disulfure composant différents domaines (SEMA, PSI et 4 domaines IPT), avec un site de fixation pour son ligand, le HGF. Il présente également un domaine intra-cellulaire juxtamembranaire jouant un rôle dans sa stabilité, et une activité tyrosine kinase (10), (9).

Figure 1 : Représentation des différents domaines du récepteur MET (Baldacci et al.

Revue des maladies respiratoires 2018)



Il existe différents mécanismes d'activation de MET, dont trois principaux dans le cancer du poumon : les mutations, l'amplification et la surexpression. Ces mécanismes peuvent être associés.

**La mutation de l'exon 14 de *MET*** est la plus fréquente, représentant 1 à 2% des CBNPC (3-4% des ADK) (11). Elle aboutit au phénomène d'addiction oncogénique avec une perte du domaine juxtamembranaire, une stabilisation de MET et une prolifération cellulaire.

Sa recherche se réalise par séquençage à haut débit (NGS). Les méthodes les plus fréquentes sont l'amplification ciblée et la capture hybride (12).

**L'amplification de MET** est liée à une augmentation du nombre de gènes, ce qui entraîne une augmentation de la synthèse de la protéine, une surexpression à la membrane et son activation. Elle est retrouvée dans 3 à 9% des CBNPC (10). C'est également un mécanisme qui apparaît dans près de 20% des résistances aux thérapies ciblées contre l'*EGFR* (13).

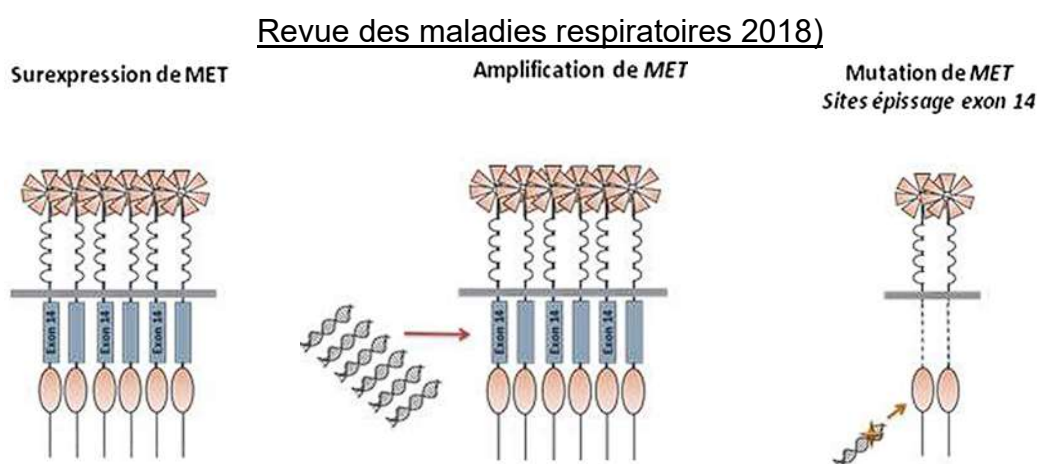
Elle se détecte le plus souvent par Fluorescence In Situ Hybridation (FISH) qui permet de repérer le nombre de copies par cellule. La NGS est également de plus en plus utilisée. Le seuil de positivité reste débattu, on retrouve le plus souvent une définition basée sur l'augmentation du ratio MET/centromère (CEP7) (14) qui permet d'éviter le biais lié à la polysomie, fréquente dans les cellules tumorales.

**La surexpression de MET** est une augmentation du nombre de récepteurs MET (membranaires ou intracellulaires). Elle serait impliquée dans le développement des cancers et retrouvée dans la majorité des CBNPC, dont 61% auraient une expression élevée (7). Directement liée à la définition utilisée, cette prévalence varie selon les études de 25 à 75% (15). Différents mécanismes pourraient favoriser cette surexpression, notamment le rôle de l'hypoxie cellulaire (16), ou de l'amplification génique. La surexpression serait associée à des cancers du poumon de plus haut stade et de moins bon pronostic, avec un risque plus élevé de développer des métastases, notamment pour

les ADK pulmonaires (17), (18), (19). Cet impact pronostique a notamment été étudié dans les cancers localisés et opérés, avec des résultats contradictoires (15).

Ces différents mécanismes peuvent se combiner au sein d'une même tumeur. La surexpression de MET serait associée à une amplification ou une mutation de l'exon 14 dans 4% des cas (20).

Figure 2 : Représentation des différentes altérations du récepteur MET. (Baldacci et al.



#### 4. Définitions de la surexpression de MET

Il n'existe pas aujourd'hui de définition universelle permettant de classer les niveaux d'expression de MET. La méthode la plus utilisée est l'immunohistochimie (IHC) (20). Elle consiste généralement à utiliser, après inclusion en paraffine, un anticorps primaire SP44 anti-MET (anticorps monoclonal de lapin), puis un second anticorps marqué par un chromogène reconnaissant l'anticorps primaire. Il n'y a pas de technique standardisée.

L'IHC permet de classer le niveau d'expression selon deux critères : l'intensité et le pourcentage de cellules positives présentant cette intensité. On peut citer trois scores utilisés pour catégoriser le niveau d'expression de MET. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance de score ayant une corrélation clinique.

**Le H-score** : initialement utilisé pour évaluer l'expression d'*EGFR*, il combine l'intensité (de 0 à 3) et le pourcentage de cellules positives de 0 à 100%. Le résultat étant la somme de chaque intensité multipliée par le pourcentage de cellules positives, on obtient un score entre 0 et 300. L'expression de MET était considérée comme élevée lorsque le score était supérieur à la médiane (21), (22), (23).

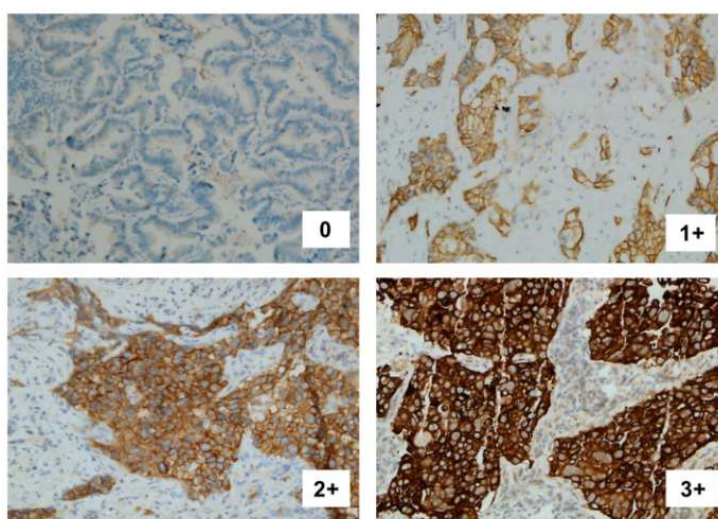
**Le MetMAB-score** : il a été proposé dans l'étude MetMAB, qui évaluait la réponse à l'onartuzumab, un anticorps anti-MET, associé à une thérapie ciblée contre l'EGFR, l'erlotinib. En effet, il existerait une synergie entre le récepteur MET et EGFR dans la prolifération cellulaire. Cet essai classait l'expression de MET selon trois niveaux d'intensité (faible, modérée et forte), et selon le pourcentage de cellules positives (24), (25) :

3+	≥50% des cellules avec une intensité forte
2+	≥50% des cellules avec une intensité modérée
1+	≥50% des cellules avec une intensité faible
0	intensité nulle ou <50% des cellules avec une intensité faible

La surexpression était définie pour les **2+ et 3+**. C'est le score le plus couramment utilisé.

Figure 3 : exemple de représentation du niveau d'expression de MET selon le score

MetMAB, en IHC (26)



**Le score TELISO-V :** l'étude LUMINOSITY de phase II a évalué l'efficacité du télisotuzumab vedotin, un anticorps conjugué anti-MET couplé à un cytotoxique (MMAE qui est un inhibiteur de la polymérisation des microtubules), via un linker valine-citrulline. Ce traitement pourrait permettre d'améliorer la survie chez les patients précédemment traités, présentant une surexpression de MET. La réponse semble apparaître pour une intensité forte dans  $\geq 25\%$  des cellules (27).

Figure 4 : Résumé des 3 scores d'évaluation de la surexpression de MET.

Expression	Score MetMAB		Score TELISO-V	H-score (%intensité faible) +2x(%intensité modérée) + 3x(%intensité forte)
<b>Elevée</b>	3+	$\geq 50\%$ intensité forte	$\geq 25\%$ intensité forte	Score $\geq$ médiane
	2+	$\geq 50\%$ intensité modérée		
<b>Faible</b>	1+	$\geq 50\%$ intensité faible	$< 25\%$ intensité forte	Score $<$ médiane
	0+	intensité nulle ou $< 50\%$ intensité faible		

Ces seuils restent arbitraires, sans signification biologique ou clinique pour le moment.

## 5. Surexpression de MET et hétérogénéité

L'analyse du niveau d'expression de MET par IHC peut se heurter à des problématiques d'hétérogénéité.

Tout d'abord, il existe une hétérogénéité intra-tumorale de l'expression de MET, pouvant varier jusqu'à 40% selon les différentes zones de biopsie d'une même tumeur (21). Cela illustre la variation spatiale du biomarqueur, pouvant rendre plus difficile la sélection des patients en vue d'une thérapie ciblée, et suggère que des biopsies limitées pourraient fausser la classification de MET.

Ensuite, l'expression de MET semble se modifier par les traitements reçus. On retrouve dans cette étude rétrospective de 160 patients, menée au CHU de Lille, une différence d'expression avant et après traitement chez 21% des patients. Cet écart semble plus marqué chez les patients présentant une mutation *EGFR* associée (28).

Enfin, il n'existe pas de méthode d'analyse standardisée, ce qui peut entraîner une hétérogénéité des techniques. L'anticorps majoritairement utilisé en pratique courante et dans les essais cliniques est le clone SP44. L'interprétation des résultats peut varier selon les laboratoires, les différents automates ou encore la lecture inter-observateur (29).

## 6. MET, une cible thérapeutique

Depuis la découverte des gènes et de leurs différentes mutations à l'origine du développement des tumeurs (aussi appelés drivers oncogéniques), des **thérapies ciblées** ont été développées. Le crizotinib, un inhibiteur multikinase, dispose d'une AMM en cas de réarrangement *ALK* ou *ROS1*, mais peut être aussi utilisé en accès compassionnel chez certains patients présentant une mutation de l'exon 14 de *MET* ou une amplification de *MET* (30). Plus récemment, des inhibiteurs spécifiques de MET ont été mis au point,

comme le capmatinib et le tepotinib, disposant d'une AMM européenne dans le traitement des patients présentant une mutation *MET* ex14.

D'autres études ont recherché l'efficacité d'un inhibiteur de MET chez les patients présentant une surexpression, combiné à l'erlotinib (anti-EGFR). On retrouve l'étude MetMAB qui étudiait l'onartuzumab (25) et l'étude MARQUEE qui étudiait le tivantinib (une thérapie ciblée anti-MET) (26). Ces deux études sont cependant revenues négatives en phase III, entraînant une perte de l'intérêt du score MetMAB en pratique clinique. Une étude post-hoc réalisée sur 40% des patients de l'étude MARQUEE, retrouvait cependant une tendance à une meilleure réponse chez les patients présentant une surexpression de MET (21).

Actuellement, de nouveaux essais cliniques évaluent les **ADC (Antibody drug conjugates)** qui sont des anticorps conjugués à des toxiques. En se fixant à la protéine cible extra-membranaire à la surface des cellules tumorales, l'anticorps apporte de manière ciblée l'agent toxique favorisant l'apoptose. Le récepteur MET redevient ainsi un biomarqueur prédictif de l'efficacité du traitement et l'IHC représente un test théranostique (permettant de guider vers le choix du traitement) (29). L'étude LUMINOSITY de phase II a retrouvé une efficacité du telisotuzumab vedotin chez les patients présentant une surexpression de MET 3+  $\geq 25\%$  (27), et l'étude TELIMET de phase III est en cours. Dans l'attente de ces résultats, le Teliso-V dispose d'un accès compassionnel en situation d'impasse thérapeutique, en cas de surexpression de MET.

La recherche des anomalies de MET est donc de plus en plus utilisée en pratique clinique, afin de proposer un traitement personnalisé.

## 7. Rationnel biologique de l'impact de la surexpression de MET sur la réponse à la chimiothérapie et à l'immunothérapie

Au niveau biologique, MET dispose d'effets anti mais aussi pro-apoptotiques. Suite à une activation des caspases, le clivage du récepteur entraîne une perte de la propriété tyrosine kinase. Cet évènement libère un fragment de 40kD appelé **p40MET** ayant une propriété pro-apoptotique (32). On pourrait supposer qu'une tumeur avec une expression élevée de MET, en présence d'un traitement par chimiothérapie, libèrerait davantage de p40MET, ce qui favoriserait l'apoptose des cellules cancéreuses. Ainsi, les tumeurs avec surexpression de MET seraient-elle plus sensibles à la chimiothérapie ?

Ensuite, l'hypoxie active la transcription de MET et entraîne une surexpression dans les cellules tumorales les moins oxygénées (16). On peut citer par exemple les glioblastomes pour laquelle la présence d'une surexpression est associée à une plus forte **résistance aux anti-angiogéniques** (33). On peut supposer que les CBNPC avec expression élevée de MET présenteraient aussi une moins bonne réponse au bevacizumab.

Plusieurs études suggèrent également un **rôle immunosuppresseur** de MET. Elles décrivent une corrélation entre une anomalie de MET dans les cellules tumorales (amplification ou mutation) et l'augmentation de l'expression tumorale de PD-L1 (34). On retrouve aussi des mécanismes d'inhibition des cellules dendritiques (35), ou encore une augmentation du recrutement des lymphocytes T anti-tumoraux permettant une meilleure réponse à l'immunothérapie en association avec une thérapie ciblée (36).

## **8. Etudes évaluant l'impact de la surexpression de MET sur la réponse au traitement**

On dispose de peu d'études évaluant la réponse au traitement systémique chez les patients présentant une surexpression.

On note des résultats de bonne réponse à la chimio-immunothérapie chez les patients présentant une surexpression de MET (définie comme score MetMAB 2+ et 3+) dans cette étude rétrospective de 199 patients menée dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique de Lille. Cette surexpression est associée à une meilleure SSP (5,5 vs 6,9 mois avec  $p\text{-value}=0,043$ ) et SG. A noter que le statut MET est inconnu chez 63% des patients de l'étude. (37)

Une autre étude allemande observationnelle de 394 patients a étudié la réponse à la chimio, immunothérapie et thérapie ciblée anti-EGFR sur un suivi médian de 37 mois. Il n'a pas été retrouvé de différence de survie selon la présence ou non d'une surexpression de MET. Les auteurs notent cependant une légère augmentation de la survie sous immuno dans le groupe avec surexpression. (38)

## **9. Objectifs**

Il existe encore peu de données évaluant la réponse au traitement selon le niveau d'expression de MET. L'objectif principal est d'étudier la survie sans progression, et globale, en première et deuxième ligne de traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie selon le niveau d'expression. Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques des patients présentant une surexpression de MET, évaluer la réponse au bevacizumab, et déterminer si un score serait plus prédictif de l'efficacité des traitements.

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Type de l'étude et population

Cette étude est observationnelle, rétrospective et monocentrique. Elle a été réalisée au CHU de Lille, dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique.

La liste des patients provient du fichier fourni par le service d'anatomopathologie du CHU de Lille, regroupant tous les patients dont la tumeur a fait l'objet d'une IHC MET entre 2013 et janvier 2024, sur des prélèvements d'origine pulmonaire ou de métastases d'origine pulmonaire, ainsi que tous les patients ayant une paire de prélèvement d'adénocarcinome pulmonaire mais sans analyse de MET en IHC.

Ont été inclus les patients de plus de 18 ans, suivis pour un CBNPC au stade IV dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHU de Lille et ayant reçu un traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie en première ligne. Les patients ayant eu un CBNPC au stade localisé ou localement avancé, avec une évolution secondaire ont été inclus au diagnostic du stade IV. La première ligne de traitement correspond alors au traitement du cancer au stade métastatique.

Les patients ayant reçu un traitement par thérapie ciblée avant chimio et/ou immuno n'ont pas été exclus afin de ne pas créer un biais de sélection.

Ont été exclus les patients dont la recherche de MET a uniquement été réalisée après traitement, compte tenu des modifications possibles de l'expression.

## 2. Données recueillies

Les données ont été obtenues sur le dossier médical des patients, disponible via le logiciel SILLAGE.

Les caractéristiques de population (âge, sexe, statut tabagique, performance statut OMS, évolution métastatique secondaire, sites et nombre de sites métastatiques avant traitement) et les données sur la tumeur (type histologique, site de prélèvement, niveau d'expression de MET, amplification de MET, statut PD-L1, altérations oncogénétiques *KRAS, MET, EGFR, HER2, BRAF, P53, STK11*) ont été recueillies à l'inclusion.

Le traitement reçu (chimiothérapie et/ou immunothérapie), ainsi que les molécules utilisées, ont été recueillis, pour la première ligne, et pour la deuxième ligne si réalisée.

Le diagnostic de progression est systématiquement réalisé après discussion collégiale, via notamment l'utilisation des critères RECIST. La date de progression a été définie comme le diagnostic de progression en RCP ou la date d'annonce en consultation. A noter qu'un diagnostic de progression sans changement de traitement, ou l'ajout d'une autre prise en charge (chirurgie, radiothérapie) ont été définis comme une progression. Ont été recueillis la date de progression, les sites de progression, la date de décès et date des dernières nouvelles.

### 3. Analyses moléculaires

L'ensemble des analyses a été réalisé au CHRU de Lille.

L'expression de MET a été évaluée par IHC, à l'aide de l'anticorps anti-MET clone SP44. Pour chaque intensité (faible, modérée, forte) était associé le pourcentage de cellules positives.

La recherche d'une amplification de MET a été réalisée pour les patients présentant une expression 3+. L'amplification était définie par un ratio MET/CEP7 $\geq$ 1,8 en FISH.

L'expression de PD-L1 a également été réalisée par IHC en utilisant l'anticorps clone 22C3, avec présentation du pourcentage de cellules positives.

La recherche de réarrangement de *ALK* a été effectuée par IHC. La détection de fusion *ROS1* a été réalisée à l'aide d'un anticorps D4D6, avec confirmation par FISH.

Enfin, l'analyse mutationnelle des gènes *MET*, *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, *BRAF*, *P53* et *STK11* a été réalisée par NGS.

### 4. Surexpression de MET

Les niveaux d'expression de MET ont été définis avec l'utilisation des trois scores.

**Le H-score** définit une expression entre 0 et 300, en faisant la somme des intensités multipliées par le pourcentage de cellules positives. L'expression est dite élevée (surexpression) pour un score supérieur à la médiane.

**Le score MetMAB** définit un score 0+ pour une intensité nulle ou faible dans <50% des cellules, 1+ pour une intensité faible dans  $\geq$ 50% des cellules, 2+ pour une intensité modérée dans  $\geq$ 50% des cellules, et 3+ pour une intensité forte dans  $\geq$ 50% des cellules.

L'expression est dite élevée pour un score de 2+ et 3+.

**Le score TELISO-V** définit l'absence de surexpression pour une intensité forte dans <25% des cellules, et détermine la surexpression pour une intensité forte dans  $\geq 25\%$  des cellules.

## **5. Aspects réglementaires et éthiques**

Une déclaration de traitement de données a été réalisée auprès du Data Protection Officer du GHT Lille Métropole Flandre Intérieure, sous le n° DEC24-056, selon la MR004 (Méthodologie de référence 004 de la CNIL).

En accord avec le RGPD (Règlement Général de Protection des Données), les patients ont été informés par courrier (mention de possibilités de réutilisation des données et d'opposition), et/ou par une note d'information spécifique à ce travail.

Les éventuelles oppositions ont été recherchées au sein des dossiers médicaux et du système d'information hospitalier.

Une AIPD (Analyse d'Impact relative à la Protection des Données) a été réalisée avant toute mise en œuvre.

Toutes les données ont été pseudonymisées avant collection, stockage et traitement.

## **6. Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été décrites en terme de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La survie sans progression en première ligne a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée entre les 2 groupes de score de surexpression de MET (0+, 1+ versus

2+, 3+) à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox sans et avec ajustement sur les facteurs de confusion prédéfinis (âge, statut OMS, statut PDL1, EGFR, ALK, méta cérébrale). L'hazard ratio et son intervalle de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme mesure de la taille d'effet. L'impact du traitement reçu (chimio seule, immuno seule ou les deux) sur la relation entre les groupes de score de surexpression de MET et la survie sans progression ont été évalués en intégrant un terme d'interaction groupe\*type de traitement au modèle. Pour les analyses ajustées, les paramètres ayant des valeurs manquantes ont été traités par imputation multiple. Les données manquantes ont été imputées sous l'hypothèse « missing at random » en utilisant la méthode « fully conditional specification » avec m=20 imputations. Les variables quantitatives ont été imputées par la méthode « predictive mean matching method » et les variables qualitatives par des modèles de régression logistique (binomial, ordinal ou multinomial selon le nombre et ordre des modalités) (39). La procédure d'imputation a été réalisée en utilisant les caractéristiques de baseline et les outcomes. Les estimations obtenues dans chaque jeu de données imputé ont été combinées à l'aide des règles de Rubin (40), (41). La survie globale en première ligne, la survie sans progression et la survie globale en 2ème ligne ont été décrites et comparées entre les 2 groupes à l'aide des mêmes méthodes que décrites précédemment pour la survie sans progression en 1ère ligne. La survie sans progression et la survie globale en 1ère ligne ont été comparées entre les 4 groupes de score de surexpression de MET (0+ versus 1+ versus 2+ versus 3+) à l'aide des mêmes méthodes. La survie sans progression et la survie globale ont également été décrites dans certains sous-groupes par la méthode de Kaplan-Meier. La survie sans progression en 1ère ligne a été comparée selon le score Telizo-V à l'aide d'un modèle à risque proportionnel de Cox. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## 7. Objectifs

L'objectif principal est de comparer la SG et la SSP, en première et deuxième ligne de traitement, entre les groupes « MetMAB-score 0+ ou 1+ » et « MetMAB-score 2+ ou 3+ », selon le type de traitement reçu (chimio seule, immuno seule, chimio et immuno). Une analyse selon les différents niveaux du score MetMAB est également réalisée.

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques de la population, évaluer la SSP dans le sous-groupe bevacizumab, et comparer la SSP selon le H-score et le score TELISO-V.

# RESULTATS

## 1. Caractéristiques des patients et des prélèvements

Le fichier d'anatomopathologie comprenait 2035 prélèvements.

Après exclusion des patients non suivis au CHU de Lille, non suivis pour un CBNPC au stade métastatique, et n'ayant pas reçu de chimio ou d'immunothérapie, 299 patients ont été inclus.

Parmi les 299 patients, 22 ont été exclus car la recherche de MET avait été réalisée uniquement après traitement. Au total 277 patients ont été inclus dans l'analyse. Les dates d'inclusion sont comprises entre le 10 janvier 2014 et le 27 décembre 2023.

Les caractéristiques de la population, l'histologie tumorale et les recherches moléculaires avant traitement sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus

<b>Caractéristiques</b>	<b>Total (N=277)</b>
Age - moyenne $\pm$ écart type (min ; max)	61,4 $\pm$ 10,1 (32 ; 87)
Sexe masculin - n (%)	188 (67,9)
Tabac - n (%)	
Tabagisme actif	145 (52,3)
Tabagisme sevré depuis >1an	106 (38,3)
Non fumeur	26 (9,4)
Statut OMS - n (%)	
0	79 (28,5)
1	160 (57,8)
2 et 3	38 (13,7)
Histologie - n (%)	
Adénocarcinome	251 (90,6)
Carcinome épidermoïde	6 (2,2)
Autres	20 (7,2)
Diagnostic au stade métastatique - n (%)	230 (83)
Score MetMAB - n (%)	
0+	65 (23,5)
1+	81 (29,2)
2+	92 (33,2)
3+	39 (14,1)

Score TELISO-V - n (%)	
Expression faible (intensité forte <25%)	231 (83,4)
Expression élevée (≥25%)	46 (16,6)
H-score - médiane (Q1;Q3)	135 (80;200)
Statut PD-L1 - n (%)	
0%	75 (36,2)
1-49%	47 (22,7)
≥50%	85 (41,1)
Données manquantes	70
Amplification de MET - n (%)	11 (26,2)
Données manquantes	235
Mutation MET - n (%)	6 (2,6)
Données manquantes	48
Anomalie <i>EGFR</i> - n (%)	19 (7,7)
Données manquantes	30
Mutation <i>KRAS</i> - n (%)	93 (38,6)
Données manquantes	36
Mutation <i>BRAF</i> - n (%)	12 (5,1)
Données manquantes	42
Mutation <i>HER2</i> - n (%)	4 (1,7)
Données manquantes	40
Mutation <i>P53</i> - n (%)	112 (48,9)
Données manquantes	48
Mutation <i>STK11</i> - n (%)	18 (9,6)
Données manquantes	90
Réarrangement <i>ALK</i>	1 (0,4)
Données manquantes	0
Réarrangement <i>ROS1</i>	0 (100)
Données manquantes	0
Thérapie ciblée avant traitement	13 (4,7)

La répartition des patients selon le score MetMAB est présentée dans le tableau. Selon le score TELISO-V, 16,6% des patients présentent une surexpression.

La médiane du H-score est de 135.

Parmi les patients présentant une mutation *KRAS*, on retrouve 12 mutations G12A, 30 mutations G12C, 5 mutations G13C, 12 mutations G12D, 5 mutations G13D, 1 mutation G12F, 3 mutations G12S, 16 mutations G12V et 8 autres mutations. Les données manquantes sur les anomalies moléculaires et le statut PD-L1 sont généralement en lien avec les inclusions les plus anciennes, où ces recherches n'étaient pas systématiques.

13 patients ont reçu un traitement par thérapie ciblée avant le traitement par chimio et/ou immunothérapie.

## 2. Traitements reçus

Le type de traitement et les molécules utilisées en première et deuxième lignes sont décrits dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Descriptif des lignes de traitement

Caractéristiques	Ligne 1	Ligne 2
Traitement reçu – n (%)		
Chimiothérapie seule	162 (58,5)	76 (48,4)
Immunothérapie seule	50 (18,1)	72 (45,9)
Chimio + immunothérapie	65 (23,5)	9 (5,7)
Molécules de chimiothérapies - n (%)	227 (81,9)	85 (54,5)
Sels de platine	223 (80,5)	29 (18,6)
Pemetrexed	171 (61,7)	34 (21,8)
Paclitaxel	44 (15,9)	32 (20,5)
Docetaxel	0	13 (8,3)
Bevacizumab	15 (5,4)	26 (16,7)
Navelbine	9 (3,2)	2 (1,3)
Gemcitabine	3 (1,1)	2 (1,3)
Molécules d'immunothérapie – n (%)	115 (41,5)	80 (51,3)
Pembrolizumab	104 (37,5)	25 (16)
Nivolumab	10 (3,6)	53 (34)
Ipilimumab	2 (0,7)	0
Atezolizumab	0	1 (0,6)
Molécule d'essai clinique	2 (0,7)	3 (1,9)

Le traitement majoritairement reçu par les patients de l'étude est la chimiothérapie seule pour 58,5% en première ligne, et 48,4% en deuxième ligne. L'immunothérapie seule était principalement administrée en deuxième ligne pour 45,9% des patients, contre 18,1% en première ligne.

L'association chimio et immunothérapie est essentiellement prescrite en première ligne pour 23,5% des patients, contre 5,7% en deuxième ligne.

### 3. Caractéristiques des groupes

Les patients ont été séparés en deux groupes selon le score MetMAB. Le premier groupe comprend les patients avec un score de 0+ et 1+ (absence de surexpression), et le deuxième rassemble les patients avec un score de 2+ et 3+ (surexpression). Les caractéristiques de ces deux groupes sont décrites dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Descriptif des groupes à l'inclusion

<b>Caractéristiques</b>	<b>Groupe 1 MetMAB 0+ et 1+ (N=146)</b>	<b>Groupe 2 MetMAB 2+ et 3+ (N=131)</b>
Age - moyenne $\pm$ écart type (min ; max)	60,9 $\pm$ 9,9 (38 ; 83)	61,9 $\pm$ 10,2 (32 ; 87)
Sexe masculin - n (%)	100 (68,5)	88 (67,2)
Tabac - n (%)		
Tabagisme actif	70 (47,9)	75 (57,3)
Tabagisme sevré depuis >1an	61 (41,8)	45 (34,4)
Non fumeur	15 (10,3)	11 (8,4)
Statut OMS - n (%)		
0	46 (31,5)	33 (25,2)
1	84 (57,5)	76 (58)
2 et 3	16 (11)	22 (16,8)
Histologie - n (%)		
Adénocarcinome	127 (87)	124 (94,7)
Carcinome épidermoïde	3 (2,1)	3 (2,3)
Autres	16 (11)	22 (16,8)
Diagnostic au stade métastatique - n (%)	111 (76)	119 (90,8)
Site de biopsie		
Tumeur primitive	63 (43,2)	66 (50,4)
Ganglion médiastinal (EBUS)	39 (26,7)	16 (12,2)
Ganglion périphérique	4 (2,7)	9 (6,9)
Cérébral	18 (12,3)	20 (15,3)
Os	15 (10,3)	9 (6,9)
Plèvre	5 (3,4)	7 (5,3)
Péricarde	0	2 (1,5)
Rein	1 (0,7)	0
Surrénale	1 (0,7)	0
Muscle	0	1 (0,8)
Score TELISO-V - n (%)		
Absence de surexpression	144 (98,6)	87 (66,4)
Surexpression	2 (1,4)	44 (33,6)
H-score - médiane (Q1;Q3)	80 (20 ; 115)	200 (180 ; 260)

Statut PD-L1 - n (%)		
0%	50 (45,9)	25 (25,5)
1-49%	29 (26,6)	18 (18,4)
≥50%	30 (27,5)	55 (56,1)
Données manquantes	37	33
Amplification de MET - n (%)	0	11 (27,5)
Données manquantes	144	91
Mutation MET - n (%)	2 (1,7)	4 (3,6)
Données manquantes	29	19
Anomalie <i>EGFR</i> - n (%)	11 (8,5)	8 (6,8)
Données manquantes	17	13
Mutation <i>KRAS</i> - n (%)	48 (39,3)	45 (37,8)
Données manquantes	24	12
Mutation <i>BRAF</i> - n (%)	6 (5,0)	6 (5,2)
Données manquantes	27	15
Mutation <i>HER2</i> - n (%)	1 (0,8)	3 (2,6)
Données manquantes	27	15
Mutation <i>P53</i> - n (%)	53 (45,7)	59 (52,2)
Données manquantes	30	18
Mutation <i>STK11</i> - n (%)	13 (13,5)	5 (5,5)
Données manquantes	50	40
Réarrangement <i>ALK</i>	1 (0,7)	0
Réarrangement <i>ROS1</i>	0	0
Présence de ganglions médiastinaux (N+) – n (%)	109 (74,7)	103 (78,6)
Nombre de sites métastatiques au diagnostic – n (%)		
1	71 (48,6)	54 (41,2)
2	40 (27,4)	39 (29,8)
3	20 (13,7)	24 (18,3)
4	8 (5,5)	8 (6,1)
5	3 (2,1)	3 (2,3)
6	3 (2,1)	2 (1,5)
7	1 (0,7)	1 (0,8)

Les deux groupes de patients sont comparables en ce qui concerne l'âge moyen, le sexe, le statut tabagique et l'état général au diagnostic.

On note un diagnostic au stade métastatique d'emblée plus important pour le groupe avec surexpression pour 90,8% des patients contre 76%.

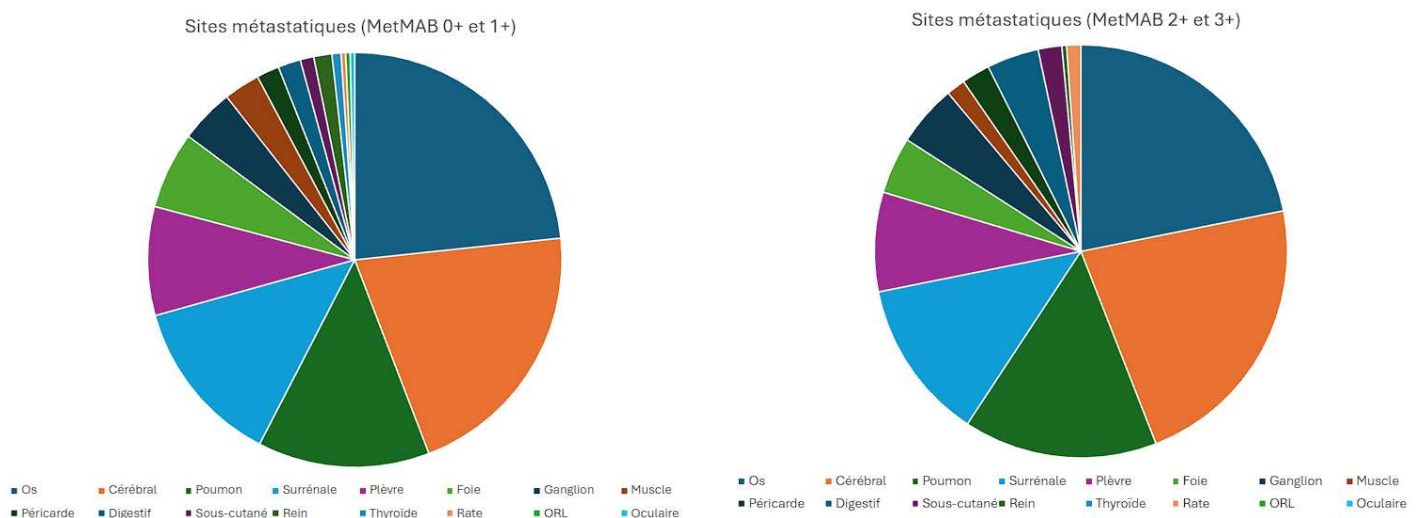
Concernant les prélèvements, les groupes sont comparables en ce qui concerne l'histologie. On note une expression de PD-L1 plus élevée dans le groupe avec surexpression, avec un statut PD-L1  $\geq 50\%$  dans 27,5% des prélèvements du groupe 1 contre 56,1% dans le groupe 2.

Une amplification de MET a été retrouvée dans 11 prélèvements du groupe 2. A noter que la recherche d'amplification n'est réalisée uniquement qu'en cas de score MetMAB à 3+, ce qui explique l'absence de recherche dans le groupe 1 et 91 données manquantes dans le groupe 2.

La répartition des différentes mutations est décrite dans le tableau 3. Les 2 patients présentant une mutation *MET* exon14 appartiennent au groupe 2. On note la présence un peu plus importante d'une mutation de *STK11* dans le groupe sans surexpression (13,5%) contre 5,5%.

74,7% des patients du groupe 1 et 78,6% des patients du groupe 2 sont N+ selon le score TNM.

**Figure 5 et 6: Répartition des différents sites métastatiques au diagnostic**

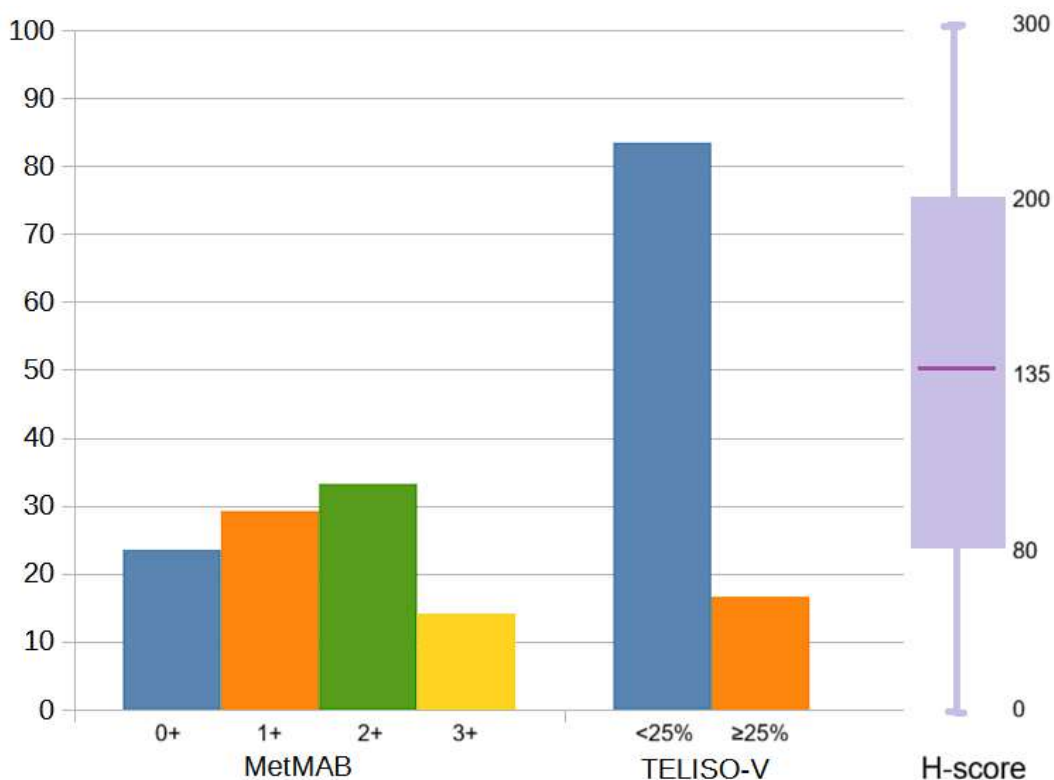


**Les figures 5 et 6** représentent les différents sites métastatiques au diagnostic. Les six sites métastatiques les plus fréquents dans le groupe 1 sont l'os (45,2%), le cerveau (40,4%), le poumon (26%), les surrénales (25,3%), la plèvre (16,4%) et le foie (11,6%). Dans le groupe 2, ce sont le cerveau (45,8%), l'os (45%), le poumon (31,3%), les surrénales (26%), la plèvre (16%) et le foie (9,2%).

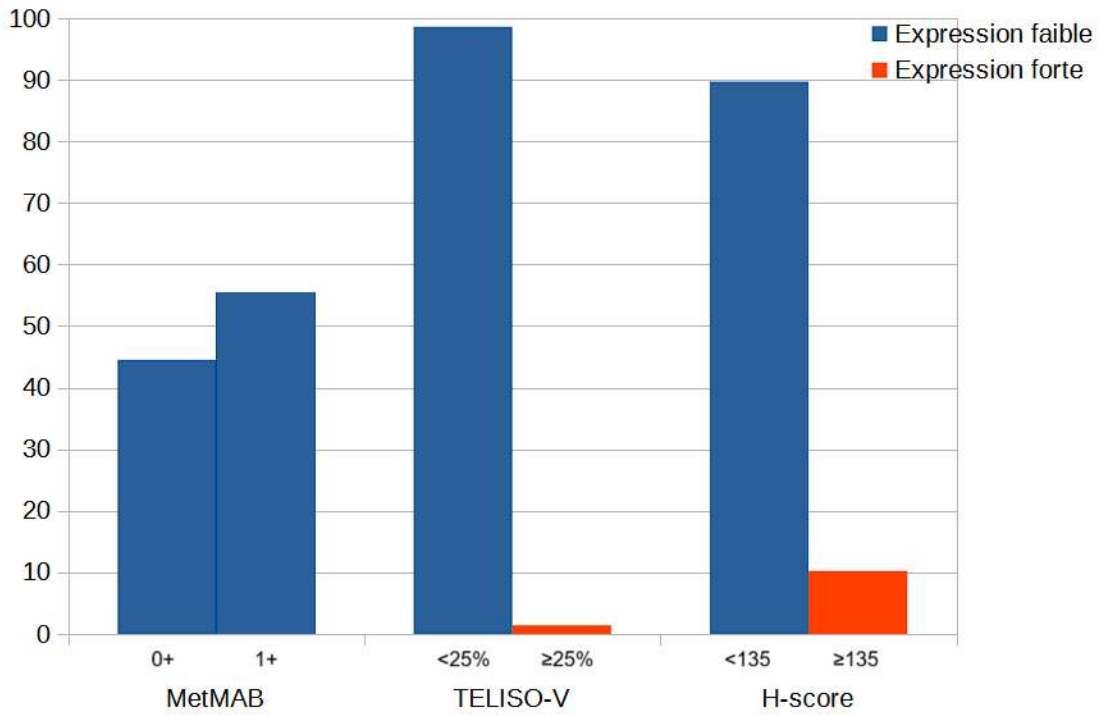
Le nombre de sites métastatiques au diagnostic est similaire dans les deux groupes.

Parmi les 39 patients avec un score MetMAB à 3+, 35,8% présentent des métastases cérébrales au diagnostic.

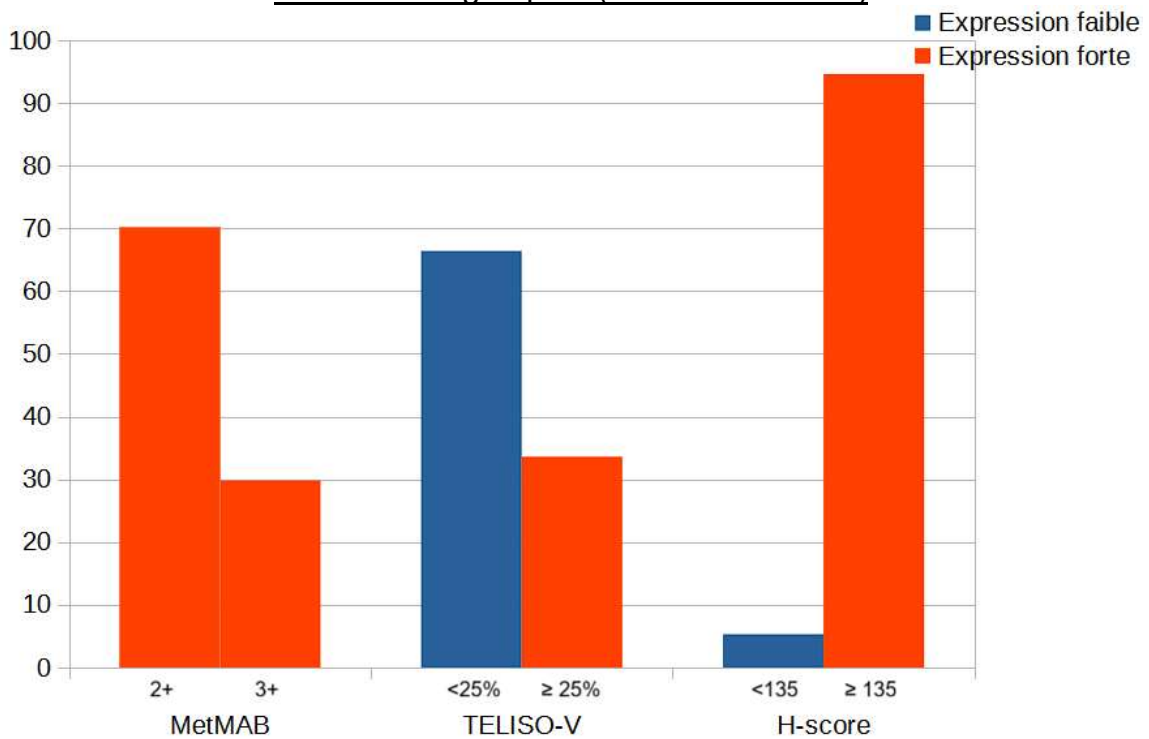
Figure 7: Représentation graphique de la répartition des différents scores (pourcentage pour scores MetMAB et TELISO-V, boxplot pour le H-score)



**Figure 8 : Diagramme de répartition des différents scores selon le niveau d'expression de MET dans le groupe 1 (MetMAB 0+ et 1+)**



**Figure 9 : Diagramme de répartition des différents scores selon le niveau d'expression de MET dans le groupe 2 (MetMAB 2+ et 3+)**



**La figure 7** représente graphiquement la répartition de la population de l'étude selon les différents scores.

Dans **la figure 8**, parmi les patients classés comme non surexprimés selon le score MetMAB, 1,4% sont reclassés comme « surexpresseurs » selon le score TELISO-V et 10,2% selon le H-score.

A l'inverse, dans **la figure 9**, parmi les patients considérés comme surexprimeurs selon le score MetMAB, 66,4% ne présentent pas de surexpression selon le score TELISO-V, contre seulement 5,3% selon le H-score.

Figure 10 : Diagramme de Venn représentant les intersections des 3 scores « négatifs » chez les patients sans surexpression (MetMAB en rouge, TELISO-V en bleu, H-score en jaune)

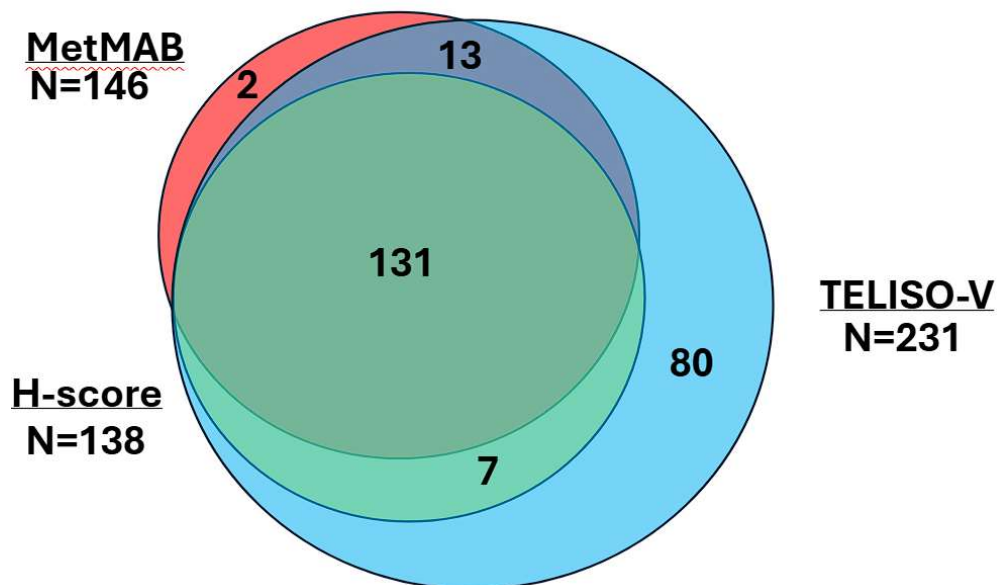
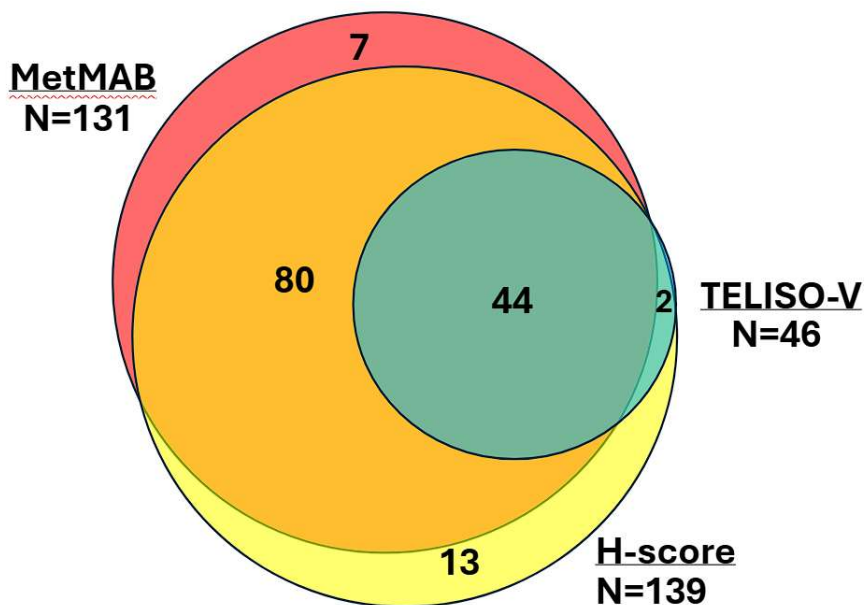


Figure 11 : Diagramme de Venn représentant les intersections des 3 scores « positifs » chez les patients avec surexpression (MetMAB en rouge, TELISO-V en bleu, H-score en jaune)



Les similitudes et discordances entre les trois systèmes de scoring sont illustrées pour l'ensemble de la population de l'étude par des diagrammes de Venn dans les **figures 10 et 11**. Ces représentations permettent de visualiser les intersections des classifications « négatives » chez les patients sans surexpression de MET, et « positives » chez les surexprimeurs.

Tableau 4 : caractéristiques des sites de progression en première ligne

<b>Caractéristiques</b>	<b>Groupe 1 MetMAB 0+ et 1+</b>	<b>Groupe 2 MetMAB 2+ et 3+</b>
Nouveau site métastatique - n (%)	39 (32)	30 (29,1)
Sites de progression - n (%)		
Poumon	62 (50,4)	61 (58,7)
Ganglion	44 (36,1)	39 (37,5)
Cérébral	42 (34,4)	28 (26,9)
Os	39 (32)	34 (32,7)
Surrénale	20 (16,4)	12 (11,5)
Foie	13 (10,7)	9 (8,7)
Plèvre	12 (9,8)	12 (11,5)

Muscle	8 (6,6)	2 (1,9)
Digestif	4 (3,3)	3 (2,9)
Sous cutané	1 (0,8)	4 (3,8)
Péricarde	1 (0,8)	1 (1)

Tableau 5 : caractéristiques des sites de progression en deuxième ligne

<b>Caractéristiques</b>	<b>Groupe 1 MetMAB 0+ et 1+</b>	<b>Groupe 2 MetMAB 2+ et 3+</b>
Nouveau site métastatique - n (%)	12 (20,7)	13 (21,3)
Sites de progression - n (%)		
Poumon	32 (55,2)	39 (63,9)
Os	18 (31)	18 (29,5)
Ganglion	17 (29,3)	21 (34,4)
Cérébral	14 (24,1)	17 (27,9)
Surrénale	12 (20,7)	10 (16,4)
Foie	6 (10,3)	4 (6,6)
Plèvre	5 (8,6)	4 (6,6)
Muscle	4 (6,9)	1 (1,6)
Digestif	3 (5,2)	0
Sous cutané	1 (1,7)	1 (1,6)
Péricarde	0	1 (1,6)

La présence de nouveaux sites métastatiques et les sites métastatiques à progression, en première et deuxième ligne, apparaissent dans les **tableaux 4 et 5**. On ne note pas de différence franche entre les deux groupes.

Par ordre de fréquence, à l'issue de la première ligne, les principaux sites de progression dans le groupe 1 sont le poumon, les ganglions, le cerveau, l'os, les surrénales, le foie et la plèvre. Dans le groupe 2 on retrouve le poumon, les ganglions, l'os, le cerveau, les surrénales, la plèvre et le foie.

En s'intéressant aux 39 patients ayant un score MetMAB 3+, 30 patients ont progressé en première ligne, dont 9 patients présentent un nouveau site (30%), et 5 patients une progression cérébrale (16,6%). En deuxième ligne, 17 patients ont présenté une progression, dont 4 patients avec un nouveau site (23,5%), et 5 patients avec des métastases cérébrales (29,4%).

## 4. Impact de la surexpression de MET sur l'efficacité du traitement de première ligne

### A) Survie sans progression

138 patients du groupe 1 et 119 patients du groupe 2 ont présenté un évènement (progression ou décès). 8 patients du groupe 1 et 12 patients du groupe 2 ont été censurés. La courbe de survie apparaît dans la **figure 12**. Le **tableau 6** présente la comparaison statistique, sans ajustement, de la survie sans progression entre les deux groupes, et le **tableau 7** la comparaison avec ajustement sur l'âge, le statut tabagique, le score OMS, le statut PD-L1, la présence d'une mutation *EGFR* et d'un réarrangement *ALK*, et la présence de métastases cérébrales.

Figure 12 : Survie sans progression en première ligne

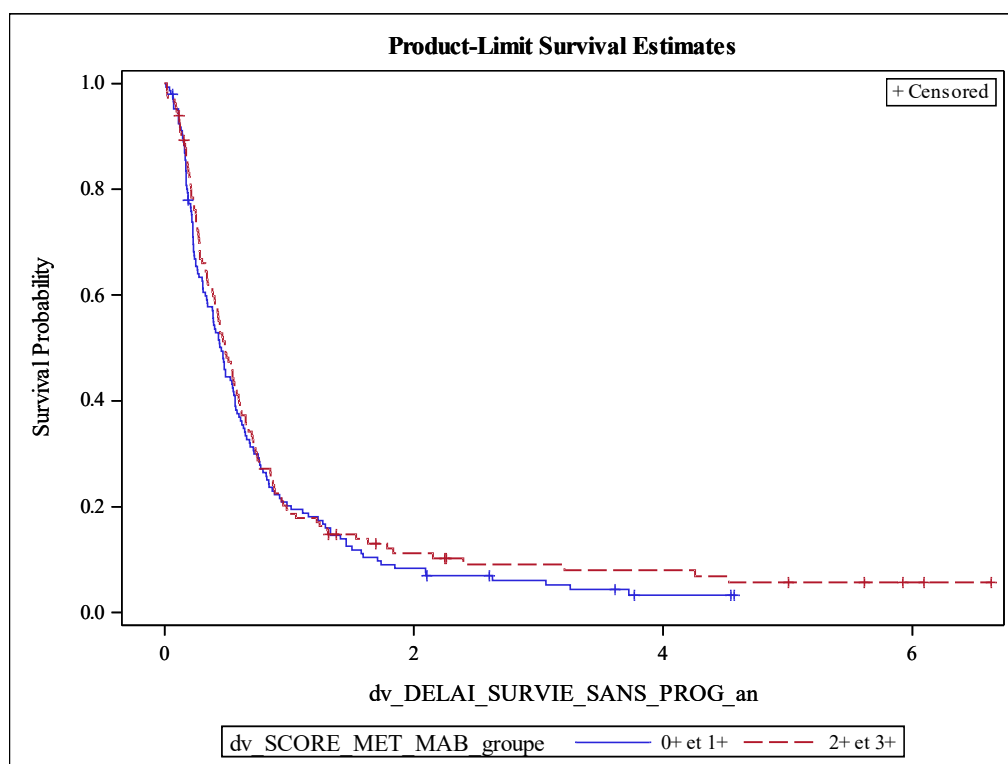


Tableau 6 : Comparaison de la survie sans progression en première ligne, sans ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95%	p-value
Tout traitement N=277	0,900	[0,704-1,151]	0,401
Chimio seule N=162	0,243	[0,602-1,137]	0,828
Immuno seule N=50	0,548	[0,301-0,998]	0,049
Chimio+immuno N=65	1,587	[0,942-2,674]	0,083

Tableau 7 : Comparaison de la survie sans progression en première ligne, avec ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95%	p-value
Tout traitement N=277	0,996	[0,762-1,304]	0,979
Chimio seule N=162	0,904	[0,641-1,274]	0,563
Immuno seule N=50	0,567	[0,306-1,049]	0,071
Chimio+immuno N=65	1,655	[0,967-2,831]	0,066

Il n'y a pas de différence significative de la SSP entre les deux groupes tout traitement confondu, avant et après ajustement.

Dans les analyses en sous-groupes, aucune différence significative n'est retrouvée pour le traitement chimiothérapie seule, avant et après ajustement.

Concernant l'immunothérapie seule, on note une différence significative ( $p=0,049$ ) avec un HR à 0,548 (IC95% 0,301-0,998), à la faveur d'une meilleure survie dans le groupe « surexpresses ». Cependant après ajustement, cette différence devient non significative ( $p=0,071$ ).

Concernant l'association chimio et immunothérapie, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes. En revanche, on note une tendance à une meilleure

SSP en l'absence de surexpression, avec un HR à 1,655 (IC95% 0,967-2,831) et une p-value proche de 5% (p=0,066 après ajustement).

## B) Survie globale

177 patients sont décédés aux cours du suivi, dont 96 patients dans le groupe 1 et 81 patients dans le groupe 2. La courbe de survie globale est représentée sur la **figure 13**. Les résultats statistiques de comparaison figurent dans le **tableau 8** sans ajustement, et le **tableau 9** avec ajustement.

Figure 13 : Survie globale à partir de la première ligne

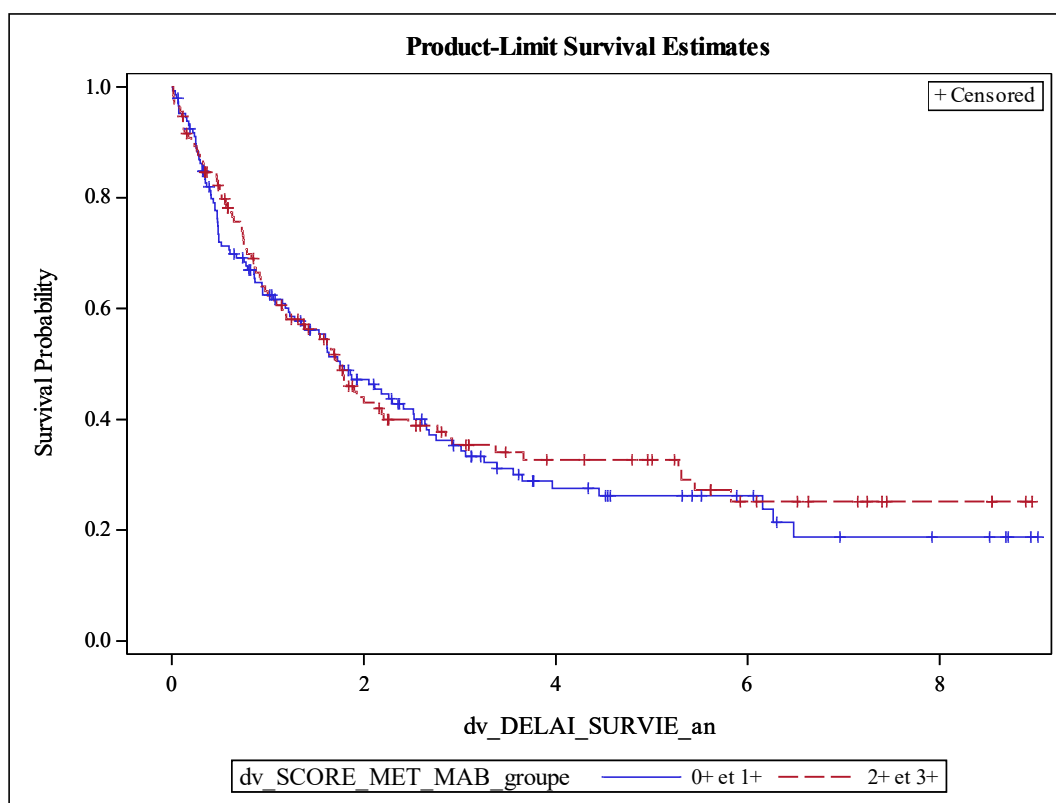


Tableau 8 : Comparaison de la survie globale à partir de la première ligne, sans ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95 %	p-value
Tout traitement N=277	0,936	[0,696-1,259]	0,663
Chimio seule N=162	0,998	[0,685-1,453]	0,990
Immuno seule N=50	0,597	[0,298-1,196]	0,146
Chimio+immuno N=65	1,171	[0,597-2,298]	0,646

Tableau 9 : Comparaison de la survie globale à partir de la première ligne, avec ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95 %	p-value
Tout traitement N=277	0,960	[0,699-1,319]	0,801
Chimio seule N=162	0,966	[0,646-1,443]	0,864
Immuno seule N=50	0,640	[0,314-1,303]	0,219
Chimio+immuno N=65	1,320	[0,660-2,636]	0,432

Aucune différence significative de SG n'est mise en évidence dans les deux groupes, avant et après ajustement. Même constat dans les analyses en sous-groupes de traitement.

### **C) Survie sans progression et survie globale selon les différents niveaux du score MetMAB**

Afin d'évaluer plus précisément s'il existe une différence de survie en première ligne selon le score MetMAB, les patients ont été séparés en 4 groupes. Il y a 65 patients dans le groupe 0+, 81 patients dans le groupe 1+, 92 patients dans le groupe 2+, et 39 patients dans le groupe 3+. Les courbes de survie sont présentées dans la **figure 14 et 15**.

Figure 14 : Survie sans progression en première ligne, selon le score MetMAB

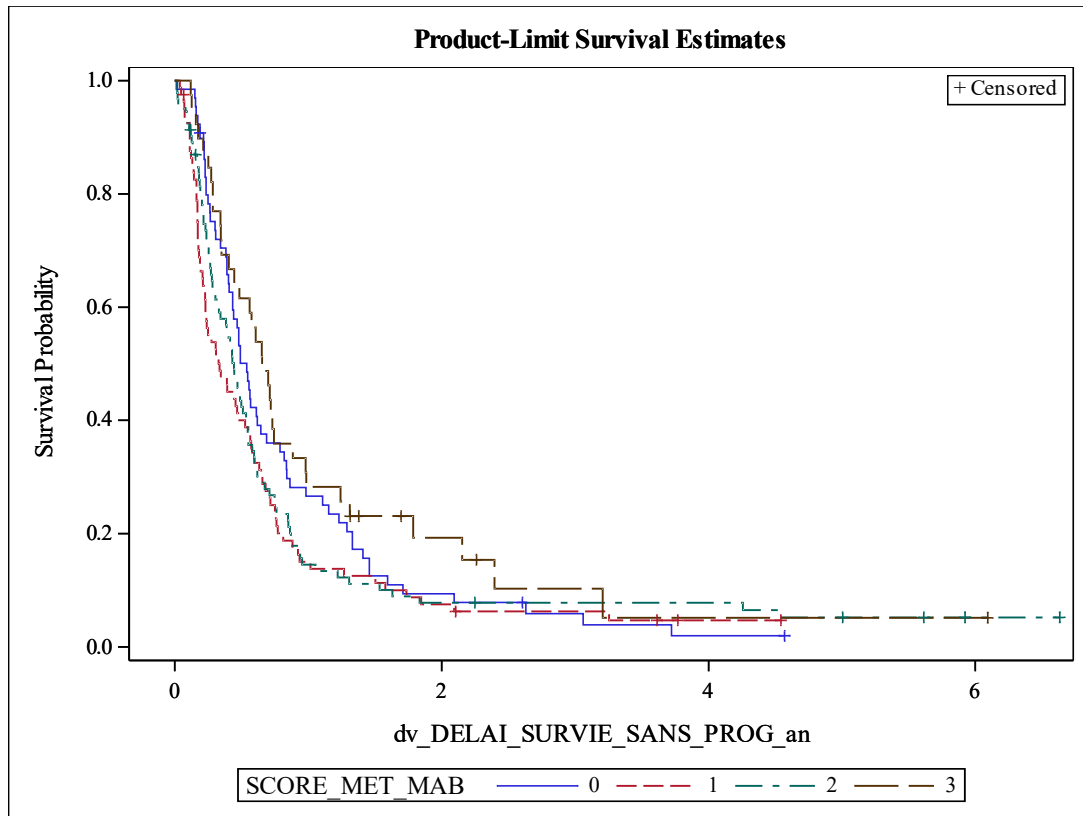
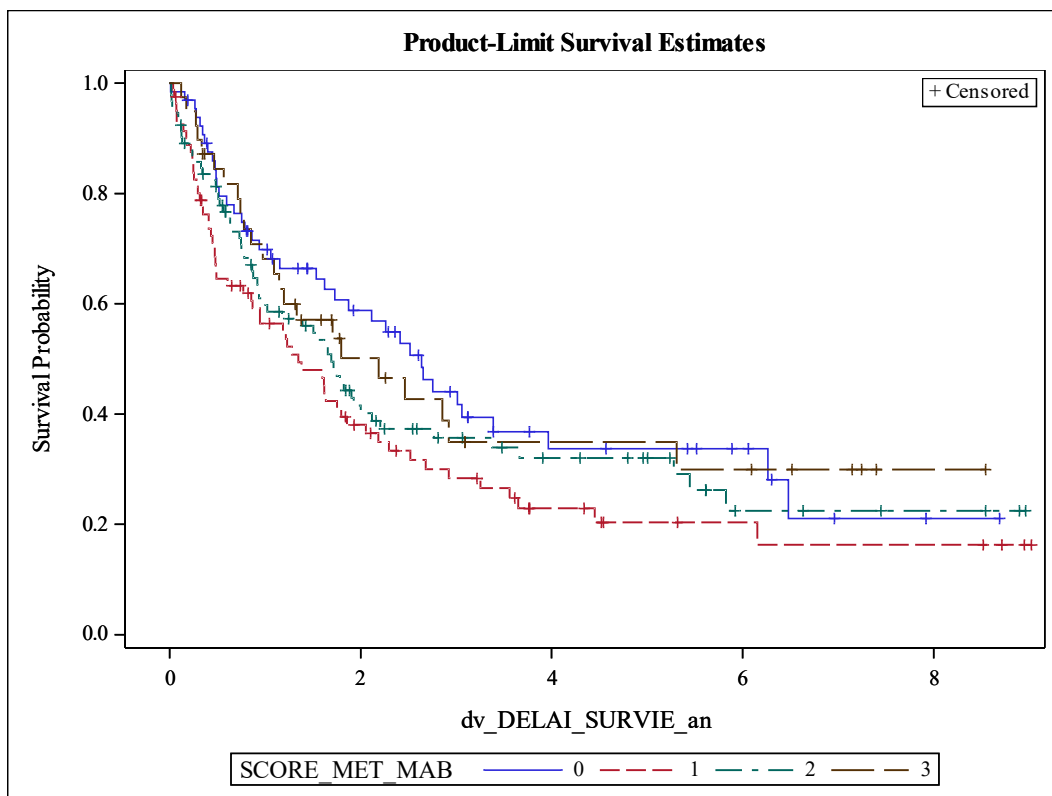


Figure 15 : Survie globale à partir de la première ligne, selon le score MetMAB



La comparaison entre le groupe 0+ et 3+ ne retrouve pas de différence significative pour la SSP (p-value 0,295, HR 0,8 avec IC95% [0,526-1,215]) et la SG (p-value 0,823, HR 1,06 avec IC95% [0,632-1,781]).

## 5. Impact de la surexpression de MET sur l'efficacité du traitement de deuxième ligne

### A) Survie sans progression en deuxième ligne

78 patients dans chaque groupe ont eu une deuxième ligne de traitement. 70 patients du groupe 1 et 68 patients du groupe 2 ont présenté un évènement (progression ou décès). La courbe de survie est présentée dans la **figure 16**. L'analyse statistique est présentée dans le **tableau 10** sans ajustement, et dans le **tableau 11** avec ajustement.

Figure 16 : Survie sans progression en deuxième ligne

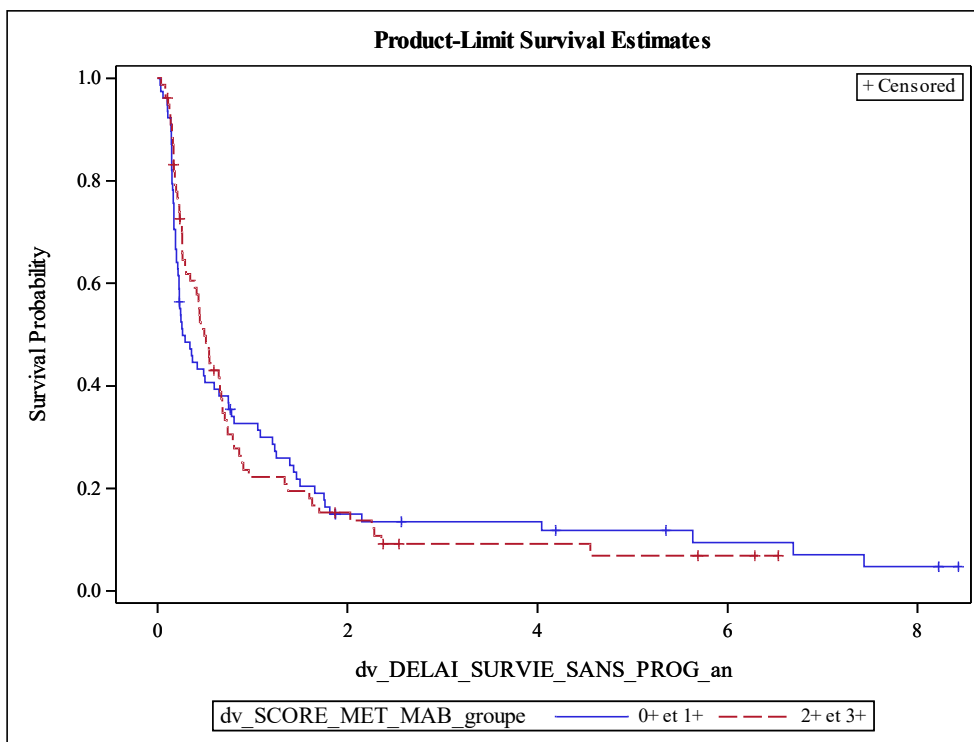


Tableau 10 : Comparaison de la survie sans progression en deuxième ligne, sans ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95 %	p-value
Tout traitement N=156	0,976	[0,697-1,368]	0,889
Chimio seule N=76	1,018	[0,632-1,641]	0,940
Immuno seule N=71	0,890	[0,539-1,470]	0,649
Chimio+immuno N=9	1,768	[0,323-9,668]	0,511

Tableau 11 : Comparaison de la survie sans progression en deuxième ligne, avec ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95 %	p-value
Tout traitement N=156	1,090	[0,744-1,597]	0,652
Chimio seule N=76	1,391	[0,820-2,360]	0,221
Immuno seule N=71	0,834	[0,484-1,425]	0,512
Chimio+immuno N=9	2,405	[0,404-14,290]	0,334

Dans les analyses avec et sans ajustement, il n'est pas retrouvé de différence significative sur la SSP.

## **B) Survie globale à partir de la deuxième ligne**

Parmi les patients ayant eu une deuxième ligne de traitement, 53 patients du groupe 1 et 46 patients du groupe 2 sont décédés. La courbe de survie est présentée dans la **figure 17**. L'analyse statistique apparaît dans le **tableau 12** sans ajustement, et le **tableau 13** avec ajustement.

Figure 17 : Survie globale à partir de la deuxième ligne

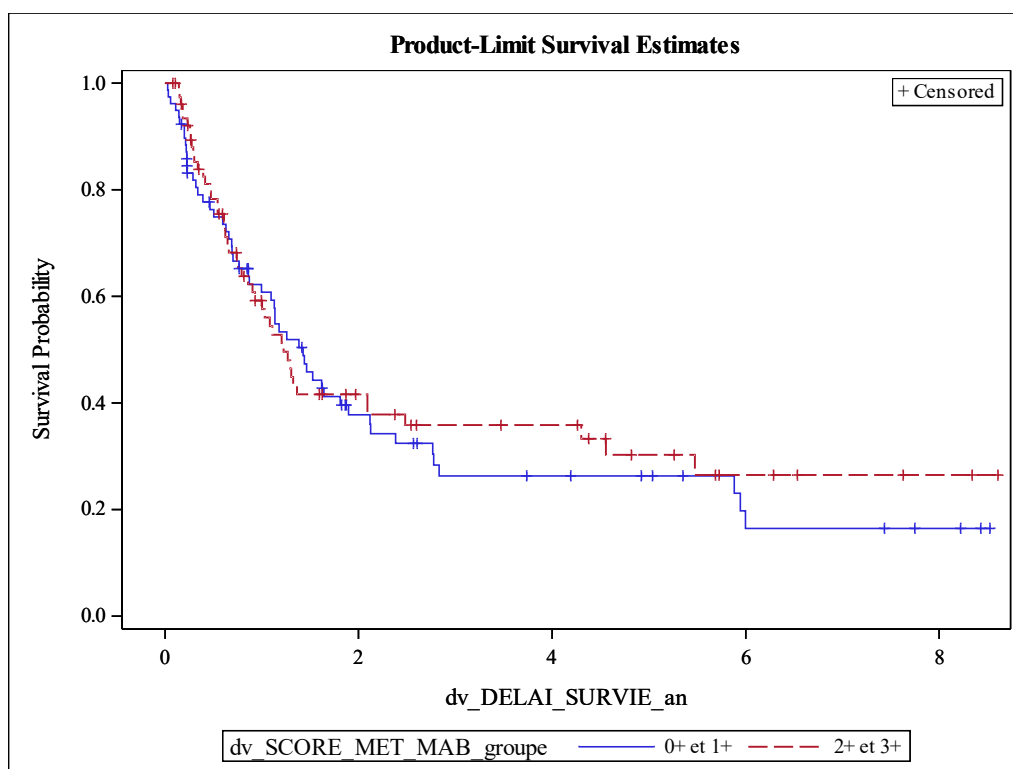


Tableau 12 : Comparaison de la survie globale à partir de la deuxième ligne, sans ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95 %	p-value
Tout traitement N=156	0,905	[0,610-1,345]	0,62
Chimio seule N=76	0,934	[0,538-1,621]	0,809
Immuno seule N=71	0,768	[0,423-1,396]	0,387

Tableau 13 : Comparaison de la survie globale à partir de la deuxième ligne, avec ajustement, entre les groupes « MetMAB 0+ et 1+ » versus « MetMAB 2+ et 3+ »

Traitement	Hazard ratio	Intervalle de confiance 95 %	p-value
Tout traitement N=156	0,938	[0,608-1,448]	0,773
Chimio seule N=76	1,161	[0,639-2,108]	0,62
Immuno seule N=71	0,692	[0,366-1,310]	0,259

Dans les analyses sans et avec ajustement, il n'y a pas de différence significative sur la SG. L'analyse du sous-groupe chimio + immunothérapie n'a pas pu être réalisée par manque de patients.

## 6. Objectifs secondaires

### A) Survie sans progression dans le sous-groupe de traitement BEVACIZUMAB

En première ligne, 10 patients du groupe 1 et 5 patients du groupe 2 ont reçu du bevacizumab. En deuxième ligne, le bevacizumab a été administré chez 15 patients du groupe 1 et 11 patients du groupe 2. Les courbes de survie sont représentées **figure 18 et 19**.

Figure 18 : Survie sans progression chez les patients ayant reçu du bevacizumab en première ligne

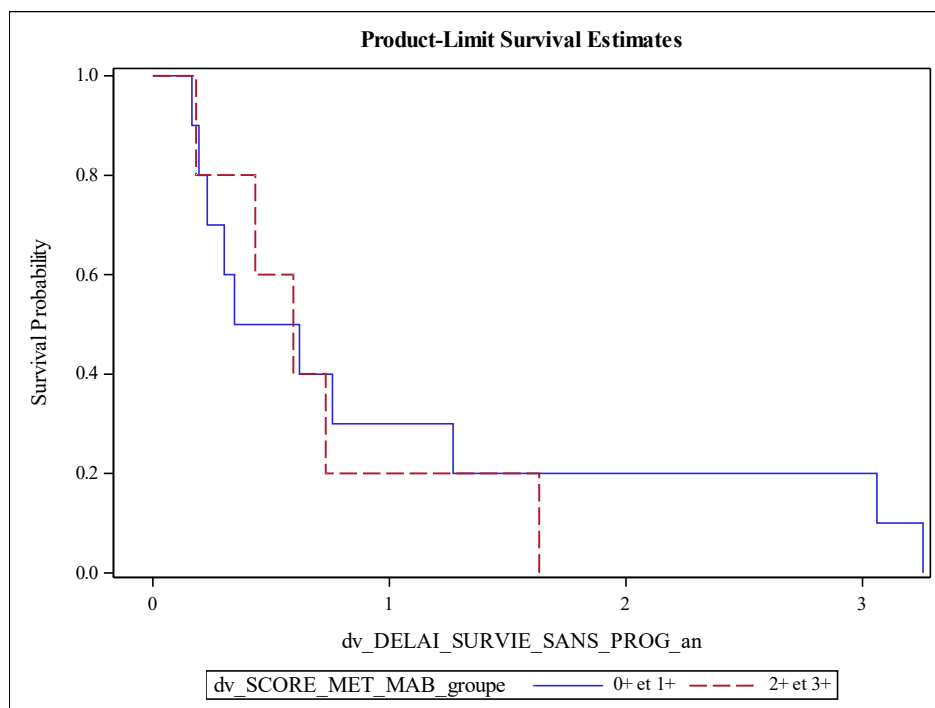
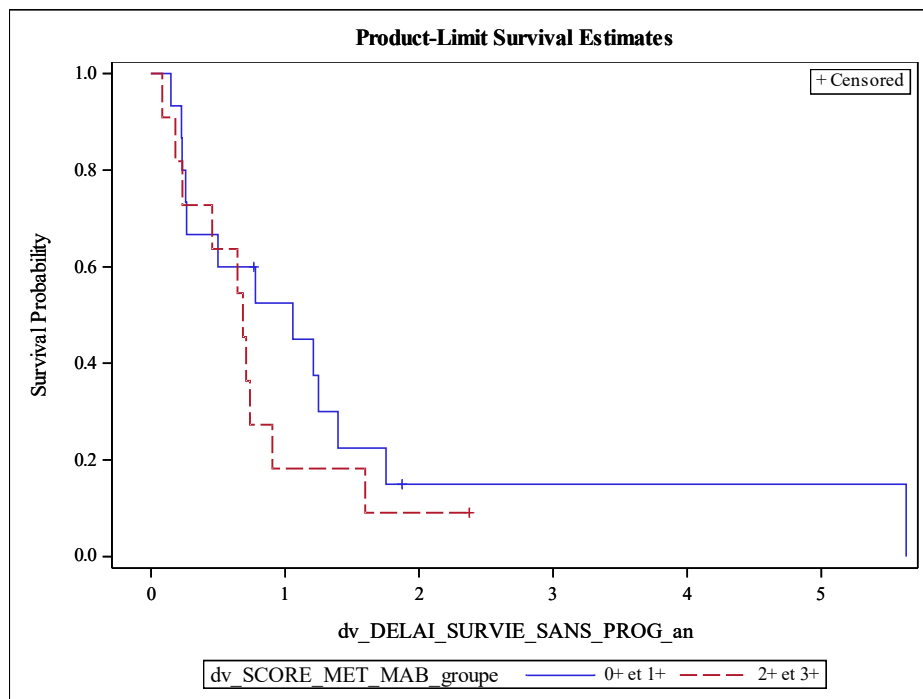


Figure 19 : Survie sans progression chez les patients ayant reçu du bevacizumab en deuxième ligne

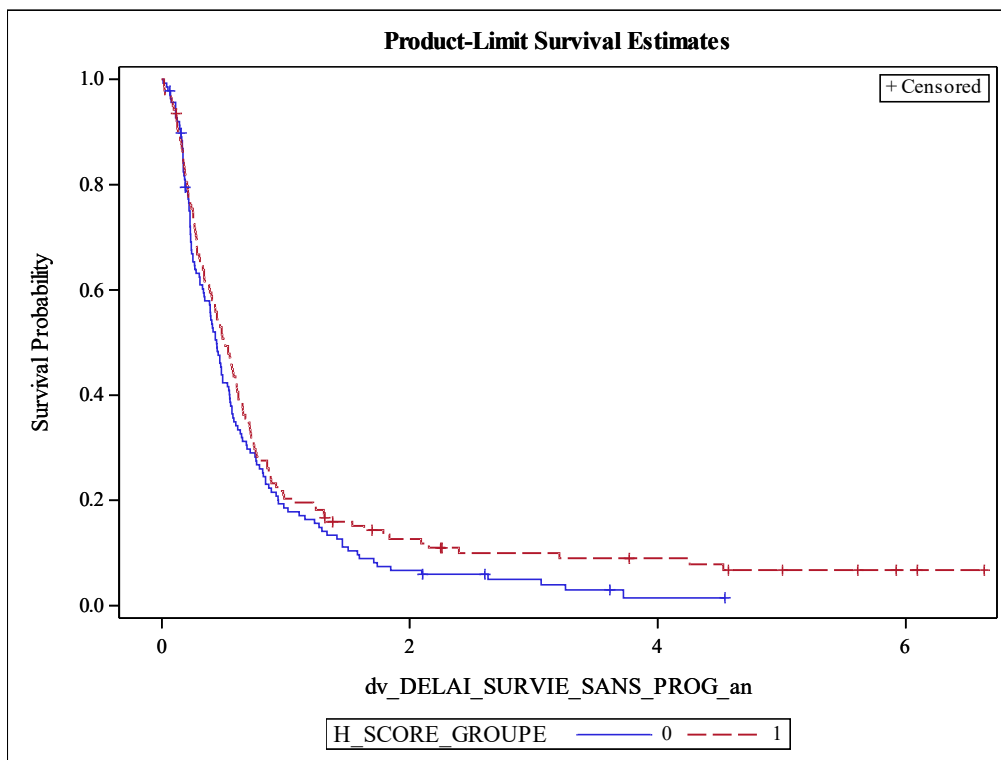


Compte tenu d'un effectif insuffisant dans les 2 groupes, les analyses statistiques n'ont pas pu être réalisées.

## B) Survie sans progression selon le H-score

Une analyse de survie sans progression en première ligne selon le H-score a été réalisée. Les 2 groupes ont été définis selon la médiane à 135. Ainsi, 138 patients du groupe 1 présentent un H-score < 135, et 139 patients du groupe 2 un score  $\geq 135$ . 131 patients du groupe 1 et 126 patients du groupe 2 ont présenté un évènement (progression ou décès). La courbe de survie est présentée dans la **figure 20**.

Figure 20 : Survie sans progression en première ligne, selon le H-score

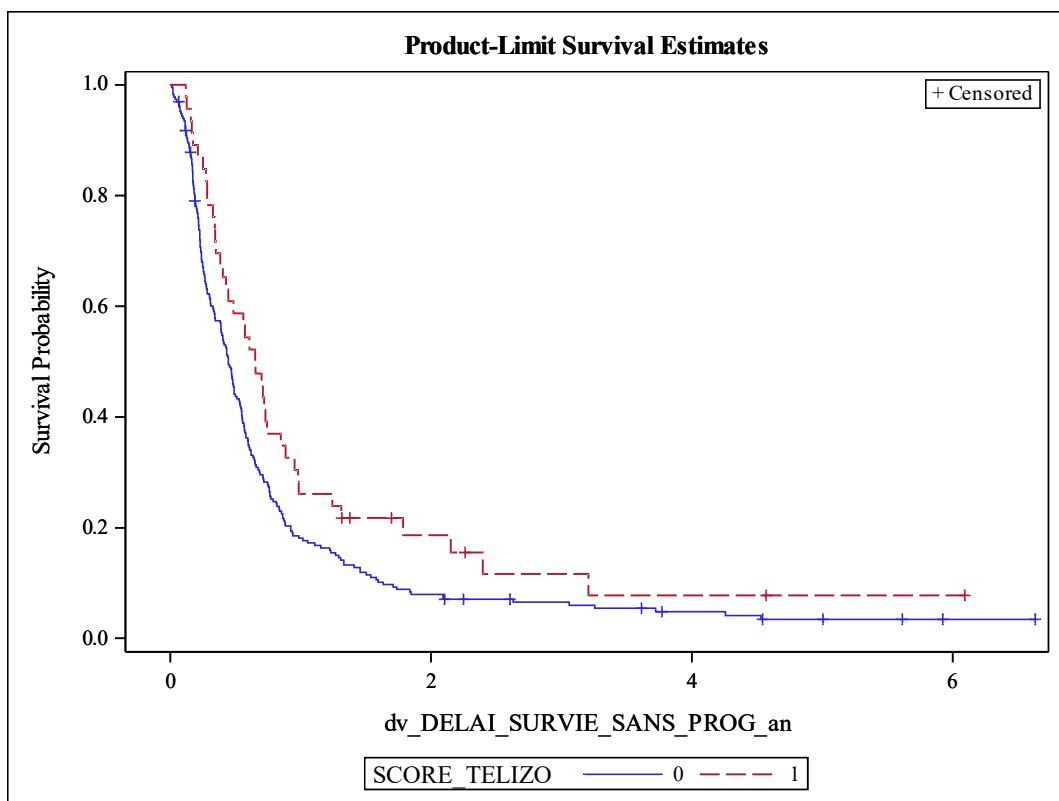


Il n'est pas retrouvé de différence significative sur la SSP (p-value = 0,12). D'un point de vue quantitatif, l'augmentation du score n'est pas liée à une variation de la survie. Pour une augmentation du score de 1 point, le HR est de 0,999 (IC95% 0,998-1,000), et de 0,949 (0,888-1,014) pour une augmentation de 50 points .

### C) Survie sans progression selon le score TELISO-V

Une courbe de survie sans progression en première ligne selon le score TELISO-V a été réalisée **figure 21**. Dans le groupe 1, 231 patients présentent une intensité forte dans <25% des cellules et, dans le groupe 2, 46 patients présentent une intensité forte dans ≥25% des cellules. 217 patients du groupe 1 et 40 patients du groupe 2 ont présenté un évènement (progression ou décès).

Figure 21 : Survie sans progression en première ligne, selon le score TELISO-V



L'analyse statistique retrouve une différence significative selon le score TELISO-V sur la SSP en première ligne, avec une p-value à 0,031 (HR = 0,69, IC95% = 0,492-0,967), soit une SSP plus faible dans le groupe sans surexpression.

# DISCUSSION

## 1. Rationnel de l'étude

Le récepteur MET est impliqué dans des voies majeures de la prolifération, de l'invasion et de la survie tumorale. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à la surexpression de MET car il s'agit désormais d'un biomarqueur disponible en routine. En effet, avec l'émergence de thérapies ciblées, des inhibiteurs de tyrosine kinase, et récemment des études évaluant les ADC, l'identification fiable des tumeurs susceptibles de répondre aux traitements devient un enjeu clinique concret.

Ainsi, par cette recherche de plus en plus systématique, nous allons identifier une nouvelle population de patients, les « surexpresseurs de MET ». Mais s'agit-il d'une sous-population réellement distincte ? Disposant de peu de données sur cette catégorie, un des objectifs de notre étude est de décrire les données épidémiologiques de cette population, ainsi que les différentes caractéristiques histologiques et biologiques des tumeurs.

Il existe également de peu de données dans la littérature sur la réponse aux traitements systémiques par chimio et immunothérapie. Certaines études suggèrent un pronostic péjoratif avec une capacité métastatique importante liée à la surexpression de MET, notamment pour les formes localisées, mais est-ce réellement le cas pour les formes avancées ?

Enfin, il n'existe pas à ce jour de définition universelle de la surexpression de MET. Celle-ci est recherchée, mais quel score et quel seuil utiliser ? L'utilisation préférentielle du score MetMAB est-elle pertinente ? Faut-il définir un surexpresseur pour un score de 2+ ou 3+, 3+ < 25% ou  $\geq 25\%$  ? S'agit-il d'un effet continu ou d'un seuil binaire ? Notre étude

s'intéresse de manière originale à une mise en comparaison des trois scores disponibles, d'un point de vue descriptif et en termes d'intérêt pronostique.

## **2. Population de l'étude et traitements reçus**

Les caractéristiques de la population globale semblent concorder avec les données actuelles sur l'épidémiologie du cancer du poumon. La majorité des patients inclus sont des hommes et la moyenne d'âge est de 61,4 ans. Plus de la moitié des patients sont des fumeurs actifs.

On note que la majorité des diagnostics a été réalisée au stade métastatique d'emblée pour 83% des patients, ce qui remet en lumière la découverte à un stade tardif des cancers du poumon.

Même si l'adénocarcinome représente la majorité des cancers pulmonaires, la fréquence est un peu plus élevée dans notre population pour 90,6% des prélèvements. Cela peut s'expliquer par le fait que la recherche de surexpression de MET est systématique pour les ADK par rapport aux autres types histologiques ; elle est également réalisée pour les CE du patient non-fumeur, qui sont plus rares.

La répartition des niveaux de surexpression selon le score MetMAB semble concorder avec l'étude rétrospective précédemment citée (33).

Il est actuellement recommandé d'utiliser l'association chimio et immunothérapie en première ligne de traitement des CBNPC de stade IV. Or la majorité des patients de l'étude a reçu de la chimiothérapie seule en première ligne. Cela s'explique par les inclusions plus anciennes (jusque 2014) et l'évolution des recommandations sur l'immunothérapie. En effet, en 2014-2015, l'immunothérapie était utilisée en deuxième ligne, après une chimiothérapie. C'est à partir de 2016-2017 que l'immunothérapie s'est

développée en première ligne, initialement en monothérapie avec le pembrolizumab et une recherche plus systématique du statut PD-L1, puis en 2018-2019 en association à la chimiothérapie, devenue le gold standard.

### 3. Caractéristiques des surexpressseurs de MET

Les patients présentant une surexpression selon le score MetMAB (2+ et 3+) semblent avoir une présentation de la maladie plus agressive, avec un **diagnostic au stade métastatique d'emblée plus fréquent** dans notre étude (90,8% vs 76%). Cette observation concorde avec les données d'activité de prolifération cellulaire du récepteur MET (8), (9). Plusieurs études retrouvent également un lien entre la présence d'une surexpression et un stade plus élevé (15).

En revanche, cette agressivité initiale **ne semble pas s'accompagner d'un tropisme métastatique spécifique**. De plus, alors que les patients présentant une mutation *MET* ex14 semblent développer davantage de métastases cérébrales (42), cette différence n'apparaît pas dans notre étude concernant la surexpression (40,4% vs 45,8%), y compris en isolant les patients avec un score 3+ (35,8%).

Egalement, il ne semble pas y avoir de différence entre les stades métastatiques à progression, ni sur la présence de nouveaux sites métastatiques, y compris en isolant les patients 3+.

Concernant le micro-environnement immunitaire, il semble que **l'expression de PD-L1 soit plus fréquemment élevée** chez les patients présentant une surexpression, avec un PD-L1  $\geq 50\%$  à 56,1% versus 27,5%. Ce lien pourrait s'expliquer au niveau biologique par différents mécanismes, notamment une activation transcriptionnelle de PD-

L1 par le récepteur MET, via l'activation de la voie MAPkinase et NfkappaB (40). L'association entre le statut PD-L1 élevé et l'altération oncogénique a déjà été retrouvée, notamment pour les mutations *EGFR*, et les amplifications de MET (41). Cependant, même en retirant les 7 patients ayant une amplification et un statut PD-L1 $\geq$ 50%, cette différence persiste pour 44,3% des prélèvements.

Enfin, concernant les autres anomalies moléculaires, on ne retrouve pas de différence franche, notamment pour les mutations *EGFR*. On note cependant un peu moins de mutation *STK11* dans le groupe avec surexpression (5,5 vs 13,5%).

#### **4. Trois scores, trois populations**

Comme vu précédemment, les trois scores de MET ont été créés dans des objectifs différents. Dans une logique thérapeutique, le score MetMAB a été pensé pour identifier les cellules tumorales sur lesquelles fixer un anticorps anti-MET et bloquer la cascade de prolifération. Le score TELISO-V recherche une expression membranaire suffisante pour l'utilisation d'un ADC, avec un seuil pensé pour optimiser la délivrance du traitement. Enfin le H-score offre une approche plus continue et une quantification plus fine, indépendante d'un contexte médicamenteux.

On observe de manière visuelle dans notre étude, par l'utilisation des différents diagrammes, un chevauchement partiel des différents scores. En effet, il existe un « cœur commun » aux trois scores, représenté à la fois par les patients ayant un niveau d'expression nul ou très faible, et ceux ayant un très haut niveau d'expression. Entre les deux, on note des intersections entre les scores témoignant d'une divergence, en termes

de description des patients, liée aux différences de seuils, de pondération de l'intensité et du pourcentage de cellules marquées. Ces scores décrivent donc bien des populations distinctes.

## **5. Réponse aux traitements**

### **A) Survie selon le score MetMAB**

Dans notre étude, la surexpression de MET ne semble pas avoir d'impact pronostique sur la réponse aux traitements chez les patients au stade métastatique. L'analyse de la SG et de la SSP, tout traitement reçu, en première et deuxième ligne, ne retrouve pas de différence significative entre les groupes. De même, l'analyse en sous-catégories d'intensité d'expression ne retrouve pas de différence entre les patients avec une expression nulle (0+) et ceux ayant l'expression la plus élevée (3+).

### **Chimiothérapie seule**

Sur le plan biologique, l'hypothèse initiale postulait une possible meilleure réponse à la chimiothérapie chez les patients surexpresses, liée à la production du fragment p40MET issu du clivage du récepteur, susceptible de favoriser l'apoptose tumorale. Toutefois, nos résultats ne confirment pas cette hypothèse : aucune amélioration de SG ou de SSP n'est observée chez les patients surexpresses traités par chimiothérapie seule, en première comme en deuxième ligne.

L'analyse du sous-groupe traité par bevacizumab n'a pas pu être réalisée en raison d'un effectif insuffisant. D'autres études spécifiques seraient nécessaires pour explorer la piste du rôle du récepteur MET sur l'angiogenèse.

## **Immunothérapie**

Concernant l'immunothérapie en monothérapie, il a été retrouvé une meilleure SSP dans le groupe avec surexpression. Cette différence devient cependant non significative après ajustement. A l'inverse, le traitement par chimio + immunothérapie tend vers une meilleure réponse pour le groupe sans surexpression.

Ces résultats peuvent être mis en perspective avec une étude rétrospective récente de 279 patients traités par immunothérapie seule ou associée à la chimiothérapie, publiée en novembre 2025, retrouvant une amélioration de la SG et SSP chez les patients avec expression 2+ et 3+, indépendamment du statut PD-L1. Il était également retrouvé un statut PD-L1 plus élevé dans ce sous-groupe (45).

Bien que nos données restent rétrospectives et insuffisantes pour modifier les pratiques cliniques, elles renforcent l'hypothèse d'un lien entre MET et la modulation du micro-environnement immunitaire tumoral. Elles suggèrent que l'expression de MET pourrait interagir avec les voies immunorégulatrices, ouvrant la voie à des travaux prospectifs pour préciser son rôle prédictif potentiel vis-à-vis de l'immunothérapie.

### **B) Survie selon le score TELISO-V**

Etonnamment, une différence significative de SSP en première ligne a été observée, en faveur des patients présentant un score TELISO-V 3+  $\geq 25$  %. Ce résultat contraste avec l'absence d'impact pronostique global observée avec les autres méthodes d'évaluation.

Cependant, l'interprétation de cette association doit rester prudente. La répartition des deux groupes reste déséquilibrée avec 231 patients sans surexpression contre 46 et, comme vu précédemment, décrivant une population différente, ces résultats peuvent être

sujets à de nombreux biais de confusion. Une analyse multivariée dans une étude dédiée serait nécessaire pour confirmer ou non ces résultats.

### **C) Survie selon le H-score**

Le H-score, variant de 0 à 300, permet théoriquement une quantification plus continue et plus fine de l'expression de MET, en intégrant à la fois l'intensité du marquage et le pourcentage de cellules tumorales positives. Dans notre étude, aucune différence significative de SSP n'a été mise en évidence entre les groupes définis selon la valeur médiane (135). De plus, d'un point de vue quantitatif, l'augmentation progressive du score ne semble pas avoir d'impact sur la survie.

Nous n'avons pas, ainsi, réussi à définir un seuil avec un intérêt pronostique.

## **6. Forces et limites**

### **A) Forces de l'étude**

Notre étude figure parmi les premières à décrire la population des patients surexpresses de MET et à mettre en parallèle les trois systèmes de scoring immunohistochimique. La taille de l'échantillon (n=277) est une force, permettant une description plus précise des caractéristiques et augmentant la puissance des résultats.

Par ailleurs, l'exclusion des patients pour lesquels l'IHC MET a été réalisée après traitement, permet de limiter le biais lié à la modification du niveau d'expression selon la thérapie reçue.

Enfin, le caractère monocentrique permet une homogénéisation des procédures et techniques d'anatomopathologie, bien que cela puisse limiter la généralisation des données dans d'autres centres.

## **B) MET est-il un bon biomarqueur ?**

Avec son rôle prolifératif, on se serait attendu à ce que la surexpression de MET ait un impact pronostique, voire prédictif de la réponse au traitement, or les résultats de notre étude ne vont pas dans ce sens. La question n'est peut-être pas « MET est-il surexprimé ? », mais plutôt « Dans quelles conditions la tumeur devient-elle dépendante du niveau d'expression de MET ? ». Différentes hypothèses pourraient expliquer ces résultats.

### **Limites méthodologiques dans l'évaluation de MET**

Tout d'abord, il existe plusieurs limites modifiant l'évaluation de MET et pouvant induire une mauvaise classification des patients surexprimeurs.

La mesure de l'intensité et du pourcentage de cellules positives peut être soumise à un biais d'évaluation. Si la coloration en IHC est standardisée et réalisée par automate, l'interprétation demeure visuelle et peut être soumise à un biais d'interprétation inter-individuelle lié à l'observateur, ou encore à la numérisation des lames et aux paramétrages des écrans d'ordinateur. A noter que la technique d'analyse de l'IHC MET au CHU de Lille n'a pas changé entre 2014 et 2024.

Ensuite, MET peut constituer un marqueur labile, influencé par le micro-environnement tumoral, l'hypoxie, les méthodes d'analyses, ou encore l'exposition antérieure à certains traitements. Il existe également une hétérogénéité de l'expression selon le site de prélèvement (21). Ainsi, la définition d'une surexpression sur un seul prélèvement est-elle suffisante ?

La classification des patients dépend également de l'utilisation des scores qui, comme nous l'avons vu, décrivent des populations distinctes. Notre étude ne révèle pas

l'utilisation préférentielle d'un score. L'isolement des patients « hyperexpresseurs » 3+  $\geq 50\%$  ne semble pas modifier les résultats. Il est possible que nous soyons encore dans une phase d'ajustement dans la recherche du score optimal qui discriminerait le mieux les patients, ce qui nécessiterait la mise en place d'études prospectives de plus forte puissance.

### **Expression versus activation fonctionnelle**

On peut également se demander si l'on regarde correctement cette surexpression. Peut-être la simple recherche de la présence du récepteur ne suffit pas. Elle méconnaît par exemple le rôle de l'activation par le ligand. Peut-être faudrait-il chercher des signes de l'activation fonctionnelle de MET, notamment via la phosphorylation, traduisant l'engagement effectif des voies de signalisation en aval. Peu d'études sont disponibles, certaines suggèrent un intérêt possible de certaines formes de phosphoMET comme marqueur pronostic (46).

### **La surexpression de MET est-elle suffisante ?**

Enfin, il est possible que la surexpression du récepteur n'ait pas de conséquence biologique suffisamment forte, et qu'elle ne présente pas réellement d'impact clinique. Toutes les surexpressions n'ont pas le même poids fonctionnel et ne correspondent pas à une dépendance oncogénique. Par exemple, la surexpression de HER2 dans le cancer du sein s'accompagne d'une véritable addiction tumorale à la voie HER2, expliquant son impact pronostique et prédictif majeur, car elle est généralement liée à une amplification génique. A l'inverse, la simple présence accrue du récepteur MET, en l'absence de mutation ou amplification associée, n'est peut-être pas ici suffisante pour modifier l'histoire

de la maladie. Elle pourrait également représenter un évènement secondaire, reflet de l'activation d'autres drivers oncogéniques plus puissants.

### **C) MET, un marqueur théranostique ?**

Cependant, en l'absence d'impact pronostique démontré, l'expression de MET pourrait se révéler être un bon marqueur théranostique, avec une importance majeure suite à l'arrivée des ADC. Plus qu'être associé à un pronostic, il se doit d'être prédictif de la réponse au traitement ciblé. L'étude de phase I, et LUMINOSITY de phase II évaluant le Teliso-V a ainsi mis en évidence une activité anti-tumorale corrélée au niveau d'expression de MET. Les patients présentant une expression intermédiaire (c-MET intermédiaire, définie par  $\geq 25$  % d'intensité forte) obtenaient une durée médiane de réponse d'environ 7,2 mois, tandis que ceux classés c-MET high ( $\geq 50$  % d'intensité forte) présentaient des réponses plus prolongées, proches de 9 mois. Ces résultats suggèrent l'existence d'un gradient d'efficacité en fonction de l'intensité d'expression, soutenant l'hypothèse d'un rôle prédictif du biomarqueur (27). Néanmoins, le traitement s'accompagne d'effets indésirables non négligeables, notamment des neuropathies périphériques, soulignant la nécessité d'une sélection optimale des patients.

L'identification précise des tumeurs susceptibles de bénéficier de ces stratégies est essentielle afin de maximiser l'efficacité thérapeutique tout en limitant l'exposition inutile à une toxicité potentielle.

L'essai de phase III TELIMET, comparant Teliso-V au docétaxel, sera déterminant pour confirmer la valeur prédictive de l'expression de MET et préciser les seuils pertinents de sélection. Au-delà de la simple positivité en immunohistochimie, ces travaux devront permettre de définir le niveau d'expression réellement discriminant pour optimiser la utibalance bénéfice-risque de ces nouvelles approches thérapeutiques.

Enfin, si la surexpression de MET ne s'avère pas prédictive de la réponse au traitement, ce résultat devra être mis en perspective avec d'autres travaux, par exemple ceux portant sur la surexpression de TROP2 et l'efficacité des ADC anti-TROP2. Dans ces études, une analyse post hoc fondée sur la pathologie computationnelle (recours à l'intelligence artificielle pour l'analyse des données et des images histologiques) a montré que le niveau global d'expression de TROP2, pris isolément, n'était pas prédictif de la réponse. En revanche, la prise en compte conjointe de l'expression membranaire et intracellulaire rendait ce biomarqueur prédictif, probablement parce qu'elle reflète la dynamique d'internalisation de la cible (47).

## CONCLUSION

Les résultats de notre étude décrivent une nouvelle population, les « surexpresses de MET », semblant présenter des caractéristiques particulières. On retrouve une présentation initiale plus agressive avec un diagnostic au stade métastatique d'emblée plus fréquent, en cohérence avec le rôle prolifératif du récepteur MET décrit dans la littérature. En revanche, la surexpression de MET ne semble pas influencer sur le profil métastatique initial ou à progression. Sur le plan moléculaire, nous observons une association avec un statut PD-L1 plus élevé, sans altération génomique concomitante préférentielle clairement identifiée.

Contrairement à l'hypothèse initiale, l'identification du niveau d'expression de MET en IHC ne semble pas distinguer les surexpresses des autres patients d'un point de vue pronostique, sans impact significatif sur la survie globale ou sans progression. Cette absence d'effet peut refléter une réalité biologique suggérant que la simple surexpression protéique ne traduit pas nécessairement une dépendance oncogénique, ou peut être liée aux limites inhérentes à l'évaluation de MET : variabilité d'interprétation, hétérogénéité tumorale, caractère dynamique et contextuel de l'expression de MET.

L'utilisation de systèmes de scoring distincts, reposant sur des seuils et des pondérations variables, souligne la complexité de la définition même de la surexpression et interroge la capacité de ces outils à refléter l'activation fonctionnelle réelle du récepteur. Notre étude ne met pas en évidence de seuil d'expression associé à un impact pronostique significatif, ce qui suggère que l'évaluation quantitative statique de MET pourrait ne pas suffire à capturer sa pertinence biologique.

On relève, cependant, un possible lien avec les traitements par immunothérapie, également retrouvé dans d'autres études, évoquant le rôle immunomodulateur de MET et son association avec le PD-L1. Des études complémentaires dédiées plus robustes pourraient permettre d'établir un possible lien de causalité.

Au-delà de sa valeur pronostique, MET pourrait néanmoins conserver un intérêt théranostique majeur, en particulier dans le contexte de développement des anticorps conjugués ciblant la protéine. Le Teliso-V a montré des signaux d'activité prometteurs dans l'étude LUMINOSITY, en particulier chez les patients présentant une forte expression de MET. Par ailleurs, l'ABBV-400 (télistotuzumab couplé à un inhibiteur de topoisomérase) actuellement en développement, illustre la poursuite de cette stratégie thérapeutique. Les résultats attendus de l'étude de phase III TELIMET seront déterminants pour préciser la place de MET comme biomarqueur prédictif de la réponse au traitement, et optimiser la balance bénéfice-risque de ces nouvelles stratégies thérapeutiques.

Ainsi, l'enjeu futur ne réside peut-être pas tant dans la simple détection de MET, mais dans une caractérisation plus intégrée, fonctionnelle et dynamique de son rôle au sein de l'écosystème tumoral.

## ABBREVIATIONS

ADC	Antibody drug conjugates
ADK	Adénocarcinome
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
BRAF	B-raf proto-oncogène
CBNPC	Carcinome bronchique non à petites cellules
CE	Carcinome épidermoïde
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FISH	Fluorescence in situ hybridation
IHC	Immunohistochimie
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
KRAS	Kristen rat sarcoma viral oncogène homolog
NGS	Next generation sequencing
NOS	Carcinome bronchique indifférencié (Not otherwise specified)
OMS	Performance statut de l'OMS
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
P53	Tumor protein 53
RCP	Réunion de concertation multidisciplinaire
RECIST	Response criteria in solid tumors
ROS1	ROS proto-oncogène 1
SG	Survie globale
SSP	Survie sans progression
STK11	Serine threonine kinase 11

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* mai 2024;74(3):229-63. doi:10.3322/caac.21834
2. Fervers B, Clin B, Paireon JC. Épidémiologie du cancer du poumon en France. *Rev Mal Respir Actual.* oct 2023;15(2):2S5-9. doi:10.1016/S1877-1203(23)00122-2
3. Référentiels AURA, classification TNM 9e édition.
4. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* mars 2022;17(3):362-87. doi:10.1016/j.jtho.2021.11.003 PubMed PMID: 34808341.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): NonSmall Cell Lung Cancer.
6. Recommandations de l'INCA sur le testing moléculaire (actualisation 2024).
7. Ma PC, Jagadeeswaran R, Jagadeesh S, Tretiakova MS, Nallasura V, Fox EA, et al. Functional expression and mutations of c-Met and its therapeutic inhibition with SU11274 and small interfering RNA in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 15 févr 2005;65(4):1479-88. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2650 PubMed PMID: 15735036.
8. Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, metastasis, motility and more. *Nat Rev Mol Cell Biol.* déc 2003;4(12):915-25. doi:10.1038/nrm1261 PubMed PMID: 14685170.
9. Baldacci S, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Dansin E, Furlan A, et al. Les mutations des sites d'épissage de l'exon 14 de MET. Une nouvelle opportunité thérapeutique dans le cancer du poumon. *Rev Mal Respir.* oct 2018;35(8):796-812. doi:10.1016/j.rmr.2018.01.011
10. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2013;31(8):1089-96. doi:10.1200/JCO.2012.43.9422 PubMed PMID: 23401458; PubMed Central PMCID: PMC3589702.
11. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2016;34(7):721-30. doi:10.1200/JCO.2015.63.4600 PubMed PMID: 26729443.
12. Subramanian J, Tawfik O. Detection of *MET* exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer: overview and community perspective. *Expert Rev Anticancer Ther.* 3 août 2021;21(8):877-86. doi:10.1080/14737140.2021.1924683
13. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 déc 2007;104(52):20932-7.

doi:10.1073/pnas.0710370104 PubMed PMID: 18093943; PubMed Central PMCID: PMC2409244.

14. Camidge DR, Ou SHI, Shapiro G, Otterson GA, Villaruz LC, Villalona-Calero MA, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced *c-MET* -amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 20 mai 2014;32(15\_suppl):8001-8001. doi:10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.8001
15. Tsao MS, Sholl L, Shiller M, Illei P, Wistuba II, Beasley MB, et al. MET (c-Met) protein overexpression is an emerging protein biomarker in non-small cell lung cancer. *Npj Precis Oncol*. 20 nov 2025;9(1):369. doi:10.1038/s41698-025-01144-9
16. Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, Mazzone M, Giordano S, Comoglio PM. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell*. avr 2003;3(4):347-61. doi:10.1016/s1535-6108(03)00085-0 PubMed PMID: 12726861.
17. Dimou A, Non L, Chae YK, Tester WJ, Syrigos KN. MET gene copy number predicts worse overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC); a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(9):e107677. doi:10.1371/journal.pone.0107677 PubMed PMID: 25232729; PubMed Central PMCID: PMC4169409.
18. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, Rossi E, Gajapathy S, Felicioni L, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2009;27(10):1667-74. doi:10.1200/JCO.2008.19.1635 PubMed PMID: 19255323; PubMed Central PMCID: PMC3341799.
19. Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, Yano M, Fujii Y. *Met* gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. nov 2008;99(11):2280-5. doi:10.1111/j.1349-7006.2008.00916.x
20. Guo R, Berry LD, Aisner DL, Sheren J, Boyle T, Bunn PA, et al. MET IHC Is a Poor Screen for MET Amplification or MET Exon 14 Mutations in Lung Adenocarcinomas: Data from a Tri-Institutional Cohort of the Lung Cancer Mutation Consortium. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. sept 2019;14(9):1666-71. doi:10.1016/j.jtho.2019.06.009 PubMed PMID: 31228623; PubMed Central PMCID: PMC6708730.
21. Casadevall D, Gimeno J, Clavé S, Taus Á, Pijuan L, Arumí M, et al. MET expression and copy number heterogeneity in nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC). *Oncotarget*. 30 juin 2015;6(18):16215-26. doi:10.18632/oncotarget.3976 PubMed PMID: 26041880; PubMed Central PMCID: PMC4599265.
22. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene and Protein and Gefitinib Sensitivity in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 4 mai 2005;97(9):643-55. doi:10.1093/jnci/dji112
23. Rashed WM, Kandeil MA, Mahmoud MO, Maher D, Ezzat S, Abdel-Rahman MH. MET canonical transcript expression is a predictive biomarker for chemo-sensitivity to MET-inhibitors in hepatocellular carcinoma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol*. janv 2021;147(1):167-75. doi:10.1007/s00432-020-03395-4

24. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, Daniel DB, Goldschmidt JH, Blumenschein GR, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2013;31(32):4105-14. doi:10.1200/JCO.2012.47.4189 PubMed PMID: 24101053; PubMed Central PMCID: PMC4878106.
25. Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, Paz-Ares L, Mocci S, Phan S, et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: METLung. *J Clin Oncol*. 1 févr 2017;35(4):412-20. doi:10.1200/JCO.2016.69.2160
26. Chen RL, Zhao J, Zhang XC, Lou NN, Chen HJ, Yang X, et al. Crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer with concomitant ALK rearrangement and c-Met overexpression. *BMC Cancer*. déc 2018;18(1):1171. doi:10.1186/s12885-018-5078-y
27. Camidge DR, Bar J, Horinouchi H, Goldman J, Moiseenko F, Filippova E, et al. Telisotuzumab Vedotin Monotherapy in Patients With Previously Treated c-Met Protein-Overexpressing Advanced Nonsquamous *EGFR* -Wildtype Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase II LUMINOSITY Trial. *J Clin Oncol*. sept 2024;42(25):3000-11. doi:10.1200/JCO.24.00720
28. Cortot AB, Dubois R, Gregoire V, Gibier JB, Labreuche J, Deprez V, et al. 165P Consistency analysis of c-Met protein expression over time in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. sept 2024;35:S282. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.173
29. Hofman V, Bontoux C, Goffinet S, Murcy F, Rignol G, Ilié M, et al. L'immunohistochimie c-Met en oncologie thoracique, un nouvel enjeu pour le pathologiste. *Rev Francoph Lab*. déc 2023;2023(557):51-6. doi:10.1016/S1773-035X(24)00016-9
30. Gürbüz M, Kiliçkap S, Bilici A, Karadurmuş N, Sezer A, Şendur MAN, et al. Crizotinib efficacy and safety in patients with advanced NSCLC harboring MET alterations: A real-life data of Turkish Oncology Group. *Medicine (Baltimore)*. 16 déc 2022;101(50):e32368. doi:10.1097/MD.00000000000032368 PubMed PMID: 36550824; PubMed Central PMCID: PMC9771320.
31. Scagliotti GV, Novello S, Schiller JH, Hirsh V, Sequist LV, Soria JC, et al. Rationale and Design of MARQUEE: A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Tivantinib Plus Erlotinib Versus Placebo Plus Erlotinib in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic, Nonsquamous, Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. sept 2012;13(5):391-5. doi:10.1016/j.clcc.2012.01.003
32. Duplaquet L, Leroy C, Vinchent A, Paget S, Lefebvre J, Vanden Abeele F, et al. Control of cell death/survival balance by the MET dependence receptor. *eLife*. 24 févr 2020;9:e50041. doi:10.7554/eLife.50041 PubMed PMID: 32091387; PubMed Central PMCID: PMC7039684.
33. Carvalho B, Lopes JM, Silva R, Peixoto J, Leitão D, Soares P, et al. The role of c-Met and VEGFR2 in glioblastoma resistance to bevacizumab. *Sci Rep*. 16 mars 2021;11(1):6067. doi:10.1038/s41598-021-85385-1 PubMed PMID: 33727583; PubMed Central PMCID: PMC7966794.
34. Saigi M, Albuquerque-Bejar JJ, Mc Leer-Florin A, Pereira C, Pros E, Romero OA, et al. MET-Oncogenic and JAK2-Inactivating Alterations Are Independent Factors That Affect Regulation

of PD-L1 Expression in Lung Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 sept 2018;24(18):4579-87. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-0267 PubMed PMID: 29898990.

35. Okunishi K, Dohi M, Nakagome K, Tanaka R, Mizuno S, Matsumoto K, et al. A novel role of hepatocyte growth factor as an immune regulator through suppressing dendritic cell function. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 oct 2005;175(7):4745-53. doi:10.4049/jimmunol.175.7.4745 PubMed PMID: 16177122.
36. Glodde N, Bald T, van den Boorn-Konijnenberg D, Nakamura K, O'Donnell JS, Szczepanski S, et al. Reactive Neutrophil Responses Dependent on the Receptor Tyrosine Kinase c-MET Limit Cancer Immunotherapy. *Immunity.* 17 oct 2017;47(4):789-802.e9. doi:10.1016/j.immuni.2017.09.012 PubMed PMID: 29045907.
37. Marchal M, Leroy V, Behal H, Dansin E, Paris N, Bordier S, et al. Histo-Molecular Factors of Response to Combined Chemotherapy and Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancers. *Target Oncol.* nov 2023;18(6):927-39. doi:10.1007/s11523-023-01009-w PubMed PMID: 37921939; PubMed Central PMCID: PMC10663251.
38. Reis H, Metzenmacher M, Goetz M, Savvidou N, Darwiche K, Aigner C, et al. MET Expression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Effect on Clinical Outcomes of Chemotherapy, Targeted Therapy, and Immunotherapy. *Clin Lung Cancer.* juill 2018;19(4):e441-63. doi:10.1016/j.clcc.2018.03.010 PubMed PMID: 29631966.
39. Buuren SV, Groothuis-Oudshoorn K. **mice** : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw.* 2011;45(3). doi:10.18637/jss.v045.i03
40. Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys [Internet]. 1<sup>re</sup> éd. Wiley; 1987 [cité 3 déc 2025]. (Wiley Series in Probability and Statistics). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470316696> doi:10.1002/9780470316696
41. Li K, Meng X, Raghunathan T, Rubin D. Significance levels from repeated p-values with multiply-imputed data. *Statistica Sinica ;* (1):65-92 1991.
42. Offin M, Luo J, Guo R, Lyo JK, Falcon C, Dienstag J, et al. CNS Metastases in Patients With *MET* Exon 14–Altered Lung Cancers and Outcomes With Crizotinib. *JCO Precis Oncol.* nov 2020;(4):871-6. doi:10.1200/PO.20.00098
43. Xu R, Liu X, Li A, Song L, Liang J, Gao J, et al. c-Met up-regulates the expression of PD-L1 through MAPK/NF- $\kappa$ Bp65 pathway. *J Mol Med.* avr 2022;100(4):585-98. doi:10.1007/s00109-022-02179-2
44. Domènech M, Muñoz Marmol AM, Mate JL, Estival A, Moran T, Cucurull M, et al. Correlation between PD-L1 expression and *MET* gene amplification in patients with advanced non-small-cell lung cancer and no other actionable oncogenic driver. *Oncotarget.* 31 août 2021;12(18):1802-10. doi:10.18632/oncotarget.28045
45. Li H, Hong L, Rocha P, Bach R, Solis Soto LM, Rinsurongkawong W, et al. MET Overexpression Is Associated with Superior Immunotherapy Benefit in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers.* 27 nov 2025;17(23):3801. doi:10.3390/cancers17233801

46. Tretiakova M, Salama AKS, Karrison T, Ferguson MK, Husain AN, Vokes EE, et al. MET and Phosphorylated MET as Potential Biomarkers in Lung Cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2011;30(4):341-54. doi:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v30.i4.70
47. Wu YL, Xiao Z, Li J, Long J, Li W, Cheng Y, et al. 357P: Association of TROP2 quantitative continuous scoring (QCS) normalised membrane ratio (NMR) with efficacy in Chinese patients (pts) with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (a/mNSCLC) treated with datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in TROPION-PanTumor02. *J Thorac Oncol.* mars 2025;20(3):S212-3. doi:10.1016/S1556-0864(25)00549-0



**AUTEUR : Nom : MILFORD**  
**Date de soutenance : 19 mars 2026**

**Prénom : Dylan**

**Titre de la thèse : Réponse au traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie selon le niveau d'expression de MET, en première et deuxième ligne, chez les patients suivis pour un cancer du poumon non à petites cellules au stade IV**

**Thèse-Médecine-Lille 2026**

**Cadre de classement : Pneumologie**

**DES : Pneumologie**

**Mots-clés : CBNPC, surexpression de MET, chimiothérapie, immunothérapie**

**Résumé :**

Introduction : La surexpression de MET dans les cellules tumorales semble jouer un rôle dans l'évolution du cancer. Cependant, l'impact sur la réponse au traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie dans le cancer du poumon métastatique est encore peu connu.

Objectif principal : Etudier la réponse au traitement selon le niveau d'expression de MET (0+1+ vs 2+3+ selon le score MetMAB) dans les CBNPC de stade IV. Les objectifs secondaires sont d'étudier les caractéristiques des patients présentant une forte expression de MET et d'analyser s'il existe un score de MET permettant de mieux prédire la réponse au traitement

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Les patients, suivis pour un CBNPC au stade IV, dans le service de Pneumologie et Oncologie Thoracique du CHU de Lille, ayant eu une recherche de surexpression de MET avant traitement et ayant reçu un traitement par chimiothérapie et/ou une immunothérapie, ont été inclus entre 2014 et 2024.

Résultats : 277 patients ont été inclus dans l'analyse. Les patients, présentant une surexpression de MET selon le score MetMAB, sont plus souvent diagnostiqués au stade métastatique d'emblée et présentent un statut PD-L1 plus élevé. Selon le score MetMAB, il n'existe pas de différence significative de la SSP et de la SG dans la population globale, ni dans les sous-groupes chimio seule et chimio + immunothérapie. Il existe une différence de SSP dans le sous-groupe immunothérapie en faveur des patients avec surexpression (p=0,049 avec un HR à 0,548 [0,301-,0,998]), mais non significative après ajustement. On retrouve une meilleure SSP en analyse secondaire chez les patients 3+≥25% selon le score TELISO-V (p=0,031 avec HR à 0,69 [0,492-0,967]), sans exclure l'influence possible de biais de confusion. On ne note pas de lien entre les valeurs du H-score et la SSP.

Conclusion : La présence d'une surexpression de MET ne semble pas avoir d'impact pronostic sur la réponse au traitement par chimiothérapie et/ou immunothérapie. L'exploration du rôle immunomodulateur de MET nécessite des études plus robustes. Les différents scores d'évaluation de l'expression de MET présentent des similitudes mais décrivent des populations différentes, sans seuil discriminant identifié. MET conserve un potentiel théranostique pour l'utilisation des nouvelles thérapies en cours d'évaluation.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Assesseurs : Madame la Docteure Sarah HUMEZ**

**Monsieur le Docteur Frédéric WALLYN**

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

