

Récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFRs) et altérations génomiques

- Les récepteurs FGFR font partie d'une famille de récepteurs à activité tyrosine kinase.^{1,2} La voie de signalisation FGFR joue un rôle central dans de multiples processus cellulaires, tels que la prolifération, la migration et la survie cellulaire^{1,2}
- Les altérations génomiques des gènes *FGFR* sont des drivers oncogéniques dans un certain nombre de cancers, incluant notamment le CCA intra-hépatique, le carcinome urothélial et les néoplasies myéloïdes/lymphoïdes^{1,3,4}
- Des amplifications, des mutations et des gènes de fusion ont été observés dans tous les sous-types de récepteurs FGFR (FGFR1-4).⁵ Les réarrangements chromosomiques impliquant *FGFR2* – conduisant à la création d'une protéine de fusion oncogénique – ont été fréquemment identifiés dans les CCA intra-hépatique⁶
- Les gènes de fusions sont un type d'altération génomique où deux gènes indépendants ou deux fragments de gènes se retrouvent associés et conduisent à la formation d'un gène chimère⁸
- Les protéines de fusion potentiellement oncogéniques sont souvent issues de fusion génétique impliquant une gamme de gènes partenaires différents⁷

FGFR et altérations génomiques

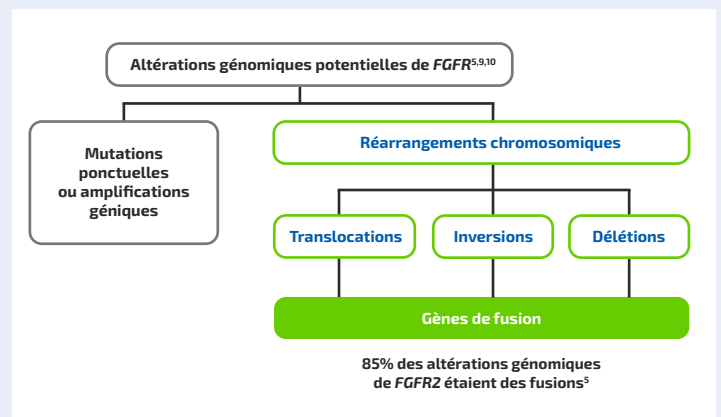


Figure adaptée de Jain A, et al. 2018,⁵ Lowery MA, et al. 2018,⁹ et Shibata T, et al. 2018.¹⁰

Fusions *FGFR2*

- Les fusions ou réarrangements du gène *FGFR2* sont présentes dans 10 à 16% des cas de CCA intra-hépatiques^{5,11-13}
- Les fusions *FGFR2* entraînent une activation constitutive du récepteur, indépendamment de la fixation du ligand, et ainsi des voies de signalisation en aval, ce qui conduit à la tumorigénèse^{1,14,15}
- Le profilage moléculaire des tumeurs est nécessaire pour identifier les fusions *FGFR2*.^{5,9} La recherche de fusions *FGFR2* doit être réalisée par un test diagnostique approprié⁷
- Les fusions *FGFR2* impliquent un grand nombre de partenaires.⁹ Pour identifier les patients présentant un CCA avec une fusion *FGFR2*, il est important de choisir un test qui permet de :

Voie de signalisation *FGFR2* dérégulée

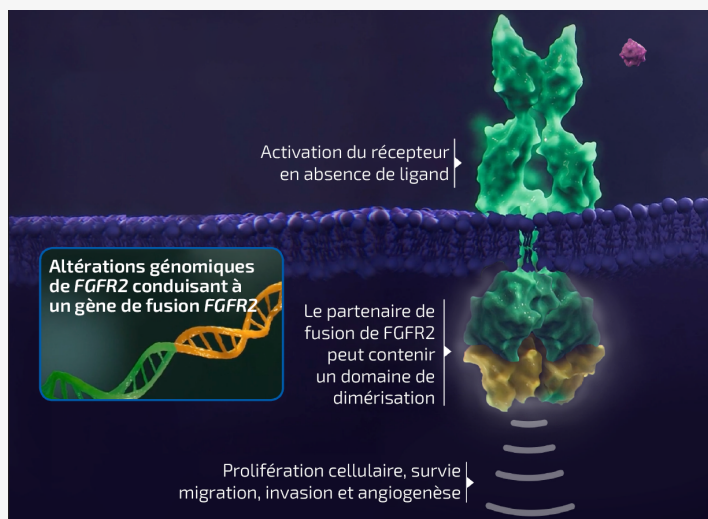


Figure adaptée de Babina IS, Turner NC. 2017,¹ Moeini A, et al. 2015,¹⁴ et Touat M, et al. 2015.¹⁵

- Détecter spécifiquement les fusions *FGFR2* (différentes des mutations ponctuelles de *FGFR2*)^{16,17}
- Pouvoir détecter une large gamme de partenaires de fusions *FGFR2*^{16,17}
- La diversité des altérations moléculaires retrouvées dans les CCA, conduit à l'utilisation de séquençage nouvelle génération (NGS) ADN ou ARN pour permettre de détecter à la fois les fusions *FGFR2* avec des partenaires connus et les fusions/réarrangements *FGFR2* avec de nouveaux partenaires¹⁸

Outils de détections des fusions *FGFR2*

- Plusieurs méthodes, avec des spécificités différentes, peuvent être utilisées pour détecter les fusions *FGFR2*⁷



Les avantages et les inconvénients de chaque méthode

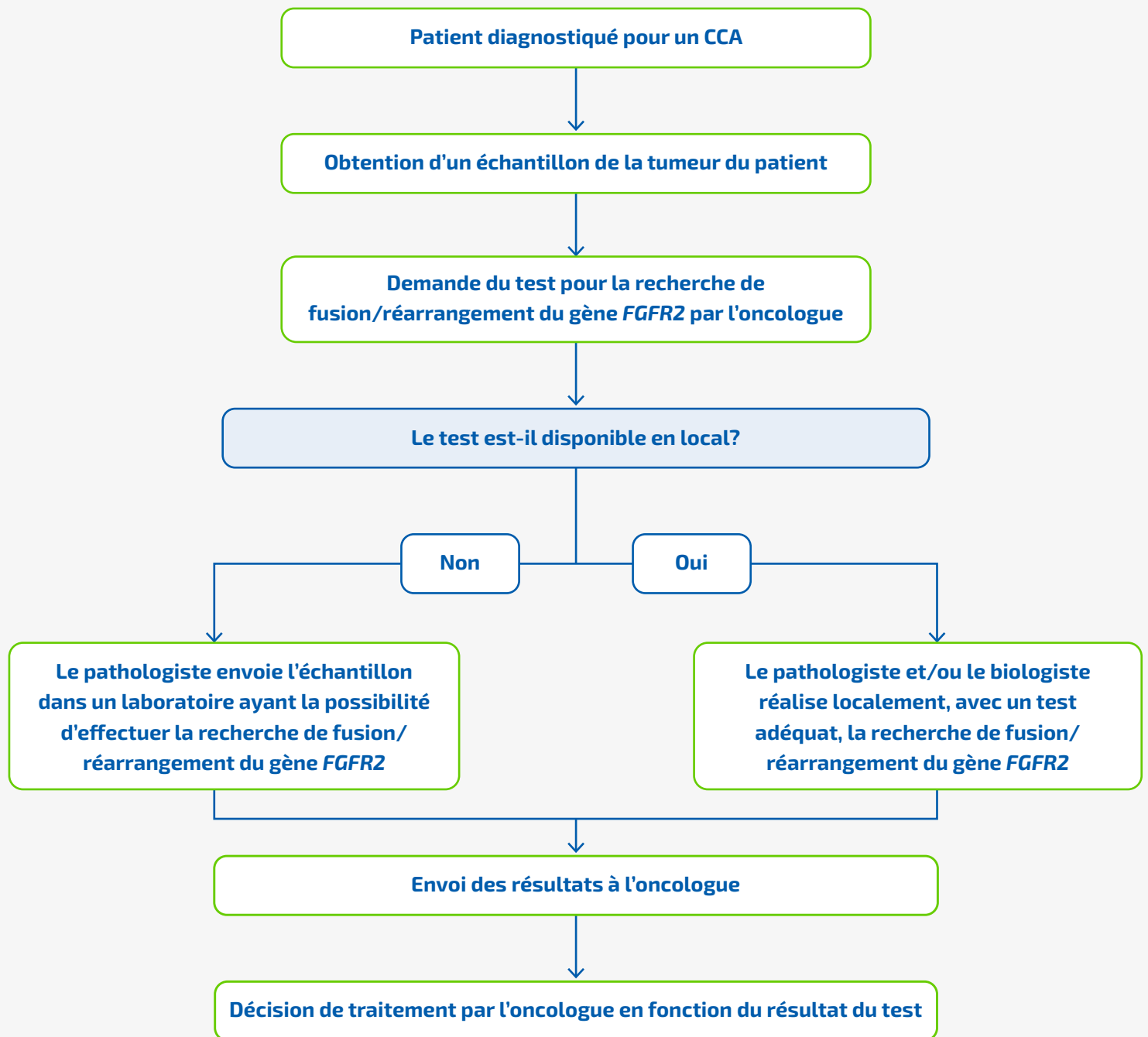
+ Avantages

- Inconvénients

Immunohistochimie (IHC) ^{7,17}	
<ul style="list-style-type: none"> + Peu coûteux + Peut détecter des fusions quand les réarrangements conduisent à la surexpression de la protéine de fusion + Peut apporter des informations sur des fusions spécifiques en fonction de la localisation de la protéine 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu sensible pour détecter des fusions rares - Anticorps ne pouvant pas distinguer la protéine sauvage <i>FGFR2</i> des protéines de fusions - Aucune méthode d'IHC n'a été prouvée assez sensible et spécifiques pour permettre de détecter les fusions <i>FGFR</i>
Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ^{17,20,21}	
<ul style="list-style-type: none"> + Très sensible + Le test peut être dupliqué pour couvrir une gamme de plusieurs mutations au sein d'une seule réaction + Facilement réalisé à l'aide d'échantillons cliniques fixés au formaldéhyde et inclus en paraffine 	<ul style="list-style-type: none"> - La méthodologie est limitée aux fusions du gène <i>FGFR2</i> avec des partenaires de fusion connu - Nécessite une connaissance préalable des deux partenaires de fusion; les nouveaux partenaires de fusion ne peuvent pas être détectés - Les sondes doivent être conçues spécifiquement pour chaque fusion - Sensible aux contaminations croisées liées au transfert de produits PCR
Fluorescence <i>in situ</i> hybridisation (FISH) ^{7,22-25}	
<ul style="list-style-type: none"> + Peu coûteux + Méthodologie bien établie et largement disponible dans les laboratoires + Ne nécessite pas de cellules vivantes + Peut être facilement réalisé sur des échantillons fixés au formol et inclus en paraffine + Les sondes break-apart peuvent détecter des partenaires de fusion inconnus + Délai d'exécution relativement rapide 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode de faible résolution - Principalement limité à la détection d'ADN - Les réarrangements complexes ne sont généralement pas facilement détectables - Les réarrangements intrachromosomiques, qui représentent environ 50 % des fusions <i>FGFR2</i> dans le CCA intra-hépatique, peuvent conduire à des faux-négatifs si le réarrangement est trop proche - Les sondes break-apart ne peuvent pas identifier le partenaire de fusion - Nécessite des pathologistes expérimentés
Next-generation sequencing (NGS) ^{7,22,23,26,27}	
<ul style="list-style-type: none"> + Plusieurs cibles analysées simultanément dans un seul échantillon + Haute sensibilité et spécificité + Détecte les fusions connues et nouvelles, quels que soient les points de cassures ou les partenaires de fusion (selon la méthode de préparation de la librairie) + Des kits commerciaux couvrant les gènes de fusion sont disponibles + Sur l'ARN : peut distinguer les fusions de gènes transcrits dans le cadre de lecture versus hors cadre de lecture et évite ainsi les difficultés de séquençage de grandes régions introniques 	<ul style="list-style-type: none"> - Délai d'exécution lent - Non rentable si analyse de petits échantillons - Nécessite des bioinformaticiens qualifiés - Sur l'ADN : la détection de nouvelles fusions peut être limitée, en particulier lorsque de grandes régions introniques sont impliquées - Sur l'ARN : la sensibilité dépend du niveau d'expression du nouveau gène de fusion; l'ARN est moins stable que l'ADN

La Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande l'utilisation systématique du NGS pour détecter les fusions *FGFR2* dans le CCA avancé²⁸

Algorithme proposé pour inclure la détection de fusion/réarrangement du gène *FGFR2* dans un bilan diagnostique



CCA: cholangiocarcinome; *FGFR2* récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2.

Une approche multidisciplinaire est importante pour optimiser les soins des patients diagnostiqués pour un CCA intra-hépatique²⁹

- Dans le cadre de cette approche multidisciplinaire, un profil moléculaire de la tumeur doit être envisagé dès le début du parcours de traitement de votre patient
- Considérations à prendre en compte pour le profilage moléculaire :³⁰
 - ✓ Déterminer les gènes cliniquement pertinents à tester
 - ✓ Connaître les exigences en terme de quantité et de qualité d'échantillon nécessaire pour réaliser un profilage moléculaire
 - ✓ Connaître les avantages et les limites des différentes méthodes disponibles
 - ✓ Connaître les délais
 - ✓ Connaître les implications cliniques suite à l'obtention des résultats du profilage moléculaire

Des programmes externes d'assurance qualité sont essentiels pour garantir des tests de biomarqueurs cliniques précis et fiables³¹

RÉFÉRENCES :

1. Babina IS, Turner NC. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:318–32. **2.** Turner N, Grose R. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:116–29. **3.** Pandith AA, et al. *Urol Oncol*. 2013;31:398–406. **4.** Gallo LH, et al. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:425–49. **5.** Jain A, et al. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–12. **6.** Fangda L, et al. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;52:56–67. **7.** DeLuca A, et al. *Int J Mol Sci*. 2020;21:6856. **8.** Latysheva S, Babu M. *Nucleic Acids Research*. 2016;10:4487–50. **9.** Lowery MA, et al. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4154–61. **10.** Shibata T, et al. *Cancer Sci*. 2018;109:1282–91. **11.** Ross JS, et al. *Oncologist*. 2014;19:235–42. **12.** Farshidfar F, et al. *Cell Rep*. 2017;18:2780–94. **13.** Graham RP, et al. *Hum Pathol*. 2014;45:1630–8. **14.** Moeini A, et al. *Clin Cancer Res*. 2015;22:291–300. **15.** Touat M, et al. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2684–94. **16.** Silverman IM, et al. *Cancer Discov*. 2021;11:326–39. **17.** Barr FG. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16:921–3. **18.** Abou-Alfa GK, et al. *Lancet Oncol*. 2020;21:671–84. **19.** Malka D, et al. *EMJ Oncol*. 2020;8:82–94. **20.** Peter M, et al. *Lab Invest*. 2001;91:905–12. **21.** Arai Y, et al. *Hepatology*. 2014;59:1427–34. **22.** Abel H, et al. *J Mol Diagn*. 2014;16:405–17. **23.** Beadling C. *J Mol Diagn*. 2016;18:165–75. **24.** Hu L, et al. *Biomark Res*. 2014;2:3. **25.** Maruki Y, et al. *J Gastroenterol*. 2020; doi: 10.1007/s00535-020-01735-2. **26.** Serrati S, et al. *Onco Targets Ther*. 2016;9:7355–65. **27.** Jennings LJ, et al. *J Mol Diagn*. 2017;19:341–65. **28.** Mosele F, et al. *Ann Oncol*. 2020;31:1491–505. **29.** Patel T. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:189–200. **30.** Damodaran S, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;e175–82. **31.** Dufraing K, et al. *Virchows Arch*. 2021;478:553–65.