

## 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.<sup>1,2</sup> La voie de signalisation FGFR joue un rôle central dans de multiples processus cellulaires, tels que la prolifération, la migration et la survie cellulaire<sup>1,2</sup>
- 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<sup>1,3,4</sup>
- Des amplifications, des mutations et des gènes de fusion ont été observés dans tous les sous-types de récepteurs FGFR (FGFR1-4).<sup>5</sup> Les réarrangements chromosomiques impliquant *FGFR2* – conduisant à la création d'une protéine de fusion oncogénique – ont été fréquemment identifiés dans les CCA intra-hépatique<sup>6</sup>
- 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 chimère<sup>8</sup>
- Les protéines de fusion potentiellement oncogéniques sont souvent issues de fusion génétique impliquant une gamme de gènes partenaires différents<sup>7</sup>

### FGFR et altérations génomiques

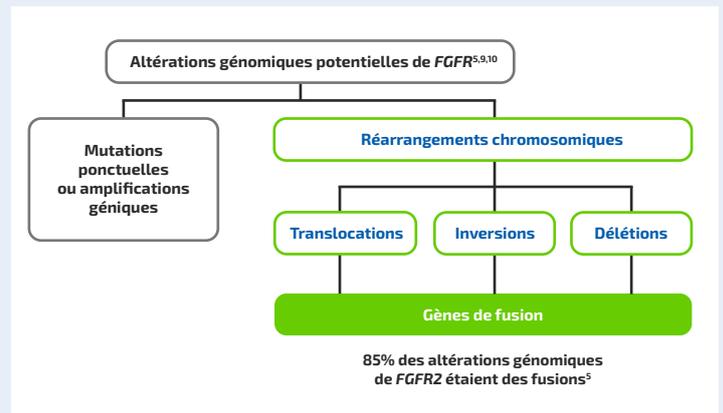


Figure adaptée de Jain A, et al. 2018,<sup>5</sup> Lowery MA, et al. 2018,<sup>9</sup> et Shibata T, et al. 2018.<sup>10</sup>

## Fusions *FGFR2*

- Les fusions ou réarrangements du gène *FGFR2* sont présentes dans 10 à 16% des cas de CCA intra-hépatiques<sup>5,11-13</sup>
- 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<sup>1,14,15</sup>
- Le profilage moléculaire des tumeurs est nécessaire pour identifier les fusions *FGFR2*.<sup>5,9</sup> La recherche de fusions *FGFR2* doit être réalisée par un test diagnostique approprié<sup>7</sup>
- Les fusions *FGFR2* impliquent un grand nombre de partenaires.<sup>9</sup> 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

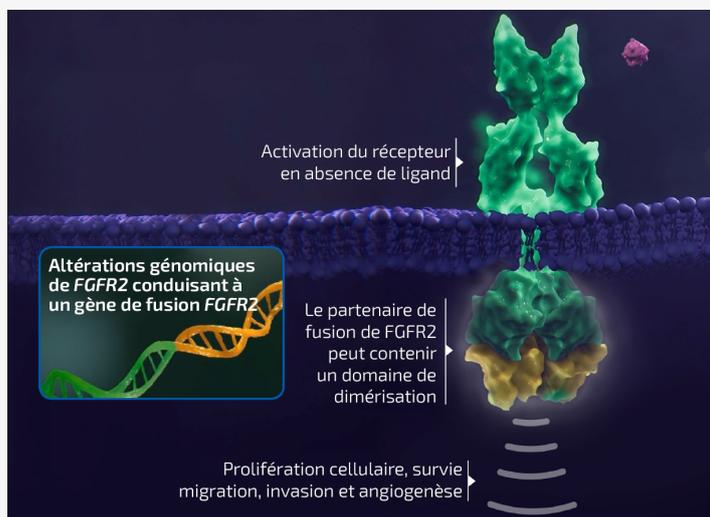


Figure adaptée de Babina IS, Turner NC. 2017,<sup>1</sup> Moeini A, et al. 2015,<sup>14</sup> et Touat M, et al. 2015.<sup>15</sup>

- Détecter spécifiquement les fusions *FGFR2* (différentes des mutations ponctuelles de *FGFR2*)<sup>16,17</sup>
- Pouvoir détecter une large gamme de partenaires de fusions *FGFR2*<sup>16,17</sup>
- 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 partenaires<sup>18</sup>

# Outils de détections des fusions *FGFR2*

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

Immunohistochimie  
(IHC)

Reverse transcriptase  
polymerase chain reaction  
(RT-PCR)

Fluorescence *in situ*  
hybridisation  
(FISH)

Next-generation  
sequencing  
(NGS)

Moins adaptée<sup>7,19-27</sup>

Plus adaptée<sup>7,19-27</sup>

## Les avantages et les inconvénients de chaque méthode

### + Avantages

### - Inconvénients

#### Immunohistochimie (IHC)<sup>7,17</sup>

- + 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

- Peu sensible pour détecter des fusions rares
- Anticorps ne pouvant pas distinguer la protéine sauvage *FGFR2* des protéines de fusions
- Aucune méthode d'IHC n'a été prouvée assez sensible et spécifiques pour permettre de détecter les fusions *FGFR*

#### Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)<sup>17,20,21</sup>

- + 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

- La méthodologie est limitée aux fusions du gène *FGFR2* 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 *in situ* hybridisation (FISH)<sup>7,22-25</sup>

- + 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

- 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 *FGFR2* 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

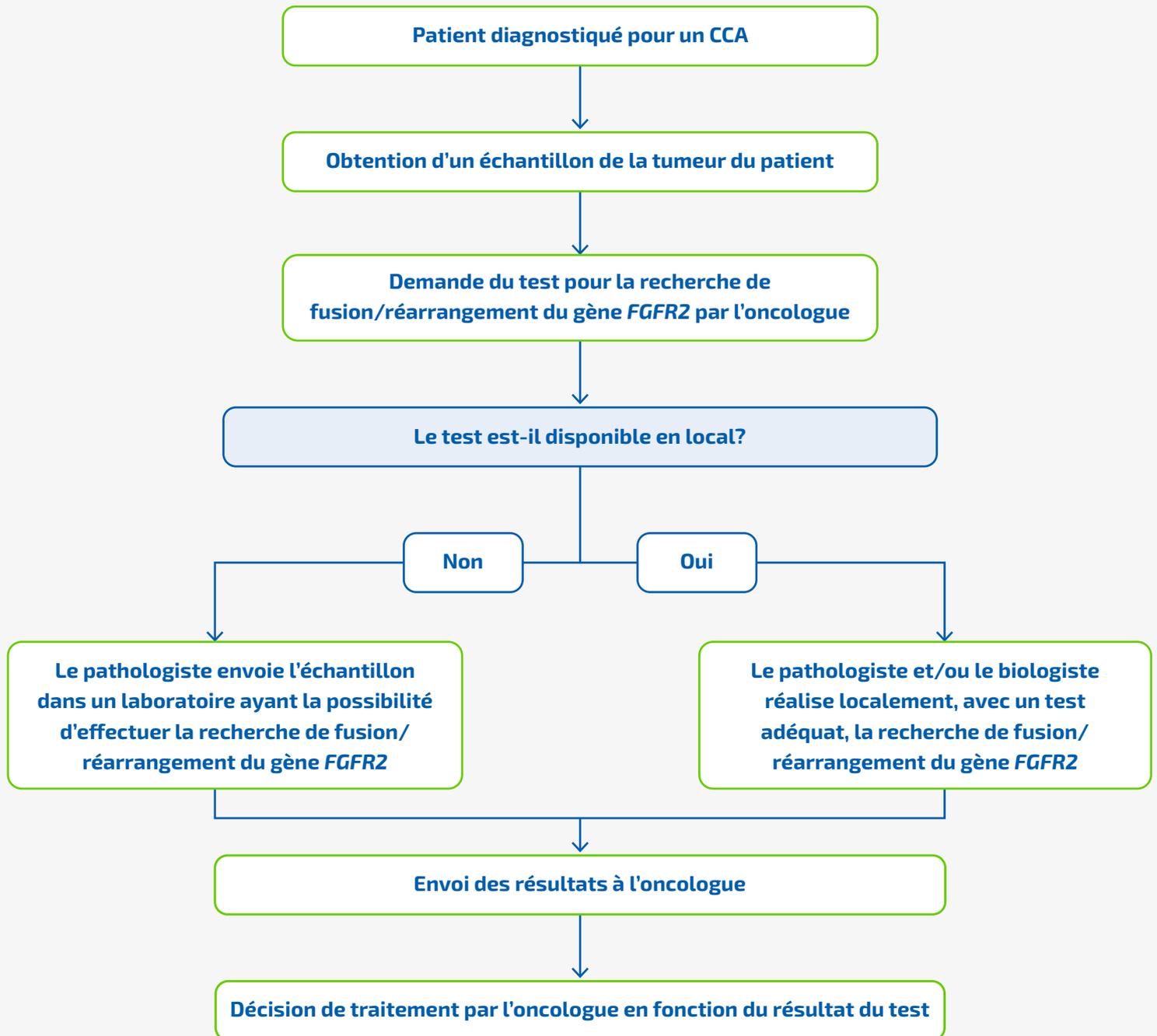
#### Next-generation sequencing (NGS)<sup>7,22,23,26,27</sup>

- + 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

- 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 avancé<sup>28</sup>

## 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-hépatique<sup>29</sup>

- 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 :<sup>30</sup>
  - ✓ 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 fiables<sup>31</sup>

### 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.