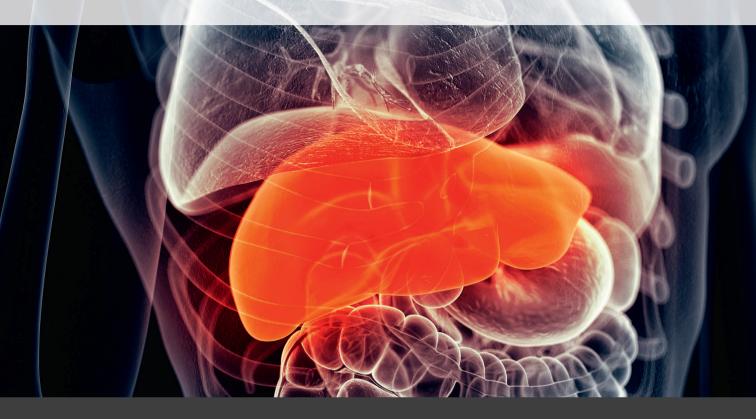
GRANDANGLE HÉPATOLOGIE



Le cholangiocarcinome intra-hépatique : un diagnostic moléculaire indispensable pour une prise en charge personnalisée et multidisciplinaire

L'essor de la biologie moléculaire a permis de mieux caractériser l'entité hétérogène des cancers des voies biliaires, identifiant notamment des anomalies génétiques spécifiques aux cholangiocarcinomes intra-hépatiques. De nouveaux biomarqueurs théranostiques ont ainsi été découverts, permettant enfin de proposer un ciblage thérapeutique pour cette entité de mauvais pronostic.

La possibilité de ciblage thérapeutique des fusions du gène *FGFR2* ou de la mutation du gène *IDH1*, et l'ouverture d'essais thérapeutiques donnant l'accès à d'autres ciblages spécifiques, justifient un effort de chaque centre pour parvenir à déterminer le statut moléculaire au plus tôt dans la prise en charge du patient, et avec les méthodes appropriées. Ainsi la collaboration interdisciplinaire, déjà de mise pour la prise en charge des tumeurs localisées, est aujourd'hui tout autant indispensable pour les maladies avancées et devra souvent s'associer à un travail en réseau, afin de permettre un parcours optimal pour chaque patient.

Marine JARY | Clermont-Ferrand, Jean-Louis MERLIN | Nancy

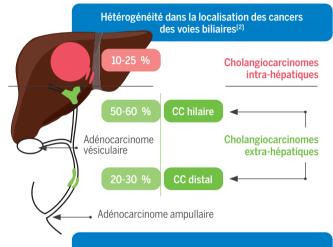




UNE ENTITÉ HÉTÉROGÈNE

Les cancers des voies biliaires sont une entité hétérogène

Le cholangiocarcinome (CCA) est une tumeur relativement rare qui ne représente que 3 % des cancers digestifs^[1]. Cette relative rareté est encore accrue par l'existence de nombreux sous-types définis par leur localisation dans l'arbre biliaire depuis la vésicule biliaire jusqu'aux canaux de Herring^[1,2]. À cette hétérogénéité topographique répond une diversité épidémiologique, clinique et, comme cela a récemment été mis en évidence, moléculaire^[1]. La compréhension de cette diversité est nécessaire à une prise en charge adaptée.



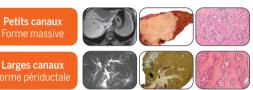
Hétérogénéité clinique et pronostique

- > Le CCA intra-hépatique se développe dans le parenchyme hépatique et n'est que tardivement symptomatique^[4].
- > Le CCA extra-hépatique se développe au sein de la paroi des gros canaux biliaires et devient symptomatique plus rapidement. Dans l'immense majorité des cas, il se révèle par un ictère^[4].
- > Sur le plan du pronostic, le CCA intra-hépatique est de meilleur pronostic que le CCA extra-hépatique^[5].

Hétérogénéité des facteurs de risque

- > Le CCA intra-hépatique survient dans plus de 30 % des cas sur hépatopathie chronique en Occident où son incidence est en forte augmentation^[6]. Principaux facteurs de risque: cirrhose, obésité, hépatite chronique B, consommation excessive d'alcool, parasitoses biliaires, kystes du cholédoque, lithiases intra-hépatiques^[6].
- > Le CCA extra-hépatique résulte généralement d'inflammations biliaires chroniques. Principaux facteurs de risque: cholangite sclérosante, lithiase intra-hépatique et parasitoses biliaires [4].

Hétérogénéité histologique^[3]



Images personnelles fournies par Valérie Paradis (Beaujon)

Hétérogénéité moléculaire

Les cancers biliaires, et les CCA intra-hépatiques en particulier, font partie des cancers dont la fréquence d'altérations moléculaires «actionnables» par des thérapies ciblées est la plus élevée^[1].

Cholangiocarcinome intra-hépatique^[7]

FGFR 1-3 fusions, mutations & amplification (11-45 %) TPS3 mutations (2.5-44.4 %) IDH1/2 mutations (4.9-36 %) ARID1A mutations (6.9-36 %) CDKN2A/B loss (5.6-25.9 %) KRAS mutations (8.6-24.2 %) MCL1 amplification (21 %) SMAD4 mutations (3.9-16.7 %) MLL3 mutations (14.8 %) BAP1 mutations (13.0 %) PTEN mutations (0.6-11%) ARAF mutations (11 %) RNF43 mutations (9.3 %) ROBO2 mutations (9.3 %) GNAS mutations (9.3 %) PIK3CA mutations (3.9 %) BRAF mutations (3.7-1%) ERBB3 amplification (7%) MET amplification (2.7 %) NRAS mutations (1.5-7 %) CDK6 mutations (7 %) ERBB3 mutations (7 %) PEG3 mutations (5.6 %) XIRP mutations (5.6 %) RB1 mutations (5.0 %) MET mutations (4.7 %) BRCA1/2 mutations (4 %) NF1 mutations (4 %) FGFR2 TSC1 mutations (4 %) RADIL mutations (3.7%) NDC80 mutations (3.7 %) PCDHA13 mutations (3.7 %)

LAMA2 mutations (3.7 %)

EGFR mutations (1.5-2 %)

CTNNB1 mutations (0.6 %)

Cholangiocarcinome extra-hépatique^[7]

KRAS mutations (8.3-42 %)
TP53 mutations (40 %)
SMAD4 mutations (21 %)
CDKN2A/B loss (17 %)
ERBB2/3 amplification (11-17 %)
ARID1A mutations (12 %)
IDH1/2 mutations (0-7.4 %)
PIK3CA mutations (7 %)
MET mutations (3.7 %)
BRAF mutations (3 %)
MET amplification (1 %)

Le CCA intra-hépatique suscite un intérêt croissant en raison de l'augmentation récente de son incidence^[6] et de sa biologie puisque près de 50 % des CCA intra-hépatiques présentent des altérations ciblables par la médecine de précision moléculaire, dont les fusions FGFR2 et les mutations IDHI®

IDH1

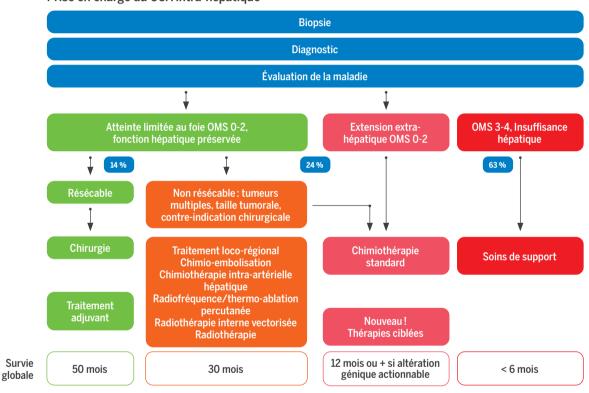
Gènes faisant l'objet d'altérations moléculaires dans le CCA intra-hépatique Adapté de Edeline, *et al.* 20211¹⁰ PRISE EN CHARGE SPÉCIFIQUE

La diversité des CCA justifie une prise en charge spécifique

Dans le CCA intra-hépatique, la chirurgie reste le seul traitement à visée curative, mais le diagnostic est souvent posé trop tardivement pour qu'elle soit envisageable.

En cas de CCA intra-hépatique localement avancé (non résécable), métastatique ou récidivant après chirurgie, le standard est une chimiothérapie palliative. Cependant le bénéfice en est limité, la survie globale médiane restant inférieure à un an^[6]. Il existe donc un besoin urgent de nouvelles options thérapeutiques plus efficaces pour ces patients non-résécables ou métastatiques^[6]. Parmi ces options, les thérapies ciblées sont les plus prometteuses aujourd'hui.

Prise en charge du CCA intra-hépatique^[6,10,11,12]



Traitement ciblé des CCA intra-hépatiques

La diversité moléculaire des CCA intra-hépatiques n'ayant été entrevue que récemment, les premiers essais thérapeutiques à avoir évalué des agents ciblés, anticorps monoclonaux ou inhibiteurs de kinase oraux, seuls ou en association à la chimiothérapie, ont été menés chez des patients « tout venant », sans sélection préalable sur la cible moléculaire d'intérêt^[1]. Tous ces essais ont échoué à démontrer un bénéfice de survie par rapport aux traitements standards^[1].

Il existe désormais plusieurs thérapies émergentes prometteuses, ciblant spécifiquement les mutations des gènes *IDH1* et *2, BRAF*, les fusions impliquant les gènes *FGFR2* et *NTRK*, et l'instabilité microsatellitaire (MSI). Cette stratégie de ciblage pourrait ouvrir la voie à une véritable médecine de précision moléculaire des CCA intra- hépatiques^[1,13,14]. Ces thérapies en cours de développement et utilisées seulement chez des patients sélectionnés sur la base d'un diagnostic moléculaire, ont montré des taux de réponse en hausse constante (allant de 20 à plus de 35 %), notamment pour les inhibiteurs de FGFR2^[9].



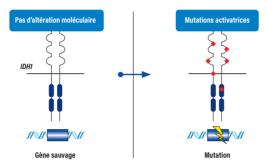
Comment intégrer la recherche des altérations moléculaires à la prise en charge des CCA intra-hépatiques dans la pratique courante?

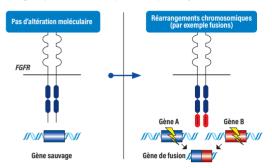
1. Quelles sont les altérations les plus fréquentes à rechercher, cibles thérapeutiques? [1]

Gène IDH 1Type d'altération: <u>mutations activatrices</u> présentes dans 10-20 % des CCA intra-hépatiques^[9]

Gène FGFR 2Type d'altération : <u>fusions</u> (intrachromosomiques majoritairement) présentes dans 10 à 20 % des CCA intra-hépatiques^[9]

Fusion en 3', le plus souvent après le domaine kinase (intron 17 ou exon 18)^[15] Les gènes partenaires de fusion (> 150 décrits) **ne sont pas tous connus**^[15].





2. Quels sont les patients concernés par ce screening, et à quel moment doit-il être réalisé?

Des recommandations sont attendues sous peu sur ce point (INCa, TNCD/AFEF). À ce jour, la conduite à tenir est la suivante:

- > Patients au stade localisé : à évaluer selon les situations.
- > Patients au stade métastatique ou non résécable : recherche systématique des altérations, dès le début de la prise en charge. [16]

3. Comment s'intègre la recherche d'anomalies moléculaires dans la stratégie diagnostique? [17]



4. Quelles sont les recommandations proposées pour la réalisation de la biopsie?

- > Avoir du tissu en quantité et de bonne qualité.
- > Privilégier les biopsies tissulaires (dont HER2 et MMR) plutôt que les cytoponctions à l'aiguille fine, pour obtenir plus de matériel tumoral.[18]
- > Possibilité de rechercher les anomalies moléculaires sur les prélèvements biopsiques fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) ou congelés (méthode recommandée par l'INCa).[19]

Note à l'intention du préleveur sur les blocs tumoraux[1]

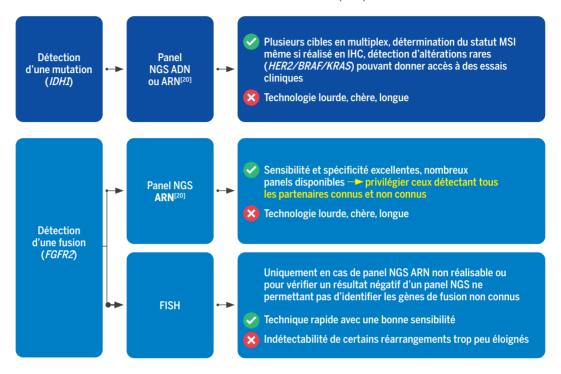
La performance analytique peut être meilleure avec la congélation qui préserve une meilleure qualité des ARN.

La qualité de préparation de l'échantillon conditionne l'interprétation de l'analyse et donc le résultat de l'analyse moléculaire.

IDH: isocitrate déshydrogénase. FGFR: fibroblast growth factor receptor. INCa: Institut National du Cancer. TNCD: Thésaurus National de Cancérologie Digestive. AFEF: Association Française pour l'Étude du Foie.

5. Une fois la biopsie réalisée, quelle technique le clinicien doit-il demander pour identifier les altérations moléculaires?

> L'ESMO recommande l'utilisation systématique du NGS pour détecter les altérations moléculaires de niveau I selon la classification de l'ESCAT dans le CCA intra-hépatique^[14].



6. Quel est le délai de rendu des résultats?

> Délai moyen pour un test moléculaire: 2-3 semaines[17].

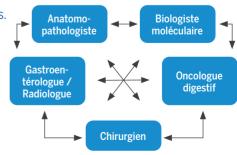
7. Où les recherches d'altération peuvent-elles être réalisées ?[21]

- > Si cette technique est déjà disponible sur place → s'adresser au centre
- > Cependant, toutes les plates-formes n'étant pas (encore) orientées sur les innovations en matière de diagnostic moléculaire, beaucoup de centres ne peuvent proposer ce type de recherche.

 Se rapprocher des plates-formes de génétique moléculaire des cancers INCa.[22]
- → Privilégier la promotion d'un réseau loco-régional, et les plates-formes accréditées par le COFRAC (norme ISO 15 189).

8. Comment améliorer le travail en équipe pour faciliter la mise en place des recherches moléculaires?

- > Multidisciplinarité: point essentiel à développer par tous.
- > Mise en place de RCP moléculaires ou travail en réseau avec les centres en disposant déjà. [23]
- > Création au sein de certains établissements de santé (CHU, CLCC) de départements de biopathologie regroupant anatomopathologistes et biologistes.
- > Favoriser la formation continue de tous les acteurs concernés.



Rechercher les altérations majeures ciblables (IDH1, FGFR2) le plus tôt possible, dès le stade du diagnostic non résécable.

Adapter le mode de prélèvement en prévision de l'analyse souhaitée.

POINTS À RETENIR

Une fois l'échantillon recueilli, indiquer clairement les analyses à effectuer généralement:

- Fusion: panel NGS ARN
- Mutation: panel NGS ADN ou ARN

Développer la multidisciplinarité, le travail en réseau, le maillage entre professionnels.

- [1] Malka D. Le traitement personnalisé des cholangiocarcinomes à l'heure de la biologie moléculaire. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2020;27:
- [2] Guettier C. Le cholangiocarcinome, l'autre tumeur primitive du foie: le point de vue du pathologiste. La Lettre du Cancérologue. Février 2016; 25(2):48-53.
- [3] Kendall T, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. Liver Int. 2019 May;39 Suppl 1:7-18.
- [4] www.centre-hepato-bilaire.fr, consulté le 12/04/2022
- [5] Lamarca, et al. Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Post Hoc. Analysis of the ABC-01, -02, and -03 Clinical Trials. JNCI J Natl Cancer Inst. 2020;112(2):djz071
- [6] Blanc JF. Prise en charge du cholangiocarcinome intra-hépatique. Post'U 2017, disponible sur https://www.fmcgastro.org
- [7] Valle JW, et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. Cancer Discov. 2017 Sep;7(9):943-962.
- [8] Lowery MA, et al. Comprehensive Molecular Profiling of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinomas: Potential Targets for Intervention. Clin Cancer Res. 2018 Sep 1;24(17):4154-4161.
- [9] Lamarca A, et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. J Hepatol. 2020 Jul;73(1):170-185.
- [10] Neuzillet C, et al. 60P Epidemiology and patterns of care of intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) in France: Real life data from the French National Hospital-Discharge Summaries database system (PMSI). Ann Oncol. 2020 Sep;31(4):S264.
- [11] Edeline J, et al. Locoregional therapies in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and pooled analysis. Cancer Treat Rev. 2021 Sep;99:102258.

- [12] El-Diwany R, et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2019 Oct;28(4):587-599.
- [13] Rosmorduc O, et al. Médecine de précision dans le cholangiocarcinome: nous y sommes! La lettre du Cancérologue. 2021 Mai; N°5.
- [14] Mosele F, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491-1505.
- [15] Saborowski A, et al. FGFR inhibitors in cholangiocarcinoma: what's now and what's next? Ther Adv Med Oncol. 2020 Sep 16;12:1758835920953293.
- [16] www.oncobfc.com. Recommandations de bonne pratique: cholangiocarcinome intra-hépatique, consulté le 12/04/2022
- [17] www.e-cancer.fr, consulté le 26/04/2022.
- [18] Wee A. Fine needle aspiration biopsy of malignant mass lesions in the liver: a revisit of diagnostic profiles and challenges. J Gastrointest Oncol. 2013 Mar;4(1):5-7.
- [19] Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie actualisation 2011 des indications et recommandations aux tumorothèques, collection Référentiels et Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2011.
- [20] Neuzillet C. Intérêt de la caractérisation moléculaire des cancers digestifs. Post'U2021:153-166, disponible sur www.fmcgastro.org.
- [21] Ducreux M, et al. Accès aux tests génétiques en oncologie. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2022;206(3):433-439.
- [22] https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers.
- [23] Rebah K, et al. Apport du séquençage NGS sur une cohorte de patients atteints d'adénocarcinome pancréatique ou biliaire: bilan de 2 ans de résultats d'une RCP moléculaire. Poster P0.79. JFHOD 2022.

Auteurs: Marine Jary (Clermont-Ferrand), Jean-Louis Merlin (Nancy). Rédaction: Élodie Dupotet. Liens d'intérêts: Marine Jary: Pierre-Fabre, Incyte, Merck, Servier, BMS, Novartis, Ipsen; Jean-Louis Merlin: Amgen, Astra Zeneca, Biocartis, BMS, GSK, Lilly, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Seagen, Servier. Directrice de Clientèle: Noëlle Croisat, Éditions John Libbey Eurotext, 0763590368, noelle.croisat@jle. com. Chef de projet: Valérie Toulgoat, valerie.toulgoat@jle.com. Conception graphique: Stéphane Bouchard. Crédits photo: @AdobeStock. com. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical. Dépôt légal: © John Libbey 2022. La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et de l'auteur. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par le Laboratoire Incyte.

